



IGNORANTIA NOCET

Skyrizi[®] (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 13.09.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 13.09.2019 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4331.40.2019.AKP.4

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy ⊗ Kontrola jakości ⊗ Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa ⊗ Opis ograniczeń i dyskusji ⊗ Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań ⊗ Opracowywanie wyników i wniosków ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Kontrola obliczeń

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Pruszkę i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	14
2. Metodyka.....	14
3. Przegląd systematyczny	16
3.1. Źródła danych	16
3.2. Selekcja odnalezionych badań	17
3.3. Ocena jakości badań.....	17
3.4. Strategia wyszukiwania	18
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	19
3.6. Badania włączone	22
3.6.1. Opracowania wtórne	25
3.6.2. Badania pierwotne	25
3.6.3. Dodatkowe publikacje	41
3.7. Ocena homogeniczności	41
3.8. Ekstrakcja danych	42
3.9. Ocena jakości informacji	43
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	45
3.11. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie.....	49
3.11.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	50

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych.....	130
7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	130
7.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	131
7.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	134
7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy.....	136
7.7.1. UltiMMa-1.....	136
7.7.2. UltiMMa-2.....	139
7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	143
7.9. Skale oceny jakości badań.....	145
7.10. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	153
7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	154
8. Spis tabel	156
9. Spis rysunków	159
10. Bibliografia.....	164

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAD	ang. <i>The American Academy of Dermatology</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
anty-TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EADV	ang. <i>The European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
EU CTR	ang. <i>EU Clinical Trials Register</i> - rejestr badań klinicznych UE
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
f-PGA	ang. <i>finger nail Physician's Global Assessment</i> – globalna ocena paznokci przez lekarza
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
hf-PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet</i> – globalna ocena rąk i / lub stóp przez lekarza
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IKS	iksekizumab

Skrót	Rozwinięcie
IL	interleukina
INF	infliksymab
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LILACS	ang. <i>Latin American and Caribbean Health Science Information database</i> - Baza danych Informacji o Nauce o Zdrowiu Ameryki Łacińskiej i Karaibów
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja danych polegająca na tym, iż u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w określonym punkcie czasowym w każdym kolejnym pomiarze zakładano brak odpowiedzi
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
<i>Peto OR</i>	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
<i>PGA</i>	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – globalna ocena lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPS	ang. <i>per protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Skrót	Rozwinięcie
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psolarenu (fotochemioterapia)
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RCTC	ang. <i>Rheumatology Common Toxicity Criteria</i> - powszechne reumatologiczne kryteria toksyczności
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIS	ang. <i>risankizumab</i> – ryzankizumab
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEC	ang. <i>secukinumab</i> – sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SID	ang. <i>The Society for Investigative Dermatology</i> – Towarzystwo Dermatologii Badawczej
sPGA	ang. <i>static Physician's Global Assessment</i> – statyczna globalna ocena lekarza
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TIL	ang. <i>tildrakizumab</i> – tyltrakizumab
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US	ang. <i>United States</i> – Stany Zjednoczone
UST	ustekinumab
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	Ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – Centrum Monitorowania w Uppsali Światowej Organizacji Zdrowia

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o ciężkim nasileniu wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYNIKI

Do głównej części analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny (publikacja *Lee 2018*) oraz 2 badania randomizowane *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* (publikacja *Gordon 2018*), na podstawie których dokonano porównania ryzankizumabu względem ustekinumabu. Nie zidentyfikowano badań dotyczących bezpośredniego porównania RIS względem pozostałych komparatorów.

Na prośbę AOTMiT wyrażoną w piśmie dotyczącym wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań dokonano uzupełnienia analizy o wyniki metaanalizy sieciowej, na podstawie której przeprowadzono porównanie RIS względem leków biologicznych wskazanych jako komparatory.

W celu przeprowadzenia dodatkowej analizy bezpieczeństwa w analizie uwzględniono ChPL Skyrizi®, dokument opublikowany przez FDA oraz dane pochodzące z WHO UMC.

Skuteczność kliniczna

Oceny skuteczności RIS względem UST dokonano na podstawie wyników uzyskanych dla takich punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie w skali PASI, aktywność choroby oceniana w skali sPGA oraz jakość życia w skali DLQI. Przedstawiano wyniki dla okresu obserwacji od 12 do 52 tygodni.

Wykazano, iż ryzankizumab jest znacznie skuteczniejszy od ustekinumabu.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji chorzy poddani terapii RIS znamienne statystycznie częściej od tych, którzy zostali poddani terapii UST uzyskiwali odpowiedź PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Na podstawie szczegółowej analizy odsetków chorych z PASI 90 można dodatkowo wnioskować, iż u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 90 w 16 tygodniu, odpowiedź ta utrzymuje się w czasie do 52 tygodni.

Wykazano również znamienne statystycznie wyższą skuteczność RIS względem UST w odniesieniu do odsetka chorych, u których stwierdzono całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych (sPGA=0), jak również w odniesieniu do odsetka chorych, u których odnotowano obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych (sPGA=0/1) we wszystkich poddanych analizie okresach obserwacji.

Wysoka skuteczność ryzankizumabu ma odzwierciedlenie również w wynikach oceny jakości życia na podstawie skali DLQI i PSS w czasie 16 i 52 tygodni. W obydwu skalach i okresach obserwacji wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie RIS w porównaniu z UST, u których odnotowano poprawę jakości życia definiowaną jako uzyskanie wyniku 0/1 w skali DLQI lub 0 w skali PSS.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa RIS względem UST została przeprowadzona w zakresie częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

Uzyskane wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy RIS i UST w odniesieniu do częstości występowania zgonów a odnotowane pojedyncze przypadki zgonów nie były związane z RIS.

Nie odnotowano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS i UST w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie metaanalizy badań (na podstawie badania *UltiMa-1* wykazano natomiast istotną statystycznie niższą częstość występowania tych zaburzeń w grupie RIS) oraz w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych. Należy

również podkreślić, że poszczególne zdarzenia z tej grupy odnotowywano z częstością nie wyższą niż u 1% chorych.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazała, iż w odniesieniu do większości poddanych analizie zaburzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Istotnie statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie od 16. do 52. tygodnia stwierdzono w grupie chorych poddanych terapii RIS w porównaniu z tymi, u których zastosowano ustekinumab (badanie *UltiMMA-2*). Wykazano również brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy tymi grupami w zakresie częstości występowania tych zdarzeń w czasie 16 tygodni (przy czym odsetki chorych, u których stwierdzono wystąpienie zdarzeń niepożądanych były niższe w grupie chorych poddanych terapii RIS).

W wyniku metaanalizy badań istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych poddanych terapii RIS odnotowano również zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie od 16. do 52. tygodnia. Z kolei granicznie znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu odnotowano u chorych poddanych terapii ustekinumabem w czasie 16-52 tygodni.

Wyniki NMA

[Redacted content]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Skyrizi®, dokumentu FDA oraz danych pochodzących z bazy WHO UMC Wykazano, że leczenie RIS nie jest związane z wystąpieniem u chorych nowych, nieprzewidywalnych działań niepożądanych (w porównaniu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w praktyce klinicznej). Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia. U chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania analizowanego leku. Ryzankizumab jest lekiem biologicznym i charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, a w niektórych obszarach jego stosowanie może wiązać się niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

W trakcie terapii ryzankizumabem najczęściej stwierdza się występowanie takich zaburzeń jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia grzybicze, ból głowy, świąd, zmęczenie, reakcja w miejscu podania leku oraz zapalenie żołądka i jelit.

W analizowanych dokumentach zwrócono uwagę na zachowanie środków ostrożności dotyczących szczególnie zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii ryzankizumabem oraz monitorowanie chorych w tym zakresie. Zalecono również, aby przed rozpoczęciem terapii RIS rozważyć aktualizację szczepień ochronnych, przy czym istotne jest, aby nie stosować szczepionek żywych.

WNIOSKI

Analiza kliniczna wykazała, że ryzankizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W wyniku bezpośredniego porównania wykazano, że RIS jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności niż ustekinumab. O wysokiej skuteczności można wnioskować na podstawie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie uzyskanej w skali PASI (PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75), jak również na podstawie danych świadczących o redukcji łuszczycowych zmian skórnych na podstawie skali sPGA (wynik PGA 0 oraz PGA 0/1) oraz poprawie jakości życia w skali DLQI oraz w skali PSS.

Analiza profilu bezpieczeństwa ryzankizumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych zasadniczo jest porównywalna względem ustekinumabu a w niektórych obszarach częstość występowania zdarzeń niepożądanych może być niższa w grupie chorych poddanych terapii RIS.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dostępną w terapii dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Co więcej, wprowadzenie ryzankizumabu do praktyki klinicznej w Polsce będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę osób chorych na łuszczycę plackowatą, związaną z brakiem dostępu do terapii innowacyjnej oraz jednocześnie oferującej wysoki wskaźnik skuteczności i bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.

W przypadku łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim należy pamiętać, że ze względu na przewlekły charakter choroby oraz specyfikę jej objawów usytuowanych na skórze niezbędne jest umożliwienie chorym leczenia, które u wysokiego odsetka chorych prowadzi do całkowitej eliminacji tych zmian przełoży się bezpośrednio na poprawę jakości życia zarówno samych chorych, jak również ich rodzin.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem 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* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku **ryzankizumab (RIS)** stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim u dorosłych jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;

- ⊕ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊕ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊕ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊕ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊕ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊕ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊕ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊕ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊕ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊕ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊕ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊕ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

- ⊕ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
- ⊕ wskazania źródeł finansowania badania;
- ⊕ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
- ⊕ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) oraz WHO (Światowa Organizacja Zdrowia).

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊕ Medline (przez Pubmed),
- ⊕ Embase (przez Ovid),
- ⊕ The Cochrane Library.

Dodatkowo, w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa RIS przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB i WHO.

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]

W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997]. Dodatkowo jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2 (narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz) [Shea 2017].

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2011].

W załączniku 7.9 przedstawiono wzory wyżej wymienionych skal.

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycy) oraz interwencji badanej (ryzankizumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ot – tytuł oryginalny, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Na stronach CRD, EMA, FDA, ADRReports oraz URPLW MiPB i WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując jedynie nazwę substancji czynnej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.4.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

- ⊕ pierwsza (podetap I) dotycząca przeszukania baz głównych w celu identyfikacji badań pierwotnych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatora) oraz opracowań wtórnych;
- ⊕ druga (podetap II) dotycząca przeszukania baz dodatkowych.

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ dorośli; ⊕ łuszczycy o nasileniu ciężkim; ⊕ chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) <ul style="list-style-type: none"> ⊕ lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, ⊕ lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycy plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycy inna niż plackowata

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>⊕ lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego</p> <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnej populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	
Interwencja	<p>Ryzankizumab w dawce 150 mg (dwa wstrzyknięcia po 75 mg) podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (zgodnie z ChPL Skyrizi®)</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory ²	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Infliksymab: 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni. 2) Adalimumab: dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień. 3) Etanercept: 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. 4) Sekukinumab: Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. 5) Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. 6) Iksekizumab: zalecana dawka to 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. 	Niezgodny z założonymi

² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania z dowolnym komparatorem umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego będą włączane do analizy wyłącznie jeśli nie zostanie odnalezione badanie bezpośrednio porównujące RIS z co najmniej 1 spośród wyżej wymienionych komparatorów.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ jakość życia; ⊗ odpowiedź na leczenie; ⊗ aktywność choroby; ⊗ zdarzenia niepożądane. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ³)	
	Publikacje pełnotekstowe	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 158 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊕ stronę internetową CRD, na której nie odnaleziono publikacji;
- ⊕ stronę internetową FDA, na której odnaleziono 3 publikacje;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono 59 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której nie odnaleziono rekordów;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC⁴, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji:

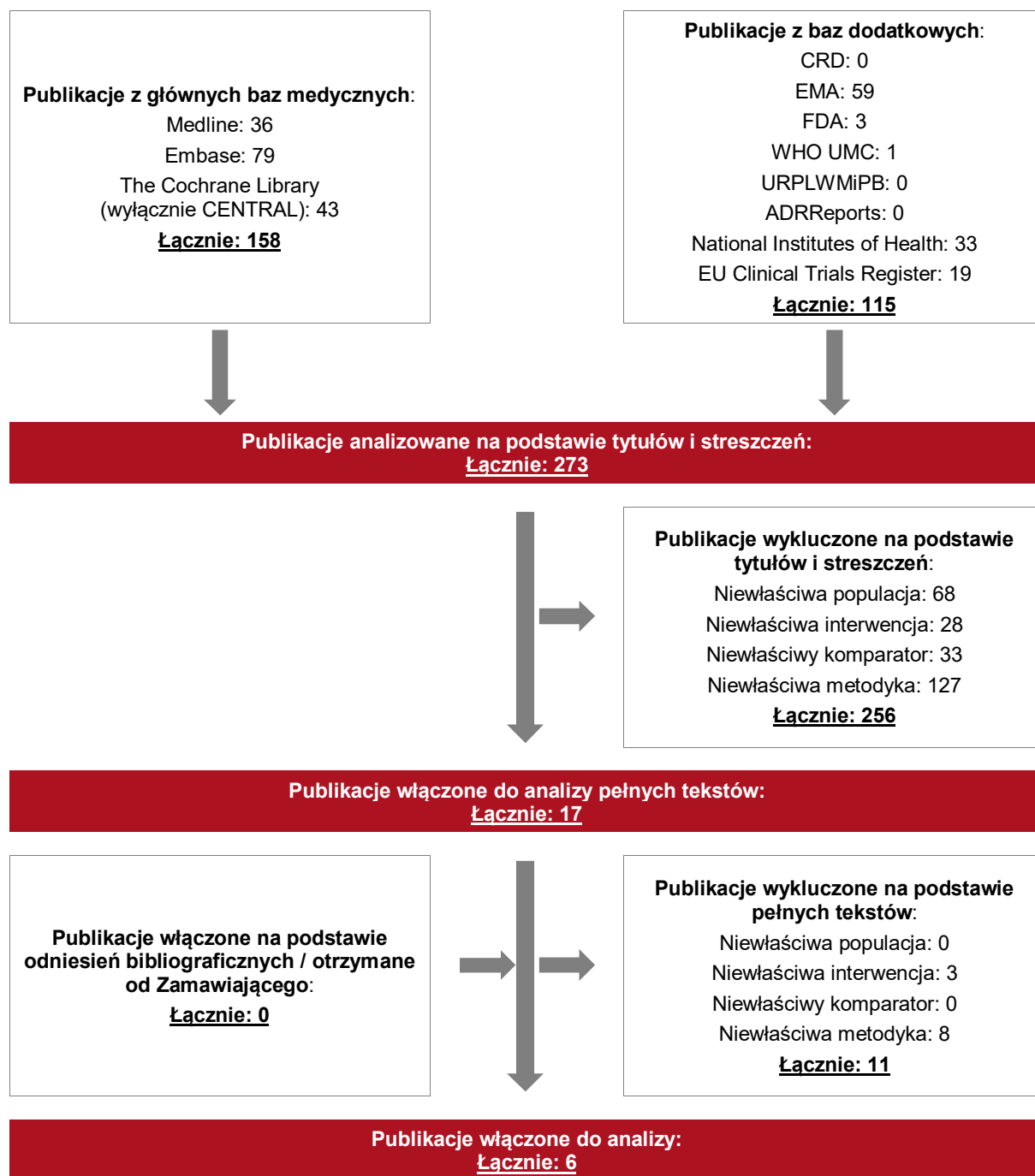
- ⊕ 1 przegląd systematyczny – publikacja *Lee 2018*;
- ⊕ 2 badania pierwotne dotyczące porównania RIS względem UST - badanie *UltIMMa-1* oraz badanie *UltIMMa-2* (publikacja *Gordon 2018*);
- ⊕ 3 źródła dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa RIS – ChPL Skyrizi®, publikację FDA 2019 oraz dane WHO UMC 2019.

⁴ centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.8.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd systematyczny *Lee 2018* spełniający kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w załączniku.

3.6.2. Badania pierwotne

3.6.2.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania randomizowane, podwójnie zaślepione: badanie *UltIMMa-1* oraz badanie *UltIMMa-2* (publikacja *Gordon 2018*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu 150 mg względem ustekinumabu 45 lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała) oraz placebo⁵.

W badaniach uczestniczyli dorośli chorzy ze stabilną (trwającą co najmniej 6 miesięcy) łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (z lub bez towarzyszącego łuszczycowego zapalenia stawów), obejmującą co najmniej 10% powierzchni ciała, ze wskaźnikiem PASI \geq 12 i wskaźnikiem sPGA \geq 3. Chorzy kwalifikowali się do terapii systemowej lub fototerapii oraz do terapii ustekinumabem. Wcześniejsze leczenie biologiczne nie stanowiło kryterium wykluczenia. W badaniach *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* dotyczą chorych, uczestniczyło ok. 30-40% chorych poddanych uprzednio terapii biologicznej, co wskazuje, iż dotyczą one zarówno chorych nieleczonych, jak i leczonych tym rodzajem terapii.

W badaniach *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* podano, że 30-40% chorych (w zależności od badania i grupy) było uprzednio leczonych terapią biologiczną. Średnie wartości PASI i DLQI wynosiły odpowiednio 20,4 i 13,0 w badaniu *UltIMMa-1* oraz 19,1 i 12,7 w badaniu *UltIMMa-2*, co oznacza, że chorzy charakteryzowali się stosunkowo ciężkim nasileniem choroby.

Należy zatem podkreślić, że populacja w badaniach włączonych do analizy była zbliżona do populacji objętej obowiązującym w Polsce Programem lekowym, jednak kryteria włączenia

⁵ nie przedstawiano danych dla porównania RIS względem PLC, ponieważ PLC nie zostało zdefiniowane jako komparator dla analizowanej interwencji

chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej. Badania dla leków biologicznych są bowiem projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy Programu lekowego sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom programów lekowych.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczą charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych, natomiast szczegółowa charakterystyka każdego z badań została zamieszczona w Załączniku (rozdział 7.7).

Tabela 2.
Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>UtiMMa-1</i> (publikacja Gordon 2018)	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tyg.: ⊗ etap I (od 0. do 16. tyg.); ⊗ etap II (od 16. do 52. tyg.).	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej, będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia UST	⊗ RIS: N=304 ⊗ UST: N=100 ⊗ PLC: N=102	RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy RIS w etapie II badania.	⊗ UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). ⊗ PLC .c. podawane w 0. i 4. tyg. (etap I badania; w etapie II chorzy z grupy PLC zostali włączeni do grupy RIS i otrzymywali lek zgodnie ze schematem w niej stosowanym)

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>UtiMMA-2 (publikacja Gordon 2018)</i>	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tyg.: ⊗ etap I (od 0. do 16. tyg.); ⊗ etap II (od 16. do 52. tyg.).	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej, będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia UST	⊗ RIS: N=294 ⊗ UST: N=99 ⊗ PLC: N=98	RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy RIS w etapie II badania.	⊗ UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). ⊗ PLC s.c. podawane w 0. i 4. tyg. (etap I badania; w etapie II chorzy z grupy PLC zostali włączeni do grupy RIS i otrzymywali lek zgodnie ze schematem w niej stosowanym).

3.6.2.1. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on przedstawiany poniżej w tabelach, ani uwzględniany w analizie.

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- ⊕ **odpowiedź na leczenie:**
 - ⊕ odpowiedź PASI (PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75);
 - ⊕ utrzymanie odpowiedzi PASI 90 w czasie;
 - ⊕ zmiana wyniku w skali PASI.
- ⊕ **aktywność choroby:**
 - ⊕ całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w skali sPGA⁶;
- ⊕ **jakość życia:**
 - ⊕ wynik w skali DLQI;
 - ⊕ wynik w skali PSS.
- ⊕ **bezpieczeństwo:**
 - ⊕ zgony;
 - ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
 - ⊕ zdarzenia niepożądane.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak

⁶ PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) – globalna ocena lekarza

na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych w poszczególnych badaniach (Tabela 3) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 4).

Tabela 3.
Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy

Punkt końcowy			UltIMMa-1	UltIMMa-2
Odpowiedź na leczenie oceniana w skali PASI	PASI 75		Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.
	PASI 90*		Oceniano w czasie 12., 16*, 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 12., 16*, 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.
	PASI 100		Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.
	Zmiana odpowiedzi w skali PASI		Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.
Jakość życia	DLQI	Wynik 0/1 w skali DLQI	Oceniano w 16. oraz 52. tyg.	Oceniano w 16. oraz 52. tyg.
	PSS	Wynik 0 w skali PSS	Oceniano w 16. oraz 52. tyg.	Oceniano w 16. oraz 52. tyg.
		Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSS	Oceniano w 16. tyg.	Oceniano w 16. tyg.
Aktywność choroby	Zmiana nasilenia choroby w skali sPGA	Wynik 0 w skali sPGA	Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 12., 16., 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.
		Wynik 0/1 w skali sPGA*	Oceniano w czasie 12., 16*, 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.	Oceniano w czasie 12., 16*, 22., 28., 34., 40., 46. oraz 52 tyg.
Profil bezpieczeństwa			Oceniano w okresach do 16 tyg. oraz 16-52 tyg.	Oceniano w okresach do 16 tyg. oraz 16-52 tyg.
Zgony			Oceniano w okresach do 16 tyg. oraz 16-52 tyg.	Oceniano w okresach do 16 tyg. oraz 16-52 tyg.

*pierwszorzędowe punkty końcowe

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *UltIMMa-1* oraz *UltIMMa-2*

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź PASI				
Skala PASI	<i>UltIMMa-1</i> (Gordon 2018)	<p>Wskaźnik PASI – uwzględnia średnie nasilenie zaczerwienienia, nacieczenia i złuszczenia zmian (oceniane w zakresie od 0 do 4) zgodnie z przypisaną im wagą (nadawaną według obszaru ciała na jakim występują).</p> <p>Kolejność postępowania, w celu dokonania oceny wskaźnika PASI:</p>	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PASI opisuje nasilenie objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<i>UltIMMa-2</i> (Gordon 2018)	<p>a) Podział ciała na 4 obszary: głowę, ręce, tułów do pachwiny oraz nogi do szczytu pośladków;</p> <p>b) Dokonanie oceny średniego wyniku dla zaczerwienienia, nacieczenia i złuszczenia zmian dla każdego z 4. obszarów (0=brak, 1=niewielkie, 2=lekkie, 3=umiarkowane, 4=ciężkie nasilenie objawów);</p> <p>c) Zsumowanie otrzymanych wyników;</p> <p>d) Dokonanie procentowego przeliczenia dla skóry pokrytej zmianami łuszczycowymi dla każdego obszaru i przełożenie wyniku na skalę od 0 do 6 (0=0%, 1=10%, 2=10–30%, 3=30–50%, 4=50–70%, 5=70–90%, 6=90–100%);</p> <p>e) Pomnożenie zsumowanych wyników z podpunktu c) przez wyniki z podpunktu d) (dla odpowiadających sobie obszarów) i pomnożenie przez odpowiednią wagę (0,1, 0,2, 0,3 lub 0,4) w zależności od obszaru którego dotyczy dany wynik (kolejno: głowę, ręce, tułów do pachwiny oraz nogi do szczytu pośladków);</p> <p>f) Dodanie otrzymanych wyników w celu otrzymania całkowitego wyniku w skali PASI [Feldman 2005].</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PASI 75	UItIMMa-1 (Gordon 2018)	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 75 w 12. tyg. obu badań w porównaniu z UST, było 12 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w badaniu.	Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W przypadku chorych z ciężką postacią łuszczycy, lekarze zazwyczaj uznają odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 75 za klinicznie istotną poprawę świadczącą o sukcesie terapii, jednak prawdą jest, że chorzy ze znacznie mniejszą poprawą wyniku PASI również mogą odczuwać klinicznie istotną poprawę stanu [Feldman 2005].
	UItIMMa-2 (Gordon 2018)	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie PASI 75, oceniane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w obu badaniach. Odpowiedź na leczenie PASI 75 zdefiniowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.		
PASI 90	UItIMMa-1 (Gordon 2018)	Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w obu badaniach była odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 w 16. tygodniu badania, zdefiniowana jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej. Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 90 w 52. tyg. badania w porównaniu z UST, było 9 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w badaniach.	Im większa częstość występowania PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI opisuje nasilenie objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	UItIMMa-2 (Gordon 2018)	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 90, oznaczane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w badaniach. Utrzymanie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 90, oceniane na każdej kolejnej wizycie w placówce w II etapie badania, wśród chorych odpowiadających na leczenie w 16. tyg. badania, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w badaniach.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PASI 100	UltIMMa-1 (Gordon 2018)	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, było 2 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach. Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, było 7 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach.	Im większa częstość występowania PASI 100 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wynik PASI opisuje nasilenie objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	UltIMMa-2 (Gordon 2018)	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie PASI 100 w 52. tyg. badania w porównaniu z UST, było 10 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach. Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100, oceniane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w badaniu. Odpowiedź na leczenie PASI 100 zdefiniowano jako całkowite wyleczenie zmian łuszczycowych.		
Jakość życia				
DLQI	UltIMMa-1 (Gordon 2018)	Ocena jakości życia w skali DLQI równa 0 lub 1 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, była 3 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w badaniach. Ocena jakości życia w skali DLQI równa 0 lub 1 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, była 14 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w badaniach. Skala DLQI jest najpowszechniejszym sposobem oceniania jakości życia związanej z chorobą skóry. Składa się ona z 10 pytań, które obejmują 6 stref życia, w których przejawiają się	Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.	Badanie określające MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i>) zostało przeprowadzone na populacji 192 chorych na różne zapalne schorzenia skóry. Badanie wykazało wartość MCID równą 3,3, jednak dla zapalnych chorób skóry zalecane jest przyjęcie

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	UltIMMa-2 (Gordon 2018)	objawy łuszczycy (objawy i uczucia, codzienna aktywność, czas wolny, praca i szkoła, stosunki osobiste, uciążliwość leczenia łuszczycy). Na każde z pytań można odpowiedzieć, podając ocenę w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ), co daje całkowity wynik w zakresie od 0 do 30, gdzie mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia chorego [Feldman 2005].		wartości MCID w na poziomie 4 [Basra 2015]. Istnieje korelacja między pomiarami jakości życia i zmianami w bardziej obiektywnych narzędziach oceny stanu chorego, takich jak PASI i PGA, jednak korelacja jest znacznie mniejsza niż 1:1 [Feldman 2005]. Wynik oceny jakości życia jest istotny klinicznie.
PSS	UltIMMa-1 (Gordon 2018)	Ocena jakości życia w skali PSS równa 0 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, była 4 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w badaniach. Zmiana jakości życia w skali PSS w 16. tyg. badania względem wartości początkowej w porównaniu z PLC, była 15 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w badaniach. Oceniano także zmianę jakości życia w skali PSS w porównaniu do wartości początkowej w 12., 16. lub 52. tyg. badania. Zmiany te były drugorzędowymi punktami końcowymi . Skala PSS (ang. <i>Psoriasis Symptom Scale</i>) składa się z 4 pytań, które pozwalają ocenić wpływ jaki niosą ze sobą poszczególne objawy łuszczycy na życie chorego (uporczywość bólu,	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PSS względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W publikacji <i>Gordon 2018</i> wskazano, że MCID dla skali PSS wynosi 2,0.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	UltIMMa-2 (Gordon 2018)	swędzenia, zaczerwienienia i uczucia pieczenia) w czasie ostatnich 24 godzin. Na każde z pytań można odpowiedzieć nadając poszczególnym objawom ocenę opisującą nasilenie w zakresie od 0 do 5: 0=brak, 1=lekkie, 2=umiarkowane, 3=ciężkie, 4=bardzo ciężkie nasilenie [Rentz 2017].		
Aktywność choroby				
Nasilenie choroby w skali sPGA	UltIMMa-1 (Gordon 2018)	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniach było osiągnięcie wyniku w skali sPGA o wartości 0 lub 1 w 16 tyg. badania.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, było 1 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0/1 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, było 6 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, było 8 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 w 52. tyg. badania w porównaniu z UST, było 11 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0/1 w 12. tyg. badania w porównaniu z UST, było 13 w kolejności ważności drugorzędowym punktem końcowym w obu badaniach.</p>	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali sPGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik sPGA ocenia nasilenie objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.</p> <p>W związku z tym, w opinii analityków punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</p>	<p>Osiągnięcie nasilenia choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 lub 0/1, oznaczane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w obu badaniach.</p> <p>Skala sPGA (ang. <i>static Physician's Global Assessment</i>) pozwala na ocenę objawów łuszczycy (zaczerwienienia, nacieczenia i złuszczenia zmian). Oceny dokonuje lekarz. Skala mieści się w zakresie od 0 do 5, gdzie 0 wskazuje na brak objawów, natomiast 5 oznacza chorobę o ciężkim nasileniu [Viswanathan 2015].</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Bezpieczeństwo				
Profil bezpieczeństwa	UltIMMa-1 (Gordon 2018)	<p>Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ zdarzeniami niepożądanymi; ⊕ ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi; ⊕ wynikami badań laboratoryjnych (hematologia, chemia kliniczna i analiza moczu); ⊕ wynikami badań fizykalnych (objawy życiowe i EKG); ⊕ wynikami miejscowej tolerancji (obecność: obrzęku, stwardnienia, uczucia ciepła, zaczerwienienia, bólu lub innych objawów w miejscu wstrzyknięcia). <p>Dodatkowo oceniono także częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania badanego leku.</p> <p>Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia, zdefiniowano jako jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w czasie liczonego od momentu podania pierwszej dawki badanego leku do 105. dnia po podaniu ostatniej dawki.</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA. (wersja 20.0) oraz powszechnych reumatologicznych kryteriów toksyczności RCTC (ang. <i>Rheumatology Common Toxicity Criteria</i>). Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane z oceną 3 lub 4 w klasyfikacji RCTC, było uznawane za zdarzenie o ciężkim nasileniu.</p> <p>Dodatkowo określono także zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania, takie jak:</p>	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2009]</p>
	UltIMMa-2 (Gordon 2018)	<ul style="list-style-type: none"> ⊕ poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; ⊕ poważna infekcja; ⊕ gruźlica; ⊕ infekcje grzybicze i oportunistyczne (w tym półpasiec); ⊕ nowotwory złośliwe; ⊕ nadwrażliwość; ⊕ zdarzenia dotyczące działania wątroby. <p>Wszystkie zaobserwowane w trakcie badań zdarzenia sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i zakrzepowe zostały odpowiednio ocenione przez niezależny komitet orzekający.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2011</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem ⊕ związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem ⊕ możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem ⊕ prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem ⊕ definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); ⊕ 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); ⊕ 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); ⊕ 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); ⊕ 5 - śmiertelny. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); ⊕ umiarkowane; ⊕ łagodne. 		
Zgony	<i>UltIMMa-1</i> (Gordon 2018)	Ciężkie zdarzenie niepożądane.	Im więcej zaobserwowanych zgonów w badaniu, tym mniej bezpieczny jest badany lek.	Zgony są istotne klinicznie.
	<i>UltIMMa-2</i> (Gordon 2018)			

3.6.3. Dodatkowe publikacje

W analizie uwzględniono również dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej opublikowane na stronach zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- ⊗ 1 publikację EMA [*ChPL Skyrizi®*];
- ⊗ 1 publikację FDA [*FDA 2019*];
- ⊗ 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2019*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 8 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 3 zakończone (nieopublikowane), 4 trwające, przed fazą rekrutacji oraz 1 badanie trwające, w trakcie rekrutacji chorych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku.

