



IGNORANTIA NOCET

# Taltz<sup>®</sup> (iksekizumab) stosowany w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02-661 Warszawa  
Tel. +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 06.09.2021 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszko@mahta.pl)

## **Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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 06.09.2021 r. *Analiza kliniczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.37.2021.AKI.2. Pierwotnie analiza została zakończona 28.04.2021 r. W ramach uzupełnienia przedstawiono rozszerzoną ocenę jakości badań włączonych dla komparatora.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Tworzenie strategii wyszukiwania;</li> <li>⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań;</li> <li>⊗ Opis przeglądu systematycznego;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Podsumowanie wyników;</li> <li>⊗ Opis ograniczeń;</li> <li>⊗ Dyskusja.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Ocena jakości informacji;</li> <li>⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa;</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Opis punktów końcowych.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola obliczeń;</li> <li>⊗ Opracowywanie wyników i wniosków;</li> <li>⊗ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Kontrola merytoryczna;</li> <li>⊗ Kontrola obliczeń.</li> </ul>

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>19</b>
<b>3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....</b>	<b>21</b>
3.1. Źródła danych .....	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania .....	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	24
3.6. Badania włączone .....	27
3.6.1. Opracowania wtórne .....	29
3.6.2. Badania pierwotne .....	29
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	47
3.7. Ocena jakości informacji .....	48
<b>4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie.....</b>	<b>52</b>
4.1. Źródła danych .....	52
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	52
4.3. Ocena jakości badań.....	52
4.4. Strategia wyszukiwania .....	53

---

---

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	54
4.6. Badania włączone .....	55
4.7. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego .....	58
4.7.1. Dane demograficzne – chorzy niestosujący uprzednio inhibitorów TNF-alfa .....	62
4.7.2. Dane demograficzne – chorzy z nieodpowiednią odpowiedzią na anti-TNF .....	64
4.7.3. Metodyka .....	65
4.7.4. Kryteria .....	68
4.8. Punkty końcowe .....	74
4.9. Ocena jakości informacji .....	79
<b>5. Ekstrakcja danych .....</b>	<b>86</b>
<b>6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....</b>	<b>88</b>
<b>7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS.....</b>	<b>91</b>
7.1. Ocena skuteczności IKS względem SEK w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych na podstawie wyników porównania pośredniego	91
7.2. Ocena skuteczności IKS względem SEK w populacji chorych stosujących uprzednio leków biologicznych na podstawie wyników porównania pośredniego	100
7.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem SEK w populacji ogólnej na podstawie wyników porównania pośredniego .....	108
7.3.1. BASDAI50 .....	109
7.3.2. Zgon.....	111

---

---

7.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	113
7.3.4. Zdarzenia niepożądane.....	115
7.3.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	117
7.4. Ocena skuteczności IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-V.....	119
7.4.1. ASAS .....	120
7.4.2. ASAS HI.....	123
7.4.3. ASDAS.....	125
7.4.4. BASDAI.....	129
7.4.5. BASFI .....	131
7.4.6. BASMI.....	131
7.4.7. hs-CRP .....	132
7.4.8. SF-36 .....	133
7.4.9. Wskaźnik EQ-5D-5L UK.....	134
7.4.10. SPARCC MRI .....	135
7.4.11. Zmęczenie .....	136
7.4.12. Zaburzenia snu .....	137
7.4.13. WPAI-SpA.....	137
7.5. Ocena skuteczności IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-W.....	139
7.5.1. ASAS .....	140
7.5.2. ASAS HI.....	144
7.5.3. ASDAS.....	146

---

---

7.5.4. BASDAI.....	149
7.5.5. BASFI .....	151
7.5.6. BASMI.....	152
7.5.7. hs-CRP .....	153
7.5.8. SF-36 .....	154
7.5.9. Wskaźnik EQ-5D-5L UK.....	155
7.5.10. SPARCC MRI dla kręgosłupa.....	156
7.5.11. Zmęczenie .....	157
7.5.12. Zaburzenia snu .....	157
7.5.13. WPAI-SpA.....	158
7.6. Ocena bezpieczeństwa IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-V.....	159
7.6.1. Zgony.....	160
7.6.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	160
7.6.3. Zdarzenia niepożądane.....	161
7.7. Ocena bezpieczeństwa IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-W.....	170
7.7.1. Zgony.....	170
7.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	171
7.7.3. Zdarzenia niepożądane.....	172
<b>8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka .....</b>	<b>184</b>
8.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	185
8.1.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC .....	185

---

---

8.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	186
8.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA .....	191
8.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	193
8.1.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	195
<b>9. Ograniczenia.....</b>	<b>197</b>
<b>10. Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>200</b>
10.1. Porównanie IKS względem SEK .....	200
10.2. Porównanie IKS względem PLC±BSC .....	201
10.2.1. ZZSK – chorzy niestosujący wcześniej leków biologicznych .....	201
10.2.2. ZZSK – chorzy stosujący wcześniej 1 lub 2 inhibitory TNF .....	203
10.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....	206
10.4. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń .....	206
10.5. Wnioski .....	207
<b>11. Dyskusja .....</b>	<b>208</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>216</b>
12.1. Wykresy forest-plot dla meta-analiz.....	216
12.1.1. Populacja chorych niestosujących uprzednio anty-TNF.....	216
12.1.2. Populacja chorych stosujących uprzednio anty-TNF .....	218
12.1.3. Populacja ogólna.....	219
12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	225
12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	227
12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie pośrednie.....	228

---

---

12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	229
12.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	230
12.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	235
12.8. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	238
12.8.1. COAST-V.....	238
12.8.2. COAST-W.....	250
12.8.3. MEASURE 2 .....	261
12.8.4. MEASURE 4 .....	265
12.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	269
12.9.1. Porównanie bezpośrednie .....	269
12.9.2. Porównanie pośrednie.....	272
12.10. Skale oceny jakości badań .....	274
12.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych .....	279
12.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	280
<b>13. Spis tabel .....</b>	<b>282</b>
<b>14. Spis rysunków .....</b>	<b>290</b>
<b>15. Bibliografia.....</b>	<b>294</b>

---



## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology Index</i> – wskaźnik Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASAS HI	ang. <i>Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index</i> – wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AU	ang. <i>anterior uveitis</i> – zapalenie przedniego błony naczyniowej oka
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności

Skrót	Rozwinięcie
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – kwestionariusz służący do oceny upośledzenia stanu zdrowia
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>interactive web-response system</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LSM	ang. <i>least square mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least square mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszcycowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MCS	ang. <i>mental component summary</i> – komponent psychiczny
MDA	ang. <i>Minimal Disease Activity</i> – najmniejsza aktywność choroby
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MI	ang. <i>multiple imputation</i> – wielokrotna imputacja
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MMRM	ang. <i>mixed-effects model of repeated measures</i> – model efektów mieszanych powtarzanych pomiarów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mSASSS	ang. <i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i> – zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
MTX	ang. <i>methotrexate</i> - metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
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
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – meta-analiza sieciowa
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – podstawienie danych dla chorych nie wykazujących odpowiedzi na leczenie
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – komponent fizyczny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Patient Global Assessment</i> – ogólna ocena według chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo

Skrót	Rozwinięcie
PP	ang. <i>per-protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
Q2W	ang. <i>every 2 weeks</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 weeks</i> – co 4 tygodnie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SUCRA	ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i> – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingującą
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TOF	tofacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
WPAI-SpA	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment - Ankylosing Spondylitis</i> – narzędzie stosowane przez chorych, zaprojektowane do oceny wpływu SpA na produktywność w pracy i zaburzenia aktywności
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 MZ w sprawie minimalnych wymagań*), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab) z refundowaną technologią opcjonalną.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) 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 6.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">POPULACJA</p>	<p>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (<i>spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi</i>)</p> <p>Lek Taltz® ma być finansowany w Polsce w ramach <i>Programu lekowego B.36</i>. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona zapisami wnioskowego <i>Programu lekowego</i>.</p> <p>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych łączących podstawę kręgosłupa z miednicą, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Kości kręgosłupa zaczynają się łączyć lub rosnąć razem, powodując sztywność i ból kręgosłupa. Dominującym objawem choroby jest przewlekły ból pleców o charakterze zapalnym. Typowe objawy SpA, które mają największy wpływ na jakość życia chorych i wykonywanie codziennych czynności obejmują utratę mobilności, zmęczenie i senność.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Taltz®. Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem i swoistością wiąże się z interleukiną 17A. Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0., a następnie 80 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych.</p>

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>KOMPARATOR<sup>1</sup></b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Obecnie w leczeniu ZZSK leki biologiczne tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab są w Polsce finansowane w ramach <i>Programu lekowego leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45) – Załącznik B.36</i>. Jako komparatory dla leku Taltz® w populacji chorych na ZZSK należy rozpatrywać leki finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>. Sekukinumab jest lekiem należący do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co IKS – inhibitory interleukiny 17 (IL-17). <u>W związku z tym uznano iż komparatorem dla IKS w rozpatrywanej populacji docelowej jest sekukinumab.</u></p> <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.</i></p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>PUNKTY KOŃCOWE</b></p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Taltz® (iksekizumab) stosowanego w leczeniu ZZSK, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ odpowiedź kliniczna;</li> <li>⊕ ocena sprawności;</li> <li>⊕ jakość życia związana ze stanem zdrowia;</li> <li>⊕ aktywność choroby;</li> <li>⊕ objawy choroby;</li> <li>⊕ zmiany radiograficzne;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa.</li> </ul> <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>METODYKA</b></p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji<sup>2</sup>)</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);"><b>BADANIA</b></p>	<p>Do analizy włączono 6 przeglądów systematycznych: <i>Benucci 2020, CADTH 2020, Deodhar 2020, Lee 2020, Yin 2020, Wang 2021</i> spełniających kryterium populacji i interwencji. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w odnalezionych przeglądach nie później niż w lutym 2020 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.</p>

<sup>1</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>2</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

	<p>Do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania: COAST-W oraz COAST-V, w ramach których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (do analizy włączono ramię IKS Q4W, gdzie IKS był podawany co 4 tygodnie) względem placebo (PLC) u dorosłych chorych z spondyloartropatią osiową. W obu badaniach chorzy mogli stosować leczenie wspomagające. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji <i>van der Heijde 2018</i> i w publikacji <i>Deodhar 2019</i> (dane dla 16 tyg.), <i>Dougados 2020</i> oraz <i>Dougados 2020a</i> (dane dla 52 tyg.) i dokumencie EMA 2020 i ChPL Taltz®. Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące produktywności w pracy przedstawione w publikacji <i>Marzo-Ortega 2020</i>, dane dotyczące funkcjonowania i stanu zdrowia przedstawione w publikacji <i>Kiltz 2020</i> i dane dotyczące zmęczenia i snu na podstawie publikacji <i>Mease 2019</i>.</p> <p>W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z aktywnym komparatorem (SEK) w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z <i>Wytycznymi AOTMiT</i> w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego etapu przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrany komparator tj. SEK względem wspólnej referencji (PLC). Celem porównania pośredniego będzie oszacowanie różnic między IKS a SEK w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u dorosłych chorych na ZZSK.</p> <p>Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje pełnotekstowe i 1 abstrakt konferencyjny dotyczące 2 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie <i>MEASURE 2</i> [publikacja Baeten 2015, Sieper 2017, ab.konf Braun 2015] – w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej SEK zgodnie z ChPL (tj. w dawce 150 mg s.c.) i dla grupy PLC;</li> <li>• badanie <i>MEASURE 4</i> [publikacja Kivitz 2018] – w ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej SEK zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3.) i dla grupy PLC.</li> </ul>
<p>IKS vs SEK</p>	<p>Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność iksekizumabu i sekukinumabu w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS20 i ASAS40, zmiany wyniku w skali BASDAI, częstości występowania odpowiedzi BASDAI50 czy wpływu na jakość życia chorych (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36). Wyniki analizowane w populacjach chorych stosujących uprzednio lub niestosujących bLMPCh potwierdzają porównywalną skuteczność obu leków bez względu na uprzednią terapię anty-TNF. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa.</p>
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p><i>Chorzy niestosujący wcześniej leków biologicznych</i></p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była częstość występowania odpowiedzi ASAS40. Odpowiedź ta do 16. tygodnia obserwacji wystąpiła u 48,1% chorych w grupie badanej i 18,4% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej IKS, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.</p> <p>Głównym drugorzędowym punktem końcowym była ocena częstości występowania odpowiedzi ASAS20. Odpowiedź ta wystąpiła odpowiednio u 64,2% chorych w grupie stosującej IKS i 40,2% chorych w grupie PLC. Podana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Dla przedłużonego czasu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie odpowiedź ASAS40 zaobserwowano u ok. 53% chorych z populacji ogółem, a odpowiedź ASAS20 u 65,4% chorych.</p> <p>W czasie 16 tygodni obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej, w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych oceny ASAS według chorego, bólu kręgosłupa, nasilenia bólu kręgosłupa w nocy, wyniku ASAS-HI, wyniku ASDAS, wyniku BASDAI, wyniku BASFI i BASMI, stężenia hs-CRP, wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS i wyniku SPRACC MRI dla kręgosłupa i stawu krzyżowobiodrowego. Dane dostępne dla 52 tygodni okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnych zmian w grupie kontynuującej stosowanie IKS co 4 tygodnie.</p> <p>W 16. tygodniu obserwacji niska aktywność choroby (ASDAS &lt;2,1) została zaobserwowana u 43,2% chorych w grupie IKS Q4W i u 12,6% chorych w grupie PLC, natomiast nieaktywną chorobę (ASDAS &lt;1,3) odnotowano odpowiednio u 16% i 2,3% chorych. Obie różnice między grupami są istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Niskie wartości parametru NNT świadczą o dużej sile interwencji. W 52. tygodniu obserwacji klinicznie istotna poprawa wyniku ASDAS wystąpiła u 63% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS Q4W. Znaczna poprawa wyniku ASDAS została zauważona u 37% chorych z populacji ogółem, natomiast niska aktywność choroby u 53,1% chorych a nieaktywna choroba u 22,2% chorych.</p>

W 16 tygodniu odpowiedź BASDAI50 odnotowano u 42% chorych z grupy IKS Q4W i u 17,2% chorych z grupy PLC. Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji. W 52 tygodniu odpowiedź BASDAI50 wystąpiła u ponad 50% chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie.

W badaniu odnotowano też korzystny wpływ IKS na nasilenie zmęczenia, zaburzenia snu i poprawę produktywności w pracy i zmniejszenie upośledzenia aktywności.

*Chorzy stosujący wcześniej 1 lub 2 inhibitory TNF*

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-W był odsetek chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu obserwacji. W grupie IKS 25,4% chorych uzyskało pierwszorzędowy punkt końcowy, natomiast w grupie kontrolnej o połowę mniej (12,5%). Zaobserwowana różnica między grupami jest istotna statystycznie, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w 16. tygodniu badania częstość występowania odpowiedzi ASAS20. Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ASAS20 w tygodniu 16., był również istotnie wyższy wśród chorych leczonych IKS (48,2%) w porównaniu z PLC (29,8%) – różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Częściowa remisja została zaobserwowana u 7,0% chorych stosujących IKS.

W 52. tygodniu pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 34,2% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS, natomiast drugorzędowe punkty końcowe: ASAS20 52,6% chorych i częściową remisję ASAS 14,8% chorych.

W czasie 16 tygodni obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej, w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych oceny ASAS według chorego, bólu kręgosłupa, nasilenia bólu kręgosłupa w nocy, wyniku ASAS-HI, wyniku ASDAS, wyniku BASDAI, wyniku BASFI i BASMI, stężenia hs-CRP, wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS i wyniku SPRACC MRI dla kręgosłupa. Dane dostępne dla 52 tygodni okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnych zmian w grupie kontynuującej stosowanie IKS co 4 tygodnie.

W 16. tygodniu badania odpowiedź BASDAI50 osiągnęło 21,9% chorych w grupie IKS i ponad połowę mniej w grupie w grupie PLC (9,6%). Podana różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W badaniu wykazano także korzystny wpływ terapii IKS na zmianę wskaźnika EQ-5D-5L UK, zmęczenie i zaburzenia snu. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują również na korzystny wpływ IKS na poprawę produktywności w pracy i zmniejszenie upośledzenia aktywności u chorych uczestniczących w badaniu COAST-W.



#### *Chorzy niestosujący wcześniej leków biologicznych*

W czasie 16 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w obu analizowanych grupach chorych. U chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie w okresie pomiędzy 16. a 52. tygodniem obserwacji również nie wystąpił żaden przypadek zgonu. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W czasie 16 tygodni obserwacji ogólnie TEAE (zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia) odnotowano u 45,7% chorych w grupie IKS Q4W i 39,5% w grupie PLC (według danych przedstawionych w publikacji EMA). Spośród wszystkich zdarzeń większość była łagodnego lub umiarkowanego nasilenia. Żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń ogółem, zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka, łuszczyca czy reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Dla przedłużonego czasu obserwacji w grupie IKS Q4W ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 (5,1%) chorych. U żadnego chorego nie wykazano jednak występowania ciężkiego zakażenia. TEAE ogółem odnotowano u 64,1% chorych, przy czym tylko u 3,8% chorych wystąpiły zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Jedno zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania leczenia w grupie badanej.

#### *Chorzy stosujący wcześniej 1 lub 2 inhibitory TNF*

W czasie 16 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w obu analizowanych grupach chorych. U chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie w okresie pomiędzy 16. a 52. tygodniem obserwacji również nie wystąpił żaden przypadek zgonu. W czasie 16 tygodni obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 3,5% chorych w grupie badanej i 4,8% chorych w grupie w PLC. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. W okresie między 16. a 52. tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2,0% chorych kontynuujących stosowanie IKS. Nie odnotowano jednak ciężkich zakażeń. W 16 tygodniu obserwacji TEAE ogółem odnotowano częściej w grupie IKS (64,0%) niż w grupie PLC (49,0%). Większość zgłoszonych TEAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Ciężkie TEAE występowały częściej w grupie PLC niż w IKS. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, większość różnic pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały dla następujących zdarzeń: TEAE ogółem, TEAE łagodnego stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zakażenia ogółem (TEAE specjalnego zainteresowania), zakażenia o łagodnym nasileniu, neutropenia (TEAE specjalnego zainteresowania) 1. stopnia, depresja – TEAE specjalnego zainteresowania, ból jamy ustnej i gardła – TEAE oraz biegunka TEAE. Prawie wszystkie różnice występowały na niekorzyść grupy badanej. Jedyne przypadki w depresji odnotowano ją częściej w grupie kontrolnej (około 5% chorych) niż w grupie badanej (zdarzenie nie wystąpiło u żadnego chorego). Między 16. a 52. tygodniem obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano u 70,4% chorych przy czym tylko u 6,1% chorych wystąpiło TEAE o ciężkim nasileniu.