3.7. Ocena homogeniczności

Wykonano ocenę homogeniczności badań *UltIMMa-1* oraz *UltIMMa-2* włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu.

Oba rozważane badania są badaniami randomizowanymi, podwójnie zaślepionymi. Obydwa badania dotyczą oceny stosowania RIS względem UST oraz PLC. W obu badaniach zastosowano hipotezę badawczą *superiority*, która miała na celu wykazanie przewagi badanej interwencji względem komparatora.

Badania *UltIMMa-1* oraz *UltIMMa-2* są badaniami wysokiej jakości (uzyskały po 5 z 5 możliwych punktów w skali Jadad).

Oba badania miały jednakowy okres obserwacji z identycznym podziałem na etapy: etap I (od 0. do 16. tyg.) oraz etap II (od 16. do 52. tyg.).

Analizowane badania są porównywalne pod względem populacji chorych uczestniczących, a także identyczne pod względem ocenianych punktów końcowych. Różnice pomiędzy populacjami uczestników biorących udział w obu badaniach, zidentyfikowane na poziomie charakterystyk demograficznych (np. w odniesieniu do odsetków mężczyzn, czy też rasy uczestników) wydają się nie mieć znaczenia klinicznego, ponieważ nie zidentyfikowano publikacji, które mogłyby świadczyć o wpływie tych cech na skuteczność terapii.

Uznano również, że w przypadku wspólnych punktów końcowych zasadne będzie wykonanie metaanalizy.

Biorąc pod uwagę powyższe można uznać, że badania są homogeniczne i nie ma podstaw do odstąpienia od wykonania metaanalizy ich wyników.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Skyrizi]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5. Tym samym odstąpiono od prezentacji wyników dla porównania RIS względem PLC oraz wyników przedstawionych dla chorych z grupy PLC, którzy w II etapie badania przyjmowali RIS (odniesiono się do nich wyłącznie w dyskusji);
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.10);
- ⊕ uwzględniano wyniki zarówno dla najdłuższych okresów obserwacji, jak również dla pośrednich okresów obserwacji, przy czym przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania wyników uzyskanych w okresie krótszym niż 12 tygodni (okres obserwacji wynoszący 10-16 tygodni traktowany jest w badaniach dla leków biologicznych jako okres indukcji, po którym dokonuje się oceny skuteczności leczenia);
- ⊕ dane przedstawione na rysunkach/wykresach ekstrahowano wyłącznie w przypadku przedstawienia ich przez autorów publikacji w sposób umożliwiający ich jak najdokładniejsze odczytanie;
- ⊕ w przypadku danych przedstawionych w badaniu w postaci odsetka chorych, dokonano przeliczenia na liczbę chorych (n), a następnie na jej podstawie ponownie obliczano wartość procentową, z dokładnością do jednego miejsca po przecinku;
- ⊕ przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku);

- ⊕ w przypadku, kiedy wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej, nie ekstrahowano takich danych do tabel a tylko zamieszczano w częściach opisowych;
- ⊕ w przypadku zaistnienia niespójności w prezentacji wyników pochodzących z różnych źródeł, jako nadrzędne źródło informacji traktowano publikację pełnotekstową *Gordon 2018* wraz załącznikiem uznając ją za źródło o najwyższej wiarygodności.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie, które zastosowano do przeprowadzenia oceny przedstawione zostało w załączniku.

Zarówno w badaniu *UltIMMa-1* jak i *UltIMMa-2*, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji, związanego z losowym przydziałem do grupy oraz związanego z utajeniem kodu randomizacji oceniono jako niskie. W obu badaniach ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych zostało określone jako niskie (w jednym, jak i drugim badaniu zastosowano podwójne zaślepienie). Ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykluczeniem i raportowaniem oceniono jako niskie, gdyż w obu badaniach przedstawiono informacje na temat utraty chorych z badania, a także nie określono żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

Domena	Badanie	
	<i>UltIMMa-1</i>	<i>UltIMMa-2</i>
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 3:1:1 do grupy RIS, UST lub PLC; zastosowano stratyfikację względem: masy ciała (≤ 100 kg vs >100 kg) oraz wcześniejszej ekspozycji chorych na inhibitor TNF (tak vs nie). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację zaimplementowano przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Zaślepienie podwójne; przypisane dawki leków chorzy otrzymywali w identycznie wyglądających opakowaniach. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze, a także personel badawczy, który był zaangażowany w analizę danych, pozostawali zaślepieni względem otrzymywanych przez chorych terapii, aż do momentu zakończenia badania. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	

Domena	Badanie	
	UltIMMa-1	UltIMMa-2
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)⁷ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z

⁷ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego wystąpienie poprawy w zakresie jakości życia parametr OR wyniósł 1,82 (95% CI: 1,10; 3,01), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 1,82 razy większa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie wartości przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła 0,15 (95% CI: 0,03; 0,27), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 3; 25), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast terapią stosowaną w grupie kontrolnej, aby uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni.

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52) i oznacza, że podanie chorym ocenianej interwencji zmniejszy ryzyko występowania tego punktu końcowego o 69% w porównaniu z zastosowaniem interwencji kontrolnej. Przedział ufności niezawierający 1 świadczy o statystycznie istotnej różnicy między grupami.

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo

wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.11. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności ryzankizumabu (RIS) względem ustekinumabu (UST) została przeprowadzona na podstawie wyników badań *UltIMMa-1* oraz *UltIMMa-2* przedstawionych w publikacji *Gordon 2018*.

Oceny skuteczności RIS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ **odpowieź na leczenie:**
 - ⊕ oceniana w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100);
- ⊕ **aktywność choroby:**
 - ⊕ osiągnięcie wyniku 0 i 0/1 w skali s-PGA;
 - ⊕ zmiana nasilenia choroby w skali s-PGA;
- ⊕ **ocena jakości życia:**
 - ⊕ oceniana w skali DLQI;
 - ⊕ oceniana w skali PSS.

Analiza skuteczności dla wyżej wymienionych punktów końcowych została przeprowadzona dla okresu obserwacji 16 tygodni, w którym oceniana była indukcja odpowiedzi na leczenie oraz dla maksymalnych okresów obserwacji, dla których wyniki analizowane były w porównaniu z ustekinumabem, tj. 52 tygodni. W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie w skali PASI oraz oceny aktywności choroby w skali sPGA w celu przedstawienia zmiany skuteczności leczenia z czasem zaprezentowano również wyniki uzyskane w pośrednich okresach obserwacji, począwszy od 12 tygodni.

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla porównania RIS vs UST do maksymalnie 52 tygodni przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.11.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

3.11.1.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

Wyniki analizy statystycznej danych dotyczących odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali PASI wskazują na znamienne statystycznie różnice pomiędzy ryzankizumabem a ustekinumabem dla wszystkich poddanych ocenie punktów końcowych, tj. PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Znaczącą przewagę ryzankizumabu wykazano w każdym z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od 12 do 52 tygodni. Uzyskane wyniki należy również traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

Szczegółowe zestawienie wszystkich omówionych powyżej wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
PASI 100										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	12.	Ogółem	82 (26,9)*	304	14 (14,0)*	100	2,27 (1,22; 4,21)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			113 (38,4)*	294	23 (23,2)	99	2,06 (1,22; 3,48)	0,15 (0,05; 0,25)	7 (4; 20)	TAK
Wynik metaanalizy			195 (32,6)	598	37 (18,6)	199	2,15 (1,44; 3,20)	0,14 (0,08; 0,21)	8 (5; 13)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.		109 (35,9)	304	12 (12,0)	100	4,10 (2,15; 7,83)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			149 (50,7)	294	24 (24,2)	99	3,21 (1,92; 5,37)	0,26 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			258 (43,1)	598	36 (18,1)	199	3,56 (2,38; 5,32)	0,25 (0,19; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	22.		147 (48,4)*	304	21 (21,0)*	100	3,52 (2,07; 5,99)	0,27 (0,18; 0,37)	4 (3; 6)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			170 (57,8)*	294	31 (31,3)*	99	3,01 (1,85; 4,88)	0,27 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			317 (53,0)	598	52 (52,5)	199	3,24 (2,27; 4,63)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	28.		156 (51,3)*	304	19 (19,0)*	100	4,49 (2,60; 7,77)	0,32 (0,23; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			170 (57,8)*	294	28 (28,3)*	99	3,48 (2,12; 5,70)	0,30 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			326 (54,5)	598	47 (23,6)	199	3,92 (2,72; 5,66)	0,31 (0,24; 0,38)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	34.		163 (53,6)*	304	24 (24,0)*	100	3,66 (2,20; 6,10)	0,30 (0,20; 0,40)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			181 (61,6)*	294	35 (35,3)*	99	2,93 (1,82; 4,71)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			344 (57,5)	598	59 (29,6)	199	3,26 (2,30; 4,61)	0,28 (0,20; 0,35)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	40.	160 (52,6)*	304	21 (21,0)*	100	4,18 (2,46; 7,11)	0,32 (0,22; 0,41)	4 (3; 5)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		173 (58,8)*	294	33 (33,3)*	99	2,86 (1,77; 4,61)	0,26 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK	
Wynik metaanalizy		333 (55,7)	598	54 (27,1)	199	3,42 (2,40; 4,87)	0,29 (0,21; 0,36)	4 (3; 5)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	46.		167 (54,9)*	304	25 (25,0)*	100	3,66 (2,21; 6,06)	0,30 (0,20; 0,40)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			184 (62,6)*	294	37 (37,4)*	99	2,80 (1,75; 4,49)	0,25 (0,14; 0,36)	4 (3; 8)	TAK
Wynik metaanalizy			351 (58,7)	598	62 (31,2)	199	3,19 (2,26; 4,49)	0,28 (0,20; 0,35)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		171 (56,3)	304	21 (21,0)	100	4,84 (2,84; 8,23)	0,35 (0,26; 0,45)	3 (3; 4)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			175 (59,5)	294	30 (30,3)	99	3,38 (2,08; 5,51)	0,29 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			346 (57,9)	598	51 (25,6)	199	4,01 (2,80; 5,74)	0,32 (0,25; 0,39)	4 (3; 4)	TAK
PASI 90										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	12.	Ogółem	206 (67,8)	304	45 (45,0)	100	2,57 (1,62; 4,08)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			181 (61,6)	294	47 (47,5)	99	1,77 (1,12; 2,80)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK
Wynik metaanalizy			387 (64,7)	598	92 (46,2)	199	2,13 (1,54; 2,95)	0,18 (0,11; 0,26)	6 (4; 10)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.		229 (75,3)	304	42 (42,0)	100	4,22 (2,62; 6,78)	0,33 (0,23; 0,44)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			220 (74,8)	294	47 (47,5)	99	3,29 (2,05; 5,29)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			449 (75,1)	598	89 (44,7)	199	3,72 (2,66; 5,21)	0,30 (0,23; 0,38)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	22.		249 (81,9)	304	55 (55,0)	100	3,70 (2,27; 6,05)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			238 (81,0)	294	53 (53,5)	99	3,69 (2,26; 6,02)	0,27 (0,17; 0,38)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			487 (81,4)	598	108 (54,3)	199	3,70 (2,61; 5,23)	0,27 (0,20; 0,35)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	28.		243 (79,9)	304	49 (49,0)	100	4,15 (2,56; 6,72)	0,31 (0,20; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			241 (82,0)	294	48 (48,5)	99	4,83 (2,95; 7,92)	0,33 (0,23; 0,44)	4 (3; 5)	TAK
Wynik metaanalizy			484 (80,1)	598	98 (49,2)	199	4,47 (3,16; 6,30)	0,32 (0,25; 0,40)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	34.	258 (84,9)	304	52 (52,0)	100	5,18 (3,13; 8,56)	0,33 (0,22; 0,43)	4 (3; 5)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		255 (86,7)	294	56 (56,6)	99	5,02 (2,98; 8,45)	0,30 (0,20; 0,41)	4 (3; 5)	TAK	
Wynik metaanalizy		513 (85,8)	598	108 (54,3)	199	5,10 (3,55; 7,32)	0,32 (0,24; 0,39)	4 (3; 5)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	40.		258 (84,9)	304	44 (44,0)	100	7,14 (4,31; 11,82)	0,41 (0,30; 0,51)	3 (2; 4)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			250 (85,0)	294	53 (53,5)	99	4,93 (2,97; 8,20)	0,31 (0,21; 0,42)	4 (3; 5)	TAK	
Wynik metaanalizy			508 (84,9)	598	97 (48,7)	199	5,94 (4,16; 8,49)	0,36 (0,29; 0,44)	3 (3; 4)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	46.		255 (83,9)	304	48 (48,0)	100	5,64 (3,43; 9,27)	0,36 (0,25; 0,47)	3 (3; 4)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			247 (84,0)	294	60 (60,6)	99	3,42 (2,05; 5,69)	0,23 (0,13; 0,34)	5 (3; 8)	TAK	
Wynik metaanalizy			502 (83,9)	598	108 (54,3)	199	4,41 (3,10; 6,29)	0,30 (0,17; 0,42)	4 (3; 6)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		249 (81,9)	304	44 (44,0)	100	5,76 (3,53; 9,42)	0,38 (0,27; 0,49)	3 (3; 4)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			237 (80,6)	294	50 (50,5)	99	4,07 (2,50; 6,64)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)	TAK	
Wynik metaanalizy			486 (81,3)	598	94 (47,2)	199	4,84 (3,42; 6,84)	0,34 (0,26; 0,42)	3 (3; 4)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Populacja PP	228 (75,7)	301	41 (41,8)	98	4,34 (2,69; 7,02)	0,34 (0,23; 0,45)	3 (3; 5)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			219 (75,5)	290	47 (48,0)	98	3,35 (2,07; 5,40)	0,28 (0,16; 0,39)	4 (3; 7)	TAK	
Wynik metaanalizy			447 (75,6)	591	88 (44,9)	196	3,81 (2,72; 5,35)	0,31 (0,23; 0,39)	4 (3; 5)	TAK	
PASI 75											
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	12.		Ogółem	264 (86,8)	304	70 (70,0)	100	2,83 (1,65; 4,86)	0,17 (0,07; 0,27)	6 (4; 15)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>				261 (88,8)	294	69 (69,7)	99	3,44 (1,96; 6,03)	0,19 (0,09; 0,29)	6 (4; 12)	TAK
Wynik metaanalizy				525 (87,8)	598	139 (69,8)	199	3,11 (2,10; 4,59)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.			271 (89,1)	304	76 (76,0)	100	2,59 (1,45; 4,65)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>				268 (91,2)	294	69 (69,7)	99	4,48 (2,49; 8,07)	0,21 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK
Wynik metaanalizy		539 (90,1)		598	145 (72,9)	199	3,39 (2,25; 5,12)	0,17 (0,11; 0,24)	6 (5; 10)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	22.	275 (90,4)*		304	77 (77,0)*	100	2,83 (1,55; 5,18)	0,13 (0,05; 0,22)	8 (5; 20)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		278 (94,6)*		294	76 (76,8)*	99	5,26 (2,65; 10,45)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK	
Wynik metaanalizy		553 (92,5)		598	153 (76,9)	199	3,70 (2,36; 5,80)	0,16 (0,09; 0,22)	7 (5; 12)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	28.		276 (91,7)*	304	76 (76,0)*	100	3,11 (1,71; 5,68)	0,15 (0,06; 0,24)	7 (5; 17)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			274 (93,2)*	294	74 (74,7)*	99	4,63 (2,44; 8,79)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK
Wynik metaanalizy	550 (92,0)		598	150 (75,4)	199	3,74 (2,42; 5,80)	0,17 (0,10; 0,23)	6 (5; 10)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	34.		283 (93,1)*	304	80 (80,0)*	100	3,37 (1,74; 6,52)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			271 (92,2)*	294	74 (74,7)*	99	3,98 (2,14; 7,41)	0,17 (0,08; 0,27)	6 (4; 13)	TAK
Wynik metaanalizy	554 (94,1)		589	154 (77,4)	199	3,68 (2,34; 5,79)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	40.		282 (92,8)*	304	77 (77,0)*	100	3,83 (2,03; 7,24)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			271 (92,2)*	294	73 (73,7)*	99	4,20 (2,26; 7,78)	0,18 (0,09; 0,28)	6 (4; 12)	TAK
Wynik metaanalizy	553 (92,5)		598	150 (75,4)	199	4,01 (2,58; 6,25)	0,17 (0,11; 0,23)	6 (5; 10)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	46.		280 (92,1)*	304	76 (76,0)*	100	3,68 (1,98; 6,85)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			272 (92,5)*	294	79 (79,8)*	99	3,13 (1,63; 6,03)	0,13 (0,04; 0,21)	8 (5; 25)	TAK
Wynik metaanalizy	552 (92,3)		598	155 (77,9)	199	3,41 (2,17; 5,35)	0,14 (0,08; 0,21)	8 (5; 13)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.	279 (91,8)	304	70 (70,0)	100	4,78 (2,65; 8,64)	0,22 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK	
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		270 (91,8)	294	76 (76,8)	99	3,40 (1,82; 6,37)	0,15 (0,06; 0,24)	7 (5; 17)	TAK	
Wynik metaanalizy	549 (91,8)	598	146 (73,4)	199	4,07 (2,65; 6,25)	0,18 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK		

*dane odczytane z wykresu

3.11.1.2. Utrzymanie odpowiedzi PASI 90 w czasie

W publikacji *Gordon 2018* przedstawiono wyniki obrazujące utrzymywanie się odpowiedzi PASI 90 łącznie dla badań *UltIMMA-1* i *UltIMMA-2*.

Wyniki zaprezentowano dla okresu B badania, to jest począwszy od 22. tygodnia, gdzie za 100% przyjęto odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie PASI 90 uzyskaną w 16. tygodniu.

Uzyskane wyniki wskazują, że w obydwu grupach z czasem następuje redukcja odsetków chorych, u których stwierdza się obecność PASI 90, natomiast w przypadku terapii ryzankizumabem redukcja ta jest znacznie niższa niż w przypadku chorych, u których zastosowano ustekinumab.

Ze względu na fakt, iż nie przedstawiono wyników dla każdego badania osobno, zdecydowano o odstąpieniu od przeprowadzenia obliczeń własnych. Dane o istotności statystycznej różnic przedstawiono zgodnie z tymi zaprezentowanymi przez autorów publikacji. Nie przedstawiano wykresów typu *forest plot* dla danych „pooled”.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Liczba chorych, u których odnotowano utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		IS**
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>UltIMMA-1</i> i -2 (<i>Gordon 2018</i>)	16.	Odpowiedź PASI 90	450 (75,3)*	598	90 (45,2)*	199	TAK
	22.		432 (96,0)	450	81 (90,0)	90	TAK p=0,0476
	28.		414 (92,0)	450	73 (81,1)	90	TAK p=0,0015
	34.		427 (94,9)	450	75 (83,3)	90	TAK p=0,0007
	40.		423 (94,0)	450	70 (77,8)	90	TAK p<0,0001
	46.		409 (90,9)	450	71 (78,9)	90	TAK p=0,0012
	52.		398 (88,4)	450	66 (73,3)	90	TAK p=0,0009

*liczba chorych, którzy w 16-tym tygodniu terapii uzyskali odpowiedź na leczenie PASI 90 jest traktowana jako 100% w dalszej części analizy

**wartości podane przez autorów publikacji

3.11.1.3. Zmiana wyniku w skali PASI

Autorzy badania wskazali również wyniki dotyczące procentowej zmiany wyniku w skali PASI względem wartości początkowych. Wykazano, że poprawa wyniku była znamienne statystycznie wyższa w grupie chorych poddanych terapii RIS w porównaniu z grupą kontrolną w obydwu analizowanych badaniach oraz obydwu okresach obserwacji.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Zmiana procentowa wyniku w skali PASI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		IS
		Średnia	N	Średnia	N	
Zmiana w skali PASI względem wartości początkowych [%]						
<i>UltIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.	89,0	b/d	79,0	b/d	TAK p<0,0001*
<i>UltIMMa-2</i> (Gordon 2018)		92,0	b/d	78,0	b/d	TAK p<0,0001*
<i>UltIMMa-1</i> (Gordon 2018)	52.	93,0	b/d	82,0	b/d	TAK p<0,0001*
<i>UltIMMa-2</i> (Gordon 2018)		95,0	b/d	84,0	b/d	TAK p<0,0001*

*wartość podana przez autorów badania

3.11.2. Aktywność choroby

3.11.2.1. Zmiana nasilenia choroby w skali sPGA

Ocena nasilenia choroby w skali sPGA została przeprowadzona w obydwu analizowanych badaniach. Analizowano odsetki chorych, u których uzyskano wynik równy 0 co oznacza całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych oraz wynik równy 0/1, gdzie dopuszcza się obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych.

Wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę ryzankizumabu nad ustekinumabem zarówno w zakresie odsetka chorych, u których stwierdzono całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych, jak również w odniesieniu do odsetka chorych, u których odnotowano obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych. Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla każdego z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od 12 do 52

tygodni. Zaobserwowane różnice należy traktować jako wynik istotny klinicznie, a siłę zastosowanej interwencji jako dużą.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali sPGA

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0 w skali sPGA										
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	12.	Ogółem	88 (28,9)*	304	17 (17,0)*	100	1,99 (1,12; 3,54)	0,12 (0,03; 0,21)	9 (5; 34)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			116 (39,5)*	294	23 (23,2)*	99	2,15 (1,28; 3,63)	0,16 (0,06; 0,26)	7 (4; 17)	TAK
Wynik metaanalizy			204 (34,1)	598	40 (20,1)	199	2,08 (1,41; 3,06)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.		112 (36,8)	304	14 (14,0)	100	3,58 (1,94; 6,60)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			150 (51,0)	294	25 (25,3)	99	3,08 (1,86; 5,12)	0,26 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			262 (43,8)	598	39 (19,6)	199	3,29 (2,23; 4,87)	0,24 (0,18; 0,31)	5 (4; 6)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	22.		157 (51,6)*	304	23 (23,0)*	100	3,58 (2,13; 6,00)	0,29 (0,19; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			170 (57,8)*	294	32 (32,3)*	99	2,87 (1,78; 4,64)	0,25 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			327 (54,7)	598	55 (27,6)	199	3,19 (2,24; 4,53)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	28.		162 (53,3)*	304	19 (19,0)*	100	4,86 (2,81; 8,41)	0,34 (0,25; 0,44)	3 (3; 4)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			170 (57,8)*	294	28 (28,3)*	99	3,48 (2,12; 5,70)	0,30 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			332 (55,5)	598	47 (23,6)	199	4,07 (2,82; 5,87)	0,32 (0,25; 0,39)	4 (3; 4)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	34.		181 (59,5)*	304	29 (29,0)*	100	3,60 (2,21; 5,87)	0,31 (0,20; 0,41)	4 (3; 5)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			182 (61,9)*	294	36 (36,4)*	99	2,84 (1,77; 4,56)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			363 (60,7)	598	65 (32,7)	199	3,19 (2,28; 4,48)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	40.	173 (56,9)*	304	22 (22,0)*	100	4,68 (2,77; 7,91)	0,35 (0,25; 0,45)	3 (3; 4)	TAK	
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		174 (59,2)*	294	35 (35,3)*	99	2,65 (1,65; 4,26)	0,24 (0,13; 0,35)	5 (3; 8)	TAK	
Wynik metaanalizy		347 (58,0)	598	57 (28,6)	199	3,48 (1,99; 6,08)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	46.		179 (58,9)*	304	25 (25,0)*	100	4,30 (2,59; 7,13)	0,34 (0,24; 0,44)	3 (3; 5)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			184 (62,6)*	294	38 (38,4)*	99	2,69 (1,68; 4,29)	0,24 (0,13; 0,35)	5 (3; 8)	TAK
Wynik metaanalizy			363 (60,7)	598	63 (31,7)	199	3,36 (2,39; 4,74)	0,29 (0,22; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		175 (57,6)	304	21 (21,0)	100	5,10 (3,00; 8,69)	0,37 (0,27; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			175 (59,5)	294	30 (30,3)	99	3,38 (2,08; 5,51)	0,29 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			350 (58,5)	598	51 (25,6)	199	4,11 (2,87; 5,88)	0,33 (0,26; 0,40)	4 (3; 4)	TAK
Wynik 0/1 w skali sPGA										
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	12.	Ogółem	250 (82,2)	304	65 (65,0)	100	2,49 (1,50; 4,13)	0,17 (0,07; 0,28)	6 (4; 15)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			242 (82,3)	294	64 (64,6)	99	2,55 (1,53; 4,24)	0,18 (0,07; 0,28)	6 (4; 15)	TAK
Wynik metaanalizy			492 (82,3)	598	129 (64,8)	199	2,52 (1,76; 3,61)	0,17 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.		267 (87,8)	304	63 (63,0)	100	4,24 (2,49; 7,21)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			246 (83,7)	294	61 (61,6)	99	3,19 (1,92; 5,31)	0,22 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)	TAK
Wynik metaanalizy			513 (85,8)	598	124 (62,3)	199	3,65 (2,53; 5,27)	0,23 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	22.		264 (86,8)	304	70 (70,0)	100	2,83 (1,65; 4,86)	0,17 (0,07; 0,27)	6 (4; 15)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			262 (89,1)	294	63 (63,6)	99	4,68 (2,70; 8,11)	0,25 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			526 (88,0)	598	133 (66,8)	199	3,62 (2,46; 5,31)	0,21 (0,14; 0,28)	5 (4; 8)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	28.		264 (86,8)	304	61 (61,0)	100	4,22 (2,50; 7,11)	0,26 (0,16; 0,36)	4 (3; 7)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			256 (87,1)	294	62 (62,6)	99	4,02 (2,36; 6,84)	0,24 (0,14; 0,35)	5 (3; 8)	TAK
Wynik metaanalizy			520 (87,0)	598	123 (61,8)	199	4,12 (2,84; 5,98)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	34.	271 (89,1)	304	64 (64,0)	100	4,62 (2,68; 7,97)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK	
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		259 (88,1)	294	63 (63,6)	99	4,23 (2,46; 7,26)	0,24 (0,14; 0,35)	5 (3; 8)	TAK	
Wynik metaanalizy		530 (88,6)	598	127 (63,8)	199	4,42 (3,01; 6,48)	0,25 (0,18; 0,32)	4 (4; 6)	TAK	

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	40.	Populacja PP	268 (88,2)	304	59 (59,0)	100	5,17 (3,05; 8,78)	0,29 (0,19; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			256 (87,1)	294	56 (56,6)	99	5,17 (3,06; 8,73)	0,31 (0,20; 0,41)	4 (3; 5)	TAK
Wynik metaanalizy			524 (87,6)	598	115 (57,8)	199	5,17 (3,57; 7,50)	0,30 (0,22; 0,37)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	46.		261 (85,9)	304	62 (62,0)	100	3,72 (2,22; 6,24)	0,24 (0,14; 0,34)	5 (3; 8)	TAK
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			259 (88,1)	294	66 (66,7)	99	3,70 (2,14; 6,39)	0,21 (0,11; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
Wynik metaanalizy			520 (87,0)	598	128 (64,3)	199	3,71 (2,55; 5,40)	0,23 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)	TAK
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		261 (85,9)	304	54 (54,0)	100	5,17 (3,11; 8,60)	0,32 (0,21; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			245 (83,3)	294	54 (54,5)	99	4,17 (2,53; 6,87)	0,29 (0,18; 0,39)	4 (3; 5)	TAK
Wynik metaanalizy			506 (84,6)	598	109 (54,8)	199	4,63 (3,24; 6,61)	0,30 (0,23; 0,38)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	266 (88,4)	301	62 (63,3)	98	4,41 (2,57; 7,58)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK	
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>		245 (84,5)	290	61 (62,2)	98	3,30 (1,97; 5,54)	0,22 (0,12; 0,33)	4 (3; 7)	TAK	
Wynik metaanalizy		511 (86,5)	591	123 (61,8)	196	3,79 (2,60; 5,50)	0,24 (0,16; 0,31)	4 (4; 6)	TAK	

*obliczono na podstawie wartości odczytanych z wykresu

3.11.3. Ocena jakości życia

3.11.3.1. Jakość życia oceniana w skali DLQI

Wyniki poszczególnych porównań oraz metaanalizy badania *UltIMMa-1* oraz badania *UltIMMa-2* wykazały, że po 16. i 52. tyg. istotnie statystycznie częściej osiągnęto wynik 0/1 w skali DLQI w grupie chorych poddanych terapii RIS niż w grupie otrzymującej UST.

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0/1 w skali DLQI									
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	200 (65,8)	304	43 (43,0)	100	2,55 (1,61; 4,04)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		196 (66,7)	294	46 (46,5)	99	2,30 (1,45; 3,66)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (4; 12)	TAK
Wynik metaanalizy		396 (66,2)	598	89 (44,7)	199	2,42 (1,75; 3,36)	0,22 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.	228 (75,0)	304	47 (47,0)	100	3,38 (2,11; 5,42)	0,28 (0,17; 0,39)	4 (3; 6)	TAK
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		209 (71,1)	294	44 (44,4)	99	3,07 (1,92; 4,92)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy		437 (73,1)	598	91 (45,7)	199	3,22 (2,31; 4,49)	0,27 (0,20; 0,35)	4 (3; 5)	TAK

3.11.3.2. Jakość życia oceniana w skali PSS

Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że chorzy poddani terapii ryzankizumabem istotnie statystycznie częściej niż chorzy przyjmujący ustekinumab uzyskiwali wynik w skali PSS wynoszący 0, co oznacza, że cechowali się wyższą jakością życia wynikającą z redukcji takich objawów jak ból, zaczerwienienie, swędzenie i stan zapalny skóry niż chorzy z grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PSS

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0 w skali PSS									
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	89 (29,3)	304	15 (15,0)	100	2,35 (1,28; 4,28)	0,14 (0,06; 0,23)	8 (5; 17)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		92 (31,3)	294	15 (15,2)	99	2,55 (1,40; 4,66)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)	TAK
Wynik metaanalizy		181 (30,3)	598	30 (15,1)	199	2,45 (1,60; 3,74)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.	173 (56,9)	304	30 (30,0)	100	3,08 (1,90; 5,00)	0,27 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>		159 (54,1)	294	30 (30,3)	99	2,71 (1,67; 4,40)	0,24 (0,13; 0,34)	5 (3; 8)	TAK
Wynik metaanalizy		332 (55,5)	598	60 (30,1)	199	2,89 (2,05; 4,07)	0,25 (0,18; 0,33)	4 (4; 6)	TAK

3.11.3.3. Zmiana wyniku w skali PSS

Dokonano ponadto analizy zmiany wyniku w skali PSS względem wartości początkowych. Wynik metaanalizy badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* wskazuje na znamienne statystycznie, wyższą redukcję wyniku w skali PSS w grupie chorych poddanych terapii ryzankizumabem, co świadczy o większej poprawie jakości życia w tej grupie chorych w porównaniu z tymi, którzy zostali poddani terapii UST.

W tabeli poniżej przedstawiono średnią zmianę wartości w skali PSS, obserwowaną po 16 tygodniach trwania terapii. Wielkość redukcji wyników świadczy również o istotności klinicznej.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSS w czasie 16. tygodni leczenia

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSS							
<i>UltIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.	-5,6 (3,49)	304	-4,4 (3,0)	100	-1,20 (-1,91; -0,49)	TAK
<i>UltIMMa-2</i> (Gordon 2018)		-6,4 (3,43)	294	-5,6 (2,98)	99	-0,80 (-1,51; -0,09)	TAK
Wynik metaanalizy		n/d	598	n/d	199	-1,00 (-1,50; -0,50)	TAK

*przeliczono z wartości SE przedstawionych przez autorów badania

3.12. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu

Według Cochrane Handbook terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.

W poniższych rozdziałach przedstawiono ocenę bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu na podstawie wyników badań *UltIMMa-1*, *UltIMMa-2* oraz ich metaanalizy.

Wyniki zostały przedstawione dla okresu I, który trwał do 16. tygodnia oraz dla okresu II, tj. od 16. do 52. tygodnia badania.

3.12.1. Zgony

Metaanaliza badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów w czasie 16 i 52 tygodni.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

Tabela 14.
Częstość występowania zgonów w I oraz II etapie badania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgony									
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			1 (0,3)*	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347, 81)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
Wynik metaanalizy			1 (0,2)	598	0 (0,0)	199	3,81 (0,04; 347, 81)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			1 (0,3)**	291	0 (0,0)	94	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
Wynik metaanalizy			1 (0,2)	588	0 (0,0)	193	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*zgon o nieznanym przyczynie, stwierdzony w dniu 189. badania, który nastąpił 161. dni po ostatniej dawce badanego leku (poza ustalonym czasem raportowania dla zdarzeń, które wystąpiły w trakcie leczenia)

**zgon z powodu zawału mięśnia sercowego I typu w 385. dniu badania (101 dni po ostatniej dawce badanego leku, zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)

3.12.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia

W ramach analizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do większości analizowanych zaburzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Należy jednak podkreślić, że ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowywano w badaniu *UltiMMA-1* znamienne statystycznie rzadziej w grupie chorych poddanych terapii RIS w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali ustekinumab.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
<i>UtiMMA-1</i> (Gordon 2018)	16.	Ogółem	7 (2,3)	304	8 (8,0)	100	0,27 (0,10; 0,77)	-0,06 (-0,11; -0,001)	17 (10; 1 000)	TAK
<i>UtiMMA-2</i> (Gordon 2018)			6 (2,0)	294	3 (3,0)	99	0,67 (0,16; 2,72)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			13 (2,2)	598	11 (5,6)	199	0,38 (0,17; 0,86)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
<i>UtiMMA-1</i> (Gordon 2018)	16.-52.		16 (5,4)	297	4 (4,0)	99	1,35 (0,44; 4,14)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>UtiMMA-2</i> (Gordon 2018)			13 (4,5)	291	4 (4,3)	94	1,05 (0,33; 3,31)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			29 (4,9)	588	8 (4,1)	193	1,20 (0,54; 2,67)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze*										
<i>UtiMMA-1</i> (Gordon 2018)	16.	Ogółem	1 (0,3)	304	3 (3,0)	100	0,11 (0,01; 1,04)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<i>UtiMMA-2</i> (Gordon 2018)			3 (1,0)	294	1 (1,0)	99	1,01 (0,10; 9,83)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			4 (0,7)	598	4 (2,0)	199	0,33 (0,08; 1,33)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>UtiMMA-1</i> (Gordon 2018)	16.-52.		2 (0,7)	297	1 (1,0)	99	0,66 (0,06; 7,41)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>UtiMMA-2</i> (Gordon 2018)			2 (0,7)	291	0 (0,0)	94	3,77(0,15; 95,28)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			4 (0,7)	588	1 (0,5)	193	0,99 (0,15; 6,32)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16	Zapalenie zatok	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)	16.-52.	Zapalenie płuc	2 (0,7)	291	0 (0,0)	94	3,77 (0,15; 95,28)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)	16.	Posocznica	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.-52.		1 (0,3)	297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)	16.	Półpasiec	1 (0,3)	294	1 (1,1)	99	0,33 (0,02; 5,40)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.	Nerwoból wywołany półpaścem	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)	16.	Zapalenie kości i szpiku	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.	Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,3)	304	0 (0,0)	100	3,78 (0,04; 354,38)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)			1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			2 (0,3)	598	0 (0,0)	199	3,79 (0,15; 93,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)	16.	Zapalenie uchyłka jelit	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.	Ropień odbytu	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.-52.	Zapalenie żołądka i jelit	1 (0,3)	297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,3)	297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie migdałków	0 (0,0)	297	1 (1,0)	99	0,02 (0,00; 1,69)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.	Nadwrażliwość	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)			0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1</i> (Gordon 2018)	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2</i> (Gordon 2018)			0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	588	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania

3.12.3. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniono na podstawie wyników uzyskanych z badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2*.

Na podstawie metaanaliz badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic zarówno w czasie 16., jak i 16.-52. tygodni, niemniej jednak w obu badaniach dla obydwu okresów obserwacji częstość występowania poszczególnych zaburzeń była niższa w grupie RIS, niż w grupie UST. W badaniu *UltIMMa-2* różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej, co oznacza, że w grupie RIS niższy odsetek chorych doświadczył wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w porównaniu do chorych z grupy UST.

W wyniku metaanalizy badań istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych poddanych terapii RIS odnotowano również zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie od 16. do 52. tygodnia. Z kolei znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu odnotowano u chorych poddanych terapii ustekinumabem w czasie 16-52 tygodni.

Istotnym jednak jest, iż w odniesieniu do większości poddanych analizie zaburzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia										
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	151 (49,7)	304	50 (50,0)	100	0,99 (0,63; 1,55)	-0,00 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			134 (45,6)	294	53 (53,5)	99	0,73 (0,46; 1,15)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			285 (47,7)	598	103 (51,8)	199	0,85 (0,62; 1,17)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		182 (61,3)	297	66 (66,7)	99	0,79 (0,49; 1,28)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			162 (55,7)	291	70 (74,5)	94	0,43 (0,26; 0,72)	-0,19 (-0,29; -0,08)	NNT=6 (4; 13)	TAK
Wynik metaanalizy			344 (58,5)	588	136 (70,5)	193	0,59 (0,32; 1,07)	-0,12 (-0,25; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	75 (24,7)	304	20 (20,0)	100	1,31 (0,75; 2,28)	0,05 (-0,05; 0,14)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			56 (19,1)	294	20 (20,2)	99	0,93 (0,53; 1,64)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			131 (21,9)	598	40 (20,1)	199	1,11 (0,75; 1,66)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		112 (37,7)	297	41 (41,4)	99	0,86 (0,54; 1,36)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			101 (34,7)	291	46 (48,9)	94	0,55 (0,35; 0,89)	-0,14 (-0,26; -0,03)	NNT=8 (4; 34)	TAK
Wynik metaanalizy			213 (36,2)	588	87 (48,9)	193	0,70 (0,45; 1,09)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Wynik metaanalizy			213 (36,2)	588	87 (45,1)	193	0,69 (0,50; 0,96)	-0,09 (-0,17; -0,01)	NNT=12 (6; 100)	TAK	
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Aktywna gruźlica	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	588	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.		Utajona gruźlica	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>		0 (0,0)		294	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy				0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.	1 (0,3) [^]		297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>		1 (0,3) [*]		291	0 (0,0)	94	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy				2 (0,3)	588	0 (0,0)	193	3,77 (0,15; 93,83)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	588	0 (0,0)	193	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca[#]										
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			2 (0,7)** , ***	291	0 (0,0)	94	3,77 (0,15; 95,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			2 (0,3)	588	0 (0,0)	193	3,77 (0,15; 95,28)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UItIMMa-2 (Gordon 2018)</i>	16.-52.	Zawał mięśnia sercowego	1 (0,3)***	291	0 (0,0)	94	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)[#]										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	1 (0,3)	304	0 (0,0)	100	3,78 (0,04; 354,38)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			2 (0,3)	598	0 (0,0)	199	3,79 (0,15; 93,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			1 (0,3)	291	1 (1,1)	94	0,32 (0,02; 5,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			1 (0,2)	588	1 (0,5)	193	0,32 (0,02; 5,18)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	595	0 (0,0)	199	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	291	1 (1,1)	94	0,11 (0,00; 2,65)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	588	1 (0,5)	193	0,02 (0,00; 1,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>	16.-52.	Rak piersi	0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>	16.	Rak podstawnokomórkowy	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			1 (0,3)	291	0 (0,0)	94	3,57 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			1 (0,2)	588	0 (0,0)	193	3,57 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>	16.-52.	Rak prostaty	0 (0,0)	291	1 (1,1)	94	0,02 (0,00; 1,59)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Rak kolczystokomórkowy (płaskonabłonkowy) skóry	1 (0,3)	304	0 (0,0)	100	3,78 (0,04; 354,38)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
	16.-52.		0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zdarzenia raportowane u ≥5% chorych w grupie										
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.	Ból głowy	5 (1,7)	297	5 (5,1)	99	0,32 (0,09; 1,14)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			7 (2,4)	291	3 (3,2)	94	0,75 (0,19; 2,95)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			12 (2,0)	588	8 (4,1)	193	0,48 (0,19; 1,20)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	20 (6,6)	304	6 (6,0)	100	1,10 (0,43; 2,83)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			10 (3,4)	294	5 (5,1)	99	0,66 (0,22; 1,99)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Wynik metaanalizy			30 (5,0)	598	11 (5,6)	199	0,90 (0,44; 1,83)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	40 (13,5)	297	18 (18,2)	99	0,70 (0,38; 1,29)	-0,05 (-0,13; 0,04)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			34 (11,7)	291	17 (18,1)	94	0,60 (0,32; 1,13)	-0,06 (-0,15; 0,02)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy			74 (12,6)	588	35 (18,1)	193	0,65 (0,42; 1,01)	-0,06 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.		17 (5,6)	304	6 (6,0)	100	0,93 (0,36; 2,42)	-0,00 (-0,06; 0,05)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			11 (3,7)	294	4 (4,0)	99	0,92 (0,29; 2,97)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy			28 (4,7)	598	10 (5,0)	199	0,93 (0,44; 1,94)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		30 (10,1)	297	11 (11,1)	99	0,90 (0,43; 1,87)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			24 (8,3)	291	9 (9,6)	94	0,85 (0,38; 1,90)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy			54 (9,2)	588	20 (10,4)	193	0,88 (0,51; 1,51)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE	
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		Grypa	6 (2,0)	297	2 (2,0)	99	1,00 (0,20; 5,04)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>		4 (1,4)		291	2 (2,1)	94	0,64 (0,12; 3,56)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
Wynik metaanalizy				10 (1,7)	588	4 (2,1)	193	0,82 (0,25; 2,64)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Biegunka	3 (1,0)	304	2 (2,0)	100	0,49 (0,08; 2,97)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			3 (1,0)	294	5 (5,1)	99	0,19 (0,05; 0,83)	-0,04 (-0,08; 0,00)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			6 (1,0)	598	7 (3,5)	199	0,28 (0,09; 0,84)	-0,03 (-0,05; 0,00)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Łuszczycza	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			0 (0,0)	294	1 (1,0)	99	0,02 (0,00; 1,72)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			0 (0,0)	598	2 (1,0)	199	0,02 (0,00; 0,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.	Zakażenie dróg moczowych	3 (1,0)	297	5 (5,1)	99	0,19 (0,04; 0,82)	-0,04 (-0,09; 0,00)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			6 (2,1)	291	1 (1,1)	94	1,96 (0,23; 16,47)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			9 (1,6)	588	6 (3,1)	193	0,54 (0,05; 5,34)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, które pojawiły się podczas leczenia										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	6 (2,0)	304	3 (3,0)	100	0,65 (0,16; 2,65)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			7 (2,4)	294	6 (6,1)	99	0,38 (0,12; 1,15)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			13 (2,2)	598	9 (4,5)	199	0,47 (0,20; 1,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		13 (4,4)	297	1 (1,0)	99	4,49 (0,58; 34,74)	0,03 (0,003; 0,06)	NNH=33 (16; 333)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			5 (1,7)	291	1 (1,1)	94	1,63 (0,19; 14,09)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			18 (3,1)	588	2 (1,0)	193	3,03 (0,70; 13,15)	0,02 (0,00; 0,04)	NNH=50 (N/O; 25)	TAK

*jeden chory z serokonwersją bez dowodów na czynną chorobę zgłoszony podczas corocznego badania przesiewowego w kierunku gruźlicy

**jeden nagły zgon z powodu zaburzenia serca w 385. dniu badania (101. dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku, zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)

***jeden chory z zawałem serca typu 1 w 168. dniu badania (zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)

^jeden chory z utajoną gruźlicą, zgłoszony 365. dnia badania, poddany leczeniu rifampicyną

#zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania

3.13. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RIS względem komparatorów na podstawie wyników NMA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- ⊕ [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

3.13.1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

3.13.1.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

3.14. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- Charakterystyki Produktu Leczniczego Skyrizi® [ChPL Skyrizi®];
- dokumentu opublikowanego na stronie FDA [FDA 2019];
- danych pochodzących z bazy WHO UMC [WHO 2019].

3.14.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

W niniejszym podrozdziale przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Skyrizi®*.

3.14.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Identyfikacja produktu

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.

Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.

U chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzankizumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u chorych z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Chorych leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u chorego wystąpi takie zakażenie lub nie

ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, chory powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem, chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Chorych otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem podawania ryzankizumabu należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli chory otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby poczekać co najmniej 4 tygodnie na rozpoczęcie leczenia ryzankizumabem. Chorzy leczeni ryzankizumabem nie

powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 68,0 mg sorbitolu w dawce 150 mg.

Należy uwzględnić addytywne działanie jednocześnie podawanych produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz spożywanego w diecie sorbitolu (lub fruktozy).

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w dawce 150 mg, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Brak jednoznacznych dowodów na przenikalność ryzankizumabu do ludzkiego mleka. Należy jednak podjąć decyzję, czy przerwać leczenie ryzankizumabem, czy nie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia ryzankizumabem dla kobiety. Nie badano wpływu ryzankizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

3.14.1.2. Częstość występowania zdarzeń / działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (13%).

W poniższym zestawieniu działania niepożądane wymienione zostały zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 17.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Skyrizi®

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Zakażenia grzybicze skóry**	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia układu Nerwowego	Ból głowy***	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie [^]	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{^^}	Często

* Obejmuje: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych

** Obejmuje: grzybicę stóp, grzybicę pachwin, grzybicę skóry gładkiej, łupież pstry, grzybicę dłoni, grzybicę paznokci

*** Obejmuje: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy

[^] Obejmuje: zmęczenie, osłabienie

^{^^} Obejmuje: zasinienie, rumień, krwiak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W całym programie leczenia łuszczycy, w tym długotrwałym narażeniem na ryzankizumab, częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat.

Immunogenność

Jak wszystkie białka o zastosowaniu leczniczym, ryzankizumab jest potencjalnie immunogenny. Wykrycie wytworzenia przeciwciał w znacznym stopniu zależy od czułości i swoistości zastosowanego testu.

U chorych leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 52 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycy, związane z leczeniem przeciwciała przeciw lekowi

i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 24% (263/1079) i 14% (150/1079) zbadanych chorych.

U większości chorych obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania. U nielicznych chorych (w przybliżeniu 1%: 7/1000 w 16. tygodniu i 6/598 w 52. tygodniu) z wysokimi mianami przeciwciał (>128) odpowiedź kliniczna była zmniejszona. Częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia jest liczbowo większa w grupach z przeciwciałami przeciw lekowi w porównaniu do grup bez przeciwciał przeciw lekowi w krótkim okresie (16 tygodni: 2,7% vs 1,3%) i dłuższym okresie leczenia (>52 tygodnie: 5,0% vs 3,3%). Odczyny w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żaden odczyn nie był ciężki i żaden nie prowadził do zaprzestania stosowania ryzankizumabu.

Chorzy w podeszłym wieku

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

3.14.1.3. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Produkt jest oznaczony czarnym trójkątem, co oznacza, że będzie dodatkowo monitorowany. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.14.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

W dokumencie FDA z kwietnia 2019 r., w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka zakażenia, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Skyrizi®. Wskazano, iż w badaniach klinicznych zakażenia wystąpiły częściej u chorych stosujących produkt leczniczy Skyrizi® (22,1%) w porównaniu z chorymi w grupie placebo (14,7%) przez 16 tygodni leczenia.

Zwrócono uwagę, że nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Skyrizi® u chorych z klinicznie istotnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub wdrożenia adekwatnego leczenia. U chorych z przewlekłym zarażeniem lub powracającymi infekcjami stwierdzonymi w wywiadzie należy rozważyć ryzyko oraz korzyści wynikające z zastosowania produktu leczniczego Skyrizi®. Należy poinstruować chorych, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli wystąpią objawy klinicznie istotnego zakażenia. Jeśli u chorego wystąpi takie zakażenie lub nie reaguje on na standardową terapię, należy monitorować stan chorego oraz odstawić produkt leczniczy Skyrizi® do czasu ustąpienia zakażenia.

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące gruźlicy, tj. konieczności oceny chorego pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Skyrizi®. Zwrócono uwagę, iż u chorych z utajoną postacią gruźlicy, którzy otrzymywali jednocześnie produkt leczniczy Skyrizi® oraz stosowali profilaktykę przeciwgruźliczą, nie rozwinęła się aktywna postać gruźlicy. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Skyrizi® u chorych z utajoną lub czynną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia. Należy monitorować chorych, u których występują objawy czynnej postaci gruźlicy w trakcie i po leczeniu. Nie należy podawać produktu leczniczego Skyrizi® chorym z czynną postacią gruźlicy.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące szczepień. Należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi®. Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionkę żywą lub inaktywowaną nie są dostępne.

Dokument ten zawiera również informacje dotyczące najczęściej występujących ($\geq 1\%$) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi® tj.: zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i zakażenie grzybicze [FDA 2019].

3.14.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab).

Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

W *bazie WHO UMC* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 (w tym: otyłość)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (w tym rak podstawnocomórkowy)
Zaburzenia serca	1 (w tym: kołatanie serca)
Zaburzenia żołądka i jelit	2 (w tym: tkliwość brzucha (1), biegunka (1), wrzód dwunastnicy (1), hematochezja (1), przepuklina pachwinowa (1))
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (w tym: stenoza)
Badania diagnostyczne	1 (w tym: spadek hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)

U chorych leczonych RIS najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia żołądka i jelit.

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy:

- brak badań dla bezpośredniego porównania RIS względem pozostałych leków biologicznych wskazanych jako komparatory;
- przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);
- ⊕ populacja w badaniach włączonych do analizy była zbliżona do populacji docelowej, jednak:
 - kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej (przy czym należy podkreślić, że badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy *Programu lekowego* sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom *Programu lekowego*);
 - część wyników przedstawiono jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2*). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr I^2 oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu *forest plot* (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzano na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);
- brak wyników w okresie obserwacji powyżej 52 tygodni (chorzy mieli możliwość kontynuowania terapii po zakończeniu etapu II badania, w związku z czym wyniki dotyczące długookresowego stosowania RIS będą dostępne w późniejszym terminie).

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej dla leku Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, tj. ustekinumabem.

WYNIKI

Do głównej części analizy klinicznej włączono 1 przegląd systematyczny (publikacja *Lee 2018*) oraz 2 badania randomizowane *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2*, na podstawie których dokonano porównania ryzankizumabu względem ustekinumabu i tym samym spełniono wymagania opisane w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Nie zidentyfikowano badań dotyczących bezpośredniego porównania RIS względem pozostałych komparatorów, jednak porównanie RIS będącego IL-23 z podjednostką względem UST będącego lekiem z grupy IL 12/23 jest porównaniem wysoce miarodajnym.

W celu przeprowadzenia dodatkowej analizy bezpieczeństwa w analizie uwzględniono ChPL Skyrizi®, dokument opublikowany przez FDA oraz dane pochodzące z WHO UMC.

Skuteczność kliniczna

Oceny skuteczności RIS względem UST dokonano na podstawie wyników uzyskanych dla takich punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie w skali PASI, aktywność choroby oceniana w skali sPGA oraz jakość życia w skali DLQI. Przedstawiano wyniki dla okresu obserwacji od 12 do 52 tygodni.

Wykazano, iż ryzankizumab jest znacznie skuteczniejszy od ustekinumabu.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji choroby poddani terapii RIS znamienne statystycznie częściej od tych, którzy zostali poddani terapii UST uzyskiwali odpowiedź PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Na podstawie szczegółowej analizy odsetków chorych z PASI 90 można dodatkowo wnioskować, iż u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 90 w 16 tygodniu, odpowiedź ta utrzymuje się w czasie do 52 tygodni.

Wykazano również znamienne statystycznie wyższą skuteczność RIS względem UST w odniesieniu do odsetka chorych, u których stwierdzono całkowite wyeliminowanie

łuszczycowych zmian skórnych (sPGA=0), jak również w odniesieniu do odsetka chorych, u których odnotowano obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych (sPGA=0/1) we wszystkich poddanych analizie okresach obserwacji.

Wysoka skuteczność ryzankizumabu ma odzwierciedlenie również w wynikach oceny jakości życia na podstawie skali DLQI i PSS w czasie 16 i 52 tygodni. W obydwu skalach i okresach obserwacji wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie RIS w porównaniu z UST, u których odnotowano poprawę jakości życia definiowaną jako uzyskanie wyniku 0/1 w skali DLQI lub 0 w skali PSS.

Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa RIS względem UST została przeprowadzona w zakresie częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

Uzyskane wyniki wskazują na brak różnic pomiędzy RIS i UST w odniesieniu do częstości występowania zgonów a odnotowane pojedyncze przypadki zgonów nie były związane z RIS.

Nie odnotowano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS i UST w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem na podstawie metaanalizy badań (na podstawie badania *UltIMMa-1* wykazano natomiast istotną statystycznie niższą częstość występowania tych zaburzeń w grupie RIS) oraz w odniesieniu do częstości występowania poszczególnych zaburzeń analizowanych w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych. Należy również podkreślić, że poszczególne zdarzenia z tej grupy odnotowywano z częstością nie wyższą niż u 1% chorych.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazała, iż w odniesieniu do większości poddanych analizie zaburzeń nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W wyniku metaanaliz dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS i UST w czasie 16., jak i 16.-52. tygodni, niemniej jednak w obu badaniach dla obydwu okresów obserwacji częstość występowania poszczególnych zaburzeń była niższa w grupie RIS, niż w grupie UST. W badaniu *UltIMMa-2* różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść RIS.