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Taltz® może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- zakażeń, takich jak infekcje górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze;
- reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał;
- wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Jak wskazano w dokumencie EMA 2020, wykazano istotny klinicznie i statystycznie korzystny wpływ IKS w leczeniu ZZSK u chorych uprzednio stosujących i niestosujących biologiczne LMPCh. W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w rozpatrywanym wskazaniu wykazano, że jest on spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla wcześniejszych wskazań (łuszczyca i łuszczykowe zapalenie stawów). Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń. Ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Taltz® jest pozytywny w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź na terapię konwencjonalną.

WNIOSKI

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii IKS u chorych na ZZSK (zarówno niestosujących uprzednio terapii biologicznej jak i chorych wykazujących niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję inhibitorów TNF). Co ważne wykazano że IKS poprawia ogólne funkcjonowanie i stan zdrowia chorych oraz wpływa korzystnie na raportowane przez chorych parametry dotyczące obciążenia chorobą tj. zmęczenie, ból kręgosłupa. Dla wielu punktów końcowych korzystny wpływ IKS wykazano już od 1. tygodnia terapii. Dane długookresowe wskazują natomiast na utrzymywanie się efektów leczenia IKS w czasie. Wyniki porównania pośredniego wskazują zaś na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo IKS względem SEK który jest obecnie refundowany w ramach wnioskowanego Programu lekowego B.36.

W rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. W opinii Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie. Bardzo ważne jest aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u co raz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby. Według PTR zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy poszerzać dostęp chorych do kolejnych innowacyjnych terapii w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Produkt leczniczy Taltz® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych.

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej 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 Taltz® (IKS, iksekizumab) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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 6.

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

- ⊕ porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, 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 złożenia 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).

### 3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka), 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 Embase),
- ⊗ The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa iksekizumabu 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 zdarzeniach niepożądanych

związanych z lekiem<sup>3</sup> (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem) oraz URPLWMIpB.

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 (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■■) 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 2020].

W załączniku 12.10 przedstawiono wzory skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (iksekizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia,

---

<sup>3</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. 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 umożliwiałoby 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 deskrytory: ti – tytuł, 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 bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim<sup>4</sup>. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

W celu odnalezienia i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla iksekizumabu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku. Dodatkowo by zwiększyć czułość wyszukiwania zastosowano zapytanie odnoszące się do populacji (ZZSK).

---

<sup>4</sup> Dodatkowo na etapie pobierania abstraktów wykluczono abstrakty konferencyjne gdyż zgodnie z PICO do analizy włączano jedynie publikacje pełnotekstowe

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 wybranymi komparatorami.

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 12.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 12.4.

### 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 pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona zawężającymi zapisami Programu lekowego B.36.</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni
Interwencja	<p><u>Iksekizumab</u></p> <p>Zgonie z ChPL Taltz® zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0., a następnie 80 mg co 4 tygodnie. We wszystkich wskazaniach w przypadku chorych, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych chorych wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory <sup>5</sup>	<p>Sekukinumab finansowany obecnie w Programie lekowym B.36.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w APD.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź kliniczna (np. ASAS<sup>6</sup> 40);</li> <li>⊗ ocena sprawności (np. BASFI<sup>7</sup>);</li> <li>⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36<sup>8</sup>);</li> <li>⊗ aktywność choroby (np. BASDAI<sup>9</sup>, ASDAS<sup>10</sup>, CRP<sup>11</sup>);</li> <li>⊗ objawy choroby (np. ból);</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

<sup>5</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

<sup>6</sup> międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii

<sup>7</sup> skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej

<sup>8</sup> krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

<sup>9</sup> wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

<sup>10</sup> skala służąca do pomiaru aktywności choroby

<sup>11</sup> białko C-reaktywne

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC<sup>12</sup> dla stawów kręgosłupa);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	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 <sup>13</sup> )	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
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 kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);</li> <li>⊗ ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36);</li> <li>⊗ aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);</li> <li>⊗ objawy choroby (np. ból);</li> <li>⊗ zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

<sup>12</sup> Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

<sup>13</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	n/d	n/d
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 1 820 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

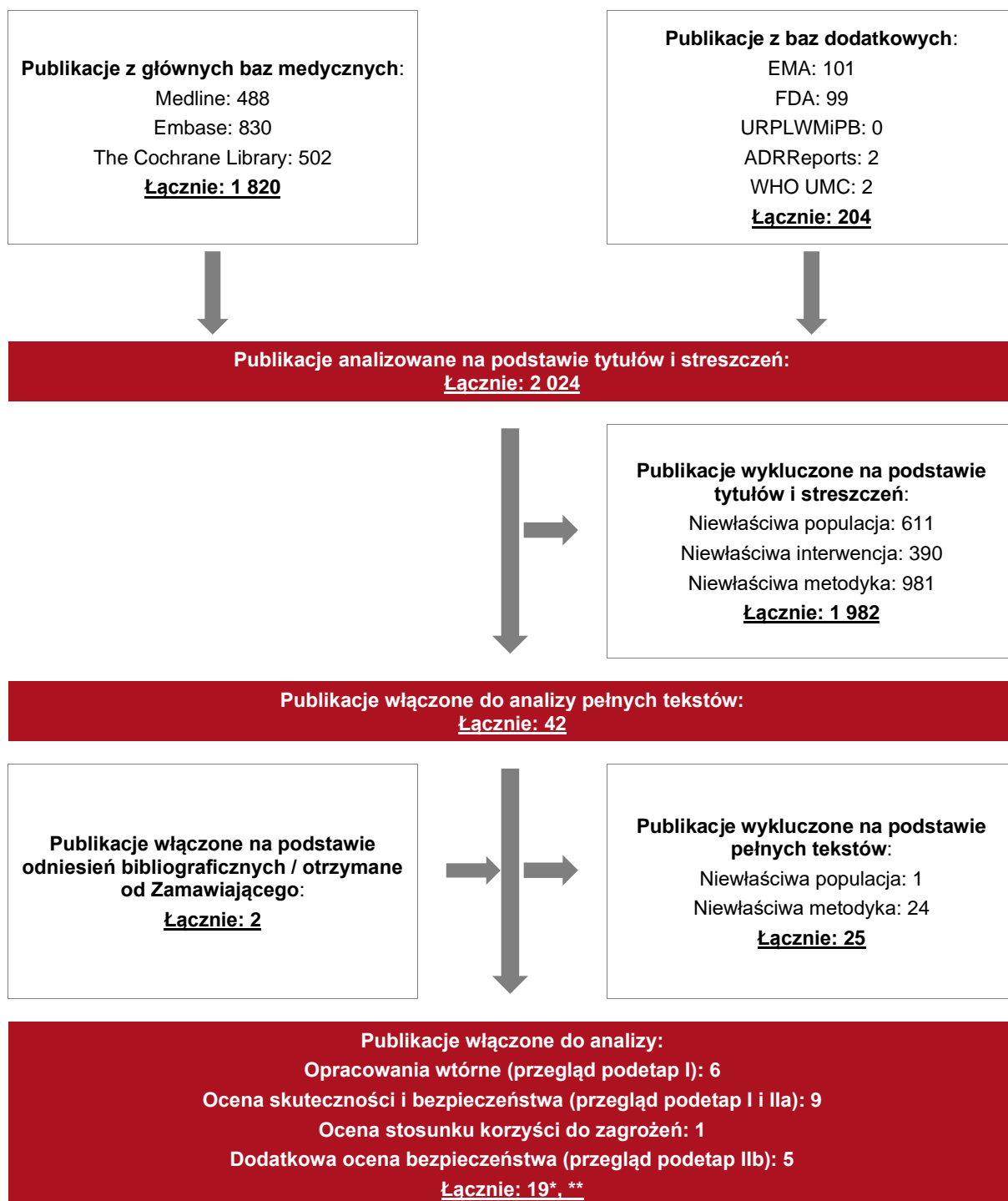
- ⊕ stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 99 publikacji;
- ⊕ stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 101 publikacji;
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- ⊕ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>14</sup> (**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 12.9.

<sup>14</sup>preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

**Rysunek 1.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



\* dokument EMA 2020 uwzględniono zarówno w ocenie stosunku korzyści do zagrożeń jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

\*\*ChPL Taltz® uwzględniono zarówno w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jak i w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa

### 3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 6 przeglądów systematycznych: *Benucci 2020*, *CADTH 2020*, *Deodhar 2020*, *Lee 2020*, *Yin 2020*, *Wang 2021* spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IA (*CADTH 2020*, *Deodhar 2020*, *Lee 2020*, *Yin 2020*, *Wang 2021*) lub IB (*Benucci 2020*), a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że charakteryzują się one bardzo niską jakością.

W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w odnalezionych przeglądach nie później niż w lutym 2020 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Wnioski wynikające z włączonych przeglądów wskazują na skuteczność IKS u chorych na ZZSK m.in. w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS40, ASAS20, poprawy jakości życia czy odpowiedzi BASDAI50. IKS ogółem wykazuje dobry profil bezpieczeństwa. Skuteczność IKS osiągnięta w 16. tygodniu utrzymywała się po 52 tygodniach, a w tygodniach od 16 do 52 nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. W związku z potrzebą zindywidualizowania terapii dostępne dane wskazują na istotną rolę IKS w leczeniu chorych ze spondyloartropatią.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 12.6 i 12.7.

### 3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 2 randomizowane, podwójnie zaślepione badania: *COAST-W* oraz *COAST-V*, w ramach których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (do analizy włączono ramię IKS Q4W, gdzie IKS był podawany co 4 tygodnie) względem placebo (PLC) u dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową. W obu badaniach chorzy w obu grupach mogli stosować leczenie wspomagające. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *van der Heijde 2018* i w publikacji *Deodhar 2019* (dane dla 16 tyg.), *Dougados 2020* oraz *Dougados 2020a* (dane dla 52 tyg.) i dokumencie *EMA 2020* i *ChPL Taltz®*. Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące produktywności w pracy

przedstawione w publikacji *Marzo-Ortega 2020*, dane dotyczące funkcjonowania i stanu zdrowia przedstawione w publikacji *Kiltz 2020* i dane dotyczące zmęczenia i snu na podstawie publikacji *Mease 2019*.

Oba badania zaklasyfikowano do kategorii IIA według oceny AOTMiT. W skali Jadad badania oceniano na 5 punktów.

W badaniu *COAST-V* uczestniczyli chorzy na ZZSK lub spondyloartropatię osiową ze zmianami radiograficznymi nieleczeni uprzednio bLMPC<sub>h</sub> (u chorych występowała niewystarczająca odpowiedź na leczenie  $\geq 2$  NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie). W badaniu *COAST-W* uczestniczyli chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi i wcześniejszą nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją 1 lub 2 inhibitorów TNF.

W badaniu *COAST-W* w większości brali udział mężczyźni (79,8% chorych w grupie IKS Q4W i 83,7% w PLC). Średni wiek chorych wynosił 47,4 lat dla IKS Q4W i 46,6 lat dla PLC. Większość chorych biorących udział w badaniu była rasy białej (79,8% IKS Q4W i 81,7% PLC). Średnia masa ciała wynosiła 85,5 kg dla IKS Q4W i 84,3 kg dla PLC. Wiek w momencie wystąpienia axSpA wynosił 28,9 lat dla IKS Q4W i 27,1 lat dla PLC. Czas trwania choroby od rozpoznania axSpA wynosił średnio 10,1 lat IKS Q4W i 13 lat w grupie PLC natomiast czas trwania objawów wynosił odpowiednio 18,8 lat i 19,9 lat. Średni wynik w skali ASDAS wynosił 4,2 pkt w grupie badanej i 4,1 pkt w grupie kontrolnej. Wcześniejszą terapię 1 inhibitorem TNF odnotowano u 61,4% chorych w grupie IKS Q4W i u 59,6% chorych w grupie PLC, natomiast terapię 2 inhibitorami TNF odnotowano odpowiednio u 38,6% i u 40,4%. Najczęstszym powodem niepowodzenia wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF była niewystarczająca odpowiedź na 1 inhibitor TNF (65,8% w IKS Q4W i 61,5% w PLC), na 2 inhibitory TNF (22,8% w IKS Q4W i 30,8% w PLC), natomiast nietolerancje inhibitorów TNF odnotowano odpowiednio u 11,4% IKS Q4W i 7,7% chorych w grupie PLC.

W badaniu *COAST-V* większość chorych było płci męskiej (84% chorych w grupie IKS Q4W i 82,6% w PLC), a średni wiek wynosił 41,0 lat w IKS Q4W i 42,7 lat w PLC. Większość uczestników badania było rasy białej (64,2% IKS Q4W i 60,5% PLC). Średnia masa ciała wynosiła 77,6 kg dla IKS Q4W i 79,9 kg dla PLC. Średni wiek w którym u chorych wystąpiła axSpA wynosił ok. 26 lat dla obu grup. Średni czas trwania choroby od rozpoznania wynosił 8,3 lat dla IKS Q4W i 6,8 lat dla PLC, natomiast średni czas trwania objawów był ponad dwa

---

razy dłuższy, i wynosił odpowiednio 15,8 lat w grupie IKS Q4W i 16,6 lat w grupie PLC. Średni wynik w skali ASDAS wynosił 3,7 pkt w grupie badanej i 3,9 pkt w grupie kontrolnej.

Czas obserwacji dla każdego z badań wynosił 52 tygodnie. Dodatkowo w badaniu *COAST-W* i *COAST-V* chorzy mogli uczestniczyć w badaniu w ramach fazy przedłużonej trwającej do 2 lat.

Stosowana interwencja była taka sama dla obu badań. Grupa IKS Q4W przyjmowała podskórną iksekizumab w dawce 80 mg co 4 tygodnie. Dawka początkowa mogła wynosić 80 mg lub 160 mg. W każdym badaniu możliwe było przyjmowanie leczenia wspomagającego. Dla badania *COAST-W*: sulfasalazyna, metotreksat, prednizon lub jego ekwiwalent lub NLPZ. Dla badania *COAST-V*: kontynuowanie stałych dawek NLPZ, klasyczne syntetyczne LMPCH, doustne glikokortykoidy lub opioidy.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań pierwotnych. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.8

---

**Tabela 2.**  
**Wstępna charakterystyka włączonych badań pierwotnych**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
COAST-W <sup>15</sup>	Randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy III AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	52 tygodnie, a następnie opcjonalnie 2-letnie badanie przedłużonej	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ chorzy dorośli;</li> <li>⊕ axSpA ze zmianami radiograficznymi zgodnie z kryteriami ASAS;</li> <li>⊕ ból pleców trwający ≥3 mies. występujący &lt;45 r.ż. w wywiadzie;</li> <li>⊕ BASDAI ≥4 i wartość całkowitego bólu pleców ≥4 w numerycznej skali ocen (NRS) podczas badania przesiewowego;</li> <li>⊕ chorzy wcześniej leczeni co najmniej 1 i nie więcej niż 2 inhibitorami TNF, chory musiał odstawić co najmniej 1 inhibitor TNF z powodu nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi;</li> <li>⊕ niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥2 NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie.</li> </ul>	<b>IKS Q4W: 114</b> <b>IKS Q2W: 98</b> <b>PLC: 104</b>	<u>IKS Q4W podskórnie:</u> początkowa dawka 80 mg lub 160 mg IKS, a następnie co 4 tygodnie 80 mg IKS  <u>IKS Q2W podskórnie:</u> początkowa dawka 80 mg lub 160 mg IKS, a następnie co 2 tygodnie 80 mg IKS	<u>PLC</u> (placebo)
						<p style="text-align: center;"><b>Leczenie wspomagające</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Sulfasalazyna ≤3 g/dobę</li> <li>⊕ Metotreksat ≤25 mg/tydzień</li> <li>⊕ Prednizon (lub jego ekwiwalent) ≤10 mg/dobę</li> <li style="padding-left: 20px;">⊕ NLPZ</li> </ul>	

<sup>15</sup> zgodnie z kryteriami włączenia z badania uwzględniono tylko dane dla grupy stosującej IKS co 4 tygodnie oraz grupy PLC (do 16 tygodnia badania). Z fazy przedłużonej uwzględniono wyniki dla chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie



COAST-V <sup>16</sup>	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywną kontrolą, wielośrodkowe, fazy III AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Skala Jadad: 5/5	52 tygodnie po których mógł nastąpić 2-letni okres przedłużony badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dorośli;</li> <li>⊕ rozpoznanie axSpA ze zmianami radiograficznymi zgodnie z kryteriami ASAS;</li> <li>⊕ ból pleców trwający ≥3 mies. występujący &lt;45 r.ż. w wywiadzie;</li> <li>⊕ wynik w skali BASDAI ≥4 i wynik całkowitego bólu pleców ≥4 w skali NRS w badaniu przesiewowym;</li> <li>⊕ niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥2 NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie;</li> <li>⊕ wcześniejsza terapia axSpA, przynajmniej 12 tygodni przed badaniem.</li> </ul>	<p><b>IKS Q4W:</b> 81 <b>IKS Q2W:</b> 83 <b>ADA:</b> 90 <b>PLC:</b> 87</p>	<p><b>IKS Q4W:</b> początkowa dawka 80 mg lub 160 mg IKS, a następnie co 4 tygodnie 80 mg IKS</p> <p><b>IKS Q2W:</b> początkowa dawka 80 mg lub 160 mg IKS, a następnie co 2 tygodnie 80mg IKS</p>	PLC podawane co 2 tyg. <sup>17</sup>
						<p><b>Leczenie wspomagające</b> Chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek NLPZ, klasycznych syntetycznych LMPCH zdefiniowanych w protokole, doustnych glikokortykoidów i opioidów.</p>	

<sup>16</sup> zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono jedynie dane przedstawione dla grupy PLC i IKS Q4W. Nie uwzględniono danych dla IKS stosowanego co 2 tygodnie (dawkowanie niezgodne z ChPL) i grupy ADA (aktywna referencja tylko dla grupy PLC). Z fazy przedłużonej uwzględniono wyniki dla chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie

<sup>17</sup> Dodatkowo w badaniu wyodrębniono grupę stosującą ADA 40 mg podawany co 2 tyg. Grupa ta stanowiła aktywną grupę odniesienia dla PLC. Włączenie grupy leczonej adalimumabem pozwoliło na zróżnicowanie między niejednoznacznym badaniem (gdzie adalimumab nie wykazuje istotnej różnicy w porównaniu z placebo) a badaniem negatywnym (gdzie adalimumab wykazuje istotną różnicę w porównaniu z placebo, a iksekizumab nie)

### 3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 5.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (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 [Jani 2005, Jani 2004]. 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 na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