W wyniku metaanalizy badań stwierdzono również istotnie statystycznie niższą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie od 16. do 52. tygodnia w grupie

RIS w porównaniu z UST. Z kolei znamiennej statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu odnotowano u chorych poddanych terapii ustekinumabem w czasie 16-52 tygodni.

NMA

[Redacted content]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Skyrizi®, dokumentu FDA oraz danych pochodzących z bazy WHO UMC Wykazano, że leczenie RIS nie jest związane z wystąpieniem u chorych nowych, nieprzewidywalnych działań niepożądanych (w porównaniu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w praktyce klinicznej). Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia. U chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania analizowanego leku. Ryzankizumab jest lekiem biologicznym i charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, a w niektórych obszarach jego stosowanie może wiązać się z niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

W trakcie terapii ryzankizumabem najczęściej stwierdza się występowanie takich zaburzeń jak: zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia grzybicze, ból głowy, świąd, zmęczenie, reakcja w miejscu podania leku oraz zapalenie żołądka i jelit.

W analizowanych dokumentach zwrócono uwagę na zachowanie środków ostrożności dotyczących szczególnie zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii ryzankizumabem oraz monitorowanie chorych w tym zakresie. Zalecono również, aby przed rozpoczęciem terapii RIS rozważyć aktualizację szczepień ochronnych, przy czym istotne jest, aby nie stosować szczepionek żywych.

WNIOSKI

Analiza kliniczna wykazała, że ryzankizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

W wyniku bezpośredniego porównania wykazano, że RIS jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności niż ustekinumab. O wysokiej skuteczności można wnioskować na podstawie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie uzyskanej w skali PASI (PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75), jak również na podstawie danych świadczących o redukcji łuszczycowych zmian skórnych na podstawie skali sPGA (wynik PGA 0 oraz PGA 0/1) oraz poprawie jakości życia w skali DLQI oraz w skali PSS.

Analiza profilu bezpieczeństwa ryzankizumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych zasadniczo jest porównywalna względem ustekinumabu a w niektórych obszarach częstość występowania zdarzeń niepożądanych może być niższa w grupie chorych poddanych terapii RIS.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dostępną w terapii dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Co więcej, wprowadzenie ryzankizumabu do praktyki klinicznej w Polsce będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę osób chorych na łuszczycę związaną z brakiem dostępu do terapii innowacyjnej, cechującej się jednocześnie bardzo wysokim wskaźnikiem skuteczności i bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Należy pamiętać, że łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim jest chorobą przewlekłą, w której duże ograniczenie dla codziennego funkcjonowania chorych stanowią rozległe zmiany skórne. Umożliwienie im leczenia, które u wysokiego odsetka chorych prowadzi do całkowitej eliminacji tych zmian

przełoży się bezpośrednio na poprawę jakości życia zarówno samych chorych, jak również ich rodzin.

6. Dyskusja

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż RIS jest lekiem mogącym stanowić wartościową opcję leczenia u dorosłych chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim. Aktualnie w Programie lekowym dotyczącym leczenia łuszczycy plackowatej nie ma żadnego leku będącego przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko podjednostce p19 IL-23 a tym samym chorzy nie mają dostępu do leku oferującego nowy mechanizm działania.

Przedstawione w niniejszej analizie wyniki są pierwszymi dla porównania IL-23 z podjednostką p19 względem leku z grupy IL 12/23. W porównaniu z innymi badaniami 3 fazy przeprowadzonymi z udziałem chorych na łuszczycę, badania *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* dotyczą chorych, wśród których znajduje się stosunkowo wysoki odsetek chorych poddanych uprzednio terapii biologicznej, co wskazuje, iż dotyczą one populacji w większym stopniu odpornej na leczenie innymi lekami biologicznymi. Fakt ten stanowi dodatkowy argument na rzecz objęcia produktu leczniczego Skyrizi® finansowaniem ze środków publicznych w populacji z ciężkim nasileniem tej choroby. Należy również zwrócić uwagę na fakt, iż pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniach *UltIMMa* były PASI 90 oraz sPGA wynoszące 0/1, czyli takie, które umożliwiają w sposób wysoce wiarygodny odzwierciedlenie wysokiej skuteczności leczenia w przypadku ciężkiego nasilenia choroby. W posterze konferencyjnym *Lebwohl 2019*, w którym przedstawiono wyniki w podgrupach dla porównania RIS względem PLC pochodzące z 3 badań RCT, zestawienie wyników wyraźnie wskazuje, że RIS jest lekiem o wysokiej skuteczności m.in. niezależnie od początkowej wartości PASI czy też wyniku w skali sPGA. Powyższe dane wskazują, iż na podstawie danych przedstawionych w niniejszej analizie można wnioskować o skuteczności RIS zarówno w populacji chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi, jak również w stosunku do tych, którzy już mają doświadczenie z tym rodzajem terapii.

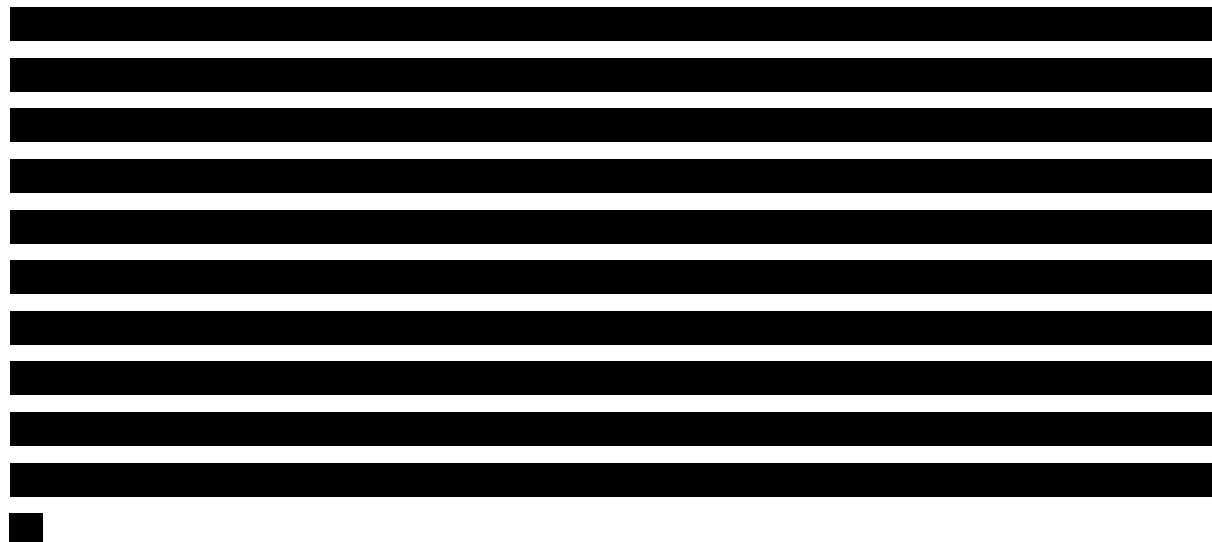
Na korzyść analizowanej interwencji świadczą wyniki uzyskane w porównaniu z UST. Wykazano bowiem znaczącą przewagę w skuteczności nad lekiem będącym przedstawicielem podobnej grupy terapeutycznej a wyniki bezpieczeństwa okazały się być porównywalne a w niektórych obszarach wydają się również być korzystniejsze od komparatora. Co istotne, w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa nie stwierdzono wystąpienia nowych, nieprzewidywanych działań niepożądanych.

Oceny jakości danych dokonano głównie na podstawie jakości wykorzystanych w analizie źródeł danych. W przypadku danych pochodzących z opublikowanych badań randomizowanych z racji braku znaczących zastrzeżeń do ich metodyki uznano, że są to dane najwyższej jakości. Co więcej wyniki uwzględnione w analizie dotyczą licznej i zróżnicowanej grupy chorych. Ze względu na fakt, iż analizowana interwencja została zarejestrowana z końcem kwietnia 2019 roku, nie są jeszcze dostępne dane dotyczące skuteczności praktycznej oraz dane dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa, niemniej z racji wysokiej jakości badań wykorzystanych w ramach niniejszej analizy, jej wiarygodność oceniono jako wysoką.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została również jako wysoka. W raporcie uwzględniono dane pochodzące z badań eksperymentalnych z grupą kontrolną oraz przedstawiono dodatkowe dane o bezpieczeństwie pochodzące z ChPL Skyrizi® oraz dokumentu FDA 2019 i danych WHO UMC, co powoduje, że zasób przedstawionych danych jest aktualnie najszerszy z możliwych. Należy zwrócić uwagę, że podobnie jak w innych opracowaniach dotyczących zastosowania leków biologicznych w łuszczycy plackowatej, większość uczestników stanowili mężczyźni, podczas gdy dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u osób płci męskiej.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria systematyczności Cook (publikacja Lee 2018). W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że jest to przegląd bardzo niskiej jakości. Wnioski autorów przeglądu odnoszą się do badań dotyczących porównań bezpośrednich RIS względem UST oraz względem ADA. W obydwu przypadkach wskazują na znaczną przewagę analizowanej interwencji nad komparatorami, w związku z czym wnioski przedstawione w niniejszym opracowaniu są z nimi spójne. Należy podkreślić, że wnioski dotyczące porównania RIS względem ADA przedstawiono na podstawie badania *IMMvent*, które na dzień złożenia wniosku było badaniem nieopublikowanym w pełnym tekście. Istotnym jest natomiast, iż z punktu widzenia oceny klinicznej wysoce bardziej wartościowe jest przedstawienie danych dla porównania z UST, jako leku z podobnej grupy terapeutycznej, niż względem ADA, który jest przedstawicielem leków z grupy anty-TNF. Co istotne, badanie *IMMvent* zostało przeprowadzone w taki sposób, aby w okresie obserwacji powyżej 16 tygodnia umożliwić ocenę zmiany terapii na RIS. Konstrukcja badania uniemożliwia zatem wykonanie w ramach analizy klinicznej porównania w pełni analogicznego do tego, które zaprezentowano dla

porównania RIS względem UST, niemniej należy podkreślić, że przedstawione wyniki świadczą o istotnej statystycznie przewadze RIS nad ADA w zakresie głównych punktów końcowych stosowanych w badaniach dotyczących chorych na łuszczycę, tj. PASI 100, PASI 90, PASI 75, sPGA 0 oraz sPGA 0/1.



Ze względu na fakt, iż placebo nie zostało zdefiniowane jako komparator dla ryzankizumabu odstąpiono od przedstawienia wyników dla tego porównania. Co więcej, ze względu na fakt, iż ustekinumab będący w badaniach *UltIMMa* aktywnym komparatorem jest lekiem o udowodnionej skuteczności i znanym profilu bezpieczeństwa można stwierdzić, że z punktu widzenia przydatności klinicznej porównanie RIS względem PLC nie było konieczne (prawdopodobnie ramię placebo zostało przeprowadzone na potrzeby procesu rejestracji ryzankizumabu).

Nie przedstawiano również wyników dla chorych zrandomizowanych do grupy placebo, którzy po 16 tygodniach rozpoczęli terapię ryzankizumabem. Istotnym jest jednak podkreślenie faktu, iż krzywe odzwierciedlające skuteczność leczenia RIS u chorych leczonych nim od początku trwania badania oraz tych, którzy rozpoczęli terapię RIS po 16 tygodniach przyjmowania PLC są zbliżone a wyniki uzyskane w 52 tygodniach są niemal takie same, co również świadczy o bardzo wysokiej skuteczności leczenia.

Pewnym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie zawiera ona wyników dla okresu obserwacji powyżej 52 tygodni. Należy jednak podkreślić, że na podstawie danych dotyczących leków biologicznych, dla których dostępne są wyniki w dłuższym okresie obserwacji można

wnioskować, że już okres obserwacji wynoszący 12-16 tygodni (odpowiadający czasowi oceny indukcji odpowiedzi na leczenie) jest okresem wystarczającym do wykazania skuteczności poszczególnych leków biologicznych i, jak pokazują wyniki w dłuższym okresie obserwacji (tj. dla 52 tygodni), może on być traktowany jako wyznacznik skuteczności w dalszym okresie leczenia. Z dużym prawdopodobieństwem można zatem przypuszczać, że wyniki dla ryzankizumabu w czasie powyżej 52 tygodni również będą bardzo korzystne. Analiza procesów refundacyjnych dla leków biologicznych stosowanych w analizowanej populacji w Polsce zwiększają prawidłowość takiego wnioskowania.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opublikowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania RIS względem pozostałych komparatorów, tj. ADA, INF, IKS oraz SEK. Należy jednak podkreślić, że wyniki porównania względem UST mogą być traktowane jako reprezentatywne dla leków nowej generacji a porównanie RIS względem ADA ma mniejsze znaczenie kliniczne głównie ze względu na fakt, iż co do zasady leki będące inhibitorami interleukin są znacznie skuteczniejsze od leków będących inhibitorami TNF-alfa.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną.

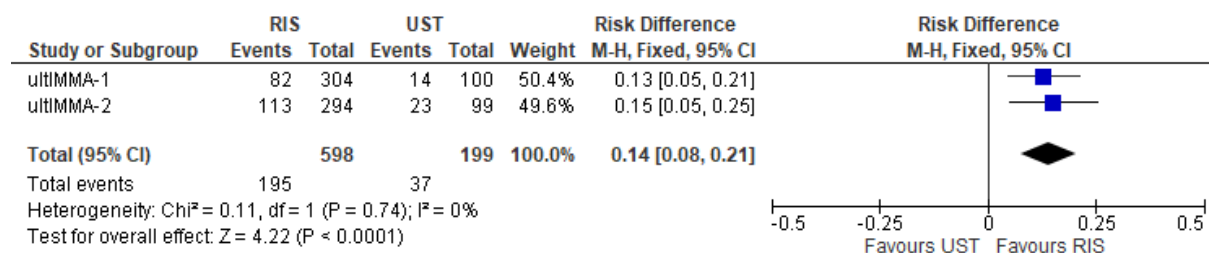
7. Załączniki

7.1. Wykresy typu *forest-plot* dla metaanaliz dla porównania bezpośredniego ryzankizumabu względem ustekinumabu

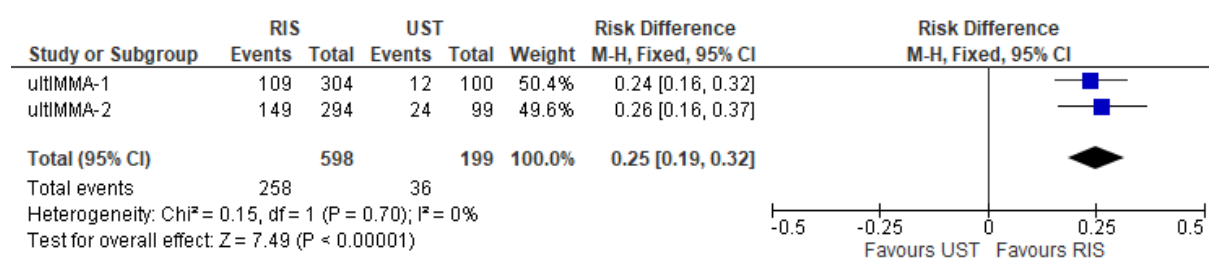
7.1.1. Ocena skuteczności

7.1.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 100)

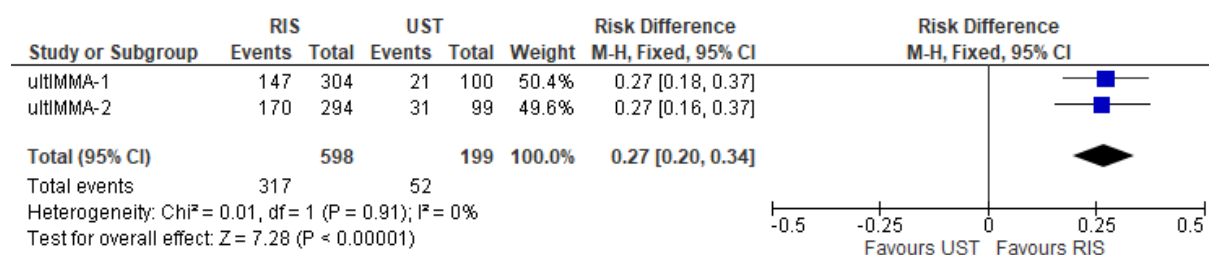
Rysunek 5.
PASI 100 w 12 tyg.



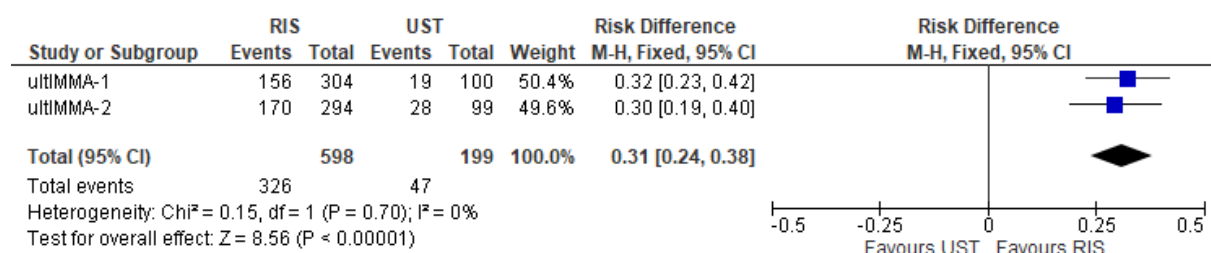
Rysunek 6.
PASI 100 w 16 tyg.



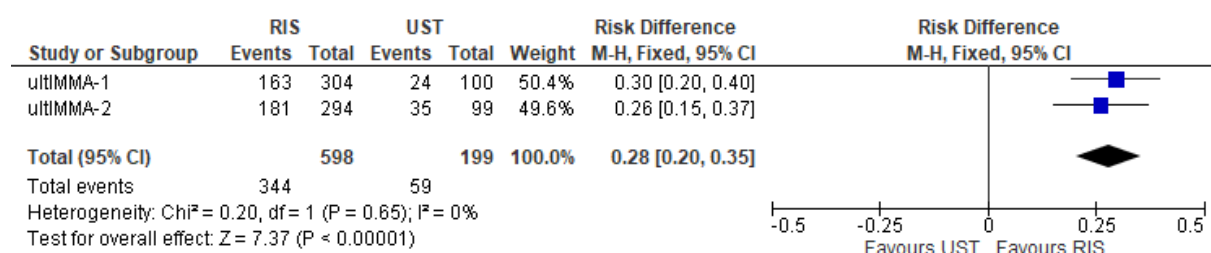
Rysunek 7.
PASI 100 w 22 tyg.



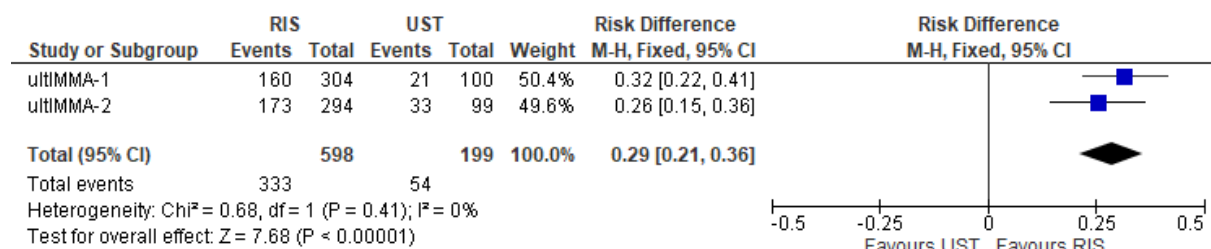
Rysunek 8.
PASI 100 w 28 tyg.



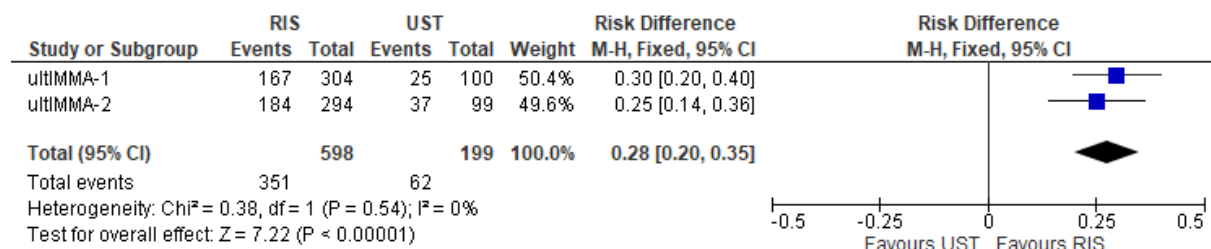
Rysunek 9.
PASI 100 w 34 tyg.



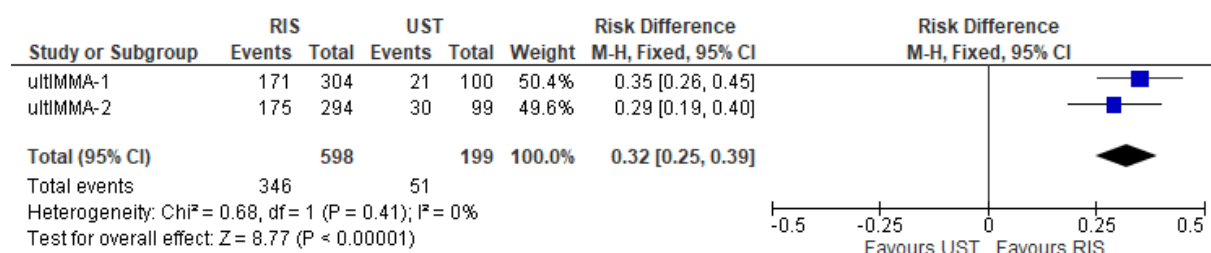
Rysunek 10.
PASI 100 w 40 tyg.



Rysunek 11.
PASI 100 w 46 tyg.

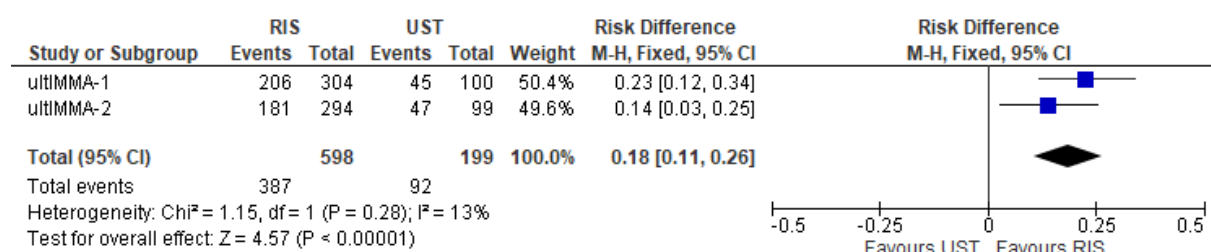


Rysunek 12.
PASI 100 w 52 tyg.

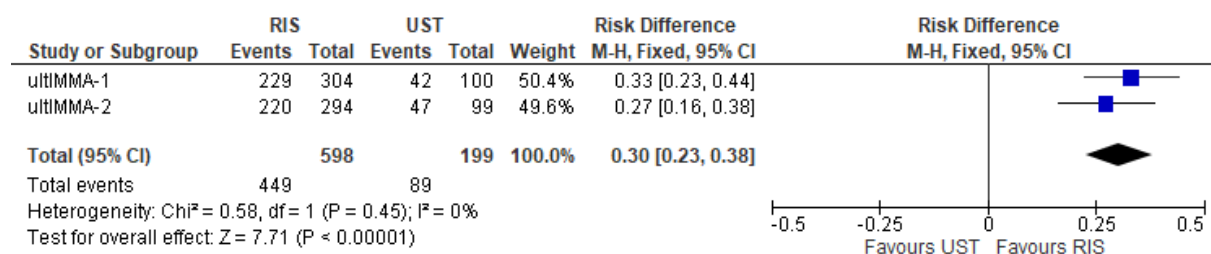


7.1.1.2. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 90)

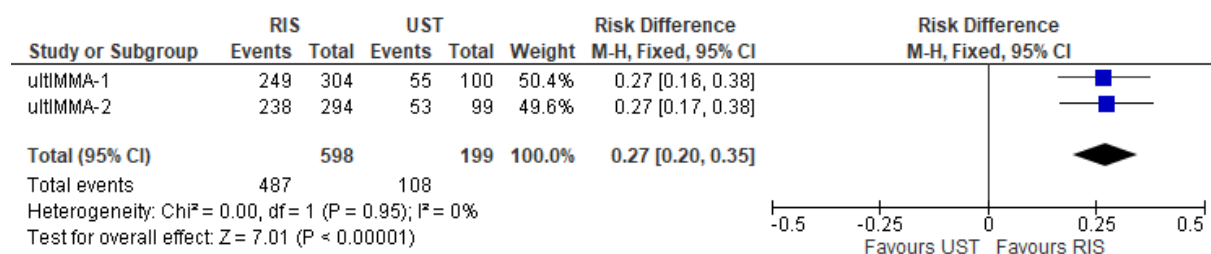
Rysunek 13.
PASI 90 w 12 tyg.



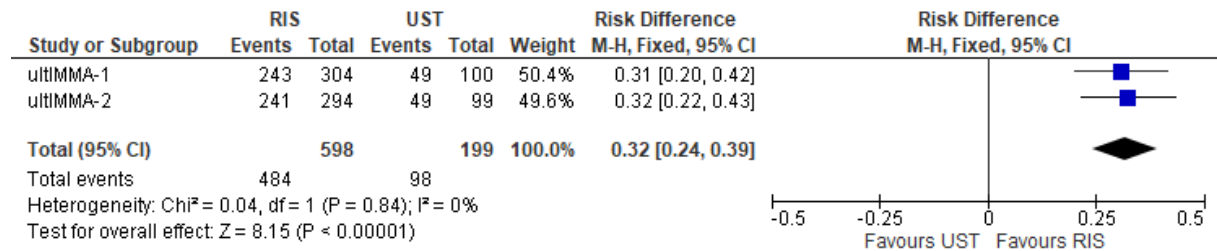
Rysunek 14.
PASI 90 w 16 tyg.



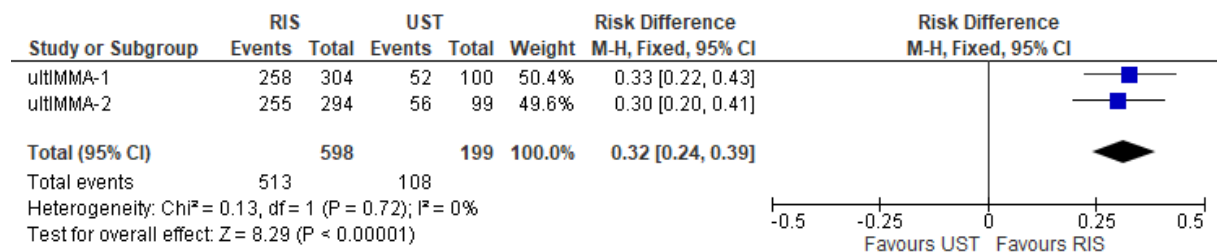
Rysunek 15.
PASI 90 w 22 tyg.



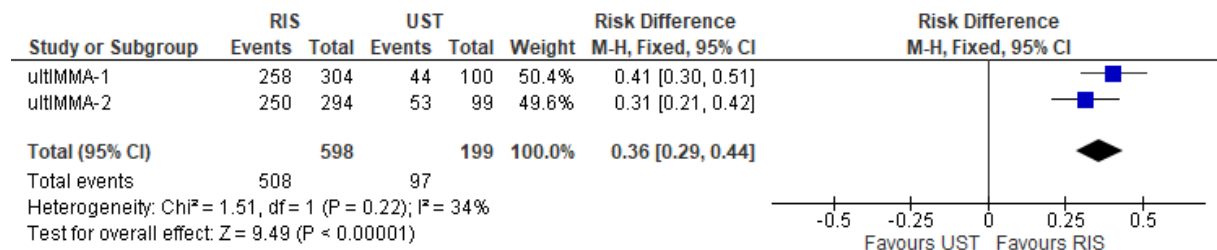
Rysunek 16.
PASI 90 w 28 tyg.



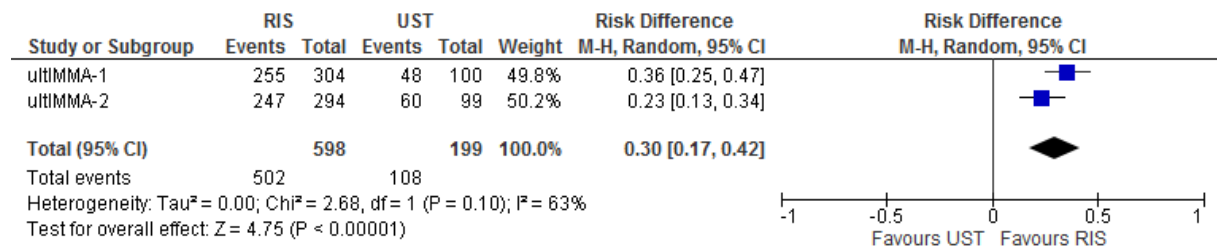
Rysunek 17.
PASI 90 w 34 tyg.



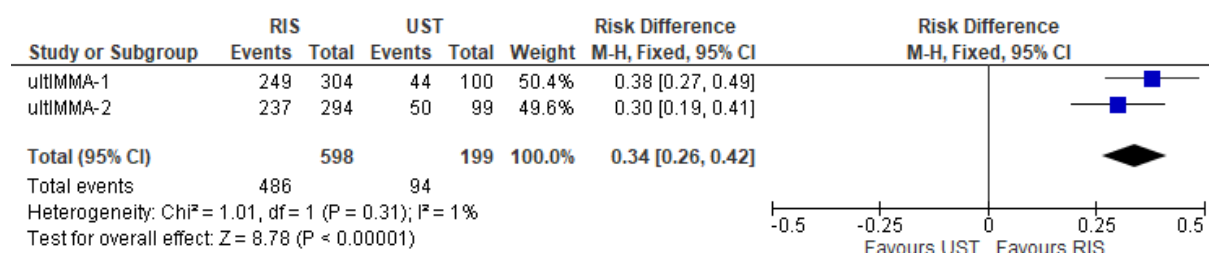
Rysunek 18.
PASI 90 w 40 tyg.



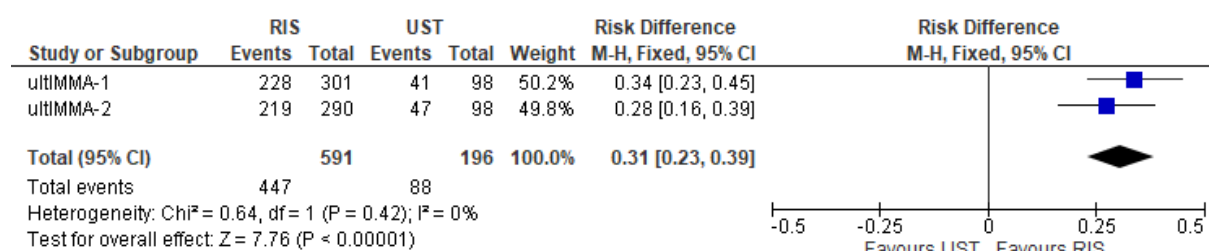
Rysunek 19.
PASI 90 w 46 tyg.



Rysunek 20.
PASI 90 w 52 tyg.

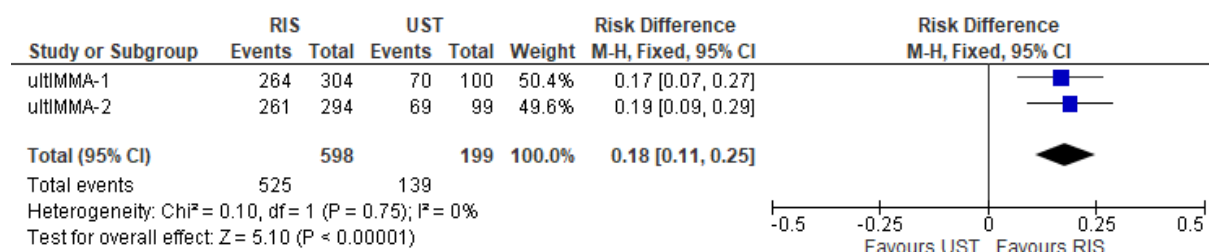


Rysunek 21.
PASI 90 w 16 tyg. (populacja PP)

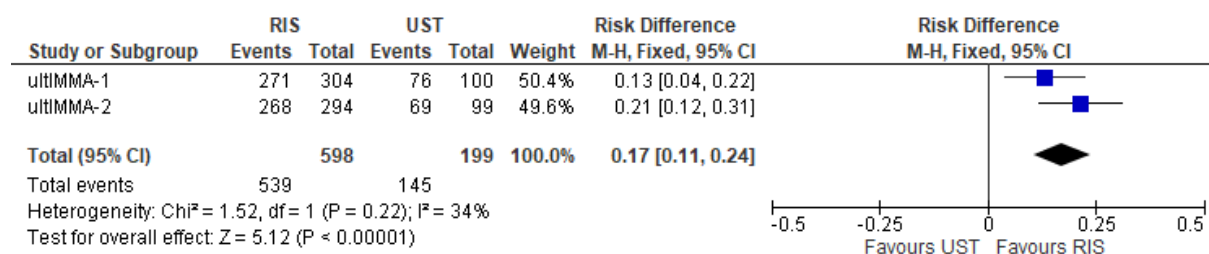


7.1.1.3. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75)

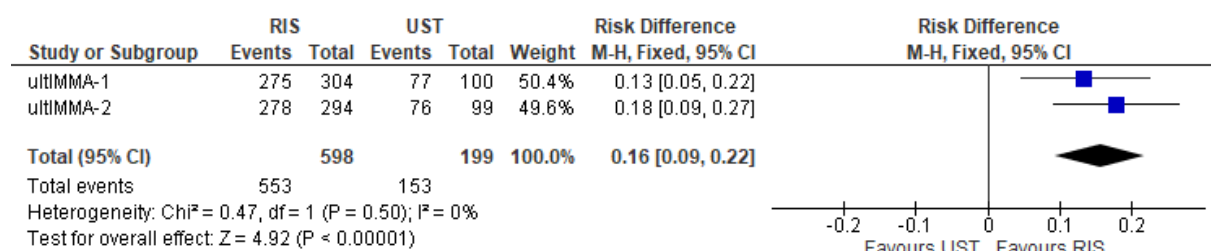
Rysunek 22.
PASI 75 w 12 tyg.



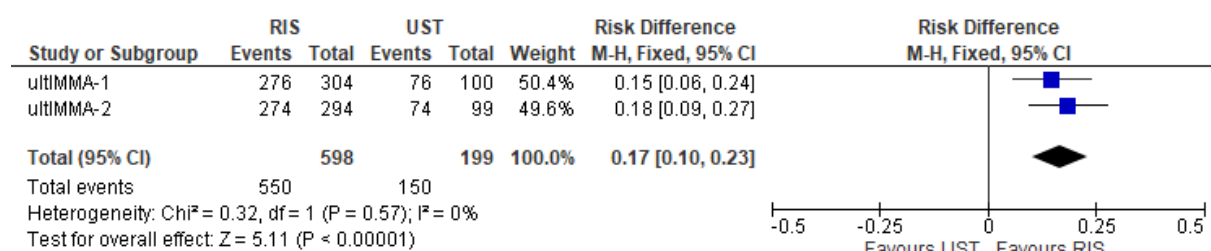
Rysunek 23.
PASI 75 w 16 tyg.



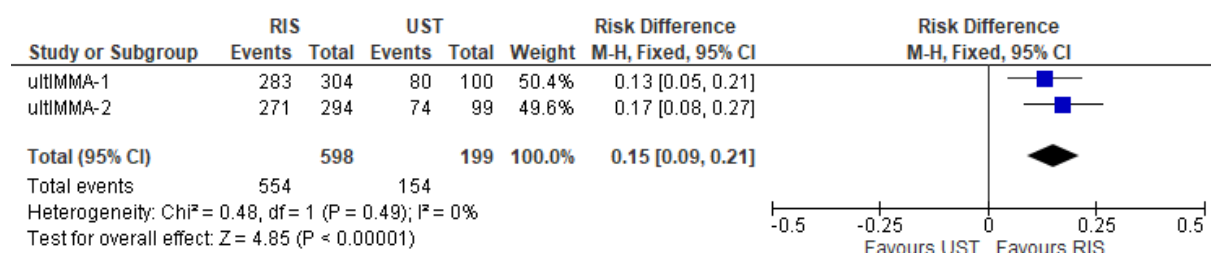
Rysunek 24.
PASI 75 w 22 tyg.



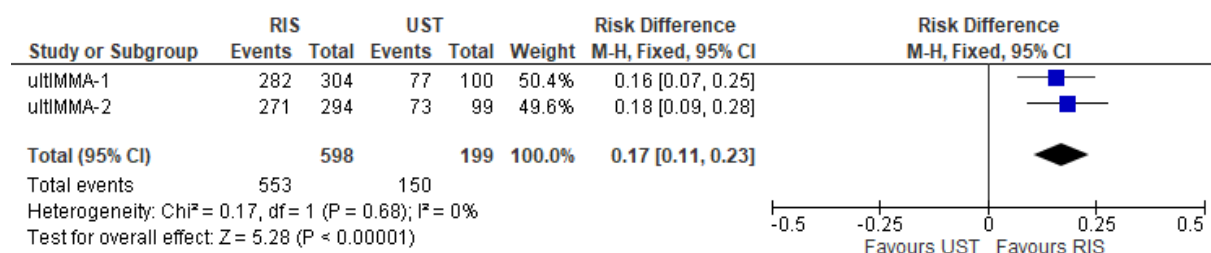
Rysunek 25.
PASI 75 w 28 tyg.



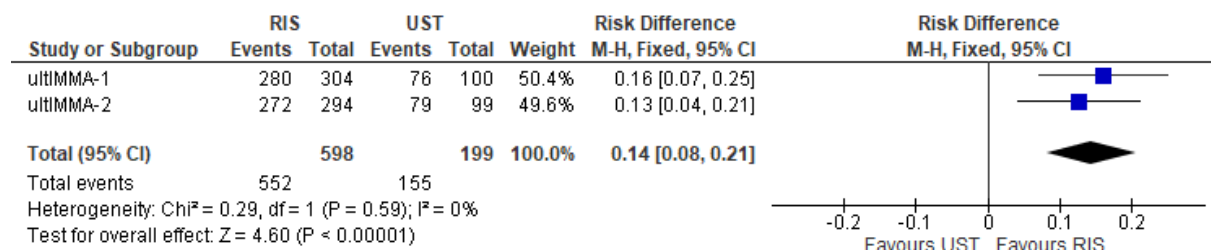
Rysunek 26.
PASI 75 w 34 tyg.



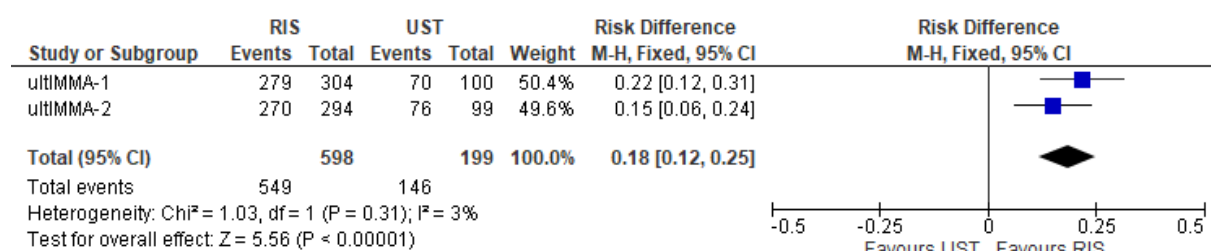
Rysunek 27.
PASI 75 w 40 tyg.



Rysunek 28.
PASI 75 w 46 tyg.

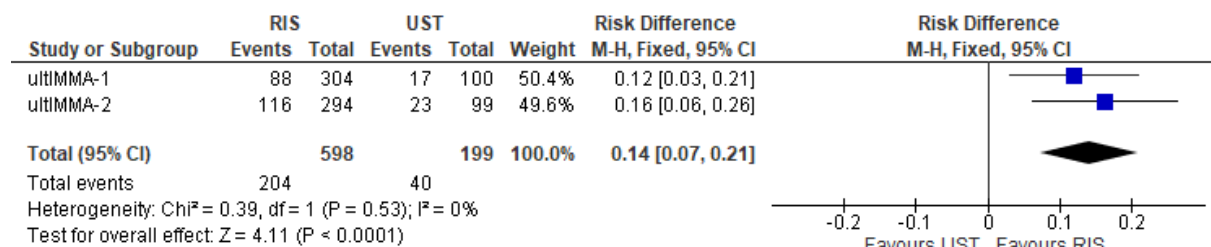


Rysunek 29.
PASI 75 w 52 tyg.

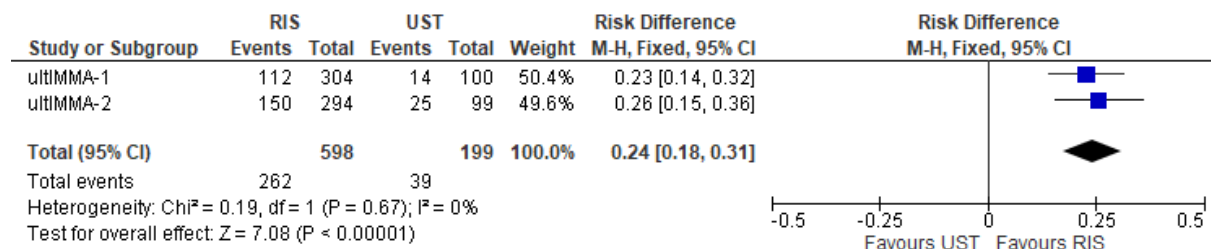


7.1.1.4. Aktywność choroby

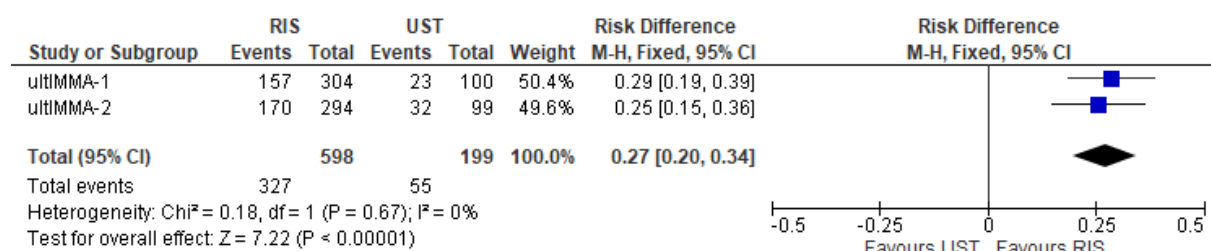
Rysunek 30.
sPGA 0 w 12 tyg.



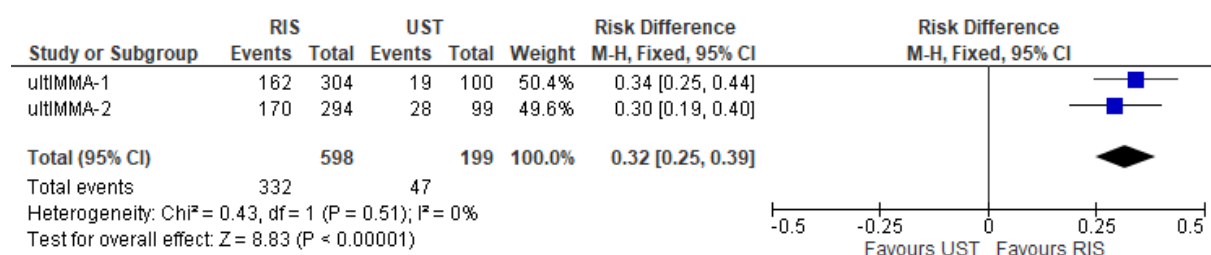
Rysunek 31.
sPGA 0 w 16 tyg.



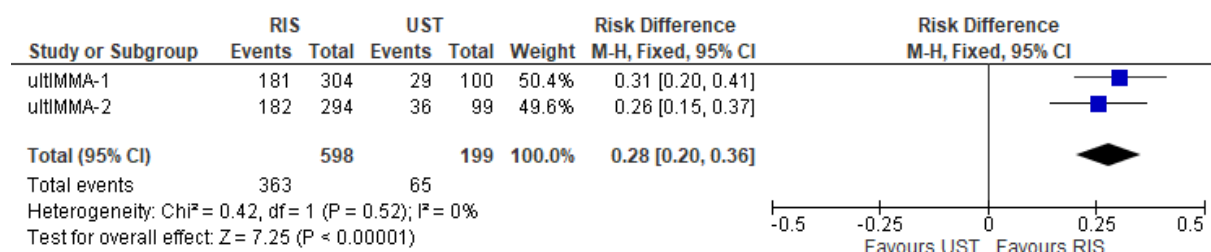
Rysunek 32.
sPGA 0 w 22 tyg.



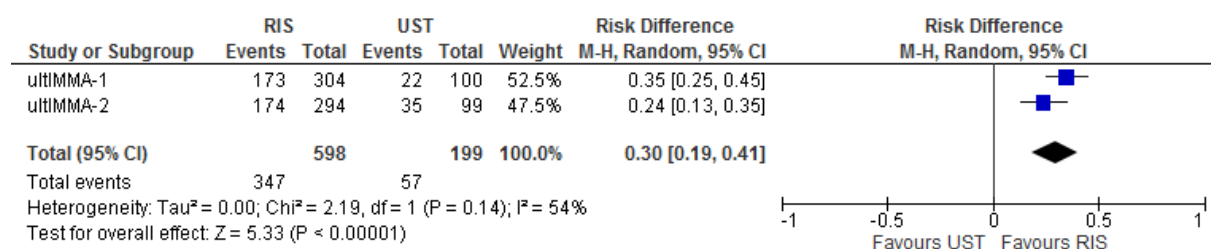
Rysunek 33.
sPGA 0 w 28 tyg.



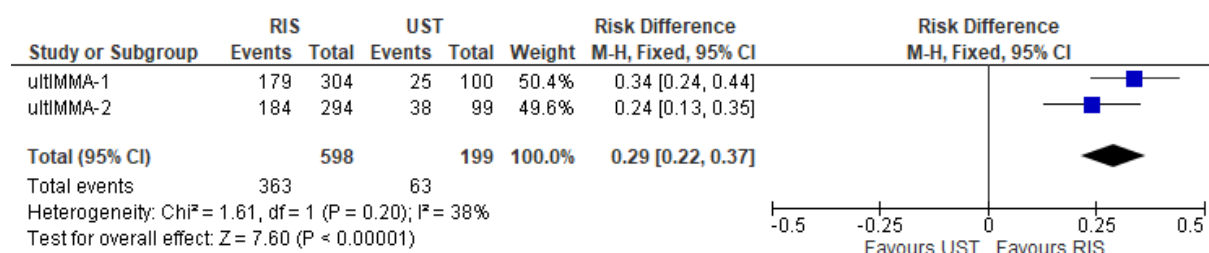
Rysunek 34.
sPGA 0 w 34 tyg.



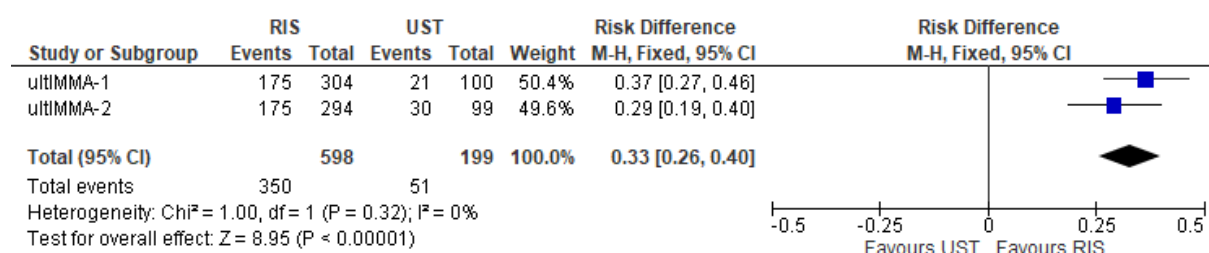
Rysunek 35.
sPGA 0 w 40 tyg.



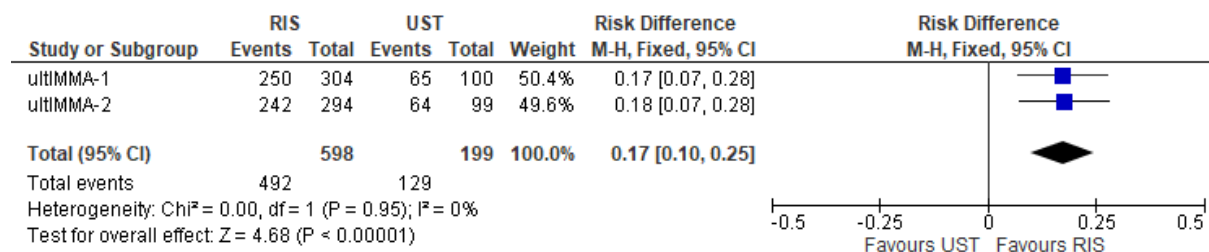
Rysunek 36.
sPGA 0 w 46 tyg.



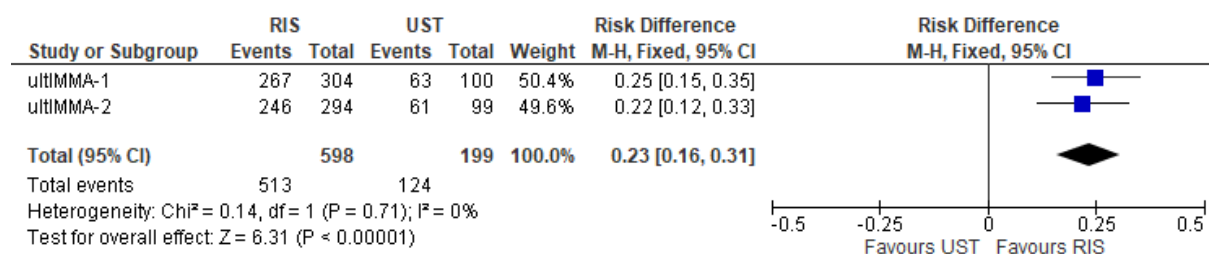
Rysunek 37.
sPGA 0 w 52 tyg.



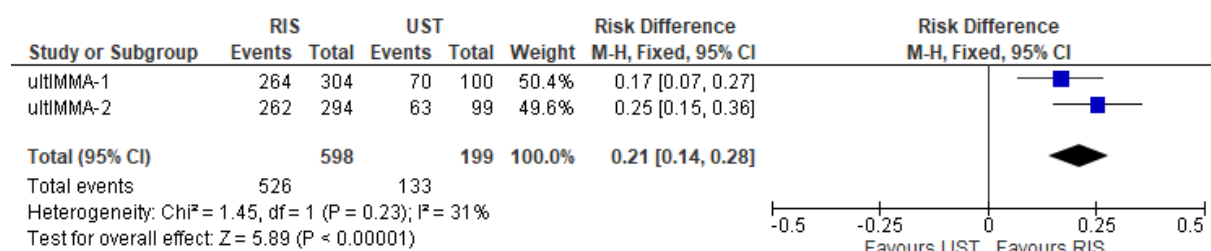
Rysunek 38.
sPGA 0/1 w 12 tyg.



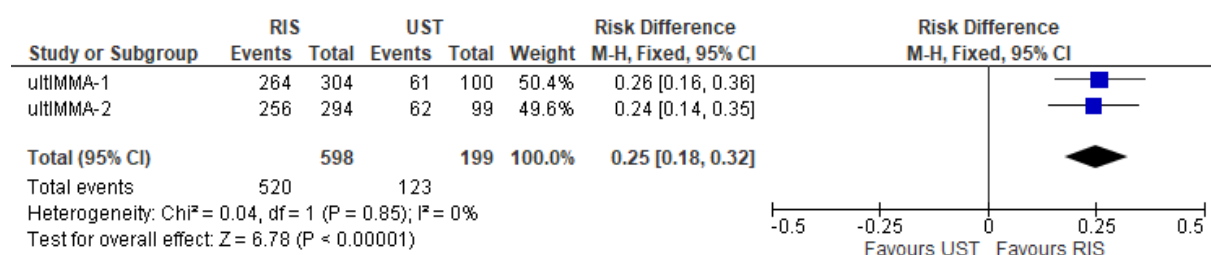
Rysunek 39.
sPGA 0/1 w 16 tyg.



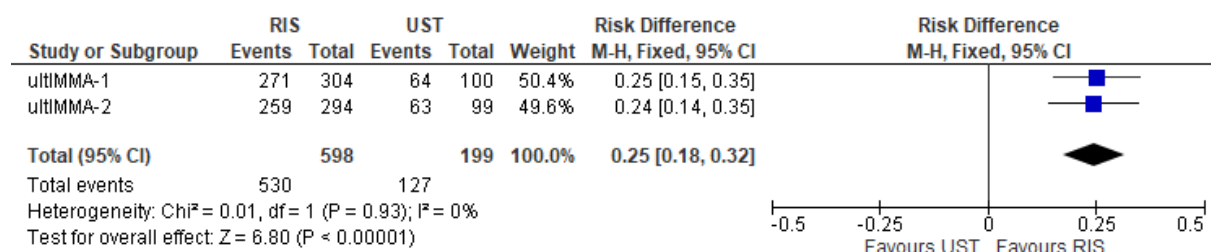
Rysunek 40.
sPGA 0/1 w 22 tyg.



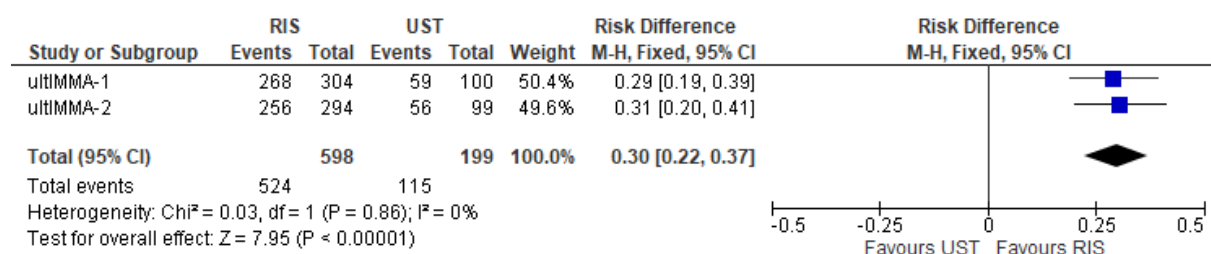
Rysunek 41.
sPGA 0/1 w 28 tyg.



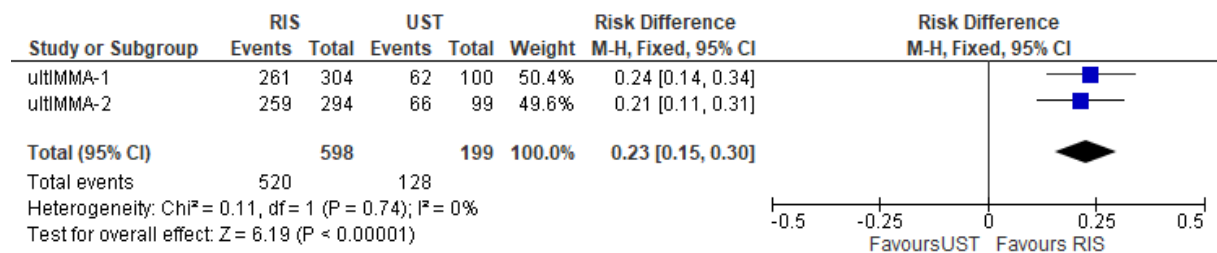
Rysunek 42.
sPGA 0/1 w 34 tyg.



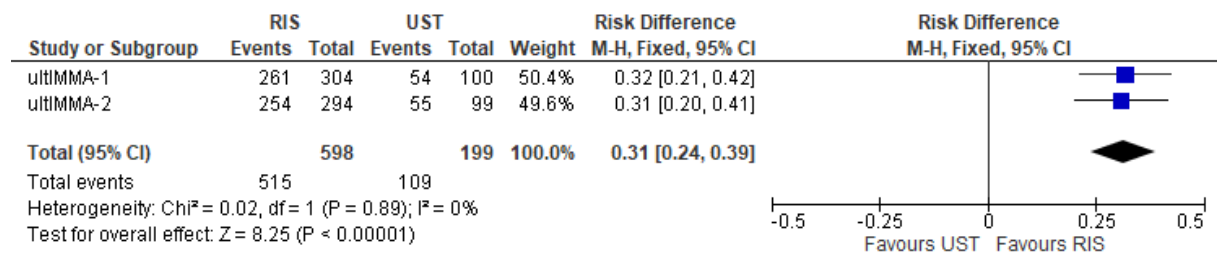
Rysunek 43.
sPGA 0/1 w 40 tyg.