Punkty końcowe dla badań włączonych do analizy, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 12.8

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań COAST-V i COAST-W**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
ASAS	COAST-V	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu był głównym pierwszorzędowym punktem końcowym badania COAST-V.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli 20% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS20) był głównym drugorzędowym punktem końcowym badania.</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia</p>	<p>W celu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na ZZSK stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [CADTH 2020].</p> <p>ASAS 5/6 obejmuje ocenę wszystkich sześciu poszczególnych domen ASAS i przedstawia poprawę o 20% lub więcej w co najmniej pięciu domenach. ASAS 5/6 ocenia obiektywne domeny ruchomości kręgosłupa i reagentów ostrej fazy. Odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 stanowi składową ocenę w kryteriach ASAS więc odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 należy uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.</p>
	COAST-W	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym badania COAST-W był odsetek chorych osiągających 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w tygodniu 16., przy porównaniu każdego schematu dawkowania iksekizumabu z PLC.</p> <p>ASAS40 definiowano jako odsetek chorych, którzy uzyskali <math>\geq 40\%</math> poprawę i bezwzględną poprawę w stosunku względem wartości początkowej o <math>\geq 2</math> jednostki (zakres od 0 do 10) w <math>\geq 3</math> z 4 domen (ogólna ocena chorego, ból kręgosłupa, funkcjonowanie (BASFI) i stan zapalny punkty 5 i 6 w BASDAI)) bez pogorszenia w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.</p> <p>Głównym drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w 16. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy osiągnęli 20% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS20).</p> <p>ASAS20 definiowano jako odsetek chorych uzyskujących poprawę o <math>\geq 20\%</math> i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o <math>\geq 1</math> jednostkę (zakres od 0 do 10) w <math>\geq 3</math> z 4 domen oraz brak pogorszenia o <math>\geq 20\%</math> i <math>\geq 1</math> jednostkę w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.</p>		
ASAS-HI	COAST-V COAST-W	<p>Wskaźnik zdrowia ASAS-HI składa się z 17 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny wpływu interwencji na stan psychiczny, emocjonalny i funkcjonowanie społeczne, czyli aspekty zdrowia ważne dla chorych na SpA. Każda pozycja składa się z pytania z binarną odpowiedzią „zgadzam się” (wartość 1) lub „nie zgadzam się”</p>	<p>Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia.</p>	<p>ASAS HI jest specyficznym dla axSpA, 17-elementowym instrumentem stosowanym przez chorych, zaprojektowanym do oceny funkcjonowania, niepełnosprawności i</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>(wartość 0), co daje łączny wynik od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (słabe zdrowie).</p> <p>ASAS-HI oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy, w chwili rozpoczęcia badania, w tygodniach 4., 8., 16.</p>		<p>zdrowia. Najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia, określono na 5,0. Najbardziej klinicznie istotny próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu z „złym / bardzo złym” określono jako wynik 12,0 lub wyższy [CADTH 2020].</p> <p>Zmianę istotną kliniczną zdefiniowano jako <math>\geq 3</math> pkt a dobry stan zdrowia zdefiniowano jako wynik <math>\leq 5</math> [Kiltz 2020]</p>
ASDAS	COAST-V	<p>Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi w badaniu COAST-V i COAST-W były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ nieaktywna choroba wg ASDAS;</li> <li>⊗ zmiana wartości na skali ASDAS względem wartości początkowych.</li> </ul> <p>Skala ASDAS jest złożoną miarą stosowaną do oceny aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa składającą się z 5 domen: całkowity ból pleców (BASDAI pytanie 2), ogólna ocena chorego (ogólna ocena aktywności choroby przez chorego), ból i obrzęk obwodowy (BASDAI pytanie 3), czas trwania sztywności porannej (BASDAI pytanie 6) i CRP [mg/l]. Wynik ASDAS obliczany jest jako: <math>(0,121 \cdot \text{całkowity ból pleców}) + (0,110 \cdot \text{ogólna ocena chorego}) + (0,73 \cdot \text{ból i obrzęk obwodowy}) + (0,058 \cdot \text{czas trwania sztywności porannej}) + (0,579 \cdot \ln(\text{CRP}+1))</math>.</p> <p>Jeżeli CRP jest <math>&lt; 2</math> mg/l lub poniżej granicy wykrywalności, do obliczeń przyjmowano 2 mg/l.</p> <p>Choroba nieaktywna wg ASDAS w badaniu COAST-V była definiowana jako ASDAS <math>&lt; 1,3</math>. Natomiast w badaniu COAST-W jako ASDAS <math>&lt; 2,1</math> definiowana była nieaktywna choroba lub o niskiej aktywności.</p>	Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.	<p>ASDAS to wskaźnik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w ZZSK.</p> <p>Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, a znaczna poprawa jest definiowana jako zmiana o 2,0 lub więcej jednostek lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS wyniku 0,6361 podczas wizyty po wizycie początkowej.</p> <p>Klinicznie istotne pogorszenie definiowano jako wzrost ASDAS o co najmniej 0,9 punktu [CADTH 2020]</p> <p>W publikacji <i>Dougados 2020</i> za istotną klinicznie poprawę w skali ASDAS uznano zmianę względem wartości początkowej <math>\geq 1,1</math> [Dougados 2020].</p>
	COAST-W			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Zmianę wartości ASDAS w stosunku do wartości wyjściowej oraz chorobę nieaktywną wg ASDAS określano podczas badań przesiewowych, na początku badania oraz podczas wizyt w 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tygodniu.</p> <p>W badaniu <i>COAST-V</i> w ramach analizy <i>post-hoc</i> oceniano odsetek chorych osiągających wynik ASDAS poniżej 2,1 pkt w tygodniu 16.</p> <p>W publikacji <i>Dougados 2020</i> dotyczącej przedłużonego okresu badań <i>COAST-V</i> i <i>COAST-W</i>, zmiana względem wartości początkowej w skali ASDAS oceniona została w tygodniach 20., 24., 28., 32., 36., 44. i 52. w przedłużonym okresie leczenia.</p> <p>Kategoryjnymi punktami końcowymi dotyczącymi skuteczności leczenia, ocenianymi w tygodniach 20., 24., 28., 32., 36., 44. i 52. w przedłużonym okresie leczenia, były:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odsetek chorych z nieaktywną chorobą (ASDAS &lt;1,3);</li> <li>⊗ odsetek chorych osiągających niską aktywność choroby (ASDAS &lt;2,1);</li> <li>⊗ odsetek chorych osiągających klinicznie istotną poprawę (zmiana wyniku ASDAS <math>\geq 1,1</math> względem wartości początkowej);</li> <li>⊗ odsetek chorych osiągający znaczną poprawę (zmiana wyniku ASDAS <math>\geq 2,0</math> względem wartości początkowej lub osiągnięcie minimalnego wyniku w skali ASDAS równego 0,6361).</li> </ul>		
BASDAI	COAST-V	<p>BASDAI to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia pięciu głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniastych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie) NRS.</p> <p>Głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>COAST-V</i> była co najmniej 50% poprawa wyrażona w wyniku kwestionariusza BASDAI (BASDAI50) w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>W publikacji <i>Dougados 2020</i> dotyczącej przedłużonego okresu badań <i>COAST-V</i> i <i>COAST-W</i>, kategoryjnym punktem końcowym była co najmniej 50% poprawa wyrażona w wyniku kwestionariusza BASDAI</p>	<p>Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. BASDAI 20, 50, 70 i 90 odzwierciedlają poprawę odpowiednio o 20%, 50%, 70% i 90% w stosunku do początkowej oceny w danym</p>	<p>BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zvalidowaną miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Najmniejsza istotna zmiana (MID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI [CADTH 2020].</p>
	COAST-W			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		(BASDAI50) w stosunku do wartości wyjściowej. Ciągłym punktem końcowym była natomiast zmiana względem wartości początkowej w wyniku kwestionariusza BASDAI. Oba punkty końcowe oceniane były w tygodniu 20., 24., 28., 32., 36., 44. i 52. w przedłużonym okresie leczenia. Wynik kwestionariusza BASDAI był głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-W.	momencie leczenia.	
BASFI	COAST-V	Wynik wskaźnika czynnościowego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa był głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-V i COAST-W.	Im wyższy wynik BASFI, tym większy stopień upośledzenia czynnościowego, zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.	Wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. BASFI to zwalidowany złożony instrument służący do samodzielnego stosowania przez chorego, szeroko wykorzystywany w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa do oceny sprawności fizycznej. Minimalna istotna różnica (MID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali [CADTH 2020].
	COAST-W	Wskaźnik BASFI składa się z 10 pozycji oceniających podstawowe czynności funkcjonalne, które są zgłaszana przez chorego. Odpowiedzi na każde pytanie wyrażone są w skali NRS w zakresie od 0 do 10. Ostateczny wynik BASFI jest obliczany jako średnia odpowiedzi na 10 poszczególnych pozycji. Wskaźnik BASFI oceniano podczas badań przesiewowych, na początku badania oraz podczas wizyt w 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tygodniu. W publikacji <i>Dougados 2020</i> dotyczącej przedłużonego okresu badań COAST-V i COAST-W, zmiana wyniku wskaźnika BASFI należała do kategorii ciągłych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia i była poddana ocenie w tygodniach 20., 24., 28., 32., 36., 44. i 52. w przedłużonym okresie leczenia		
BASMI	COAST-V COAST-W	Służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości [CADTH 2020]. Średni wynik z 5 ocen daje liniowy wynik BASMI. BASMI to połączony wskaźnik obejmujący 5 następujących klinicznych pomiarów ruchomości kręgosłupa u chorych z axSpA: <ul style="list-style-type: none"> <li>• boczne zgięcie kręgosłupa;</li> <li>• odległość między tragusem a ścianą;</li> <li>• zgięcie lędźwiowe (zmodyfikowane Schrober)</li> <li>• maksymalna odległość międzybrowa;</li> <li>• rotacja szyjki [EMA 2020].</li> </ul>	Im niższy wynik w skali BASMI tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali BASMI oceniana jest ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, a zatem zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
SF-36	COAST-V	<p>Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny dwóch ogólnych domen: zdrowia psychicznego oraz fizycznego. Ocenie podlega funkcjonowanie fizyczne, rola - fizyczna, rola - emocjonalna, ból ciała, vitalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne i zdrowie ogólne.</p> <p>Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100. Odpowiedzi na poszczególne pozycje są udzielane na skalach Likerta (od do 5). W badaniu użyto wersji II kwestionariusza SF-36 z okresem wycofywania wynoszącym 1 tydzień. Wyniki PCS i MCS są obliczane na podstawie różnicowej wagi znormalizowanych i transformowanych z- wyników w 8 domenach z wynikami normatywnymi. T-wyniki dla domen SF-36 lub komponentów oparto na normach dla populacji ogólnej USA z 2009 roku.</p>	<p>Im wyższe wyniki kwestionariusza SF-36 tym wyższy poziom sprawności lub zdrowia oraz skuteczniejsze leczenie</p>	<p>Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36. Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych. Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach dla poszczególnej domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI [CADTH 2020].</p>
	COAST-W			
EQ-5D-5L	COAST-V	<p>Obejmuje społeczne preferencje dotyczące stanów zdrowia (narzędzi zdrowotnych) w oparciu o 5 wymiarów zdrowia: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort oraz lęk / depresja. Każdy wymiar ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Respondent proszony jest o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie kratki związanej z najbardziej odpowiednim stwierdzeniem w każdym z 5 wymiarów. Kompletny system opisowy EQ-5D-5L dla pacjenta został przekonwertowany na wartość użyteczności społecznej przy użyciu dostępnego algorytmu opartego na populacji Wielkiej Brytanii, aby uzyskać wynik wskaźnika poziomu dla chorego między - 0,59 (bardzo ciężki stan zdrowia) a 1,0 (doskonały stan zdrowia) (zmienna ciągła).</p>	<p>Im wyższe wyniki tym skuteczniejsze leczenie</p>	<p>Europejska skala oceny jakości życia jest zwalidowanym, ogólnym instrumentem do oceny jakości życia, który można zastosować do szerokiego zakresu schorzeń. Zgłoszone wskaźniki MID dla tej skali wahały się od 0,033 do 0,074 [CADTH 2020].</p>
	COAST-W			
MRI SPARCC	COAST-V	<p>Zmiana punktacji w skali MRI SPARCC względem wizyty początkowej była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu.</p>	<p>Im wyższe wyniki MRI</p>	<p>Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI, który</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	COAST-W	<p>Obrzęk szpiku kostnego kręgosłupa i dysfunkcję stawu krzyżowo-biodrowego oceniano za pomocą skali MRI SPARCC kręgosłupa i skali dysfunkcji stawu krzyżowo-biodrowego.</p> <p>Wszystkie 23 jednostki dysko-kręgową (C2-S1) oceniono z wykorzystaniem MRI SPARCC.</p> <p>Każda jednostka dysko-kręgową została oceniona w skali od 0 do 18, co daje łączny wynik do 414.</p> <p>Obrzęk szpiku kostnego w skali MRI dysfunkcji stawu krzyżowo-biodrowego oceniono u wszystkich chorych w czterech kwadrantach każdego stawu krzyżowo-biodrowego.</p> <p>Obecność lub brak obrzęku szpiku kostnego określano w czterech kwadrantach każdego stawu krzyżowo-biodrowego..</p> <p>Zarówno lewy, jak i prawy staw krzyżowo-biodrowy oceniono pod kątem obecności obrzęku szpiku kostnego w skali od 0 do 72.</p> <p>Występowanie zapalenia kręgosłupa w rezonansie magnetycznym oceniano na podstawie wyniku MRI SPARCC.</p> <p>U wszystkich chorych wykonano rezonans magnetyczny całego kręgosłupa w płaszczyźnie strzałkowej, stosując sekwencję zależną od czasu inwersji (STIR) oraz skanowanie w sekwencji T1.</p> <p>Wszystkie dostępne wyniki MRI były odczytywane przez dwie niezależne osoby, które były zaślepienie na przydział leczenia i chronologię obrazów. MRI wykonywano podczas badań przesiewowych i wizyt w 16. tygodniu.</p> <p>Zmiana względem wartości początkowej MRI SPARCC była kategoriowym punktem końcowym w publikacji <i>Douglas 2020</i> dotyczącej przedłużonego okresu badań COAST-V i COAST-W, natomiast zmiana względem wartości początkowej dotycząca dysfunkcji stawu krzyżowo-biodrowego oceniana była jedynie w badaniu COAST-V.</p>	<p>SPARCC tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p> <p>Im wyższa częstość występowania obrzęku szpiku kostnego tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p>	<p>ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych. MID ustalono na poziomie 5,0 jednostek [CADTH 2020].</p> <p>Punktacja SPARCC MRI dla SIJ (staw krzyżowo-biodrowy) jest metodą punktacji opartą na ocenie zwiększonego sygnału oznaczającego obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR ważonych T2. Wykazano, że wynik SPARCC MRI dla SIJ jest skorelowany z ASDAS. Stwierdzono wartość najmniejszej istotnej zmiany jako 2,5 jednostki [CADTH 2020].</p>
CRP	COAST-V		Im wyższe wyniki tym	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	COAST-W	<p>Zmiana CRP [mg/l] w stosunku do wartości wyjściowej była dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-V i COAST-W.</p> <p>Poziomy hs-CRP (o wysokiej czułości) oceniono jako składnik odpowiedzi ASDAS.</p> <p>Ocena została zebrana podczas badań przesiewowych, na początku badania oraz podczas wizyt w 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tygodniu. Zmiana stężenia białka CRP w surowicy należała do kategorii ciągłych punktów końcowych przedstawionych w publikacji <i>Dougados 2020</i> dotyczącej przedłużonego okresu badań COAST-V i COAST-W. Oceny skuteczności dokonano w tygodniu 20., 24., 28., 32., 36., 44. i 52. w przedłużonym okresie leczenia.</p>	wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.	
Nasilenie bólu i ogólna ocena aktywności choroby wg chorego w skali NRS	COAST-V	Ogólną ocenę wg chorego dotyczącą aktywności choroby i bólu kręgosłupa w skali NRS mierzono jako komponenty odpowiedzi ASAS20/ASAS40	Im wyższy wynik w skali NRS tym wyższa aktywność choroby, wyższe nasilenie bólu oraz mniej skuteczne leczenie.	Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.
	COAST-W	<p>Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego jest pojedynczą, raportowaną przez chorego miarą, która stawia pytanie „jak aktywne było zapalenie stawów kręgosłupa średnio w ciągu ostatniego tygodnia?”, odpowiedź wyrażona jest w skali NRS w zakresie od 0 (brak aktywności) do 10 (bardzo aktywna).</p> <p>Ból kręgosłupa w skali NRS to dwuetapowa miara, której wyniki zgłaszane są przez chorego, średnio dotycząca ostatniego tygodnia, stawiająca pytanie o „nasilenie bólu kręgosłupa z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa?” i „nasilenie bólu kręgosłupa z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa odczuwanego w nocy”.</p> <p>Oba pytania są oceniane w skali NRS od 0 (brak bólu) do 10 (najostrzejszy ból). Tylko pierwsze pytanie jest wykorzystywane do oceny odpowiedzi ASAS 20/40.</p>		
Zmęczenie	COAST-V	Pytania 1 i 2 w ramach oceny BASDAI służą do oceny zmęczenia. Zmęczenie w ciągu ostatnich 24 godzin ocenia się także na podstawie skali numerycznej NRS (od 0 – brak zmęczenia do 10 – najgorszy możliwy wynik).	Im mniejsze nasilenie zmęczenia tym większa	Dla tego wyniku nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020].
	COAST-W			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W badaniu zmęczenie oceniano na podstawie skali numerycznej NRS (od 0 – brak zmęczenia do 10 – najgorszy możliwy wynik). Zmęczenie oceniano w badaniu także na podstawie pytania 1 wg BASDAI.	skuteczność leczenia.	
Zaburzenia snu	COAST-V	<p>Zaburzenia snu oceniono na podstawie kwestionariusza JSEQ. JSEQ to 4-elementowy instrument stosowany przez chorych, przeznaczony do oceny problemów ze snem w badaniach klinicznych. JSEQ ocenia częstotliwość zaburzeń snu w czterech kategoriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• problemy z zasypianiem;</li> <li>• budzenie się kilka razy w nocy;</li> <li>• trudności z zasypianiem (w tym zbyt wczesne budzenie się);</li> <li>• budzenie się po zwykłej ilości snu z uczuciem zmęczenia i wyczerpania.</li> </ul> <p>Chorzy podają liczbę dni w których wystąpił każdy z tych problemów w ostatnim miesiącu na sześciostopniowej skali Likerta od zera – wskazując „brak dni” do pięciu – wskazując „22 do 30 dni”. Całkowity wynik JSEQ mieści się w zakresie od 0 do 20.</p>	Im wyższy wynik tym częstsze zaburzenia snu i mniejsza skuteczność leczenia.	W literaturze nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020].
	COAST-W			
WPAI-SpA	COAST-V	<p>Produktywność w pracy mierzono za pomocą kwestionariusza WPAI-SpA, który został zwalidowany u chorych z r-axSpA. W ramach kwestionariusza wyróżnia się sześć pytań oceniających poprzedni tydzień w celu określenia statusu zatrudnienia, godzin opuszczonych w pracy z powodu spondyloartropatii, godzin opuszczonych z innych powodów, godzin faktycznie przepracowanych, stopnia, w jakim SpA wpłynęło na produktywność w pracy oraz stopień, w jakim SpA wpłynęło na czynności poza pracą. Wyniki obliczane są dla czterech dziedzin: procent absencji, procent presentizmu, (obniżona produktywność w pracy), ogólny wynik upośledzenia pracy, łączący absencję i prezentyzm oraz odsetek upośledzenia w wykonywaniu czynności poza pracą. Wyniki WPAI rejestrowano na początku badania i tygodniach 16 i 52. Absencja, prezentyzm i ogólne upośledzenie pracy mierzono u chorych zgłaszających płatną pracę w niepełnym</p>	Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie produktywności w pracy. Im niższa średnia ocena, tym skuteczniejsze leczenie.	W literaturze nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020]. Ocena wpływu stanu zdrowia na aktywność i produktywność u chorych na spondyloartropatię jest punktem końcowym o istotnym znaczeniu dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie punkt końcowy.
	COAST-W			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		lub pełnym wymiarze godzin; upośledzenie aktywności było mierzone u chorych niezależnie od statusu zatrudnienia.		
Profil bezpieczeństwa	COAST-V	<p>Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>. Pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenie niepożądane w okresie zaślepienia dawkowaniem leku zdefiniowano jako zdarzenie niepożądane, które po raz pierwszy wystąpiło lub nasiliło się po wizycie początkowej i podczas wizyty w 16. tygodniu lub przed nią.</p> <p>Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należały:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ cytopenia;</li> <li>⊕ podwyższenie wyników testów czynnościowych wątroby;</li> <li>⊕ infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia;</li> <li>⊕ reakcje alergiczne lub nadwrażliwość;</li> <li>⊕ zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe;</li> <li>⊕ wszelkie nowotwory;</li> <li>⊕ nieswoiste zapalenie jelit;</li> <li>⊕ depresja.</li> </ul>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].
	COAST-W	<p>Dane dotyczące terminów związanych ze zdarzeniami mózgowo-sercowo-naczyniowymi i podejrzeniem nieswoistego zapalenia jelit zostały ocenione przez zewnętrzne komisje ds. zdarzeń klinicznych.</p> <p>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa oceniano podczas każdej wizyty.</p> <p>Dane dotyczące preferowanych terminów związanych ze zdarzeniami mózgowo-sercowo-naczyniowymi (zdefiniowanymi jako zgon, incydenty niedokrwienne serca, w tym zawał mięśnia sercowego i hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, poważna arytmia, nagła reanimacja, wstrząs kardiogeny, zabieg rewaskularyzacji wieńcowej, udar / przemijający napad niedokrwienności, rewaskularyzacji, tętnic obwodowych i hospitalizacji z powodu nadciśnienia), i wszelkie zgony będą oceniane przez zewnętrzną Komisję ds. Zdarzeń Klinicznych (CEC), składającą się z przewodniczącego, 2 kardiologów i neurologa.</p> <p>Dane dotyczące podejrzenia IBD (nieswoiste zapalenie jelit), zidentyfikowane na podstawie zdarzeń, które mogą wskazywać na</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>wrzdziejące zapalenie jelita grubego i chorobę Leśniowskiego-Crohna, zostaną zebrane, a zdarzenia będą oceniane przez zewnętrzną CEC posiadającą doświadczenie w zakresie nieswoistego zapalenia jelita grubego.</p> <p>Rolą zewnętrznych CEC jest ocenianie określonych zdarzeń klinicznych w sposób zaślepiony, spójny i bezstronny przez cały czas trwania badania. Celem CEC przy orzekaniu o zdarzeniach mózgowo-sercowo-naczyniowych i CEC przy orzekaniu o podejrzeniu incydentów nieswoistego zapalenia jelit jest zapewnienie, że wszystkie zgłaszane zdarzenia są jednakowo oceniane przez jedną grupę.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa podsumowano w populacji SP, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku zgodnie z przypisanymi schematami leczenia.</p> <p>Stopnie nasilenia neutropenii określono zgodnie z kryteriami CTCAE; stopień 1 to od <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> do <math>2,0 \times 10^9/l</math>, stopień 2 od <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> do <math>&lt; 1,5 \times 10^9/l</math>, stopień 3 od <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math> do <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math>, stopień 4 to <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>.</p> <p>W przedłużonej części badań COAST-V i COAST-W (publikacja <i>Dougados 2020</i>) ocena bezpieczeństwa obejmowała: ocenę zdarzeń niepożądanych (zgodnie z <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>) oraz pojawiających się w leczeniu przeciwciał przeciwlękowych.</p> <p>Wszystkie zdarzenia związane z nieswoistym zapaleniem jelit były rozstrzygane przez zewnętrzną komisję zgodnie z kryteriami EPIMAD.</p> <p>Podczas każdej wizyty, chorych oceniano pod kątem jakichkolwiek objawów zapalenia błony naczyniowej oka (AU) Zdarzenia AU zostały potwierdzone przez okulistę. Łuszczyca i nieswoiste zapalenie jelit nie były proaktywnie oceniane, ale wznowę objawów lub zaostrzenia rejestrowano jako zdarzenia niepożądane.</p> <p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2019</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie 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</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem;</li> <li>⊕ Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem;</li> <li>⊕ Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem;</li> <li>⊕ Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem;</li> <li>⊕ Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>⊕ 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>⊕ 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> <li>⊕ 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>⊕ 5 – śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ umiarkowane;</li> <li>⊕ łagodne.</li> </ul>		