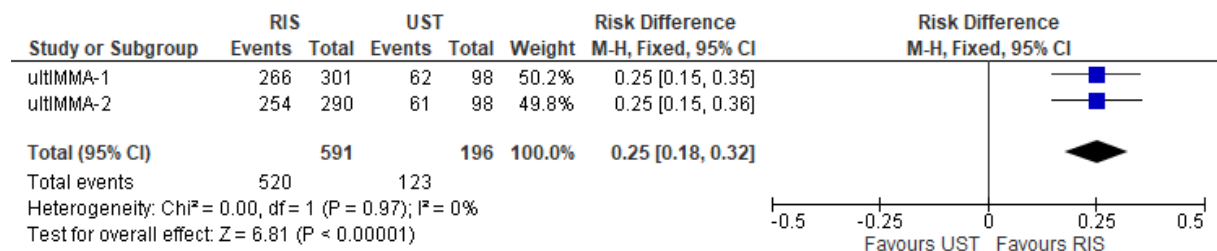
Rysunek 44.
sPGA 0/1 w 46 tyg.



Rysunek 45.
sPGA 0/1 w 52 tyg.

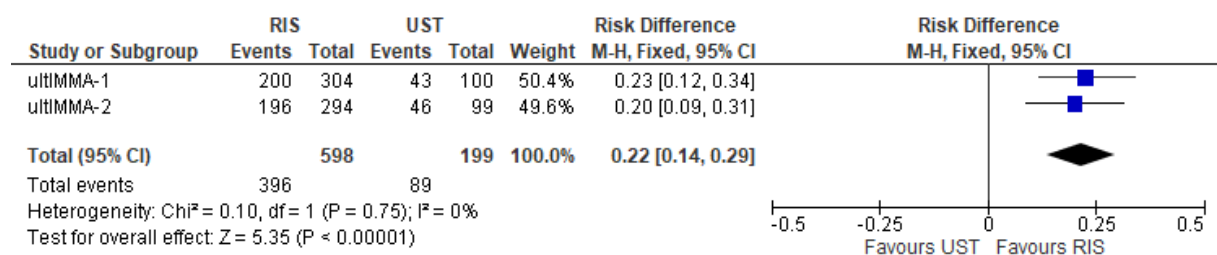


Rysunek 46.
sPGA 0/1 w 16 tyg. (populacja per protocol)

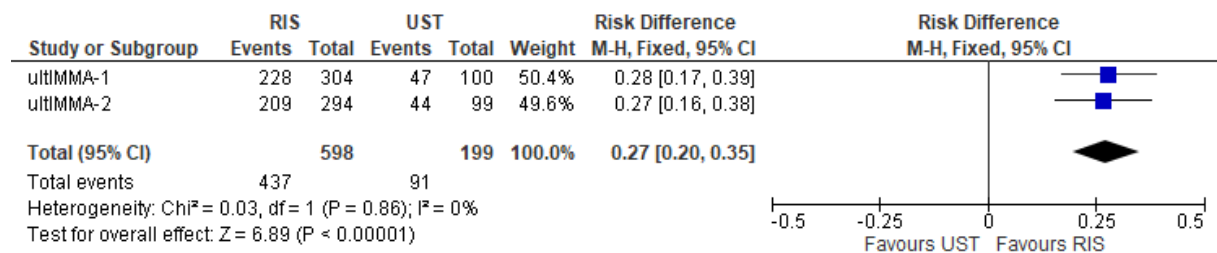


7.1.1.5. DLQI

Rysunek 47.
DLQI 0/1 w 16 tyg.

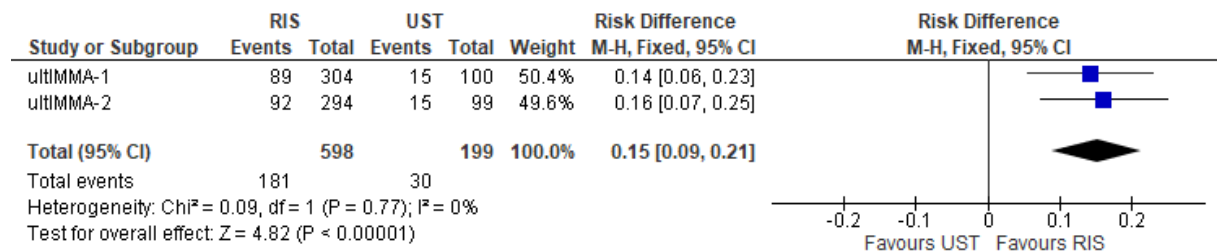


Rysunek 48.
DLQI 0/1 w 52 tyg.

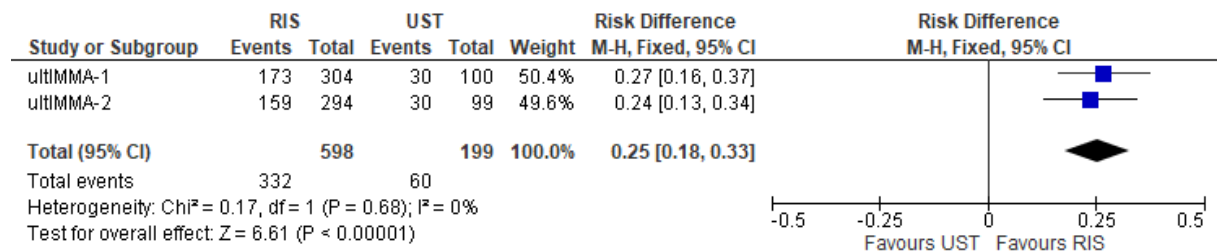


7.1.1.6. PSS

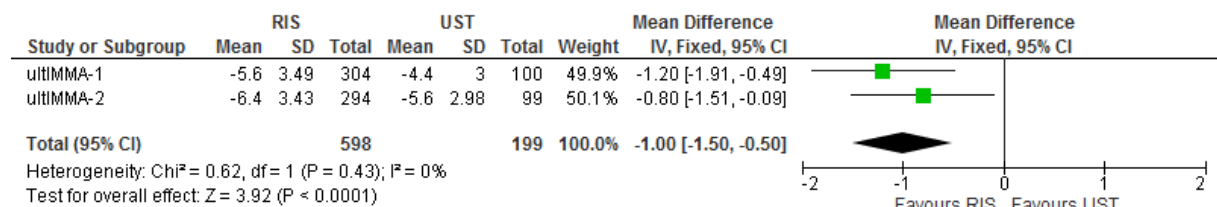
Rysunek 49.
PSS 0/1 w 16 tyg.



Rysunek 50.
PSS 0/1 w 52 tyg.



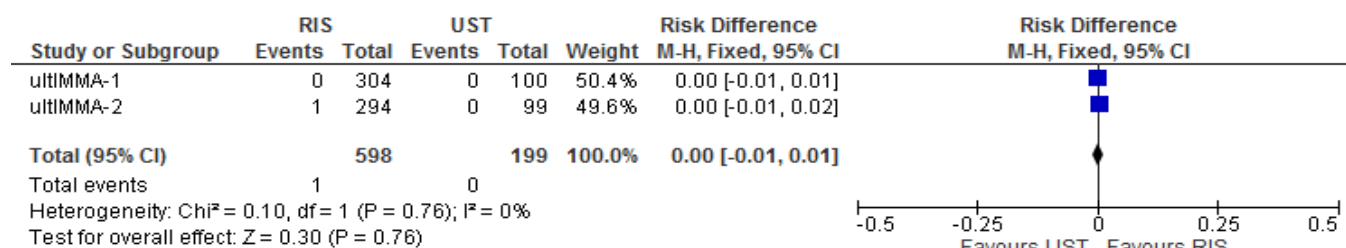
Rysunek 51.
Zmiana wyniku w skali PSS w czasie 16 tyg.



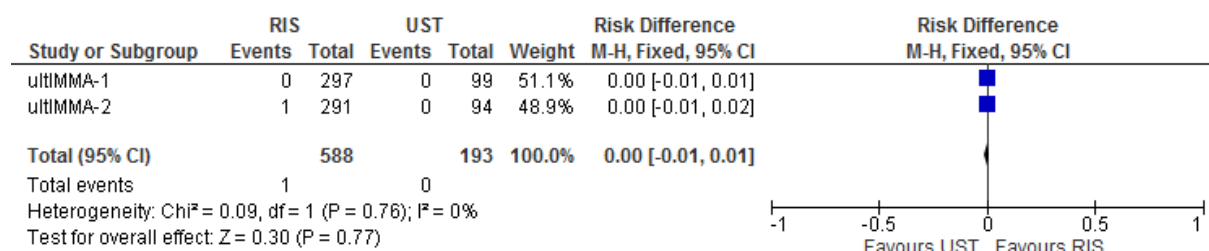
7.1.2. Ocena bezpieczeństwa

7.1.2.1. Zgony

Rysunek 52.
Zgony w czasie 16 tyg.

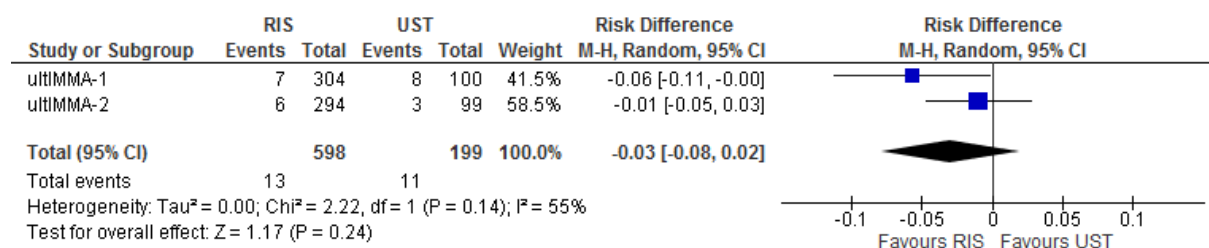


Rysunek 53.
Zgony w czasie 16-52 tyg.



7.1.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Rysunek 54.
Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16 tyg.



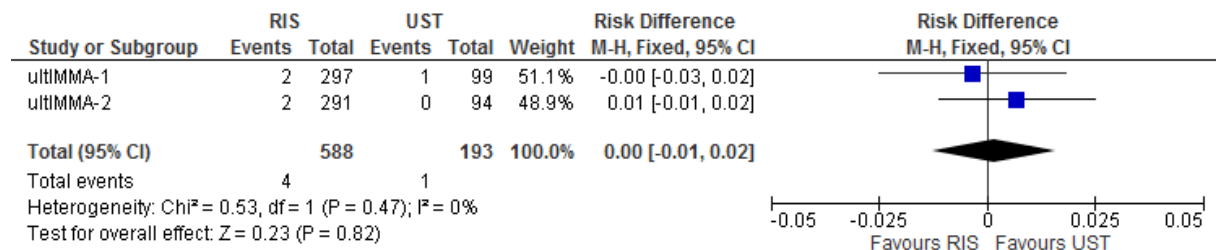
Rysunek 55.
Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16-52 tyg.



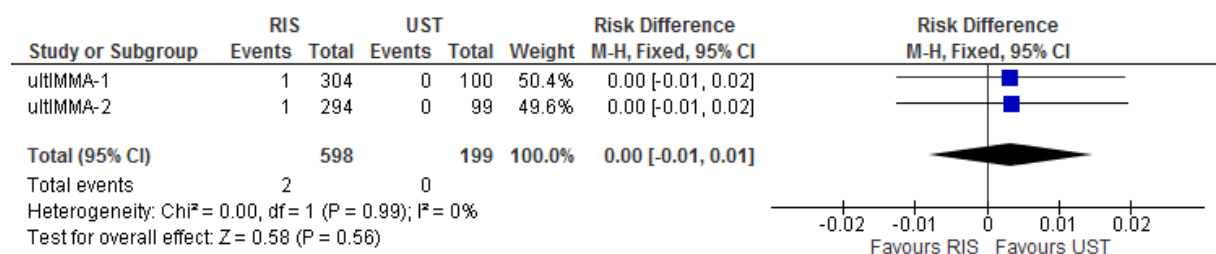
Rysunek 56.
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16 tyg.



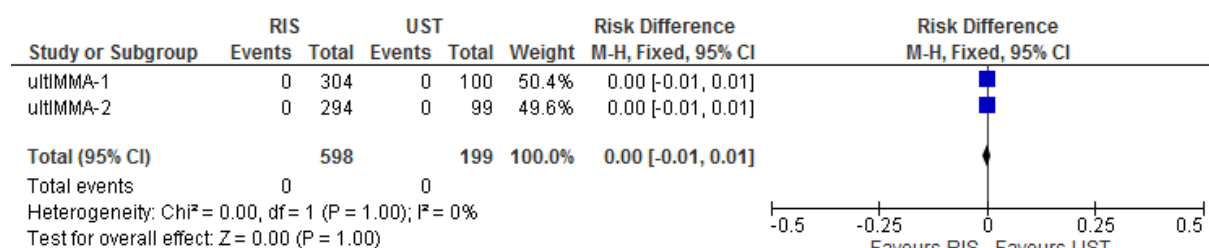
Rysunek 57.
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16-52 tyg.



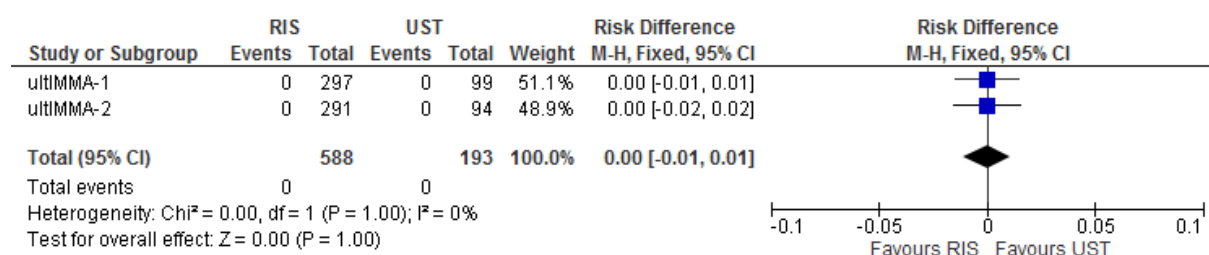
Rysunek 58.
Ciężkie zapalenie tkanki łącznej w czasie 16 tyg.



Rysunek 59.
Ciężka nadwrażliwość w czasie 16 tyg.

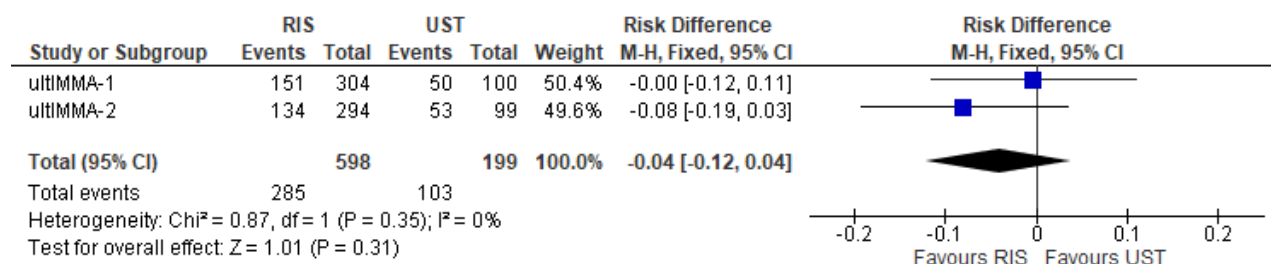


Rysunek 60.
Ciężka nadwrażliwość w czasie 16-52 tyg.



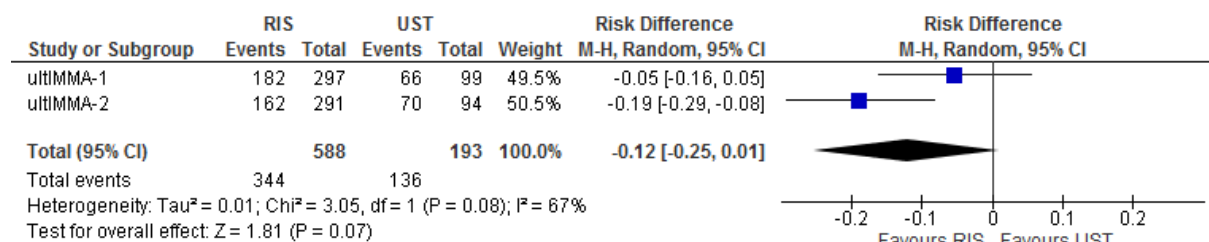
7.1.2.3. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia

Rysunek 61.
Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16 tyg.



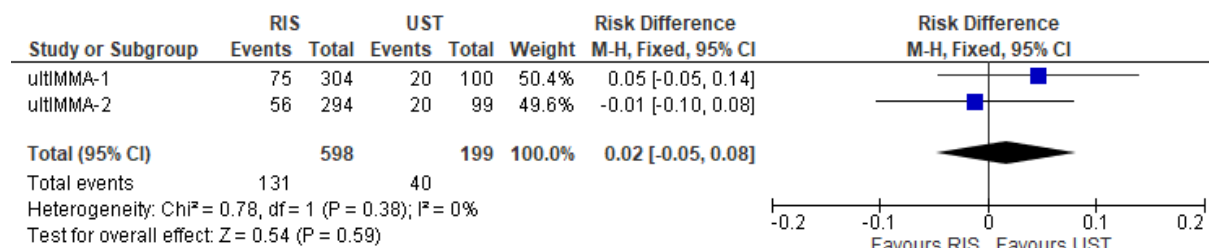
Rysunek 62.

Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16-52 tyg.



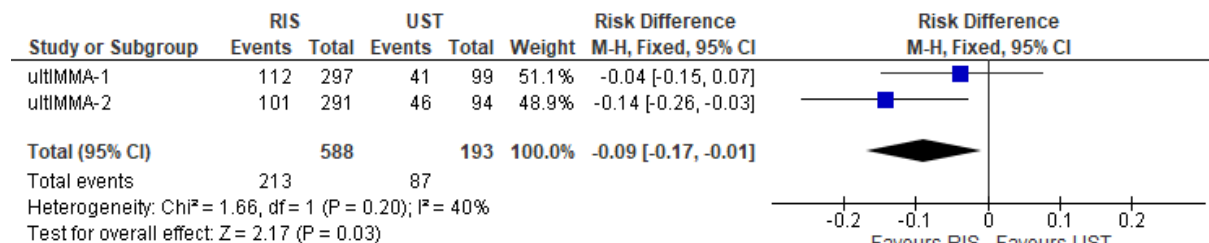
Rysunek 63.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16 tyg.



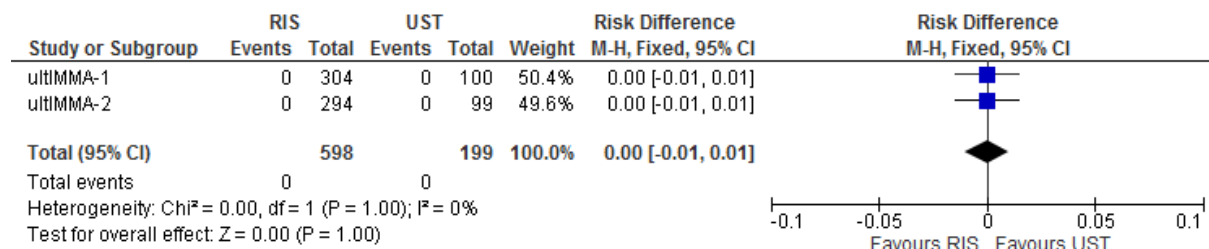
Rysunek 64.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16-52 tyg.

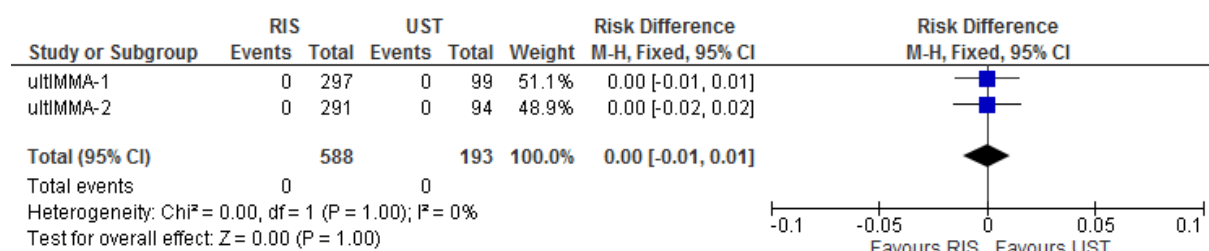


Rysunek 65.

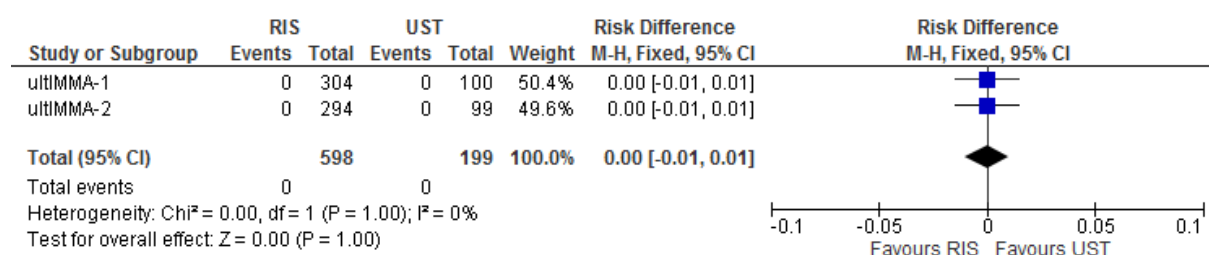
Aktywna gruźlica w czasie 16 tyg.



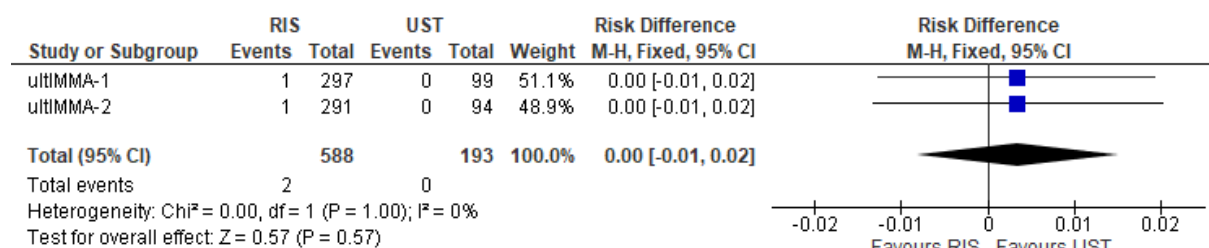
Rysunek 66.
Aktywna gruźlica w czasie 16-52 tyg.



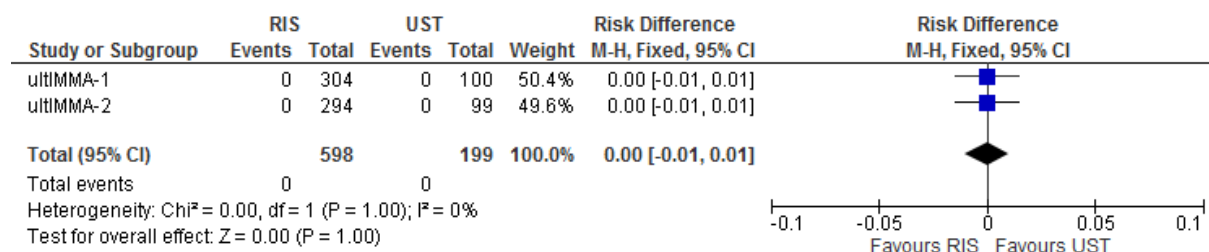
Rysunek 67.
Utajona gruźlica w czasie 16 tyg.



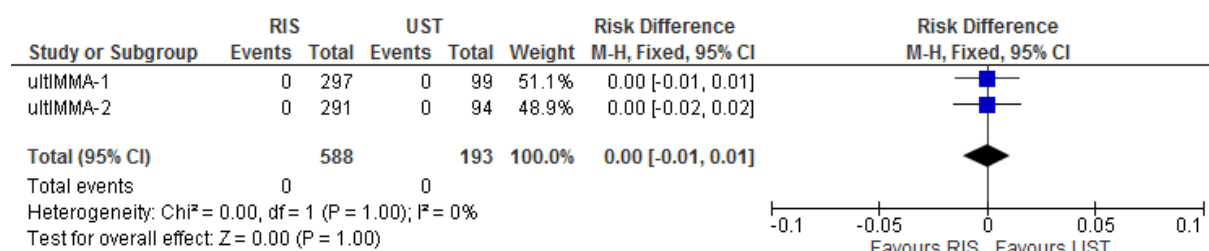
Rysunek 68.
Utajona gruźlica w czasie 16-52 tyg.



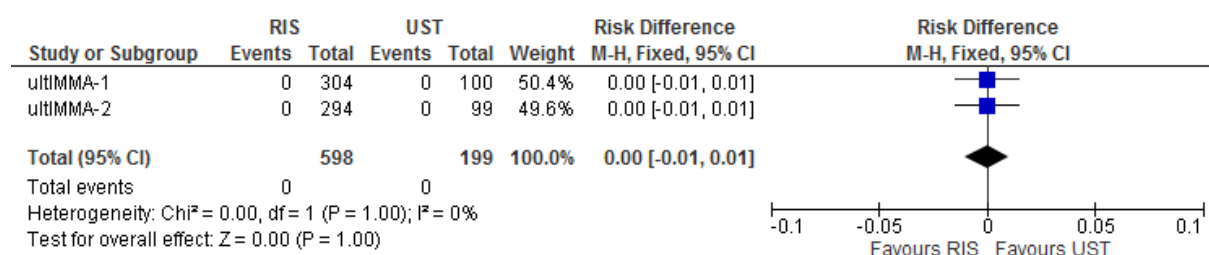
Rysunek 69.
Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16 tyg.



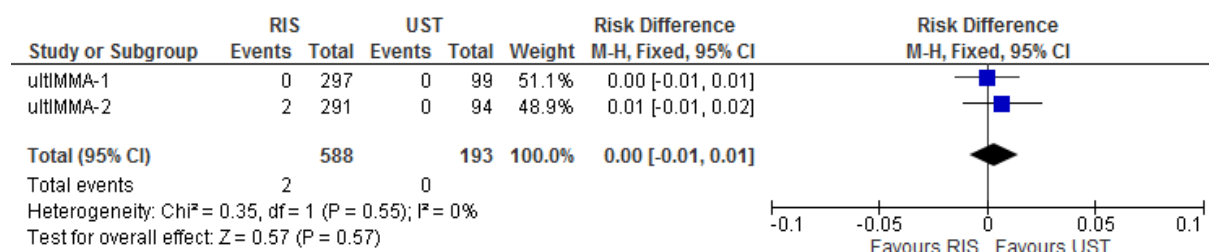
Rysunek 70.
Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16-52 tyg.



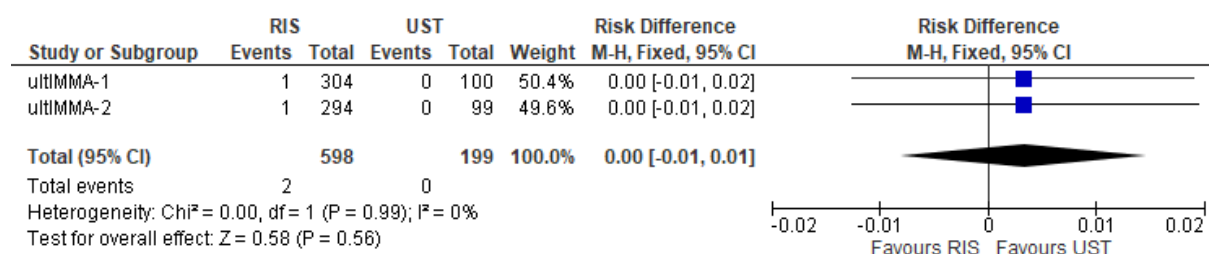
Rysunek 71.
Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16 tyg.



Rysunek 72.
Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16-52 tyg.