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- ⊕ *PRAC 2017*;
- ⊕ *Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®*;
- ⊕ *FDA 2020*;
- ⊕ dane z bazy ADRReports;
- ⊕ dane z bazy WHO UMC.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2020* [EMA 2020].

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla iksekizumabu w leczeniu ZZSK przedstawiono w załączniku 12.1.

### **3.7. Ocena jakości informacji**

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 12.10.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *COAST-W* i *COAST-V* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wykluczeniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych zostało określone również jako niskie dla obu badań.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---



**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędów systematycznego badań COAST-W oraz COAST-V wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędów	Badanie	Ocena ryzyka błędów
	COAST-W		COAST-V	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
<b>Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)</b>	<p>Przydział do grup w stosunku 1:1:1. Randomizacja przydziału leczenia (w tym dawka początkowa) była stratyfikowana według kraju, poziomu białka C-reaktywnego (CRP) o wysokiej czułości (<math>\leq 5</math> lub <math>&gt; 5</math> mg/litr) podczas badania przesiewowego oraz liczby wcześniej przyjmowanych inhibitorów TNF (1 lub 2). Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu generowanego komputerowo, losowego, interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej z potwierdzeniem przez personel ośrodka przy użyciu numeru potwierdzenia znajdującego się na opakowaniu badanego produktu</p>	Niskie ryzyko błędów	<p>Przydział do grup w stosunku 1:1:1:1. Randomizację stratyfikowano według kraju i badania przesiewowego białka C-reaktywnego (<math>\leq 5</math> mg/l lub <math>&gt; 5</math> mg/l) w celu uzyskania porównywalności między grupami. Chorzy przydzieleni do schematu leczenia IKS zostali losowo przydzieleni w stosunku 1: 1 do grupy otrzymującej dawkę początkową 80 mg IKS lub 160 mg IKS (dwa wstrzyknięcia 80 mg) jako pierwszą dawkę w tygodniu 0. Randomizacja grup terapeutycznych została określona przez wygenerowaną komputerowo sekwencję losową przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS)</p>	Niskie ryzyko błędów
<b>Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)</b>	<p>Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu generowanego komputerowo, losowego, interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej.</p>	Niskie ryzyko błędów	<p>Randomizacja grup terapeutycznych została określona przez wygenerowaną komputerowo sekwencję losową przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS).</p>	Niskie ryzyko błędów
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>				
<b>Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)</b>	<p>W okresie zaślepienia leczenia (tygodnie 0.-16.) personel ośrodka, chorzy i zespół sponsorujący badania byli zaślepieni. Wszyscy pacjenci otrzymywali tę samą liczbę wstrzyknięć z tą samą częstotliwością niezależnie od ramienia leczenia lub przypisanej dawki początkowej. Badany</p>	Niskie ryzyko błędów	<p>Personel ośrodka i chorzy pozostawali zaślepieni pod kątem leczenia przez cały zaślepienie okres dawkowania leku. Badane produkty były dostarczane w fabrycznie napełnionych strzykawkach ręcznych z etykietami specyficznymi dla</p>	Niskie ryzyko błędów

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-W		COAST-V	
	<p>produkt był dostarczany w fabrycznie napełnionych strzykawkach ręcznych do podawania podskórnego, z etykietami dotyczącymi badania. IKS i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie. Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia w tygodniu 0. oraz 1 wstrzyknięcie co 2 tygodnie. Chorzy w grupie PLC otrzymywali wstrzyknięcie co 2 tygodnie, a pacjenci z grupy otrzymującej IKS co 4 tyg. otrzymywali wstrzyknięcie PLC co dwa tygodnie, aby utrzymać zaślepienie.</p>		<p>badania. Badanie miało konstrukcję <i>double-dummy</i>, IKS i ADA miały swoje własne dopasowane PLC. IKS i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie, ADA i odpowiadające mu PLC były również wizualnie nie do odróżnienia, ale wyraźnie różniły się od IKS i odpowiadającego mu PLC. Wszyscy chorzy kontynuowali zamaskowane leczenie do 52. tygodnia.</p>	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W okresie zaślepienia (tygodnie 0.-16.) personel ośrodka, chorzy i zespół sponsorujący badania byli zaślepieni.	Niskie ryzyko błędu	Personel ośrodka i chorzy pozostawali zaślepieni pod kątem leczenia przez cały zaślepienie okres dawkowania leku.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>				
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)	Analiza została przeprowadzona dla populacji ogólnej, populacji ITT, chorych w zależności od dawki początkowej oraz w zależności od wcześniejszej terapii TNF. Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Analiza przeprowadzona dla populacji ogólnej, populacji zgodnej z protokołem leczenia oraz ITT. Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>				
Inne źródła błędów	BRAK	Niskie ryzyko błędu	BRAK	Niskie ryzyko błędu

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych wg zaleceń Cochrane (wersja skrócona)**

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i> )
COAST-W						
COAST-V						

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

## 4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z aktywnym komparatorem (SEK) w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego etapu przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrany komparator tj. SEK względem wspólnej referencji (PLC).

Celem porównania pośredniego będzie oszacowanie różnic między IKS a SEK w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u dorosłych chorych na ZZSK.

### 4.1. Źródła danych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu odnalezienia badań pierwotnych dla komparatorów, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed);
- ⊗ Embase (przez Embase);
- ⊗ The Cochrane Library.

### 4.2. 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 (■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■■) na drodze konsensusu.

Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 4.5.

### 4.3. Ocena jakości badań

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2019].

W załączniku 12.10 przedstawiono wzory skal.

## 4.4. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania została oparta o strukturę PICOS. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ZZSK) oraz substancji stanowiącej komparator dla wnioskowanej interwencji (SEK). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki (przeszukano dane z zakładki CENTRAL). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora (PLC). Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiałoby 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, 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 bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim<sup>18</sup>. 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 i uwzględnienia w strategii słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH, system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

---

<sup>18</sup> Dodatkowo na etapie pobierania abstraktów wykluczono abstrakty konferencyjne gdyż zgodnie z PICO do analizy włączano jedynie publikacje pełnotekstowe

Poszukiwano wyłącznie badań eksperymentalnych, randomizowanych, zaślepionych, z grupą kontrolną (placebo), na podstawie których możliwe będzie opracowanie porównania pośredniego.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku 12.4.

## 4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach przeglądu systematycznego do porównania pośredniego włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniami odnalezionymi dla wnioskowanej interwencji tj. z badaniem COAST-V dla populacji chorych uprzednio nieleczonych bLMPCh oraz z badaniem COAST-W dla populacji chorych po niepowodzeniu leczenia bLMPCh, włączonymi w etapie I przeglądu systematycznego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji.

**Tabela6.**

**Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.36</i>.</p> <p><b>Komentarz 1:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p> <p><b>Komentarz 2:</b> dla wnioskowanej interwencji odnaleziono w I etapie przeglądu 2 badania kliniczne w których analizowano dane dla chorych niestosujących lub stosujących uprzednio bLMPCh. W związku z tym w ramach przeglądu badań dla SEK w pierwszej kolejności włączane będą badania w których przedstawiono dane w zależności od poprzedniej terapii bLMPCh.</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy z nr-axSpA.</p> <p>Do analizy nie będą włączane badania, w których uczestniczyły tylko populacje obejmujące inne grupy etniczne, nieuwzględniające rasy kaukaskiej – odpowiedź na leczenie może być zróżnicowana w zależności od pochodzenia etnicznego. Wniosek dotyczy objęcia refundacją interwencji badanej w Polsce, zatem uznano, że chorzy rasy innej niż kaukaska nie stanowią grupy reprezentatywnej w niniejszej analizie. Wyniki badań uzyskiwane w zawężonej populacji chorych (np. wyłącznie u chorych z Chin) są mniej wiarygodne niż wyniki badań wielośrodkowych.</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Sekukinumab finansowany obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dawkowanie zgodnie z ChPL. Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. Szczegółowy opis (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> , stanowiącej integralną część raportu.	
Komparatory	PLC	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe zbieżne z punktami końcowymi analizowanymi w badaniach odnalezionych w I etapie przeglądu m.in. : <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);</li> <li>⊗ ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36);</li> <li>⊗ aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);</li> <li>⊗ ogólna ocena według chorego;</li> <li>⊗ ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI);</li> <li>⊗ objawy choroby (np. ból);</li> <li>⊗ zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC);</li> <li>⊗ profil bezpieczeństwa (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).</li> </ul>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Badania eksperymentalne, randomizowane z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania obserwacyjne, badania jednoramienne
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

## 4.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 282 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje pełnotekstowe i 1 abstrakt konferencyjny dotyczące 2 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy:

- ⊗ badanie *MEASURE 2* [publikacja Baeten 2015, Sieper 2017, ab.konf Braun 2015<sup>19</sup>] – w raporcie uwzględniono dane dla grupy stosującej SEK zgodnie z ChPL (tj. w dawce 150 mg s.c.) i dla grupy PLC;
- ⊗ badanie *MEASURE 4* [publikacja Kivitz 2018] – w ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej SEK zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3.) i dla grupy PLC.

Szczegółową charakterystykę odnalezionych badań włączonych do porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale 12.8.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). 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 12.9.2.

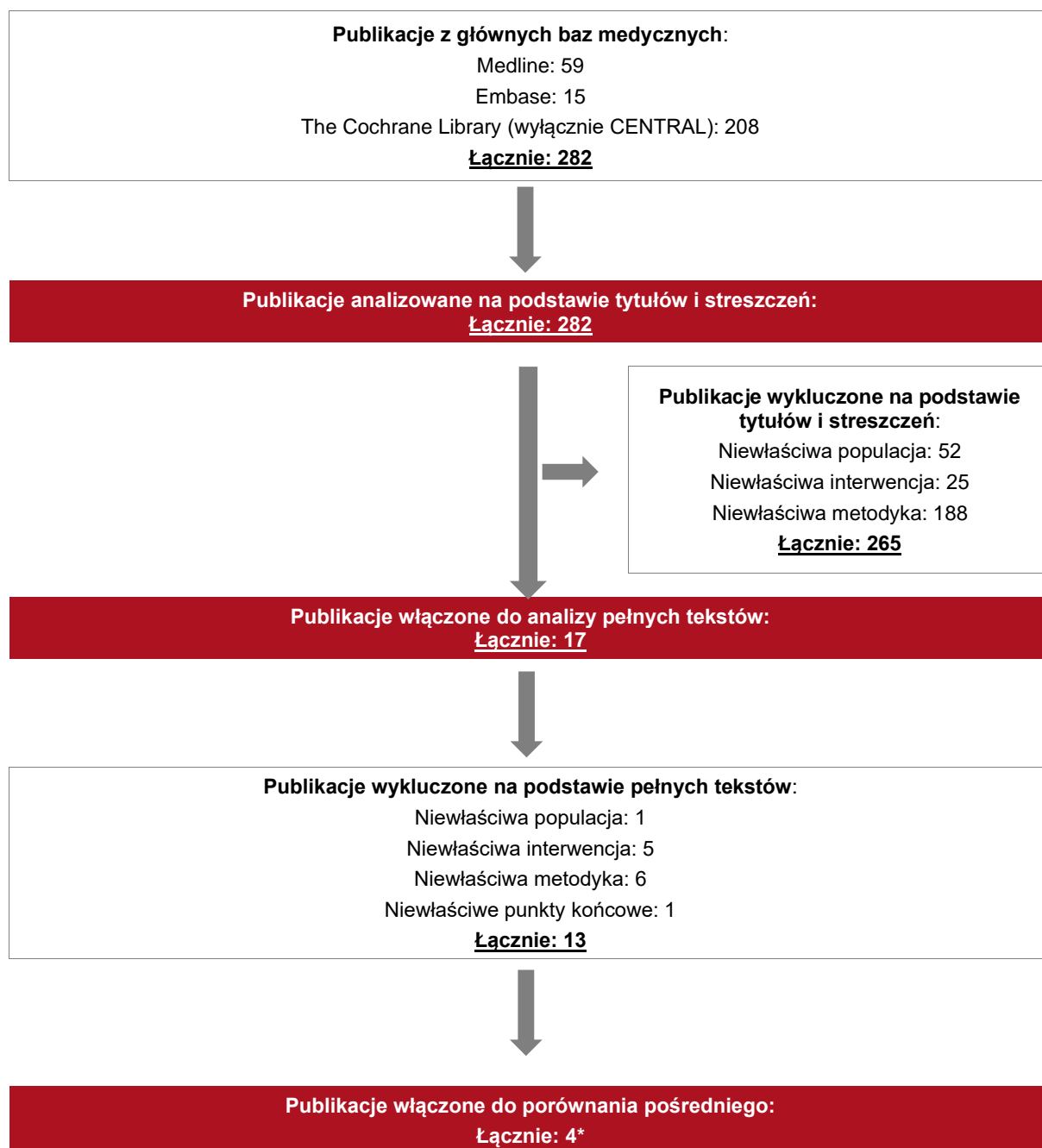
---

<sup>19</sup> Zgodnie z kryteriami PICO w ramach przeglądu włączano jedynie publikacje pełnotekstowe. W przypadku sekukinumabu zdecydowano o włączeniu do analizy danych dotyczących częstości występowania wyniku BASDAI50 w badaniu *MEASURE 2* z abstraktu konferencyjnego *Braun 2015* gdyż dla SEK nie odnaleziono we włączonych do raportu publikacjach pełnotekstowych danych dotyczących częstości występowania wyniku BASDAI50. Możliwość porównawczej oceny IKS z SEK w przypadku tego punktu końcowego jest niezwykle ważna. Zgodnie z *treścią Programu lekowego B.36* adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii definiowana jest jako m.in. zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$ .

---



**Rysunek 2.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**



\*w tym abstrakt konferencyjny *Braun 2015*

## 4.7. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego

W niniejszej analizie zaprezentowana została porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS Q4W względem SEK w leczeniu ZZSK. Dane analizowano dla 16 tygodni zarówno w przypadku IKS jak i SEK.

W ramach analizy skuteczności osobno rozpatrywano 2 populacje chorych:

- ⊗ chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh;
- ⊗ chorzy z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na bLMPCh.

W publikacjach odnalezionych dla badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4* wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii biologicznej przedstawiono jedynie dla oceny skuteczności, przy czym w publikacji nie raportowano danych dla punktu końcowego BASDAI50. Zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii definiowana jest jako m.in. zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$ . Wykonanie porównania pośredniego w populacjach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii bLMPCh było możliwe tylko dla średniej zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowych.

Aby umożliwić porównawczą ocenę skuteczności IKS względem SEK w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź BASDAI50 oraz ocenę bezpieczeństwa IKS względem SEK zdecydowano o przedstawieniu w ramach porównania pośredniego wyników dla ogólnej populacji chorych stosujących IKS (tj. chorych uprzednio stosujących i niestosujących bLMPCh) na podstawie meta-analzy wyników z 2 badań klinicznych dla IKS (*COAST-V* i *COAST-W*) oraz danych dla ogólnej populacji chorych stosujących SEK (bez względu na zastosowanie leków biologicznych w wywiadzie) na podstawie wyników dla populacji ogólnej z badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4*. Wyniki te należy jednak rozpatrywać z ostrożnością gdyż porównanie to obarczone jest ograniczeniami. Dane te przedstawiono gdyż stanowią one najlepsze dostępne źródło danych dotyczących porównawczej oceny IKS vs SEK.

W niniejszym rozdziale dokonano oceny homogeniczności badań włączonych do porównania pośredniego.

## Metodyka

Badania włączone do analizy można uznać za homogeniczne względem ich metodyki. *COAST-V*, *COAST-W*, *MEASURE 2*, *MEASURE 4* to badania randomizowane i podwójnie zaślepienie. Dotyczyły one porównań względem PLC. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*). Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad oceniono na 5 punktów w przypadku badań *COAST-V*, *COAST-W*, *MEASURE 2* oraz na 4 punkty w przypadku *MEASURE 4*.

W ramach analizy uwzględniono dane dla 16 tygodni obserwacji (faza podwójnie zaślepienia kontrolowana PLC). Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określonymu w ChPL dla IKS i SEK po którym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć przerwanie terapii. Należy także zauważyć iż w badaniach chorzy z grupy PLC mogli po określonym czasie rozpocząć terapię aktywną interwencją.

## Populacja – chorzy niestosujące uprzednio TNF

Badania włączone były ogółem homogeniczne pod kątem średniego wskaźnika BASDAI. Należy zauważyć, że średni wiek chorych uczestniczących w tych badaniach był zbliżony i wskazuje iż większość chorych stanowiły osoby dorosłe, rasy białej. We wszystkich badaniach większą część populacji stanowili mężczyźni. Pozytywny wynik na obecność HLA-B27 (ludzki antygen leukocytarnego B27) stwierdzono u ponad 70% chorych włączony do każdego z badań. We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy na ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, z chorobą aktywną (tj. aktywność choroby w skali BASDAI  $\geq 4$  i/lub całkowity ból pleców  $\geq 4$ ) mimo zastosowania NLPZ, nie leczenia uprzednio bLMPCh (w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* podgrupa chorych niestosująca uprzednio anti-TNF).

Badania różniły się między sobą liczbą chorych – w badaniu *COAST-V* uczestniczyło 80-90 chorych w grupie, w przypadku badań dla SEK analizowano dane dla podgrup chorych dlatego liczba chorych była mniejsza – w przypadku badania *MEASURE 2* 44-45 chorych w grupach a w badaniu *MEASURE 4* 83-85 chorych.

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej subpopulacji chorych niestosującej uprzednio anti-TNF w badaniu *MEASURE 4*. Jednak ze względu na fakt, że ci chorzy stanowią 70% chorych z populacji ogólnej, wartości poszczególnych

parametrów w tej podgrupie powinny być zbliżone do populacji ogólnej. Analiza zbieżności badań pod względem charakterystyki populacji chorych biorących w nich udział wykazała, że jednym ze źródeł heterogeniczności badań były ponadto różnice w odsetkach chorych stosujących poszczególne leki w ramach terapii wspomagającej.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności analizowanych badań pod względem populacji, a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie.

### **Populacja – chorzy stosujący uprzednio inhibitory TNF-alfa**

Badania włączone były ogółem homogeniczne pod kątem średniego wskaźnika BASDAI. Należy zauważyć, że średni wiek chorych uczestniczących w tych badaniach był zbliżony i wskazuje iż większość chorych stanowiły osoby dorosłe, rasy białej. We wszystkich badaniach większą część populacji stanowili mężczyźni. Pozytywny wynik na obecność HLA-B27 stwierdzono u ponad 70% chorych włączony do każdego z badań. We wszystkich badaniach uczestniczyli chorzy na ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, z chorobą aktywną (tj. aktywność choroby w skali BASDAI  $\geq 4$  i/lub całkowity ból pleców  $\geq 4$ ) mimo zastosowania NLPZ, po niepowodzeniu leczenia co najmniej 1 bLMPCh (w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* subpopulacja chorych stosująca uprzednio anty-TNF).

Badania różniły się między sobą liczbą chorych – w badaniu *COAST-V* uczestniczyło 98-114 chorych w grupie, w przypadku badań dla SEK analizowano dane dla podgrup chorych dlatego liczba chorych była mniejsza – w przypadku badania *MEASURE 2* 28-29 chorych w grupach a w badaniu *MEASURE 4* 31-34 chorych.

Ograniczeniem analizy jest brak szczegółowej początkowej charakterystyki subpopulacji chorych stosujących uprzednio anty-TNF w badaniu *MEASURE 4*. Wyniki porównania należy interpretować zatem ze szczególną ostrożnością.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności analizowanych badań pod względem populacji, a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie.

### **Punkty końcowe**

Badania przeanalizowano również pod względem zbieżności definicji punktów końcowych, w zakresie których nie zidentyfikowano źródeł heterogeniczności (rozdział 4.8).

---

Podsumowując, należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności dotyczą pojedynczych kwestii. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia porównania pośredniego oraz metaanalizy wyników dla grup stosujących SEK w przypadku wspólnych punktów końcowych z badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4*.

W przypadku analizy bezpieczeństwa i częstości występowania odpowiedzi BASDAI50 zdecydowano o metaanalizie wyników z badań *COAST-V* i *COAST-W* mimo iż w badania te różniły się pod kątem populacji chorych w nich uczestniczących (do badania *COAST-V* włączono chorych niestosujących uprzednio bLMPCh a do badania *COAST-W* przeciwnie). Metaanalizowano także wyniki dla populacji ogólnej z badań dla SEK tj. *MEASURE 2* i *MEASURE 4*. Metaanalizy te wykonano by umożliwić porównawczą ocenę bezpieczeństwa i częstości występowania odpowiedzi BASDAI50 dla IKS vs SEK. Wyniki te należy jednak rozpatrywać z ostrożnością gdyż porównanie to obarczone jest ograniczeniami. Dane te przedstawiono gdyż stanowią one najlepsze dostępne źródło danych dotyczących porównawczej oceny IKS vs SEK.

W poniższych tabelach przedstawiono zestawienie charakterystyki badań włączonych do porównania pośredniego.

---

#### 4.7.1. Dane demograficzne – chorzy niestosujący uprzednio inhibitorów TNF-alfa

Tabela 7.

Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 1

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	BASDAI, średnia (SD)	Czas od rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]	MRI SPARCC kręgosłupa, średnia (SD)	CRP, średnia (SD) [mg/l]
COAST-V (van der Heijde 2018)	IKS 4QW	81	68 (84,0)	52 (64,2)	41,0 (12,1)	75 (92,6)	6,8 (1,3)	8,3 (9,6)	14,5 (20,6)	12,2 (13,3)
	IKS 2QW	83	64 (77,1)	52 (62,7)	41,3 (11,2)	75 (90,4)	6,7 (1,6)	8,2 (9,0)	16,6 (23,8)	13,4 (15,3)
	ADA 2QW	90	73 (81,1)	57 (63,3)	41,8 (11,4)	82 (91,1)	6,7 (1,5)	7,5 (7,5)	20,0 (28,4)	12,5 (17,6)
	PLC <sup>20</sup>	87	71 (82,6)	52 (60,5)	42,7 (12,0)	76 (88,4)	6,8 (1,2)	6,8 (7,6)	15,8 (21,2)	16,0 (21,0)
MEASURE 2 (Sieper 2017)	SEK 150 mg	44	26 (59,1)	44 (100,0)	43,7 (12,9)	33 (75,0)	6,7 (1,4)	6,1 (8,6)	b/d	23,8 (47,0)***
	SEK 75 mg	45	31 (68,9)	42 (93,3)	43,9 (14,1)	32 (71,1)	6,4 (1,3)	3,7 (5,7)	b/d	15,7 (20,1)***
	PLC	45	35 (77,8)	41 (91,1)	43,5 (13,3)	33 (73,3)**	6,8 (1,3)	3,9 (6,2)	b/d	16,6 (19,7)***
	SEK 150 mg	85	81 (69,8)*	113 (97,4)*	44,5 (11,62)*	100 (86,2)*	7,0 (1,23)*	8,4 (10,84)*	b/d	b/d^
	SEK 150 mg bez dawki nasycającej	85	83 (70,9)*	117 (100,0)*	41,2 (11,07)*	99 (84,6)*	6,95 (1,31)*	6,5 (7,55)*	b/d	b/d^

<sup>20</sup> wartości procentowe przedstawione dla N=86, z grupy PLC wykluczono jednego chorego, u którego wystąpił błąd w badaniu przesiewowym i którego przypadkowo przydzielono losowo do grupy PLC. Chory przerwał leczenie przed otrzymaniem badanego leku

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	BASDAI, średnia (SD)	Czas od rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]	MRI SPARCC kręgosłupa, średnia (SD)	CRP, średnia (SD) [mg/l]
MEASURE 4 (Kivitz 2018) <sup>21</sup>	PLC	83	76 (65,0)*	114 (97,4)*	43,4 (12,46)*	93 (79,5)*	7,1 (1,27)*	7,1 (9,23)*	b/d	b/d <sup>^</sup>

\*dane dla populacji ogólnej: SEK 150 mg N=116, SEK 150 mg bez dawki nasycającej N=117, PLC N=117

\*\*w publikacji podano odsetek 75%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*\*hs-CRP

<sup>^</sup>w publikacji przedstawiono medianę i 95% CI, w populacji ogólnej wartość hs-CRP wynosiła SEK 150 mg 6,25 (0,4; 123,0), SEK 150 mg bez dawki nasycającej 6,20 (0,3; 120,9), PLC 5,40 (0,3; 129,3)

<sup>21</sup> w publikacji *Kivitz 2018* przedstawiono charakterystykę dla populacji ogólnej, nie przedstawiono charakterystyki subpopulacji chorych niestosującej uprzednio anty-TNF; w badaniu ponad 70% chorych stanowili chorzy niestosujący uprzednio anty-TNF (SEK 150 mg 73,3% [85/116], SEK 150 mg bez dawki nasycającej 72,6% [85/117] i PLC 70,9% [93/117])

## 4.7.2. Dane demograficzne – chorzy z nieodpowiednią odpowiedzią na anti-TNF

Tabela 8.

Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 2

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Pozytywny HLA-B27, n (%)	BASDAI, średnia (SD)	Czas od rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]	MRI SPARCC kręgosłupa, średnia (SD)	CRP, średnia (SD) [mg/l]
COAST-W (Deodhar 2019)	IKS 4QW	114	91 (79,8)	91 (79,8)	47,4 (13,4)	91 (79,8)	7,5 (1,3)	10,1 (7,8)	8,3 (16,0)	20,2 (34,3)
	IKS 2QW	98	75 (76,5)	78 (79,6)	44,2 (10,8)	80 (81,6)	7,5 (1,3)	11,7 (8,8)	11,1 (20,3)	16,9 (19,8)
	PLC	104	87 (83,7)	85 (81,7)	46,6 (12,7)	86 (82,7)	7,3 (1,3)	13,0 (10,5)	6,4 (10,2)	16,0 (22,3)
MEASURE 2 (Sieper 2017)	SEK 150 mg	28	20 (71,4)	25 (89,3)	39,3 (11,6)	24 (85,7)	6,5 (1,7)	8,5 (7,6)	b/d	29,0 (55,3)^
	SEK 75 mg	28	20 (71,4)	28 (100,0)	45,2 (11,3)	21 (75,0)	6,8 (1,2)	7,7 (9,0)	b/d	14,7 (19,7)^
	PLC	29	21 (72,4)	29 (100,0)	43,8 (13,2)	24 (82,8)**	6,7 (1,3)	10,2 (11,0)	b/d	14,3 (16,6)^
MEASURE 4 (Kivitz 2018) <sup>22</sup>	SEK 150 mg	31	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*
	SEK 150 mg bez dawki nasycającej	32	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*
	PLC	34	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*	b/d*

\*charakterystykę populacji ogólnej przedstawiono w Tabeli 7

\*\*w publikacji podano odsetek 85,7%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^hsCRP

<sup>22</sup> w publikacji Kivitz 2018 przedstawiono charakterystykę dla populacji ogólnej, nie przedstawiono charakterystyki subpopulacji chorych stosujących wcześniej anti-TNF; w badaniu niecałe 30% chorych stanowili chorzy stosujący uprzednio anti-TNF (SEK 150 mg 26,7% [31/116], SEK 150 mg bez dawki nasycającej 27,4% [32/117] i PLC 29,1% [34/117])



### 4.7.3. Metodyka

Tabela 9.

Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 3

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator	Leczenie wspomagające
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	IIA	Tak, w stosunku 1: 1: 1: 1, przez wygenerowaną komputerowo sekwencję losową przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS)	Tak, podwójne, <i>double-dummy</i>	5/5	84 ośrodki w 12 krajach	<i>superiority</i>	52 tyg. <b>W ramach analizy uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	<b>Interwencja badana:</b> IKS 80 mg co 4 tyg. IKS 80 mg co 2 tyg. <b>Interwencja kontrolna:</b> ADA <sup>23</sup> 40 mg co 2 tyg.	PLC co 2 tyg.	NLPZ klasyczne syntetyczne LMPCh glikokortykoidy opioidy
<i>COAST-W (Deodhar 2019)</i>	IIA	Tak, w stosunku 1: 1: 1, przy użyciu generowanego komputerowo, losowego,	Tak, podwójne <sup>24</sup>	5/5	106 ośrodków w 15 krajach	<i>superiority</i>	52 tyg. <b>W ramach analizy uwzględniono dane dla</b>	<b>Interwencja badana:</b> IKS 80 mg co 4 tyg. IKS 80 mg co 2 tyg.	PLC co 2 tyg.	NLPZ klasyczne syntetyczne LMPCh

<sup>23</sup> Grupa leczona adalimumabem służyła jako aktywna referencja dla porównania z placebo w okresie zaślepienia dawki leku. Włączenie grupy leczonej adalimumabem pozwoliło na rozróżnienie między badaniem niejednoznacznym (w którym adalimumab nie wykazuje istotnej różnicy w porównaniu z placebo) a badaniem negatywnym (w którym adalimumab wykazuje znaczną różnicę w porównaniu z placebo, ale iksekizumab już nie). Badanie nie zostało zaprojektowane by ocenić równoważność lub nie mniejszą skuteczność aktywnych grup względem siebie, w tym IKS vs ADA

<sup>24</sup> Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia w tygodniu 0. oraz 1 wstrzyknięcie co 2 tygodnie. Chorzy w grupie PLC otrzymywali wstrzyknięcie co 2 tygodnie, a chorzy z grupy otrzymującej IKS co 4 tyg. otrzymywali wstrzyknięcie PLC co dwa tygodnie

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator	Leczenie wspomagające
		interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej					<b>16 tyg. obserwacji</b>			prednizon lub jego ekwiwalent leki przeciwbólowe
<b>MEASURE 2 (Sieper 2017)</b>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1 <sup>25</sup>	Tak, podwójne. SEK i PLC podawano w identycznie wyglądających strzykawkach.	5/5	106 ośrodków (badanie międzynarodowe)	<i>superiority</i>	5 lat <sup>26</sup> <b>W ramach analizy uwzględnio no dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	SEK s.c. w dawce 150 mg lub 75 mg w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia co 4 tyg.	PLC w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia co 4 tyg.	NLPZ klasyczne syntetyczne LMPCh prednizon lub jego ekwiwalent
<b>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</b>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1. Chorych przydzielano do grup na pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi	Tak, podwójne	4/5	85 ośrodków w 19 krajach	<i>superiority</i>	104 tyg. <sup>27</sup> <b>W ramach analizy uwzględnio no dane dla 16 tyg. obserwacji</b>	SEK s.c. w dawce 150 mg z dawką nasycającą lub bez SEK (grupa z dawką nasycającą) lub PLC (grupa bez dawki nasycającej) podawano w	PLC w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia co 4 tyg.	NLPZ klasyczne syntetyczne LMPCh prednizon lub jego ekwiwalent

<sup>25</sup> Randomizację przeprowadzono za pomocą systemu automatycznego losowego przypisywania numerów chorych do numerów randomizacji, które identyfikowały przypisaną grupę terapeutyczną i unikalne numery leków dla pakietów badanego leku, które miały być przygotowane dla każdego chorego

<sup>26</sup> W 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali zrandomizowani do grup stosujących SEK w dawce 150 mg lub 75 mg. Chorzy kontynuowali stosowanie SEK w dawce 150 mg lub 75 mg co 4 tygodnie od 16. tyg. do zakończenia badania

<sup>27</sup> W 16. tyg. u wszystkich chorych z grupy PLC zmieniono terapię na SEK s.c. w dawce 150 mg Q4W co oznacza że wszyscy chorzy od 16. tyg. stosowali SEK 150 mg Q4W w ramach fazy otwartej badania

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator	Leczenie wspomagające
								tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia SEK co 4 tyg.		