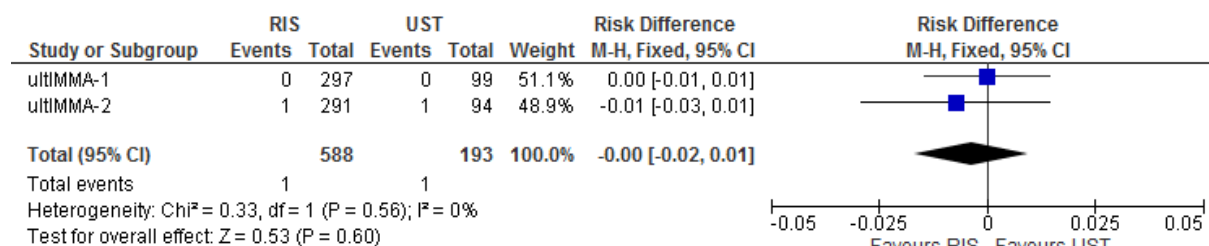


Rysunek 73.
Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16 tyg.



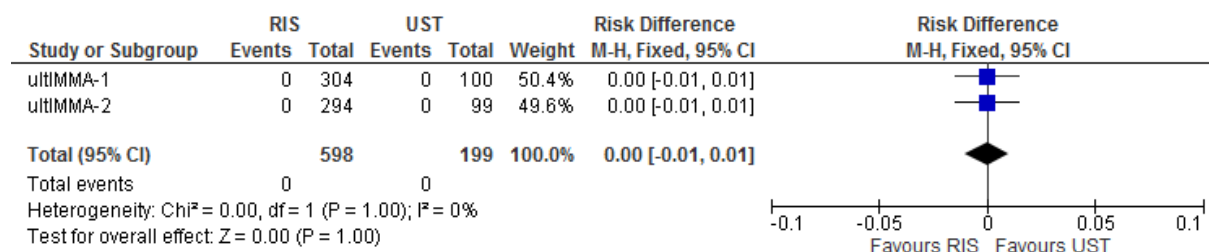
Rysunek 74.

Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16-52 tyg.



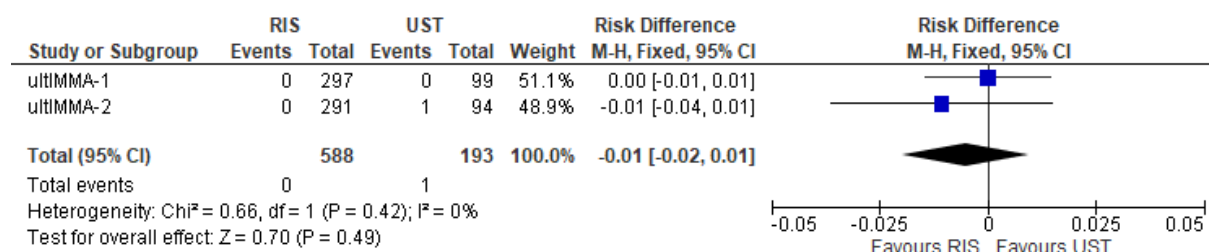
Rysunek 75.

Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16 tyg.



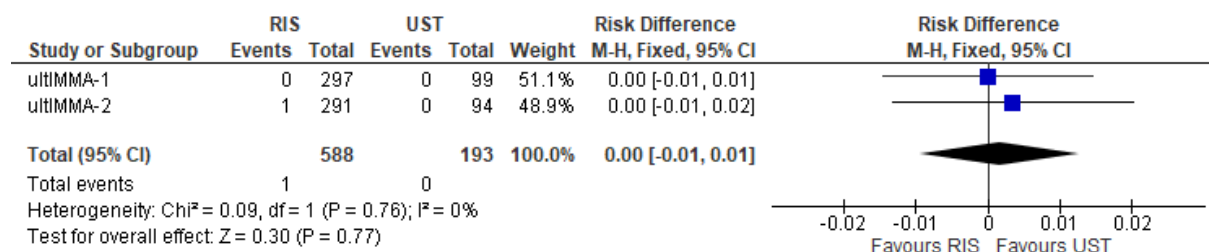
Rysunek 76.

Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16-52 tyg.



Rysunek 77.

Rak podstawnokomórkowy w czasie 16-52 tyg.



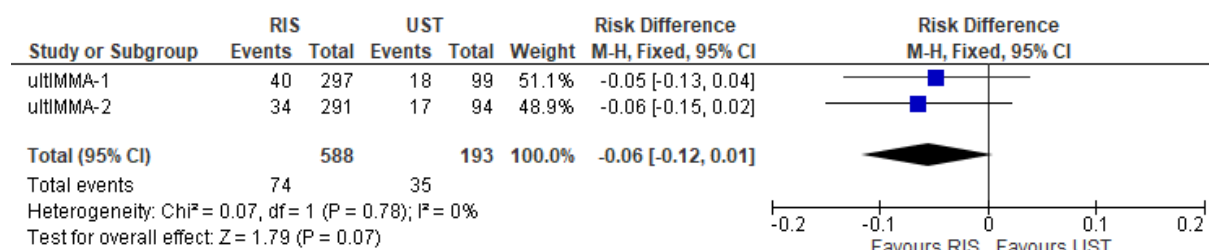
Rysunek 78.
Ból głowy w czasie 16-52 tyg.



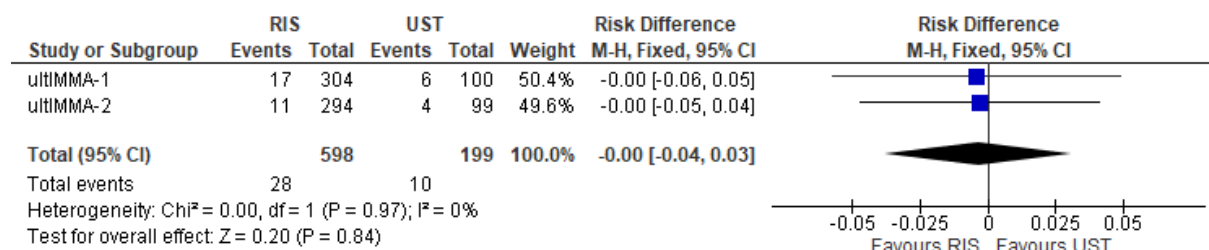
Rysunek 79.
Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.



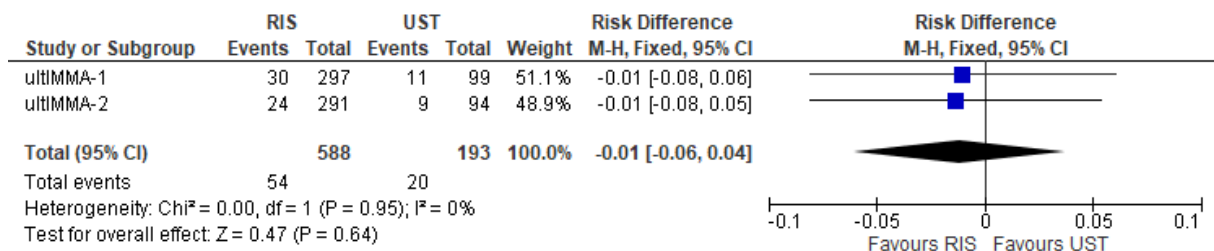
Rysunek 80.
Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.



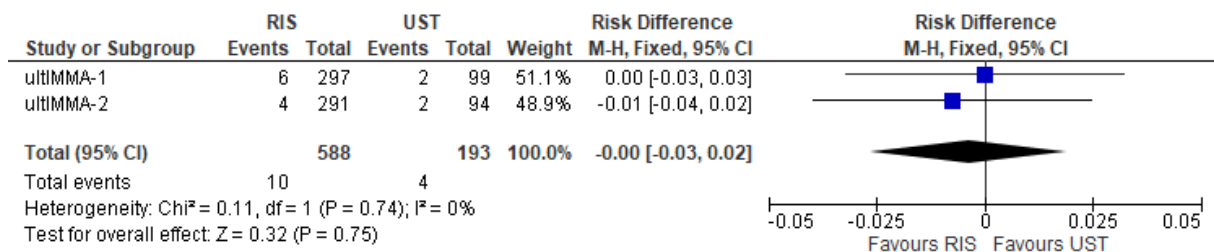
Rysunek 81.
Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.



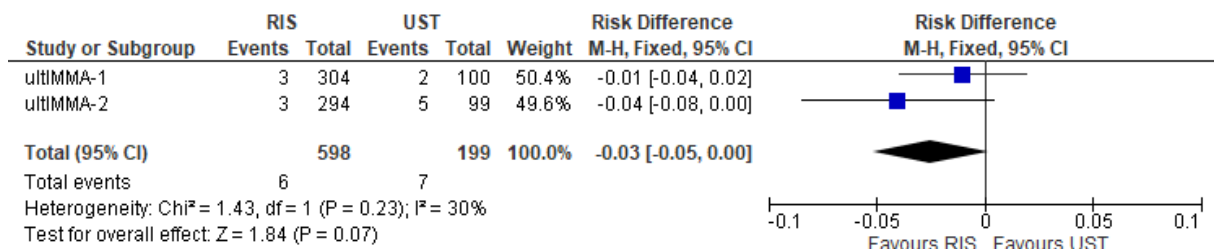
Rysunek 82.
Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.



Rysunek 83.
Grypa w czasie 16-52 tyg.



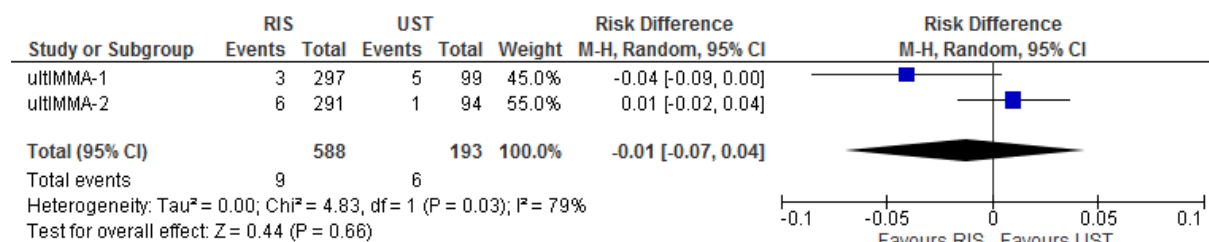
Rysunek 84.
Biegunka w czasie 16 tyg.



Rysunek 85.
Łuszczycyca w czasie 16 tyg.



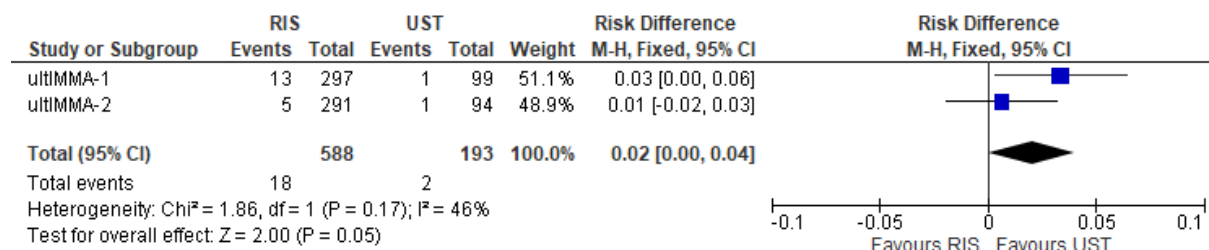
Rysunek 86.
Zakażenie dróg moczowych w czasie 16-52 tyg.



Rysunek 87.
Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16 tyg.



Rysunek 88.
Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16-52 tyg.



7.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 19

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ryzankizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Risankizumab Versus Placebo in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment in the Russian Federation (IMMpress)</i>	NCT03518047	Badanie trwające, w fazie przed rekrutacją chorych	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	RCT, podwójnie zaślepione	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w porównaniu z placebo	Lipiec 2018	Grudzień 2019
<i>A Multicenter, Single-Arm, Open Label, Assessor-Blinded Study to Assess the Usability of the Risankizumab Autoinjector Combination Product in Adult Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis</i>	NCT03875508	Badanie trwające, w fazie przed rekrutacją chorych	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Jednoramienne, otwarte	Ocena przydatności automatycznego wstrzykiwacza ryzankizumabu oraz analiza skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji ryzankizumabu podawanego we wstrzykiwaczu	Kwiecień 2019	Czerwiec 2020

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab Using a New Formulation for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis</i>	NCT03875482	Badanie trwające, w fazie rekrutacji chorych	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	RCT, podwójnie zaślepienie	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu	Kwiecień 2019	Marzec 2020
<i>A Multicenter, Randomized, Open Label, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Secukinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Are Candidates for Systemic Therapy</i>	NCT03478787	Badanie trwające, w fazie przed rekrutacją chorych	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	RCT, otwarte	Analiza skuteczności ryzankizumabu w porównaniu z sekukinumabem	Maj 2018	Listopad 2019
<i>A Multicenter, Open Label Study to Assess the Safety and Efficacy of Risankizumab for Maintenance in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis (LIMMITLESS)</i>	NCT03047395	Badanie trwające, w fazie przed rekrutacją chorych	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Jednoramienne, otwarte	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w długim okresie obserwacji	Luty 2017	Grudzień 2021

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>An Open Label Extension Trial Assessing the Safety and Efficacy of BI 655066/ ABBV-066/Risankizumab Administered Subcutaneously in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis</i>	NCT02203851	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Otwarte	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w długim okresie obserwacji w ramach otwartej kontynuacji badania klinicznego	Listopad 2014	Wrzesień 2018
<i>BI 655066 / ABBV-066 (Risankizumab) Versus Placebo In a Multicenter Randomized Double-blind Study in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis Evaluating the Efficacy and Safety With Randomized Withdrawal and Re-treatment (IMMhance)</i>	NCT02672852	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	RCT, podwójnie zaślepienie	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w porównaniu z placebo (badanie rejestracyjne) oraz ocena utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w przypadku zakończenia terapii u części chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 28 tyg., jak również ocena odpowiedzi na leczenie u chorych, u których po zaprzestaniu terapii doszło do nawrotu choroby.	Luty 2016	Lipiec 2018

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Adalimumab in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment and After Inadequate Adalimumab Treatment Response (IMMvent)</i>	NCT02694523	Badanie zakończone, nieopublikowane	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	RCT, podwójnie zaślepione	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w porównaniu z adalimumabem po 16 tygodniach leczenia oraz ocena skuteczności po 16 tygodniach leczenia i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie adalimumabem	Marzec 2016	Sierpień 2017

Data ostatniego wyszukiwania: 16.05.2019 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 20.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	risankizumab OR Skyrizi OR "BI 655066" OR "BI-655066" OR "bi655066" OR "abbv 066" OR "abbv-066" OR "abbv066"	48	75	118**
#2	psoriasis	45 075	7 038	55 208
#3	#1 AND #2	36	43*	81
#4	[embase AND conference abstracts]/lim	n/d	n/d	79

*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (42), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 1 (Cochrane Reviews)

**dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 10.05.2019 r.

7.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 21.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	risankizumab	0
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	risankizumab	59
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	risankizumab	0

Baza	Strategia	Wynik
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	risankizumab	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	risankizumab	3
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	risankizumab	33
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	risankizumab	19
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	ryzankizumab**	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 16.05.2019 r.

7.5. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 22.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Lee 2018	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<ul style="list-style-type: none"> Baza Medline (od 01.01.2012 do 15.10.2017 r.). <p>Dodatkowo przeprowadzono przegląd źródeł odnalezionych artykułów w celu zidentyfikowania istotnych publikacji.</p>	Ocena opublikowanych danych z badan klinicznych fazy II i III dotyczących inhibitorów IL-17 (iksekizumab i brodalumab), IL-23 (guselkumab, tyldrakizumab i risankizumab) oraz TNF-alfa (certolizumab pegol).	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź PASI 75, w 12. tyg. badania uzyskało 62% chorych przyjmujących TIL 200 mg, 64% chorych przyjmujących TIL 100 mg oraz 6% chorych przyjmujących PLC; W badaniu <i>IMMvent</i> RIS okazał się bardziej skuteczny w osiągnięciu odpowiedzi PASI 75 względem ADA (odpowiednio: 72,0% i 47,0%) oraz odpowiedzi w skali PGA (osiągnięcie wyniku 0 lub 1), która dla RIS wynosiła 84,0%, a dla ADA 60,0%; TIL poprawiał wyniki odpowiedzi PASI 75 i PGA do 28. tygodnia leczenia. Co więcej, wyższy odsetek chorych przyjmujących TIL uzyskało wynik 0 lub 1 w skali DLQI, co sugeruje, że lek poprawia jakość życia; W badaniach <i>ultIMMa-1</i> i <i>ultIMMa-2</i>, w 16. tyg., odpowiednio 75,0% i 75,0% chorych otrzymujących RIS 150 mg osiągnęło odpowiedź PASI 90, w porównaniu z 42,0% i 48,0% (ustekinumab) oraz 5,0% i 2,0% chorych otrzymujących PLC; Odpowiedź w skali PGA (0 lub 1) uzyskało 58% chorych przyjmujących TIL 200 mg, 59% chorych przyjmujących TIL 100 mg oraz 7% chorych przyjmujących PLC; W badaniach <i>ultIMMa-1</i> i <i>ultIMMa-2</i>, 88,0% i 84,0% chorych otrzymujący RIS, osiągnęło odpowiedź PGA (odpowiednio 0 lub 1), w porównaniu z ustekinumabem (63,0% i 62,0%) i PLC (8,0% i 5,0%) w 16. tyg. badania; Zdarzenia niepożądane zgłaszano z podobną częstością we wszystkich grupach; W badaniach <i>ultIMMa-1</i> i <i>ultIMMa-2</i>, w 16. tyg. badania, po 2,0% chorych stosujących RIS zgłosiło

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, w porównaniu z 8,0% i 3,0% chorych stosujących ustekinumab i 3,0% i 1,0% chorych stosujących PLC;</p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu <i>IMMvent</i>, w 16. tyg. badania, 3,0% chorych stosujących RIS zgłosiło wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, w porównaniu z 3,0% chorych stosujących ADA. W grupie chorych przyjmujących RIS, nastąpił jeden zgon z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego; • Dokonanie porównań między wynikami dla inhibitorów IL-23 jest trudne w związku z tym, że analizowane badania nie były bezpośrednimi próbami porównawczymi, a badania <i>VOYAGE</i> i <i>reSURFACE</i> analizowały różne punkty czasowe dla pierwszorzędowych punktów końcowych. • Dodatkowo, dla RIS dostępne są tylko dane z badań fazy II. Pomimo tych ograniczeń, wyniki badań sugerują, że guselkumab i RIS mogą być bardziej skuteczne niż TIL.

7.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 23.

Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Domena*		Publikacja
		Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie dotyczy
		Lee 2018
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	Nie
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	Nie
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	Tak
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	Tak
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	Nie
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	Nie
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	Nie dotyczy
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	Nie dotyczy
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	Nie
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	Nie dotyczy

Domena*		Publikacja
		Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie dotyczy
		Lee 2018
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Nie
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

**odpowiedź TAK obejmuje także odpowiedź określoną w publikacji *Shea 2017* jako „częściowe tak”

- przeгляд o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w

7.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.7.1. UltiMMa-1

Badanie <i>UltiMMa-1</i> (badanie <i>Gordon 2018</i> , dane <i>NCT02684370</i>)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywnym komparatorem (ustekinumab) i grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja została zaimplementowana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Chorych przydzielano do grup RIS, UST, PLC w stosunku 3:1:1; stratyfikację przeprowadzono względem masy ciała (≤ 100 kg vs > 100 kg) oraz wcześniejszej ekspozycji chorych na inhibitor TNF (tak vs nie).</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: chorzy przydzieleni do grup RIS, UST i PLC, otrzymywali przypisane im dawki leku w identycznie wyglądających opakowaniach w celu utrzymania zaślepienia (dodatkowo, w celu zachowania zaślepienia zastosowano procedurę maskowania, gdzie dodatkowe iniekcje z PLC były identyczne jak odpowiednio RIS i UST). Chorzy, badacze oraz personel badawczy zaangażowani w badanie i analizę danych, pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 25 (4,9%) spośród 506 chorych włączonych do badania (13 (4,3%) z 304 chorych z grupy RIS, 6 (6,0%) ze 100 chorych z grupy UST oraz 6 (5,9%) ze 102 chorych z grupy PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> • do 16. tyg. badania utracono łącznie 10 (2,0%) spośród 506 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 5 (1,6%) z 304 chorych z grupy RIS (3 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn); • 1 (1,0%) ze 100 chorych z grupy UST z powodu utraty z okresu obserwacji; • 4 (3,9%) ze 102 chorych z grupy PLC (2 (2,0%) chorych z powodu nasilenia się objawów choroby oraz po 1 (1,0%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i utraty z okresu obserwacji); • od 16. do 52. tyg. badania utracono łącznie 15 (3,0%) spośród 506 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • 8 (2,7%) z 297 chorych z grupy RIS (5 (1,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,3%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych); • 5 (5,1%) z 99 chorych z grupy UST (po 2 (2,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,0%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu); • 2 (2,1%) z 97 chorych z grupy PLC→RIS (po 1 (1,0%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz utraty z okresu obserwacji). <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (safety analysis set);</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Boehringer Ingelheim oraz AbbVie;</p> <p>Liczba ośrodków: 139 (14 krajów – Australia, Austria, Belgia, Kanada, Republika Czeska, Francja, Niemcy, Japonia, Meksyk, Polska, Portugalia, Korea Południowa, Hiszpania, Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap I (od 0. do 16. tyg.): RIS vs UST vs PLC; • etap II (od 16. do 52. tyg.): RIS vs UST (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali przeniesieni do grupy RIS); <p>Analiza statystyczna: różnorodność była kontrolowana za pomocą hierarchicznej procedury testowania dla pierwszorzędowych i rangowanych drugorzędowych punktów końcowych (istotne wyniki dla porównania w wyższej pozycji, pierwszorzędowe, a następnie rangowane drugorzędne punkty końcowe, były konieczne do rozpoczęcia</p>

Badanie UItIMMa-1 (badanie Gordon 2018, dane NCT02684370)

testowania następnego porównania w niższej pozycji). Wszystkie porównania przeprowadzono z dwustronnymi testami, z błędem I rodzaju równym 0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (badanie miało za zadanie wykazać przewagę RIS zarówno względem PLC jak i UST pod względem osiągnięcia przez chorych PASI 90 i wyniku 0 lub 1 w skali sPGA w 16. tyg. badania).

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r. ż.,
- stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z lub bez łuszczycowym zapaleniem stawów), BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 , sPGA ≥ 3 (warunki konieczne do spełnienia zarówno na etapie rekrutacji do badania, jak i randomizacji);
- chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia UST;
- stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym;
- pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. łuszczycy kropelkowa, uogólniona lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami (np. beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego lub litem);
- aktywna, trwająca choroba zapalna innego rodzaju niż łuszczycy i łuszczycowe zapalenie stawów, która w opinii badacza, mogła wpływać na ocenę wyników badania;
- wcześniejsze stosowanie RIS;
- aktualny udział w badaniu innego leku lub upływanie mniej niż 30. dni (licząc od momentu kwalifikacji do uczestnictwa w badaniu) od ukończenia poprzedniego badania (uczestnictwo w badaniu obserwacyjnym było dozwolone);
- wcześniejsze stosowanie UST;
- wcześniejsze stosowanie leków, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wpływać na bezpieczny przebieg badania:
 - guselkumab lub tyldrakizumab nie były dozwolone przed, ani w trakcie uczestnictwa w badaniu;
 - briakinumab lub sekukinumab – 6 mies. przed randomizacją;
 - brodalumab lub iksekizumab – 4 miesiące przed randomizacją;
 - adalimumab, infliksimab lub inny, niebiologiczny lek na łuszczycę będący w fazie badań – 12 tyg. przed randomizacją;
 - etanercept lub żywe szczepionki wirusowe – 6 tyg. przed randomizacją;
 - jakiegokolwiek inny produkt/lek badany (z wyłączeniem leków przeciwko łuszczycy), inne układowe terapie immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna A, kortykosteroidy (z wyłączeniem kortykosteroidów stosowanych miejscowo, np. wziewnych kortykosteroidów do leczenia astmy lub kropli kortykosteroidowych stosowanych do oczu lub uszu), cyklofosfamid, tofacitinib, apremilast), inne układowe terapie przeciwko łuszczycy (np. retinoidy, fumarany, jakiegokolwiek inny lek, mogący wpływać pozytywnie na leczenie łuszczycy), fototerapia (np. fototerapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów – PUVA, ang. *Psoralen Ultra-Violet A*) na 30 dni przed randomizacją;
 - fototerapia (np. fototerapia z wykorzystaniem światła o długości fali 320-400 nm - UVA, lub 290-320 nm - UVB), leczenie miejscowe łuszczycy lub jakiegokolwiek innego schorzenia skóry (np. kortykosteroidy (z wyjątkiem kortykosteroidów do stosowania miejscowego, klasy 6 wg. US⁸ (łagodne, takie jak dezonid) lub klasy 7 wg. US (słabsze, takie jak kortyzol), do użycia na twarz, pachy i/lub genitalia z ograniczeniem użycia w czasie 24 godzin przed wizytą, na której oceniany jest wynik w skali PASI), analogi witaminy D i witaminy A, pimekrolimus, retinoidy, maść z kwasem salicylowym, kwas salicylowy, kwas mlekowy, takrolimus, smoła węglowa, mocznik, ditranol, -hydroksy, kwasy owocowe) – 14 dni przed randomizacją;
- poważna operacja w czasie 12 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana w czasie 12 mies. po badaniu skринingowym (np. wymiana stawu biodrowego, usunięcie tętniaka, zmniejszenie żołądka);

⁸ US, ang. *United States* – Stany Zjednoczone. System klasyfikacji steroidów miejscowych, stosowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki, obejmuje 7 klas, leki są klasyfikowane do poszczególnych kategorii w oparciu o ich zdolność do zwężania naczyń włosowatych skóry. Klasa 1 jest najsilniejsza lub superpotentna. Klasa 7 jest najsłabsza.

Badanie UItIMMa-1 (badanie Gordon 2018, dane NCT02684370)

- stwierdzone w wywiadzie przewlekłe lub istotne klinicznie ostre zakażenie, w tym gruźlica, HIV, wirusowe zapalenie wątroby;
- stwierdzony w wywiadzie lub obecny nowotwór, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skринningowym, z wyjątkiem poprawnie leczonego raka podstawnomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub zlokalizowanego raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
- wcześniejsza lub obecna choroba (włączając nadużywanie alkoholu lub narkotyków) inna niż łuszczycyca, zabieg chirurgiczny (np. przeszczep organu), wynik badania medycznego (włączając funkcje życiowe i elektrokardiografię) lub wartości wyników laboratoryjnych podczas badania skринningowego, wykraczające poza normy, które, w opinii badacza, są istotne klinicznie i powodują, że dla chorego staje się niemożliwe przestrzeganie protokołu lub ukończenie badania, narażają chorego na niebezpieczeństwo podczas badania oraz wpływają na obniżenie jakości otrzymanych danych;
- w wywiadzie alergia/nadwrażliwość na układowe leki biologiczne lub ich substancje pomocnicze;
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajść w ciążę podczas trwania badania;
- wcześniejsze uczestnictwo w tym badaniu.

Dane demograficzne

Parametr		RIS	UST	PLC
Liczba chorych		304	100	102
Mężczyźni, n (%)		212 (69,7)	70 (70,0)	79 (77,5)
Rasa, n (%)	Biała	200 (65,8)	74 (74,0)	71 (69,6)
	Czarna lub Afroamerykańska	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)
	Azjatycka	86 (28,3)	22 (22,0)	28 (27,5)
	Inna	8 (2,6)	3 (3,0)	2 (2,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		48,3 (13,4)	46,5 (13,4)	49,3 (13,6)
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	87,8 (22,9)	88,9 (22,9)	88,8 (20,2)
	≤100 kg, n (%)*	226 (74,3)	74 (74,0)	76 (74,5)
	>100 kg, n (%)*	78 (25,7)	26 (26,0)	26 (25,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		29,9 (6,9)	29,8 (6,9)	29,5 (6,4)
Łuszczycowe zapalenie stawów (diagnoza lub podejrzenie), n (%)		85 (28,0)	23 (23,0)	36 (35,3)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		20,6 (7,7)	20,1 (6,8)	20,5 (6,7)
Wynik w skali sPGA, n (%)	Umiarkowany	256 (84,2)	85 (85,0)	86 (84,3)
	Ciężki	48 (15,8)	15 (15,0)	16 (15,7)
BSA, średnia (SD) [%]		26,2 (15,4)	25,2 (14,7)	27,9 (17,2)
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		13,0 (7,0)	13,6 (7,3)	12,3 (6,2)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Jakiegokolwiek leki biologiczne	104 (34,2)	30 (30,0)	40 (39,2)
	Inhibitory TNF*	67 (22,0)	19 (19,0)	22 (21,6)
	Inne niż inhibitory TNF	54 (17,8)	17 (17,0)	24 (23,5)

INTERWENCJA

Interwencja badana: RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy RIS w etapie II badania.