#### 4.7.4. Kryteria

Tabela 10.

Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 4

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
COAST-V (van der Heijde 2018) <sup>28</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥18 r.ż. w czasie badania przesiewowego;</li> <li>⊗ ustalone rozpoznanie spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi zgodnie z kryteriami ASAS, z zapaleniem krzyżowo-biodrowym zdefiniowanym radiograficznie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi na podstawie centralnego odczytu: zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych stopień ≥2 obustronnie lub stopnie 3.-4. jednostronnie i co najmniej 1 cecha SpA ;</li> <li>⊗ ból pleców w wywiadzie przez ≥3 miesiące z początkiem w wieku &lt;45 lat;</li> <li>⊗ aktywna spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi zdefiniowana jako wynik w skali BASDAI ≥4 i wynik całkowitego bólu pleców ≥4 w skali NRS w badaniu przesiewowym i na początku badania;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ całkowita ankyloza kręgosłupa, oceniona miejscowo, na podstawie bocznych zdjęć rentgenowskich kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego;</li> <li>⊗ ogólnoustrojowe choroby zapalne (tj., ale nie wyłącznie: toczeń, zapalenie naczyń lub reumatoidalne zapalenie stawów) lub inne przewlekłe stany bólowe (takie jak m.in.: fibromialgia) w wywiadzie, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia IKS;</li> <li>⊗ aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) lub aktywne WZJG (chorzy mogą zostać włączeni do badania, jeśli w wywiadzie wystąpiły u nich nieswoiste zapalenia jelit (w tym CD i WZJG), ale nie wystąpiły zaostrzenia przez ≥6 miesięcy przed początkową randomizacją, jeśli są obecnie leczone, muszą być w stabilnym leczeniu przez ≥6 miesięcy przed początkową randomizacją;</li> </ul>	<p>Spośród 341 zrandomizowanych chorych do zakończenia 16. tyg. utracono łącznie 10 (2,9%) chorych, w tym;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z grupy PLC utracono 1 (1,1%) z 87 chorych z powodu błędu alokacji;</li> <li>⊗ z grupy ADA 40 mg co 2 tyg. utracono 2 (2,2%) z 90 chorych: po 1 (1,1%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody przez uczestnika;</li> <li>⊗ z grupy IKS 80 mg co 2 tyg. utracono 4 (4,8%) z 83 chorych: 3 (3,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,2%) chorego z powodu wycofania zgody przez uczestnika;</li> <li>⊗ z grupy IKS 80 mg co 4 tyg. utracono 3 (3,7%) z 81 chorych: 2 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestnika, 1 (1,2%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia.</li> </ul>	Eli Lilly and Company

<sup>28</sup> Pełne kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu COAST-W przedstawiono w rozdziale 12.8

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ niewystarczająca odpowiedź (zgodnie z ustaleniami badacza) na 2 lub więcej NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie;</li> <li>⊗ wcześniejsza terapia spondyloartropatii osiowej w wywiadzie przynajmniej 12 tyg. przed badaniem przesiewowym (m.in. fizjoterapia i leczenie NLPZ);</li> <li>⊗ w przypadku przyjmowania NLPZ lub inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2) dawka musiała być stabilna przez co najmniej 2 tyg. przed początkową randomizacją.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ choroba limfoproliferacyjna lub objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby limfoproliferacyjnej w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub czynna lub w wywiadzie złośliwa choroba w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją;</li> <li>⊗ przyjmowanie konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby i/lub inne terapie, takie jak m.in.: sole złota, cyklosporyna, azatiopryna, dapson, 6-merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu lub inne środki immunosupresyjne w ciągu 4 tyg. przed początkową randomizacją;</li> <li>⊗ obecne lub wcześniejsze leczenie środkami biologicznymi lub innymi środkami immunomodulującymi, w tym terapiami badanymi (takimi jak, ale nie wyłącznie, inhibitory kinazy Janus, inhibitory TNF, IL-1, IL-6, IL-23, IL-17 (w tym iksekizumab), IL-17R, terapie celowane w komórki T lub komórki B).</li> </ul>		
<p><b>COAST-W (Deodhar 2019)<sup>29</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ambulatoryjni chorzy w wieku ≥18 lat w momencie badania przesiewowego;</li> <li>⊗ ustalone rozpoznanie spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi zgodnie z kryteriami ASAS, z zapaleniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ całkowita ankyloza kręgosłupa na podstawie bocznych zdjęć rentgenowskich kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego (ocena miejscowa);</li> </ul>	<p>Spośród 316 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 34 (10,8%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z grupy PLC utracono 11 (10,6%) ze 104 chorych: 7 (6,7%) chorych z</li> </ul>	<p>Eli Lilly and Company</p>

<sup>29</sup> Pełne kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu COAST-W przedstawiono w rozdziale 12.8

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>stawów krzyżowo-biodrowych zdefiniowanym radiograficznie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi na podstawie centralnego odczytu: stopień zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych <math>\geq 2</math>. obustronnie lub stopnie 3. do 4. jednostronnie oraz co najmniej 1 objaw spondyloartropatii;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w wywiadzie ból pleców trwający <math>\geq 3</math> miesiące z początkiem wieku <math>&lt; 45</math> lat;</li> <li>⊗ aktywna spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi zdefiniowana jako wynik BASDAI <math>\geq 4</math> i wartość całkowitego bólu pleców <math>\geq 4</math> w numerycznej skali ocen (NRS) podczas badania przesiewowego i na początku badania;</li> <li>⊗ chorzy wcześniej leczeni co najmniej 1 i nie więcej niż 2 inhibitorami TNF, chory musiał odstawić co najmniej 1 inhibitor TNF z powodu nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi (zdefiniowanej jako: chory wykazywał niewystarczającą odpowiedź na co najmniej 12 tyg. leczenia inhibitorem TNF w odpowiedniej dawce, w opinii badacza);</li> <li>⊗ niewystarczająca odpowiedź (zgodnie z ustaleniami badacza) na leczenie <math>\geq 2</math> NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tyg. lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie;</li> <li>⊗ wcześniejsza terapia spondyloartropatii osiowej (przynajmniej 12 tygodni przed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ogólnoustrojowe choroby zapalne (tj., ale nie wyłącznie: toczeń, zapalenie naczyń lub reumatoidalne zapalenie stawów) lub inne przewlekłe stany bólowe (takie jak m.in.: fibromialgia) w wywiadzie, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia IKS;</li> <li>⊗ aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna lub aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>⊗ choroba limfoproliferacyjna lub objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby limfoproliferacyjnej w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub czynna złośliwa choroba w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub jej historia w wywiadzie;</li> <li>⊗ obecność znaczących niekontrolowanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych (np. niestabilna dławica piersiowa, niestabilne nadciśnienie tętnicze, umiarkowana do ciężkiej niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) lub incydent naczyniowo-mózgowy) podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza, stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub ingerowania w interpretację danych;</li> <li>⊗ jakiegokolwiek współistniejące schorzenia układu oddechowego, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologiczne oraz hematologiczne podczas badań przesiewowych, które w</li> </ul>	<p>powodu decyzji uczestnika oraz po 2 (1,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ z grupy IKS 80 mg co 2 tyg. utracono 8 (8,2%) z 98 chorych: 4 (4,1%) chorych z powodu decyzji uczestnika, 2 (2,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (1,0%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz zgonu;</li> <li>⊗ z grupy IKS 80 mg co 4 tyg. utracono 15 (13,2%) z 114 chorych: 9 (7,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,6%) chorych z powodu decyzji uczestnika oraz po 1 (0,9%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji oraz decyzji lekarza.</li> </ul>	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>badaniem przesiewowym m.in.: fizjoterapia, leczenie NLPZ i inhibitorami TNF);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w przypadku przyjmowania inhibitorów NLPZ – stabilna dawka przez co najmniej 2 tyg. przed początkową randomizacją.</li> </ul>	<p>opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub ingerowania w interpretację danych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ znany niedobór odporności lub odporność obniżona w takim stopniu, że udział w badaniu stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla chorego.</li> </ul>		
<b>MEASURE 2</b> (Sieper 2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>⊗ rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;</li> <li>⊗ BASDAI <math>\geq 4</math> (na skali 0-10), ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS (0-10 cm) <math>\geq 4</math>, pomimo leczenia maksymalną możliwą (ze względu na działania niepożądane) dawką NLPZ przez co najmniej 3 miesiące w przypadku braku odpowiedzi lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenia lub mniej niż 3 miesiące w przypadku nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań.</li> </ul> <p>Dozwolone wcześniejsze leczenie LMPCh i nie więcej niż jednym inhibitorem TNF<sup>30</sup> (dla LMPCh innych niż sulfasalazyna i metotreksat wymagany był okres eliminacji leku z ustroju), pod warunkiem, że leczenie odpowiednią dawką leku przez min. 3 miesiące nie dało</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ całkowite zeszywnienie kręgosłupa;</li> <li>⊗ zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>⊗ inne aktywne choroby zapalne, które mogłyby zakłócić ocenę terapii;</li> <li>⊗ aktywna gruźlica;</li> <li>⊗ przebyte zapalenie wątroby typu B/C, HIV;</li> <li>⊗ choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, odpowiednio leczonego rogowacenia słonecznego, raka in situ szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego) lub ciężka choroba serca, nerek, wątroby, choroba neurologiczna, psychiatryczna, endokrynologiczna, hematologiczna albo metaboliczna;</li> </ul>	<p>Spośród 219 zrandomizowanych chorych z badania do 16. tyg. utracono łącznie 19 (8,7%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie SEK 75 mg 5 (6,8%) z 73 chorych, w tym 2 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i u 1 (1,4%) chorego wystąpił zgon;</li> <li>⊗ w grupie SEK 150 mg 6 (8,3%) z 72 chorych, w tym 5 (6,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</li> <li>⊗ w grupie PLC 8 (10,8%) z 74 chorych, w tym 4 (5,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział i 1 (1,4%) z powodu utraty skuteczności.</li> </ul>	Novartis Pharma

<sup>30</sup> W badaniu u około 61% w grupie SEK 150 mg, 62% chorych w grupie SEK 75 mg i 61% chorych w grupie PLC nie zastosowano uprzednio żadnego inhibitora TNF

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	adekwatnej odpowiedzi lub wystąpiły działania niepożądane po co najmniej jednej dawce.	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wcześniejsza terapia z zastosowaniem leków niszczących komórki lub leki biologiczne inne niż inhibitory TNF;</li> <li>⊗ ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>		
<p><b>MEASURE 4</b> <i>(Kivitz 2018)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ wiek ≥18 r.ż.;</li> <li>⊗ rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;</li> <li>⊗ aktywna choroba udokumentowana w badaniu radiologicznym;</li> <li>⊗ BASDAI ≥4 (na skali 0-10), ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS (0-10 cm) ≥4, pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką NLPZ.</li> </ul> <p>Chorzy przyjmujący zaplanowane NLPZ musieli przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją i powstrzymać się od przyjmowania jakichkolwiek NLPZ przez co najmniej 24 godziny przed wizytą na której oceniano aktywność choroby. Po przeprowadzeniu oceny w 20. tygodniu dopuszczono zmiany w dawkowaniu NLPZ. Wcześniejsze stosowanie LMPCh było dozwolone; przed rozpoczęciem badanego leczenia konieczny był okres wypłukiwania LMPCh innymi niż sulfasalazyna i metotreksat.</p> <p>Chorzy leczeni wcześniej nie więcej niż jednym inhibitorem TNF mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli mieli niewystarczającą odpowiedź na zatwierdzonej dawce stosowanej</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ całkowite zesztywnienie kręgosłupa;</li> <li>⊗ dowody w radiografii klatki piersiowej wskazujące na zakażenie lub raka;</li> <li>⊗ aktywne zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed wizytą początkową;</li> <li>⊗ trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub objawy gruźlicy w wywiadzie;</li> <li>⊗ wcześniejsze leczenie terapią powodującą deplecję komórek (ang. <i>cell depleting therapy</i>) lub lekami biologicznymi innymi niż inhibitory TNF.</li> </ul>	<p>Spośród 350 zrandomizowanych chorych do 16. tyg. utracono łącznie 11 (3,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ w grupie SEK z dawką nasycającą 2 (1,7%) z 116 chorych, w tym po 1 (0,9%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego/opiekuna;</li> <li>⊗ w grupie SEK bez dawki nasycającej utracono 5 (4,3%) z 117 chorych, w tym 2 (1,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,7%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna oraz 1 (0,9%) chorego z powodu decyzji lekarza;</li> <li>⊗ w grupie PLC utracono 4 (3,4%) z 117 chorych, w tym 2 (1,7%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna i po 1 (0,9%) chorym z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>	<p>Novartis Pharma AG</p>



Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	co najmniej przez 3 miesiące lub wystąpił brak tolerancji po co najmniej jednej dawce <sup>31</sup> .			

<sup>31</sup> Zdecydowana większość chorych włączonych do badania (72,3%) nie stosowała uprzednio inhibitorów TNF

## 4.8. Punkty końcowe

Zaprezentowano wszystkie punkty końcowe brane pod uwagę w porównaniu pośrednim.

W ramach kryteriów PICOS wskazano punkty końcowe istotne klinicznie w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Odpowiedź ASAS20 lub ASAS40 najczęściej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach włączonych do analizy. Dodatkowo w ramach porównania pośredniego oceniano zmianę wyniku BASDAI, który jest miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Oceniano także częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 gdyż zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii definiowana jest m.in. jako zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$ . Ocena jakości życia jest istotna w przypadku chorych na ZZSK gdyż celem leczenia chorych na SpA jest utrzymanie długoterminowej dobrej jakości życia i uczestnictwa chorych w życiu społecznym, dlatego też w ramach porównania pośredniego analizowano zmianę wyniku wg kwestionariusza SF-36.

W przypadku oceny bezpieczeństwa oceniano główne kategorie punktów (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

W ramach porównania pośredniego analizowano następujące punkty końcowe:

- ⊗ ocena odpowiedzi w skali ASAS (ASAS40, ASAS20);
- ⊗ częstość występowania odpowiedzi BASDAI50;
- ⊗ zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

W poniższej tabeli zamieszczono efekty zdrowotne oceniane w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego dla interwencji badanej oraz komparatora. Punkty końcowe, które nie zostały zamieszczone w poniższej tabeli nie zostały uwzględniane w niniejszej analizie.

**Tabela 11.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do porównania pośredniego**

Badanie (publikacje)	Punkty końcowe uwzględnione w analizie	Definicja	Istotność kliniczna
<i>COAST-V</i> (van der Heijde 2018)	<b>Odpowiedź ASAS40</b>	Odsetek chorych, którzy osiągnęli 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu był głównym pierwszorzędowym punktem końcowym badania <i>COAST-V</i> .	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.  W celu oceny odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [CADTH 2020].
<i>COAST-W</i> (Deodhar 2019)		Pierwszorzędowym punktem końcowym badania <i>COAST-W</i> był odsetek chorych osiągających 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w tygodniu 16., przy porównaniu każdego schematu dawkowania iksekizumabu z PLC.  ASAS40 definiowano jako odsetek chorych, którzy uzyskali $\geq 40\%$ poprawę i bezwzględną poprawę w stosunku względem wartości początkowej o $\geq 2$ jednostki (zakres od 0 do 10) w $\geq 3$ z 4 domen (ogólna ocena chorego, ból kręgosłupa, funkcjonowanie (BASFI) i stan zapalny punkty 5 i 6 w BASDAI) bez pogorszenia w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.	
<i>MEASURE 2</i> (Sieper 2017)		Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiła częstość występowania odpowiedzi ASAS40 definiowana jako co najmniej 40% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej dwie jednostki w skali 0–10 w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
<i>MEASURE 4</i> (Kivitz 2018)			
<i>COAST-V</i> (van der Heijde 2018)	<b>Odpowiedź ASAS20</b>	Odsetek chorych, którzy osiągnęli 20% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS20) był głównym drugorzędowym punktem końcowym badania.	
<i>COAST-W</i> (Deodhar 2019)		Głównym drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w 16. tygodniu badania był odsetek chorych, którzy osiągnęli 20% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS20).  ASAS20 definiowano jako odsetek chorych uzyskujących poprawę o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o $\geq 1$ jednostkę (zakres od 0 do 10) w $\geq 3$ z 4 domen oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$ i $\geq 1$ jednostkę w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.	

<i>MEASURE 2</i> (Sieper 2017)		Pierwszorzędowy punkt końcowy (odpowiedź po 16 tygodniach leczenia). Zdefiniowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę (na skali 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
<i>MEASURE 4</i> (Kivitz 2018)		Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 w 16. tygodniu oceniano jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Zdefiniowano jako co najmniej 20% poprawa i bezwzględna poprawa o co najmniej 1 jednostkę (na skali 0-10) w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej trzech z czterech dziedzin kryteriów ASAS (ocena aktywności choroby wg lekarza, ból pleców, funkcjonowanie fizyczne, stan zapalny), bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie.	
<i>COAST-V</i> (van der Heijde 2018)	<b>BASDAI</b>	BASDAI to 6-elementowy kwestionariusz stosowany do oceny nasilenia pięciu głównych objawów spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, którego wyniki zgłaszane są przez chorych. Pytania oceniają nasilenie zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgniętych, nasilenia sztywności porannej i czasu trwania sztywności porannej w skali od 0 (brak) do 10 (największe nasilenie) NRS.  Głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-V była co najmniej 50% poprawa wyrażona w wyniku kwestionariusza BASDAI (BASDAI50) w stosunku do wartości wyjściowej. Ciągłym punktem końcowym była natomiast zmiana względem wartości początkowej w wyniku kwestionariusza BASDAI. Oba punkty końcowe oceniane były w tygodniu 20., 24., 28., 32., 36., 44. i 52. w przedłużonym okresie leczenia.  Wynik kwestionariusza BASDAI był głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-W.	Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. BASDAI 20, 50, 70 i 90 odzwierciedlają poprawę odpowiednio o 20%, 50%, 70% i 90% w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia.  BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zvalidowaną miarą aktywności zapalnej zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Najmniejsza istotna zmiana (MID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI [CADTH 2020].
<i>COAST-W</i> (Deodhar 2019)			
<i>MEASURE 2</i> (Sieper 2017)			
<i>MEASURE 4</i> (Kivitz 2018)			
<i>COAST-V</i> (van der Heijde 2018)			
	<b>BASDAI50</b>	Głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-V była co najmniej 50% poprawa wyrażona w wyniku kwestionariusza BASDAI (BASDAI50) w stosunku do wartości wyjściowej.	

<b>COAST-W</b> (EMA 2020)		Wynik kwestionariusza BASDAI był głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-W.	
<b>MEASURE 2</b> (Braun 2015)		W badaniu oceniano co najmniej 50% poprawę wyrażoną w wyniku kwestionariusza BASDAI (BASDAI50) w stosunku do wartości wyjściowej.	
<b>COAST-V</b> (van der Heijde 2018)	<b>SF-36</b>	Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 pozycji, których wyniki zgłaszane są przez chorych. Służy do oceny dwóch ogólnych domen: zdrowia psychicznego oraz fizycznego. Ocenie podlega funkcjonowanie fizyczne, rola - fizyczna, rola - emocjonalna, ból ciała, witalność, funkcjonowanie społeczne, zdrowie psychiczne i zdrowie ogólne.	Im wyższe wyniki kwestionariusza SF-36 tym wyższy poziom sprawności lub zdrowia oraz skuteczniejsze leczenie.  Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36. Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych. Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach poszczególnej domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI [CADTH 2020].
<b>COAST-W</b> (Deodhar 2019)		Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100. Odpowiedzi na poszczególne pozycje są udzielane na skalach Likerta (od do 5). W badaniu użyto wersji II kwestionariusza SF-36 z okresem wycofywania wynoszącym 1 tydzień. Wyniki PCS są obliczane na podstawie różnicowej wagi znormalizowanych i transformowanych z- wyników w 8 domenach z wynikami normatywnymi. T-wyniki dla domen SF-36 lub komponentów oparto na normach dla populacji ogólnej USA z 2009 roku.	
<b>MEASURE 2</b> (Sieper 2017)		Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100 dla poszczególnych domen (0 oznacza maksymalną niepełnosprawność i 100 brak niepełnosprawności), z normatywnym wynikiem 50 dla złożonego PCS.	
<b>MEASURE 4</b> (Kivitz 2018)		W badaniach MEASURE 2 i MEASURE 4 ciągłym punktem końcowym była zmiana względem wartości początkowej wyniku kwestionariusza SF-36 w domenie PCS.	
<b>COAST-V</b> (van der Heijde 2018)		Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> . Pojawiające się w trakcie leczenia zdarzenie niepożądane w okresie zaślepienia dawkowania leku zdefiniowano jako zdarzenie niepożądane, które po raz pierwszy wystąpiło lub nasiliło się po wizycie początkowej i podczas wizyty w 16. tygodniu lub przed nią.	
<b>COAST-W</b> (Deodhar 2019)	<b>Profil bezpieczeństwa</b>	W ramach oceny bezpieczeństwa stosowano CTCAE wersja 4.03. Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa analizowano do daty odcięcia gdy wszyscy chorzy zakończyli co najmniej 52 tygodnie leczenia w ramach badania.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].
<b>MEASURE 2</b> (Sieper 2017)			

		<p>Zdarzenia niepożądane oceniano na każdej wizycie w ramach oceny bezpieczeństwa.</p>	
<p><i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i></p>		<p>W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu analizowano zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, parametry życiowe i laboratoryjne. Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa analizowano dla 16 tygodni okresu obserwacji oraz dla całego okresu leczenia (od rozpoczęcia do 104. tyg.). Dane dotyczące oceny bezpieczeństwa analizowano dla wszystkich chorych którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku badanego.</p>	

## 4.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 12.10.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *COAST-W*, *COAST-V* i *MEASURE 2* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji oraz wykluczeniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych zostało określone również jako niskie dla tych badań.

W badaniu *MEASURE 4* w większości przypadków ryzyko określono jako niskie. Jedynie ryzyko w przypadku zaślepienia oceny efektów leczenia uznano za niejasne, co wynikało z braku informacji w publikacji do tego badania.

Ogólnie ryzyko błędu systematycznego zostało w dużej mierze ocenione jako niskie, w związku z czym jakość badań włączonych do analizy należy uznać za wysoką.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego – wersja rozszerzona**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-W		COAST-V		MEASURE 2		MEASURE 4	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>								
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Przydział do grup w stosunku 1:1:1. Randomizacja przydziału leczenia (w tym dawka początkowa) była stratyfikowana według kraju, poziomu białka C-reaktywnego (CRP) o wysokiej czułości (≤5 lub >5 mg/litr) podczas badania przesiewowego oraz liczby wcześniej przyjmowanych inhibitorów TNF (1 lub 2). Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu generowanego komputerowo, losowego, interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej z potwierdzeniem przez personel ośrodka przy użyciu numeru potwierdzenia znajdującego się na opakowaniu badanego produktu	Niskie ryzyko błędu	Przydział do grup w stosunku 1:1:1:1. Randomizację stratyfikowano według kraju i badania przesiewowego białka C-reaktywnego (≤5 mg/l lub >5 mg/l) w celu uzyskania porównywalności między grupami. Chorzy przydzieleni do schematu leczenia IKS zostali losowo przydzieleni w stosunku 1: 1 do grupy otrzymującej dawkę początkową 80 mg IKS lub 160 mg IKS (dwa wstrzyknięcia 80 mg) jako pierwszą dawkę w tygodniu 0. Randomizacja grup terapeutycznych została określona przez wygenerowaną komputerowo sekwencję losową przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS)	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1. za pomocą systemu automatycznego losowego przypisywania numerów chorych do numerów randomizacji, które identyfikowały przypisaną grupę terapeutyczną i unikalne numery leków dla pakietów badanego leku, które miały być przygotowane dla każdego chorego	Niskie ryzyko błędu	Chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1. za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji	Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja grup terapeutycznych została określona	Niskie ryzyko błędu	Randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1. za	Niskie ryzyko błędu	Chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1. za	Niskie ryzyko błędu



Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-W		COAST-V		MEASURE 2		MEASURE 4	
(ang. <i>allocation concealment</i> )	użyciu generowanego komputerowo, losowego, interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej.		przez wygenerowaną komputerowo sekwencję losową przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS).		pomocą systemu automatycznego losowego przypisywania numerów chorych do numerów randomizacji, które identyfikowały przypisaną grupę terapeutyczną i unikalne numery leków dla pakietów badanego leku, które miały być przygotowane dla każdego chorego		pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia	
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>								
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W okresie zaślepienia leczenia (tygodnie 0.-16.) personel ośrodka, chorzy i zespół sponsorujący badania byli zaślepieni. Wszyscy pacjenci otrzymywali tę samą liczbę wstrzyknięć z tą samą częstotliwością niezależnie od ramienia leczenia lub przypisanej dawki początkowej. Badany produkt był dostarczany w fabrycznie napełnionych strzykawkach ręcznych do podawania podskórnego, z etykietami dotyczącymi badania. IKS i	Niskie ryzyko błędu	Personel ośrodka i chorzy pozostawali zaślepieni pod kątem leczenia przez cały zaślepienie okres dawkowania leku. Badane produkty były dostarczane w fabrycznie napełnionych strzykawkach ręcznych z etykietami specyficznymi dla badania. Badanie miało konstrukcję <i>double-dummy</i> , IKS i ADA miały swoje własne dopasowane	Niskie ryzyko błędu	SEK i PLC podawano w identycznie wyglądających strzykawkach. Komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonywał regularnych przeglądów odślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa. Analitycy danych pozostawali nieświadomi	Niskie ryzyko błędu	Tak, podwójne	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-W		COAST-V		MEASURE 2		MEASURE 4	
	odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie. Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia w tygodniu 0. oraz 1 wstrzyknięcie co 2 tygodnie. Chorzy w grupie PLC otrzymywali wstrzyknięcie co 2 tygodnie, a pacjenci z grupy otrzymującej IKS co 4 tyg. otrzymywali wstrzyknięcie PLC co dwa tygodnie, aby utrzymać zaślepienie.		PLC. IKS i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie, ADA i odpowiadające mu PLC były również wizualnie nie do odróżnienia, ale wyraźnie różniły się od IKS i odpowiadającego mu PLC. Wszyscy chorzy kontynuowali zamaskowane leczenie do 52. tygodnia.		rodzaju leczenia od czasu randomizacji do 52 tygodnia analizy			
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>								
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W okresie zaślepienia leczenia (tygodnie 0.-16.) personel ośrodka, chorzy i zespół sponsorujący badania byli zaślepieni.	Niskie ryzyko błędu	Personel ośrodka i chorzy pozostawali zaślepieni pod kątem leczenia przez cały zaślepiony okres dawkowania leku.	Niskie ryzyko błędu	SEK i PLC podawano w identycznie wyglądających strzykawkach. Komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonywał regularnych przeglądów odślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa. Analitycy danych pozostawali nieświadomi rodzaju leczenia od	Niskie ryzyko błędu	Zaślepienie podwójne, ale nie przedstawiono szczegółowego opisu.	Niejasne ryzyko

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-W		COAST-V		MEASURE 2		MEASURE 4	
					czasu randomizacji do 52 tygodnia analizy			
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>								
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)	Analiza została przeprowadzona dla populacji ogólnej, populacji ITT, chorych w zależności od dawki początkowej oraz w zależności od wcześniejszej terapii TNF. Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawiona w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Analiza przeprowadzona dla populacji ogólnej, populacji zgodnej z protokołem leczenia oraz ITT. Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w 16 tygodniu obejmowała wszystkich chorych zgodnie z przypisanym w randomizacji leczeniem. Utrata chorych z badania oraz przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu	Analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w 16. tygodniu obejmowała wszystkich chorych zgodnie z przypisanym w randomizacji leczeniem. Utrata chorych z badania oraz przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>								
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-W		COAST-V		MEASURE 2		MEASURE 4	
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>								
Inne źródła błędów	BRAK	Niskie ryzyko błędu	BRAK	Niskie ryzyko błędu	BRAK	Niskie ryzyko błędu	BRAK	Niskie ryzyko błędu

**Tabela 13.**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego – wersja skrócona**

Badanie (publikacja)	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i chorych	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko
COAST-V							
COAST-W							
MEASURE 2							
MEASURE 4							

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

## 5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

### porównanie bezpośrednie

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ⊕ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.11);
- ⊕ z badania COAST-V i COAST-W uwzględniano wyniki z fazy randomizowanej badania i z fazy przedłużonej tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- ⊕ w raporcie dla grupy badanej uwzględniono tylko wyniki przedstawione dla chorych, którzy otrzymywali IKS Q4W (dawkowanie zgodne z ChPL);
- ⊕ z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich wraz z 95% CI po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (LSMD). W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej błędu standardowego, samodzielnie obliczano jedynie wartość MD. Nie przeprowadzono w takich przypadkach własnej analizy statystycznej dla MD na podstawie samodzielnie obliczonej wartości 95% CI z uwagi na niepewność takich oszacowań.

### porównanie pośrednie

- ⊕ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 4.5;
- ⊕ wyniki porównania pośredniego przedstawiono dla porównania IKS vs SEK;
- ⊕ ekstrahowano wyniki z fazy randomizowanej, kontrolowanej PLC dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni<sup>32</sup>;

---

<sup>32</sup> Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określonymu w ChPL dla IKS i SEK po którym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć przerwanie terapii

- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 12.11);
- ⊗ jako grupę uwzględnianą w analizach dla każdej z interwencji rozpatrywano tę grupę chorych, których ścieżka leczenia jest zgodna z zapisami ChPL odpowiednio każdego z analizowanych produktów leczniczych;
- ⊗ dla wyników z badania *MEASURE 2* i *MEASURE 4* dotyczących tych samych punktów końcowych przeprowadzono syntezę wyników (metaanalizę);
- ⊗ wyniki skuteczności ekstrahowano dla populacji chorych nieleczonych uprzednio bLMPCCh (porównanie z populacją z badania *COAST-V*) oraz dla chorych po niepowodzeniu terapii bLMPCCh (porównanie z populacją z badania *COAST-W*). Zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii definiowana jest jako m.in. zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$ . Wykonanie porównania pośredniego w populacjach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii bLMPCCh było możliwe tylko dla średniej zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowych. Aby umożliwić porównawczą ocenę skuteczności IKS względem SEK w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź BASDAI50 zdecydowano o przedstawieniu w ramach porównania pośredniego wyników dla ogólnej populacji chorych stosujących IKS (tj. chorych uprzednio stosujących i niestosujących bLMPCCh) na podstawie meta-analizy wyników z 2 badań klinicznych dla IKS (*COAST-V* i *COAST-W*) oraz danych dla ogólnej populacji chorych stosujących SEK (bez względu na zastosowanie anty-TNF w wywiadzie) na podstawie wyników dla populacji ogólnej z badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4*;
- ⊗ wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa ekstrahowano dla wybranych punktów końcowych (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia) dla populacji ogółem (z uwagi na brak dostępnych danych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF). Dane te należy jednak rozpatrywać z ostrożnością;
- ⊗ w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z wartością SE i dane dotyczące różnicy średnich wraz z 95% CI po statystycznym dostosowaniu do czynników zakłócających (LSMD) lub w przypadku braku LSMD przedstawiono LSM a parametr SD i MD obliczano samodzielnie na podstawie dostępnych danych.

Szczegółowy opis punktów końcowych które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 12.8.

## 6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora 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 występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*).

Parametr **NNT** 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 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 między grupami w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

W ramach porównania pośredniego analizowano dane ciągłe i dychotomiczne. Dane ciągłe obejmowały średnią zmianę wyniku względem wartości początkowych po 16 tygodniach leczenia dla BASDAI oraz wyniku kwestionariusza SF-36 PCS. W ramach dychotomicznych zmiennych analizowano odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS20 oraz ASAS40 w czasie 16 tygodni obserwacji.

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, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie



standardowe obliczono 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.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera. 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. 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 14.**  
**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
<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. wystąpienia odpowiedzi na leczenie), 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 odpowiedź ASAS40 w badaniu *COAST-W* parametr OR wyniósł 2,39 (95% CI: 1,16; 4,90), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 2,39 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 dla tego punktu końcowego 0,13 (95% CI: 0,03; 0,23), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 13% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 8 (95% CI: 5; 34), co oznacza, że należy poddać 8 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi ASAS40 w czasie 16 tygodni okresu obserwacji.

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania bólu w miejscu wstrzyknięcia, w badaniu *COAST-V* parametr OR wyniósł 0,14 (0,01; 2,29), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 14% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nieistotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,02 (95% CI: -0,06; 0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 2% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest nieistotna statystycznie.

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.

## 7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS

### 7.1. Ocena skuteczności IKS względem SEK w populacji chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych na podstawie wyników porównania pośredniego

W ramach oceny skuteczności iksekizumabu Q4W względem sekukinumabu w populacji dorosłych chorych z ZZSK, nieleczonych uprzednio bLMPCCh, przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań *COAST-V* (*van der Heijde 2018, EMA 2020*) oraz metaanalizy badań *MEASURE 2* (*Sieper 2017*) i *MEASURE 4* (*Kivitz 2018*). Przedstawiono dane dla 16 tygodni okresu obserwacji zarówno w przypadku IKS, jak i SEK. Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określonymu w ChPL dla IKS i SEK, po którym, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie terapii.

W ramach analizy rozpatrywano następujące punkty końcowe dla których możliwe było wykonanie porównania pośredniego:

- ⊗ odpowiedź ASAS40 i odpowiedź ASAS20;
- ⊗ zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 7.1.1.1. ASAS40

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *COAST-V* była częstość występowania odpowiedzi ASAS40. W populacji ogółem 48,1% chorych z grupy badanej osiągnęło odpowiedź ASAS40. Z kolei w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* częstość występowania odpowiedzi ASAS40 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Na podstawie metaanalizy badań stwierdzono, że odpowiedź ASAS40 wystąpiła u 41,1% chorych leczonych SEK.

---

Liczbowo w grupie IKS częściej obserwowano odpowiedź ASAS40 niż w grupie SEK, jednak wyniki porównania pośredniego dla częstości występowania odpowiedzi ASAS40 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię IKS a SEK dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 15.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie COAST-V (van der Heijde 2018) – 16 tygodni					Metaanaliza badań MEASURE 2 (Sieper 2017) i MEASURE 4 (Kivitz 2018) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
ASAS40	39* (48,1)	81	16 (18,4)	87	4,12 (2,05; 8,26)	53 (41,1)	129	33 (25,8)	128	2,00 (1,18; 3,38)	2,06 (0,86; 4,93)	NIE
					0,30 (0,16; 0,43)					0,15 (0,04; 0,27)		
	38 (50,0)	76^	14 (17,7)	79^	4,64 (2,23; 9,65)	53 (41,1)	129	33 (25,8)	128	2,00 (1,18; 3,38)	2,32 (0,94; 5,72)	NIE
					0,32 (0,18; 0,46)					0,15 (0,04; 0,27)		

\*u chorych w grupie leczonej IKS Q4W odpowiedź ASAS40 uzyskano u 21 z 42 chorych otrzymujących dawkę początkową 80 mg i u 18 z 39 chorych otrzymujących dawkę początkową 160 mg. Różnica między grupami wynosiła -3,8% [95% CI -25,6 do 17,9] w 16. tyg.

^populacja zgodna z protokołem leczenia

---

### 7.1.1.2. ASAS20

Głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *COAST-V* była częstość występowania odpowiedzi ASAS20. Odpowiedź ta wystąpiła odpowiednio u 64,2% chorych w grupie IKS Q4W. Z kolei w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* częstość występowania odpowiedzi ASAS20 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyniki metaanalizy wskazują, że w populacji niestosującej uprzednio anty-TNF 62,8% chorych z grupy badanej osiągnęło odpowiedź ASAS20.