Interwencja kontrolna:

Badanie UltiMMa-1 (badanie Gordon 2018, dane NCT02684370)

UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania).

PLC s.c. podawane w 0. i 4. tyg. (etap I badania; w etapie II chorzy z grupy PLC zostali włączeni do grupy RIS i otrzymywali lek zgodnie ze schematem w niej stosowanym).

PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie PASI 75;
- odpowiedź na leczenie PASI 90;
- odpowiedź na leczenie PASI 100;
- utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie;
- ocena aktywności choroby – osiągnięcie wyniku 0 i 0/1 w skali s-PGA;
- ocena aktywności choroby – zmiana nasilenia choroby w skali s-PGA;
- ocena jakości życia w skali DLQI;
- ocena jakości życia w skali PSS;
- profil bezpieczeństwa;

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe nie spełniające kryteriów włączenia do analizy;
- nie przedstawiono wyników, dla których nie podano miar rozrzutu lub nie było możliwe odczytanie takich danych z wykresu a jednocześnie autorzy nie przedstawili danych dotyczących istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami;
- wyniki cząstkowe dotyczące okresu obserwacji poniżej 12 tygodnia;
- wyniki dotyczące porównania z PLC;
- wyniki dla grupy PLC, w której po 16 tygodniach rozpoczęto leczenie RIS.

7.7.2. UltiMMa-2

Badanie UltiMMa-2 (badanie Gordon 2018, dane NCT02684357)
METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywnym komparatorem (ustekinumab) i grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III

Opis metody randomizacji: randomizacja została zaimplementowana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Chorych przydzielano do grup RIS, UST, PLC w stosunku 3:1:1; stratyfikację przeprowadzono względem masy ciała (≤100 kg vs >100 kg) oraz wcześniejszej ekspozycji chorych na inhibitor TNF (tak vs nie).

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: chorzy przydzieleni do grup RIS, UST i PLC, otrzymywali przypisane im dawki leku w identycznie wyglądających opakowaniach w celu utrzymania zaślepienia (dodatkowo, w celu zachowania zaślepienia zastosowano procedurę maskowania, gdzie dodatkowe iniekcje z PLC były identyczne jak odpowiednio RIS i UST). Chorzy, badacze oraz personel badawczy zaangażowani w badanie i analizę danych, pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania;

Opis utraty chorych z badania: tak, z badania utracono łącznie 29 (5,9%) spośród 491 chorych włączonych do badania (15 (5,1%) z 294 chorych z grupy RIS, 7 (7,1%) z 99 chorych z grupy UST oraz 7 (7,1%) z 98 chorych z grupy PLC):

- do 16. tyg. badania utracono łącznie 9 (1,8%) spośród 491 chorych włączonych do badania, w tym:
 - 2 (0,7%) z 294 chorych z grupy RIS z powodu utraty z okresu obserwacji;
 - 3 (3,0%) z 99 chorych z grupy UST (2 (2,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (1,0%) chorego z innych przyczyn);

Badanie UtIMMa-2 (badanie Gordon 2018, dane NCT02684357)

- 4 (4,1%) z 98 chorych z grupy PLC (3 (3,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,0%) chorego z powodu nasilenia się objawów choroby);
- od 16. do 52. tyg. badania utracono łącznie 20 (4,1%) spośród 491 chorych włączonych do badania, w tym:
 - 13 (4,5%) z 291 chorych z grupy RIS (7 (2,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i po 1 (0,3%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i innych przyczyn);
 - 4 (4,3%) z 94 chorych z grupy UST (2 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i po 1 (1,1%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i wystąpienia zdarzeń niepożądanych);
 - 3 (3,2%) z 94 chorych z grupy PLC→RIS (po 1 (1,1%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji, wystąpienia zdarzeń niepożądanych i innych przyczyn).

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (safety analysis set);

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: Boehringer Ingelheim oraz AbbVie;

Liczba ośrodków: 139 (14 krajów – Australia, Austria, Belgia, Kanada, Republika Czeska, Francja, Niemcy, Japonia, Meksyk, Polska, Portugalia, Korea Południowa, Hiszpania, Stany Zjednoczone Ameryki);

Okres obserwacji: 52 tyg.:

- etap I (od 0. do 16. tyg.): RIS vs UST vs PLC;
- etap II (od 16. do 52. tyg.): RIS vs UST (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali przeniesieni do grupy RIS);

Analiza statystyczna: różnorodność była kontrolowana za pomocą hierarchicznej procedury testowania dla pierwszorzędowych i rangowanych drugorzędowych punktów końcowych (istotne wyniki dla porównania w wyższej pozycji, pierwszorzędowe, a następnie rangowane drugorzędne punkty końcowe, były konieczne do rozpoczęcia testowania następnego porównania w niższej pozycji). Wszystkie porównania przeprowadzono z dwustronnymi testami, z błędem I rodzaju równym 0,05;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority* (badanie miało za zadanie wykazać przewagę RIS zarówno względem PLC jak i UST pod względem osiągnięcia przez chorych PASI 90 i wyniku 0 lub 1 w skali sPGA w 16. tyg. badania).

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 . r.ż.,
- stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z lub bez łuszczycowym zapaleniem stawów), BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12 , sPGA ≥ 3 (warunki konieczne do spełnienia zarówno na etapie rekrutacji do badania, jak i randomizacji);
- chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia UST;
- stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym;
- pisemna zgoda na udział w badaniu.

Kryteria wykluczenia:

- chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. łuszczycy kropelkowej, uogólnionej lub krostkowej) lub z łuszczycą wywołaną lekami (np. beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego lub litem);
- aktywna, trwająca choroba zapalna innego rodzaju niż łuszczycy i łuszczycowe zapalenie stawów, która w opinii badacza, mogła wpływać na ocenę wyników badania;
- wcześniejsze stosowanie RIS;
- aktualny udział w badaniu innego leku lub upływanie mniej niż 30. dni (licząc od momentu kwalifikacji do uczestnictwa w badaniu) od ukończenia poprzedniego badania (uczestnictwo w badaniu obserwacyjnym było dozwolone);
- wcześniejsze stosowanie UST;
- wcześniejsze stosowanie leków, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wpływać na bezpieczny przebieg badania:
 - guselkumab lub tyldrakizumab nie były dozwolone przed, ani w trakcie uczestnictwa w badaniu;
 - briakinumab lub sekukinumab – 6 mies. przed randomizacją;
 - brodalumab lub iksekizumab – 4 miesiące przed randomizacją;

Badanie UItIMMa-2 (badanie Gordon 2018, dane NCT02684357)

- adalimumab, infliksimab lub inny, niebiologiczny lek na łuszczycę będący w fazie badań – 12 tyg. przed randomizacją;
- etanercept lub żywe szczepionki wirusowe – 6 tyg. przed randomizacją;
- jakiegokolwiek inny produkt/lek badany (z wyłączeniem leków przeciwko łuszczycy), inne układowe terapie immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna A, kortykosteroidy (z wyłączeniem kortykosteroidów stosowanych miejscowo, np. wziewnych kortykosteroidów do leczenia astmy lub kropli kortykosteroidowych stosowanych do oczu lub uszu), cyklofosfamid, tofacitinib, apremilast), inne układowe terapie przeciwko łuszczycy (np. retinoidy, fumarany, jakiegokolwiek inny lek, mogący wpływać pozytywnie na leczenie łuszczycy), fototerapia (np. fototerapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów – PUVA, ang. *Psoralen Ultra-Violet A*) na 30 dni przed randomizacją;
- fototerapia (np. fototerapia z wykorzystaniem światła o długości fali 320-400 nm - UVA, lub 290-320 nm - UVB), leczenie miejscowe łuszczycy lub jakiegokolwiek innego schorzenia skóry (np. kortykosteroidy (z wyjątkiem kortykosteroidów do stosowania miejscowego, klasy 6 wg. US⁹ (łagodne, takie jak dezonid) lub klasy 7 wg. US (słabsze, takie jak kortyzol), do użycia na twarz, pachy i/lub genitalia z ograniczeniem użycia w czasie 24 godzin przed wizytą, na której oceniany jest wynik w skali PASI), analogi witaminy D i witaminy A, pimekrolimus, retinoidy, maść z kwasem salicylowym, kwas salicylowy, kwas mlekowy, takrolimus, smoła węglowa, mocznik, ditranol, -hydroksy, kwasy owocowe) – 14 dni przed randomizacją;
- poważna operacja w czasie 12 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana w czasie 12 mies. po badaniu skринningowym (np. wymiana stawu biodrowego, usunięcie tętniaka, zmniejszenie żołądka);
- stwierdzone w wywiadzie przewlekłe lub istotne klinicznie ostre zakażenie, w tym gruźlica, HIV, wirusowe zapalenie wątroby;
- stwierdzony w wywiadzie lub obecny nowotwór, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skринningowym, z wyjątkiem poprawnie leczonego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub zlokalizowanego raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
- wcześniejsza lub obecna choroba (włączając nadużywanie alkoholu lub narkotyków) inna niż łuszczycza, zabieg chirurgiczny (np. przeszczep organu), wynik badania medycznego (włączając funkcje życiowe i elektrokardiografię) lub wartości wyników laboratoryjnych podczas badania skринningowego, wykraczające poza normy, które, w opinii badacza, są istotne klinicznie i powodują, że dla chorego staje się niemożliwe przestrzeganie protokołu lub ukończenie badania oraz narażają chorego na niebezpieczeństwo podczas badania oraz wpływają na obniżenie jakości otrzymanych danych;
- w wywiadzie alergia/nadwrażliwość na układowe leki biologiczne lub ich substancje pomocnicze;
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zająć w ciążę podczas trwania badania;
- wcześniejsze uczestnictwo w tym badaniu.

Dane demograficzne

Parametr		RIS	UST	PLC
Liczba chorych		294	99	98
Mężczyźni, n (%)		203 (69,0)	66 (66,7)	67 (68,4)
Rasa, n (%)	Biała	255 (86,7)	91 (91,9)	87 (88,8)
	Czarna lub Afroamerykańska	10 (3,4)	2 (2,0)	2 (2,0)
	Azjatycka	25 (8,5)	4 (4,0)	7 (7,1)
	Inna	4 (1,4)	2 (2,0)	2 (2,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		46,2 (13,7)	48,6 (14,8)	46,3 (13,3)
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	92,2 (21,7)	91,9 (21,4)	92,2 (20,0)
	≤100 kg, n (%)*	203 (69,0)	69 (69,7)	67 (68,4)

⁹ US, ang. *United States* – Stany Zjednoczone. System klasyfikacji steroidów miejscowych, stosowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki, obejmuje 7 klas, leki są klasyfikowane do poszczególnych kategorii w oparciu o ich zdolność do zwężania naczyń włosowatych skóry. Klasa 1 jest najsilniejsza lub superpotentna. Klasa 7 jest najsłabsza.

Badanie <i>UtIMMa-2</i> (badanie <i>Gordon 2018</i> , dane <i>NCT02684357</i>)				
	>100 kg, n (%)*	91 (31,0)	30 (30,3)	31 (31,6)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		31,1 (7,1)	30,9 (6,8)	31,0 (5,8)
Łuszczycowe zapalenie stawów (diagnoza lub podejrzenie), n (%)		74 (25,2)	27 (27,3)	32 (32,7)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		20,5 (7,8)	18,2 (5,9)	18,9 (7,3)
Wynik w skali sPGA, n (%)	Umiarkowany	228 (77,6)	81 (81,8)	77 (78,6)
	Ciężki	66 (22,5)	18 (18,2)	21 (21,4)
BSA, średnia (SD) [%]		26,2 (15,9)	20,9 (12,1)	23,9 (15,7)
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		13,5 (7,4)	11,7 (6,6)	12,9 (6,7)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Jakiegokolwiek leki biologiczne	118 (40,1)	43 (43,4)	42 (42,9)
	Inhibitory TNF*	67 (22,8)	24 (24,2)	26 (26,5)
	Inne niż inhibitory TNF	75 (25,5)	31 (31,3)	25 (25,5)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy RIS w etapie II badania.</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <p>UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania).</p> <p>PLC s.c. podawane w 0. i 4. tyg. (etap I badania; w etapie II chorzy z grupy PLC zostali włączeni do grupy RIS i otrzymywali lek zgodnie ze schematem w niej stosowanym).</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie PASI 75; • odpowiedź na leczenie PASI 90; • odpowiedź na leczenie PASI 100; • utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie; • ocena aktywności choroby – osiągnięcie wyniku 0 i 0/1 w skali s-PGA; • ocena aktywności choroby – zmiana nasilenia choroby w skali s-PGA; • ocena jakości życia w skali DLQI; • ocena jakości życia w skali PSS; • profil bezpieczeństwa; <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • punkty końcowe nie spełniające kryteriów włączenia do analizy; • nie przedstawiono wyników, dla których nie podano miar rozrzutu lub nie było możliwe odczytanie takich danych z wykresu a jednocześnie autorzy nie przedstawili danych dotyczących istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami; • wyniki cząstkowe dotyczące okresu obserwacji poniżej 12 tygodnia; • wyniki dotyczące porównania z PLC; • wyniki dla grupy PLC, w której po 16 tygodniach rozpoczęto leczenie RIS. 				

*czynnik stratyfikacyjny podczas randomizacji

7.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 24.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Al-Janabi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące krytycznej oceny badań RCT porównujących RIS względem UST	Al-Janabi A., Jabbar-Lopez Z.K., Griffiths C.E.M., i in., <i>Risankizumab vs. ustekinumab for plaque psoriasis: a critical appraisal.</i> , Br. J. Dermatol..2019;()
<i>Alunno 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Alunno A., Carubbi F., Cafaro G., i in., <i>Targeting the IL-23/IL-17 axis for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis</i> , Expert Opinion on Biological Therapy, 15:12, 1727-1737
<i>Amin 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym dla analizowanej interwencji przytoczono wyłącznie dane dotyczące 1 badania II fazy (będącego badaniem w toku). Było to badanie dotyczące dawkowania RIS niezgodnego z tym przedstawionym w ChPL Skyrizi®	Amin M., Darji K., No D.J., i in., <i>Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis.</i> ;J Eur Acad Dermatol Venereol.2017;31(10):1627-1632
<i>Beck 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Beck K.M., Yang E.J., Sekhon S., i in., <i>IL-23 Inhibitors for Psoriasis</i> , Current Dermatology Reports (2018) 7:119–124
<i>Fioranelli 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Fioranelli M., Rocchia M.G., Lotti T., i in., <i>Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis.</i> , Dermatol Ther.2017;30(5):
<i>Khatri 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, jednoosrodkowe, otwarte dotyczące 21 chorych na łuszczycę, którego celem była ocena parametrów farmakokinetycznych po podaniu wielu dawek RIS i substancji takich jak kofeina, warfaryna, omeprazol, metoprolol i midazolam	Khatri A., Cheng L., Camez A., i in., <i>Lack of Effect of 12-Week Treatment with Risankizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Probe Substrates in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis.</i> ;Clin Pharmacokinet.2019;58(6):805-814
<i>Kolli 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Kolli S.S., Gabros S.D., Pona A., Cline A., Feldman S.R., <i>Tildrakizumab: A Review of Phase II and III Clinical Trials</i> , Ann Pharmacother. 2018 Oct 20:1060028018809522
<i>Puig 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Puig L., <i>The role of IL 23 in the treatment of psoriasis</i> , Expert Rev Clin Immunol.2017;13(6):525-534

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Sbidian 2017	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, do którego nie włączono badań dotyczących RIS (RIS był oceniany już po rozpoczęciu prac nad przeglądem. Przedstawiono jedynie informację o badaniach w toku i wskazano informację, że przy następnej aktualizacji przeglądu badania dla RIS zostaną uwzględnione)	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. i in., <i>Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews.2017;(12)
Visvanathan 2018	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym dokonano analizy molekularnej i histopatologicznej próbek zmian łuszczycowych uzyskanych od chorych biorących udział w badaniach I i II fazy dla RIS (badania pierwotne wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwe dawkowanie RIS)	Visvanathan S., Baum P., Vinisko R., i in., <i>Psoriatic skin molecular and histopathologic profiles after treatment with risankizumab versus ustekinumab</i> , J. Allergy Clin. Immunol.2018
Wan 2019	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, którego celem nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji a uzyskanie informacji na temat wpływu zagadnień wynikających z metodyki badań bezpośrednich dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy na jakość wnioskowania.	Wan M.T., Alvarez J., Shin D.B. i in., <i>Head-to-head trials of systemic psoriasis therapies: a systematic review of study design and maximum acceptable treatment differences</i> , Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 33 (1) (pp 42-55), 2019

7.9. Skale oceny jakości badań

Tabela 25.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 26.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie		
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Nie		
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie		
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Nie		
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie		
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Nie		
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO)		Tak Nie		

Domena	Publikacja		Publikacja	
	Domena krytyczna	Odpowiedź	Domena krytyczna	Odpowiedź
	charakterystykę badań włączonych?			
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Nie	
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Nie	
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie	
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie	
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie	
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie	
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie	
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie	
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska		

- przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

- przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przeгляд systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
- przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przeгляд systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań
- przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 27.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 28.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 29.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		

2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 30.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia		
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*	
	b) ustrukturyzowany wywiad	*	
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej		
	d) nie określono		
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*	
	b) nie		
Porównywalność			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Punkt końcowy			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	* (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	

	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

Tabela 31.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacja) (ang. attrition bias)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 32.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.11. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 35.
 Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ⊕ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ⊕ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ⊕ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ⊕ metodyki badań 	TAK, rozdziały 3.5.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK, rozdziały 3.6.1., 7.5., 7.6
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK, rozdziały 3.11. i 3.12
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK, rozdział 7.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK, rozdział 3.6
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK, rozdział 7.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK, rozdział 7.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK, rozdział 7.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK, rozdział 7.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK, rozdział 7.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK, rozdział 7.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK, rozdział 7.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK, rozdział 7.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK, rozdziały 3.11. i 3.12
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK, rozdział 3.13

8. Spis tabel

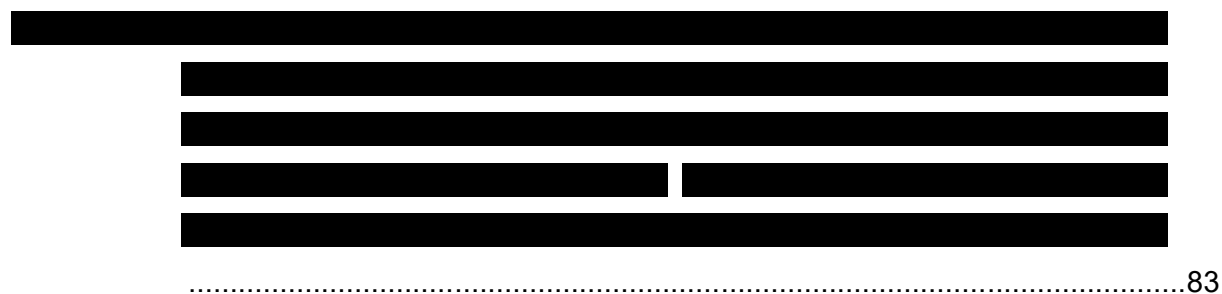
Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	19
Tabela 2. Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy	27
Tabela 3. Punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy	31
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>UltIMMa-1</i> oraz <i>UltIMMa-2</i>	32
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań <i>UltIMMa-1</i> i <i>UltIMMa-2</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook	44
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	47
Tabela 7. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI	51
Tabela 8. Liczba chorych, u których odnotowano utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90	55
Tabela 9. Zmiana procentowa wyniku w skali PASI względem wartości początkowych	56
Tabela 10. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali sPGA	58
Tabela 11. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI	62
Tabela 12. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PSS	64
Tabela 13. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSS w czasie 16. tygodni leczenia	65
Tabela 14. Częstość występowania zgonów w I oraz II etapie badania	67
Tabela 15. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania	69
Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania	73

Tabela 17. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Skyrizi® ...	90
Tabela 18. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi®	93
Tabela 19 Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ryzankizumabu w populacji docelowej.....	126
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań.....	130
Tabela 21. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	130
Tabela 22. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	132
Tabela 23. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2	134
Tabela 24. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	143
Tabela 25. Kryteria Cook.....	145
Tabela 26. Skala AMSTAR 2.....	145
Tabela 27. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	147
Tabela 28. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	147
Tabela 29. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	148
Tabela 30. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	149
Tabela 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	150
Tabela 32. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	151
Tabela 33. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	153
Tabela 34. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	153

Tabela 35. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	154
--	-----

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	24
---	----



Rysunek 5. PASI 100 w 12 tyg.	104
------------------------------------	-----

Rysunek 6. PASI 100 w 16 tyg.	104
------------------------------------	-----

Rysunek 7. PASI 100 w 22 tyg.	104
------------------------------------	-----

Rysunek 8. PASI 100 w 28 tyg.	105
------------------------------------	-----

Rysunek 9. PASI 100 w 34 tyg.	105
------------------------------------	-----

Rysunek 10. PASI 100 w 40 tyg.	105
-------------------------------------	-----

Rysunek 11. PASI 100 w 46 tyg.	105
-------------------------------------	-----

Rysunek 12. PASI 100 w 52 tyg.	106
-------------------------------------	-----

Rysunek 13. PASI 90 w 12 tyg.	106
------------------------------------	-----

Rysunek 14. PASI 90 w 16 tyg.	106
------------------------------------	-----

Rysunek 15. PASI 90 w 22 tyg.	106
------------------------------------	-----

Rysunek 16. PASI 90 w 28 tyg.	107
------------------------------------	-----

Rysunek 17. PASI 90 w 34 tyg.	107
Rysunek 18. PASI 90 w 40 tyg.	107
Rysunek 19. PASI 90 w 46 tyg.	107
Rysunek 20. PASI 90 w 52 tyg.	108
Rysunek 21. PASI 90 w 16 tyg. (populacja PP)	108
Rysunek 22. PASI 75 w 12 tyg.	108
Rysunek 23. PASI 75 w 16 tyg.	108
Rysunek 24. PASI 75 w 22 tyg.	109
Rysunek 25. PASI 75 w 28 tyg.	109
Rysunek 26. PASI 75 w 34 tyg.	109
Rysunek 27. PASI 75 w 40 tyg.	109
Rysunek 28. PASI 75 w 46 tyg.	110
Rysunek 29. PASI 75 w 52 tyg.	110
Rysunek 30. sPGA 0 w 12 tyg.	110
Rysunek 31. sPGA 0 w 16 tyg.	110
Rysunek 32. sPGA 0 w 22 tyg.	111
Rysunek 33. sPGA 0 w 28 tyg.	111
Rysunek 34. sPGA 0 w 34 tyg.	111
Rysunek 35. sPGA 0 w 40 tyg.	111
Rysunek 36. sPGA 0 w 46 tyg.	112
Rysunek 37. sPGA 0 w 52 tyg.	112
Rysunek 38. sPGA 0/1 w 12 tyg.	112

Rysunek 39. sPGA 0/1 w 16 tyg.	112
Rysunek 40. sPGA 0/1 w 22 tyg.	113
Rysunek 41. sPGA 0/1 w 28 tyg.	113
Rysunek 42. sPGA 0/1 w 34 tyg.	113
Rysunek 43. sPGA 0/1 w 40 tyg.	113
Rysunek 44. sPGA 0/1 w 46 tyg.	114
Rysunek 45. sPGA 0/1 w 52 tyg.	114
Rysunek 46. sPGA 0/1 w 16 tyg. (populacja <i>per protocol</i>)	114
Rysunek 47. DLQI 0/1 w 16 tyg.	114
Rysunek 48. DLQI 0/1 w 52 tyg.	115
Rysunek 49. PSS 0/1 w 16 tyg.	115
Rysunek 50. PSS 0/1 w 52 tyg.	115
Rysunek 51. Zmiana wyniku w skali PSS w czasie 16 tyg.	115
Rysunek 52. Zgony w czasie 16 tyg.	116
Rysunek 53. Zgony w czasie 16-52 tyg.	116
Rysunek 54. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16 tyg.	116
Rysunek 55. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16-52 tyg.	117
Rysunek 56. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16 tyg.	117
Rysunek 57. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16-52 tyg.	117
Rysunek 58. Ciężkie zapalenie tkanki łącznej w czasie 16 tyg.	117
Rysunek 59. Ciężka nadwrażliwość w czasie 16 tyg.	118
Rysunek 60. Ciężka nadwrażliwość w czasie 16-52 tyg.	118

Rysunek 61. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16 tyg.	118
Rysunek 62. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16-52 tyg.....	119
Rysunek 63. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16 tyg.	119
Rysunek 64. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16-52 tyg.	119
Rysunek 65. Aktywna gruźlica w czasie 16 tyg.	119
Rysunek 66. Aktywna gruźlica w czasie 16-52 tyg.	120
Rysunek 67. Utajona gruźlica w czasie 16 tyg.	120
Rysunek 68. Utajona gruźlica w czasie 16-52 tyg.	120
Rysunek 69. Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16 tyg.	120
Rysunek 70. Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16-52 tyg.	121
Rysunek 71. Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16 tyg. ...	121
Rysunek 72. Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16-52 tyg.	121
Rysunek 73. Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16 tyg.	121
Rysunek 74. Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16-52 tyg.	122
Rysunek 75. Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16 tyg.	122
Rysunek 76. Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16-52 tyg.	122
Rysunek 77. Rak podstawnokomórkowy w czasie 16-52 tyg.	122
Rysunek 78. Ból głowy w czasie 16-52 tyg.	123
Rysunek 79. Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.	123

Rysunek 80. Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.....	123
Rysunek 81. Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.....	123
Rysunek 82. Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.....	124
Rysunek 83. Grypa w czasie 16-52 tyg.....	124
Rysunek 84. Biegunka w czasie 16 tyg.....	124
Rysunek 85. Łuszczyca w czasie 16 tyg.....	124
Rysunek 86. Zakażenie dróg moczowych w czasie 16-52 tyg.	125
Rysunek 87. Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16 tyg.	125
Rysunek 88. Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16-52 tyg.	125

10. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Basra 2015</i>	Basra M.K.A., Salek M.S., Camilleri L., Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data, <i>Dermatology</i> 2015, 230: 27-33
<i>ChPL Skyrizi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144462/anx_144462_pl.pdf (data dostępu 13.05.2019 r.)
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2010</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
<i>FDA 2019</i>	Highlights of prescribing information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761105s000lbl.pdf (data dostępu: 13.05.2019 r.)
<i>Feldman 2005</i>	Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M. i in., Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2005, 152(5): 954-60.
<i>Higgins 2011</i>	Higgins J.P.T., Green S. (editors), <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0</i> , The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 13.05.2019 r.)
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
<i>Lee 2018</i>	Erica B Lee, Mina Amin, Tina Bhutani i in., Emerging therapies in psoriasis: a systematic review., <i>Cutis.</i> 2018;101(3S):5-9
[REDACTED]	[REDACTED]
<i>Moher 2009</i>	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 13.05.2019 r.)
<i>PRISMA</i>	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 13.05.2019 r.)
<i>RECIST</i>	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.recist.com/recist-comparative/01.html (data dostępu 13.05.2019 r.)
<i>Rentz 2017</i>	Rentz A.M., Skalicky A.M., Burslem K., i in., The content validity of the PSS in patients with plaque psoriasis, <i>Th J Patient Rep Outcomes.</i> 2017;1(1):4
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
<i>Skala NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2
<i>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (publikacja Gordon 2018)</i>	Kenneth B Gordon, Bruce Strober, Mark Lebwohl i in.; Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials, Lancet.2018;392(10148):650-661
<i>Ustawa o refundacji</i>	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
<i>Viswanathan 2015</i>	Viswanathan H.N., Chau D., Milmont C.E., i in., Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis, J Dermatolog Treat, 2015; 26(3): 235–239
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 16.05.2019 r.)
<i>WHO UMC 2019</i>	Dane dotyczące dodatkowe oceny bezpieczeństwa RIS pochodzące ze strony WHO http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 16.05.2019 r.)
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016