Liczbowo w grupie IKS częściej obserwowano odpowiedź ASAS40 niż w grupie SEK, jednak wyniki porównania pośredniego dla częstości występowania odpowiedzi ASAS20 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię IKS a SEK dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 16.**

**Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie COAST-V (van der Heijde 2018) – 16 tygodni					Metaanaliza badań MEASURE 2 (Sieper 2017) i MEASURE 4 (Kivitz 2018) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
ASAS20	52 (64,2)	81	35 (40,2)	87	2,66 (1,43; 4,97)	81 (62,8)	129	55 (43,0)	128	2,57 (0,85; 7,73)	1,04 (0,29; 3,68)	NIE
					0,24 (0,09; 0,39)					0,23 (-0,03; 0,49)		

---

### **7.1.1.3. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych**

W badaniach *COAST-V*, *MEASURE 2* i *MEASURE 4* oceniano średnią zmianę wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych po 16 tygodniach. W przypadku badania *COAST-V* w grupie badanej odnotowano zmniejszenie wyniku w skali BASDAI o -2,92 pkt względem wartości początkowej. W badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* stwierdzono natomiast zmniejszenie tej wartości w grupie stosującej SEK odpowiednio o -2,6 i -2,54 pkt.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że różnica w redukcji wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych u chorych leczonych IKS i SEK nie jest istotna statystycznie, niemniej w obu przypadkach obserwowano istotną klinicznie poprawę.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---



**Tabela 17.**

**Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie COAST-V (EMA 2020) – 16 tygodni					Metaanaliza badań MEASURE 2 (Sieper 2017) i MEASURE 4 (Kivitz 2018) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		LSMD (95% CI <sup>**</sup> )	SEK±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	LSM (SD <sup>*</sup> )	N	LSM (SD <sup>*</sup> )	N		LSM (SD <sup>*</sup> )	N	LSM (SD <sup>*</sup> )	N			
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych	-2,92 (2,02)	81	-1,39 (2,02)	87	-1,53 (-2,14; -0,92)	b/d	128	b/d	125	-0,93 (-1,77; -0,09)	-0,60 (-1,64; 0,44)	NIE

\*wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów wartości SE

\*\*na podstawie obliczeń własnych

---

#### **7.1.1.4. Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych**

W 16 tygodniu obserwacji zmiana (poprawa) wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS wyniosła dla IKS Q4W 7,70 pkt, a dla SEK odpowiednio 7,5 pkt w badaniu *MEASURE 2* i 6,74 pkt w badaniu *MEASURE 4*.

W odniesieniu do zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 PCS po 16 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami, niemniej liczbowo w grupie IKS obserwowano liczbowo większą zmianę niż w grupie SEK. W przypadku obu leków zmiana wyniku była jednak istotna klinicznie.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 18.**

**Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie <i>COAST-V</i> ( <i>van der Heijde 2018</i> ) – 16 tygodni <sup>^</sup>					Metaanaliza badań <i>MEASURE 2</i> ( <i>Sieper 2017</i> ) i <i>MEASURE 4</i> ( <i>Kivitz 2018</i> ) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)*	SEK±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI) <sup>^^^</sup>	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		LSM (SD^^)	N	LSM (SD^^)	N			
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych	7,70 (0,78)**	81	3,64 (0,75)***	87	4,05 (1,94; 6,16)	b/d	128	b/d	126	2,89 (-0,05; 5,82)	1,16 (-2,45; 4,77)	NIE

\*wartość wskazana przez autorów publikacji

\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 7,2 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

\*\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 3,4 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

<sup>^</sup>dane SF-36 PCS są przedstawiane jako *T-score*, w oparciu o ogólne normy populacji USA z 2009 roku

<sup>^^</sup>SD obliczono na podstawie SE

<sup>^^^</sup>na podstawie obliczeń własnych

## 7.2. Ocena skuteczności IKS względem SEK w populacji chorych stosujących uprzednio leków biologicznych na podstawie wyników porównania pośredniego

W ramach oceny skuteczności iksekizumabu Q4W w populacji dorosłych chorych z ZZSK i wcześniejszą niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją bLMPC<sub>h</sub>, przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań *COAST-W* (Deodhar 2019) oraz metaanalizy badań *MEASURE 2* (Sieper 2017) i *MEASURE 4* (Kivitz 2018). Przedstawiono dane dla 16 tygodni okresu obserwacji, zarówno w przypadku IKS jak i SEK. Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określonymu w ChPL dla IKS i SEK, po którym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie terapii.

W ramach analizy rozpatrywano następujące punkty końcowe:

- ⊗ odpowiedź ASAS40 i odpowiedź ASAS20;
- ⊗ zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych;
- ⊗ zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.2.1.1. ASAS40

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *COAST-W* była częstość występowania odpowiedzi ASAS40. W populacji ogółem 25,4% chorych z grupy badanej osiągnęło odpowiedź ASAS40. Z kolei w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* częstość występowania odpowiedzi ASAS40 stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Na podstawie metaanalizy badań stwierdzono, że odpowiedź ASAS40 wystąpiła u 30,5% chorych leczonych SEK.

Wyniki porównania pośredniego dla częstości występowania odpowiedzi ASAS40 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię IKS a SEK dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 19.**

**Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie <i>COAST-W (Deodhar 2019)</i> – 16 tygodni*					Metaanaliza badań <i>MEASURE 2 (Sieper 2017)</i> i <i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i> – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
ASAS40	29 (25,4)	114	13 (12,5)	104	2,39 (1,16; 4,90)	18 (30,5)	59	8 (12,7)	63	4,25 (0,39; 46,88)	0,56 (0,05; 6,86)	NIE
					0,13 (0,03; 0,23)					0,18 (0,04; 0,32)		

\*u chorych w grupie leczonej IKS Q4W odpowiedź ASAS40 uzyskano u 13 (21,7%) z 60 chorych otrzymujących dawkę początkową 80 mg i u 15 (27,8%) z 54 chorych otrzymujących dawkę początkową 160 mg

---

### **7.2.1.2. ASAS20**

Głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu *COAST-W* była częstość występowania odpowiedzi ASAS20. Odpowiedź ta wystąpiła odpowiednio u 48,2% chorych w grupie IKS Q4W. Z kolei w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* częstość występowania odpowiedzi ASAS20 stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyniki metaanalizy wskazują, że w populacji stosującej uprzednio anty-TNF 54,2% chorych z grupy badanej osiągnęło odpowiedź ASAS20.

Wyniki porównania pośredniego dla częstości występowania odpowiedzi ASAS20 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię IKS a SEK dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 20.**

**Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie <i>COAST-W (Deodhar 2019)</i> – 16 tygodni*					Metaanaliza badań <i>MEASURE 2 (Sieper 2017)</i> i <i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i> – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
ASAS20	55 (48,2)	114	31 (29,8)	104	2,20 (1,26; 3,84)	32 (54,2)	59	21 (33,3)	63	2,42 (1,15; 5,08)	0,91 (0,36; 2,30)	NIE
					0,18 (0,06; 0,31)					0,21 (0,04; 0,38)		

\*u chorych w grupie leczonej IKS Q4W odpowiedź ASAS40 uzyskano u 27 (45,0%) z 60 chorych otrzymujących dawkę początkową 80 mg i u 28 (51,9%) z 54 chorych otrzymujących dawkę początkową 160 mg

---

### **7.2.1.3. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych**

W badaniach *COAST-W*, *MEASURE 2* i *MEASURE 4* oceniano średnią zmianę wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych po 16 tygodniach. W przypadku badania *COAST-W* odnotowano zmniejszenie wyniku w skali BASDAI o -2,2 pkt względem wartości początkowej. W badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* stwierdzono natomiast zmniejszenie tej wartości odpowiednio o -1,6 i -2,08 pkt.

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że różnica w redukcji wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych u chorych leczonych IKS i SEK nie jest istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---



**Tabela 21.**

**Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie <i>COAST-W (Deodhar 2019)</i> – 16 tygodni					Metaanaliza badań <i>MEASURE 2 (Sieper 2017)</i> i <i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i> – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		LSMD (95% CI)*	SEK±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		LSM (SD**)	N	LSM (SD**)	N			
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych	-2,2 (0,2)	114	-0,9 (0,2)	104	-1,2 (-1,8; -0,7)	b/d	55	b/d	56	-0,76 (-1,55; 0,03)	-0,44 (-1,40; 0,52)	NIE

\*wartość wskazana przez autorów publikacji

\*\*wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie podanych przez autorów wartości SE

---

#### **7.2.1.4. Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych**

W 16. tygodniu obserwacji zmiana (poprawa) wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS wyniosła dla IKS Q4W 6,6 pkt, a dla SEK odpowiednio 4,5 pkt w badaniu *MEASURE 2* i 5,21 pkt w badaniu *MEASURE 4*.

W odniesieniu do zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 PCS na podstawie porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 22.**

**Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Badanie <i>COAST-W (Deodhar 2019)</i> – 16 tygodni <sup>^</sup>					Metaanaliza badań <i>MEASURE 2 (Sieper 2017)</i> i <i>MEASURE 4 (Kivitz 2018)</i> – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)*	SEK±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	MD (95% CI)	IS
	LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		LSM (SD**)	N	LSM (SD**)	N			
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych	6,6 (0,8)**	114	1,4 (0,8)***	104	5,2 (3; 7,4)	b/d	55	b/d	57	2,79 (0,39; 5,18)	2,41 (-0,84; 5,66)	NIE

\*wartość wskazana przez autorów publikacji

\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 6,7 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

\*\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 1,4 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

<sup>^</sup>dane SF-36 PCS są przedstawiane jako *T-score*, w oparciu o ogólne normy populacji USA z 2009 roku

### 7.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem SEK w populacji ogólnej na podstawie wyników porównania pośredniego

W publikacjach odnalezionych dla badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4* wyniki w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF przedstawiono jedynie dla oceny skuteczności, przy czym nie przedstawiono danych dla punktu końcowego BASDAI50. Zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii definiowana jest jako m.in. zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$ . Wykonanie porównania pośredniego w populacjach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii bLMPCh było możliwe tylko dla średniej zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowych.

Aby umożliwić porównawczą ocenę skuteczności IKS względem SEK w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź BASDAI50 oraz ocenę bezpieczeństwa IKS względem SEK zdecydowano o przedstawieniu w ramach porównania pośredniego wyników dla ogólnej populacji chorych stosujących IKS (tj. chorych uprzednio stosujących i niestosujących bLMPCh) na podstawie meta-analzy wyników z 2 badań klinicznych dla IKS (*COAST-V* i *COAST-W*) oraz danych dla ogólnej populacji chorych stosujących SEK (bez względu na zastosowanie anty-TNF w wywiadzie) na podstawie wyników dla populacji ogólnej z badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4*. Wyniki te należy jednak rozpatrywać z ostrożnością, gdyż porównanie to obarczone jest ograniczeniami. Dane te przedstawiono ponieważ stanowią one najlepsze dostępne źródło danych dotyczących porównawczej oceny IKS vs SEK.

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono dane dla 16 tygodni okresu obserwacji zarówno w przypadku IKS jak i SEK. Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określonemu w ChPL dla IKS i SEK, po którym, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć przerwanie terapii.

W ramach analizy rozpatrywano jedynie następujące punkty końcowe:

- ⊗ BASDAI50;
- ⊗ zgon;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem;
- ⊗ zdarzenia niepożądane ogółem;

- ⊕ zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### **7.3.1. BASDAI50**

Odpowiedź BASDAI50 w populacji ogólnej w czasie 16 tygodni wystąpiła u 30,3% chorych stosujących IKS oraz u 30,6% chorych w grupie SEK.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż w czasie 16 tygodni obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między IKS a SEK w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi BASDAI50. Należy jednak zauważyć iż wyjściowy wynik w skali BASDAI wynosił w grupie stosującej IKS 6,8 pkt w badaniu *COAST-V* i 7,5 pkt w badaniu *COAST-W* a w badaniu *MEASURE 2* średni początkowy wynik BASDAI wynosił 6,7 pkt.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 23.**

**Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Metaanaliza badań COAST-V (van der Heijde 2018) i COAST-W (EMA 2020) – 16 tygodni					Badanie MEASURE 2 (Braun 2015) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Odpowiedź BASDAI50	59 (30,3)	195	25 (13,1)	191	3,06 (1,81; 5,19)	22 (30,6)	72	8 (10,8)	74	3,63 (1,49; 8,83)	0,84 (0,30; 2,37)	NIE
					0,18 (0,05; 0,30)					0,20 (0,07; 0,33)	-0,02 (-0,20; 0,16)	

### **7.3.2. Zgon**

Zarówno w przypadku badań włączonych do analizy dla IKS jak i w przypadku badań dla SEK, w grupach badanych i kontrolnych nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Wyniki porównania pośredniego dla częstości występowania zgonu wskazują więc na brak istotnych statystycznie różnic między grupami stosującymi terapię IKS a SEK dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

---

**Tabela 24.**

**Częstość występowania zgonu – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Metaanaliza badań COAST-V (van der Heijde 2018) i COAST-W (Deodhar 2019) – 16 tygodni					Metaanaliza badań MEASURE 2 (Baeten 2015) i MEASURE 4 (Kivitz 2018) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon	0 (0,0)	195	0 (0,0)	190	Nieemożliwe do obliczenia 0,00 (-0,01; 0,01)	0 (0,0)	188	0 (0,0)	191	Nieemożliwe do obliczenia 0,00 (-0,01; 0,01)	Nieemożliwe do obliczenia 0,00 (-0,01; 0,01)	NIE



### **7.3.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

W czasie 16 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 5 (2,6%) chorych stosujących IKS oraz u 6 (3,2%) chorych przyjmujących SEK. Wynik porównania pośredniego wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między IKS a SEK w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 25.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Metaanaliza badań COAST-V (van der Heijde 2018) i COAST-W (Deodhar 2019) – 16 tygodni					Metaanaliza badań MEASURE 2 (Baeten 2015) i MEASURE 4 (Kivitz 2018) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	5 (2,6)	195	5 (2,6)	190	0,94 (0,28; 3,10)	6 (3,2)	188	7 (3,7)	191	0,87 (0,29; 2,64)	1,08 (0,21; 5,53)	NIE
					-0,0007 (-0,04; 0,03)					-0,002 (-0,04; 0,03)	0,001 (-0,05; 0,05)	

---

#### **7.3.4. Zdarzenia niepożądane**

Zarówno w przypadku danych przedstawionych w głównych publikacjach do badań *COAST-V* i *COAST-W*, jak i danych z dokumentu *EMA 2020* wykazano iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była mniejsza u chorych stosujących IKS niż w przypadku chorych stosujących SEK. Wynik porównania pośredniego wskazuje jednak na brak istotnych statystycznie różnic między IKS a SEK w odniesieniu do tego punktu końcowego.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 26.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)**

Punkt końcowy	Metaanaliza badań COAST-V (van der Heijde 2018) i COAST-W (Deodhar 2019) – 16 tygodni				Metaanaliza badań MEASURE 2 (Baeten 2015) i MEASURE 4 (Kivitz 2018) – 16 tygodni				Wynik porównania pośredniego			
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	IS	
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane ogółem	107 (54,9)	195	85 (44,7)	190	1,48 (0,99; 2,22)	119 (63,3)	188	111 (58,1)	191	1,25 (0,82; 1,88)	1,18 (0,66; 2,11)	NIE
					0,10 (-0,00; 0,19)						0,05 (-0,09; 0,19)	
	110 (56,4)*	195	86 (45,3)*	190	1,54 (1,03; 2,32)					0,05 (-0,05; 0,15)	1,23 (0,69; 2,20)	NIE
					0,11 (0,01; 0,20)						0,06 (-0,08; 0,20)	

\*na podstawie danych przedstawionych w dokumencie EMA 2020

---

### **7.3.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia**

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia odnotowano w czasie 16 tygodni u 5,1% chorych w grupie stosującej IKS oraz u 3,2% chorych stosujących SEK. Wynik porównania pośredniego wskazuje na brak statystycznie istotnych różnic między IKS a SEK w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 27.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni)

Punkt końcowy	Metaanaliza badań COAST-V (van der Heijde 2018) i COAST-W (Deodhar 2019) – 16 tygodni					Metaanaliza badań MEASURE 2 (Baeten 2015) i MEASURE 4 (Kivitz 2018) – 16 tygodni					Wynik porównania pośredniego	
	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	SEK±BSC		PLC±BSC		OR/RD (95% CI)	OR/RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N		n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	10 (5,1)	195	2 (1,1)	190	4,90 (1,05; 22,93)	6 (3,2)	188	5 (2,6)	191	1,24 (0,37; 4,20)	3,95 (0,56; 28,13)	NIE
					0,03 (-0,08; 0,14)					0,01 (-0,03; 0,04)		

## 7.4. Ocena skuteczności IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-V

Skuteczność IKS (stosowanego co 4 tygodnie) względem PLC<sup>33</sup> została oceniona u chorych na ZZSK lub spondyloartropatię osiową ze zmianami radiograficznymi, nieleczonych uprzednio bLMPCh, na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-V. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek NLPZ, klasycznych syntetycznych LMPCh zdefiniowanych w protokole, doustnych glikokortykoidów i opioidów.

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *van der Heijde 2018* (dane dla 16 tyg.), *Dougados 2020* oraz *Dougados 2020a* (dane dla 52 tyg.) i dokumencie *EMA 2020*. Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące produktywności w pracy przedstawione w publikacji *Marzo-Ortega 2020*, dane dotyczące funkcjonowania i stanu zdrowia przedstawione w publikacji *Kiltz 2020* i dane dotyczące zmęczenia i snu na podstawie publikacji *Mease 2019*.

Skuteczność została oceniona na podstawie badania COAST-V względem następujących punktów końcowych:

- ASAS;
- ASAS-HI;
- ASDAS;
- BASDAI;
- BASFI;
- BASMI;
- hs-CRP;
- SF-36;
- EQ-5D-5L UK;
- SPARCC MRI;
- zmęczenie;
- zaburzenia snu;

---

<sup>33</sup> W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC

- WPAI-SpA.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## **7.4.1. ASAS**

### **7.4.1.1. Odpowiedź ASAS**

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była częstość występowania odpowiedzi ASAS40. W populacji ogółem grupa badana osiągnęła znacząco wyższą odpowiedź (48,1% chorych) niż grupa kontrolna (18,4% chorych). Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej IKS. Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Głównym drugorzędowym punktem końcowym było porównanie IKS (wszystkie schematy dawkowania) z placebo w 16. tygodniu w odniesieniu do odsetka chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ASAS20. Odpowiedź ta wystąpiła odpowiednio u 64,2% chorych w grupie IKS Q4W i 40,2% chorych w grupie PLC. Podana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Dodatkowo częściowa odpowiedź ASAS została odnotowana u 15,4% chorych w grupie IKS Q4W.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.



**Tabela 28.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ASAS40</b>										
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tyg.	Ogółem	39* (48,1)	81	16 (18,4)	87	4,12 (2,05; 8,26)	0,30 (0,16; 0,43)	4 (3; 7)	TAK p<0,0001
		Populacja zgodna z protokołem leczenia	38 (50,0)	76	14 (17,7)	79	4,64 (2,23; 9,65)	0,32 (0,18; 0,46)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001
<b>Odpowiedź ASAS20</b>										
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tyg.	Ogółem	52 (64,2)	81	35 (40,2)	87	2,66 (1,43; 4,97)	0,24 (0,09; 0,39)	5 (3; 12)	TAK p=0,0015

\*u chorych w grupie leczonej IKS Q4W odpowiedź ASAS40 uzyskano u 21 z 42 chorych otrzymujących dawkę początkową 80 mg i u 18 z 39 chorych otrzymujących dawkę początkową 160mg. Różnica między grupami wynosiła -3,8% [95% CI -25,6 do 17,9] w 16. tyg.

\*\*dane podane przez autorów

Dla przedłużonego czasu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie odpowiedź ASAS40 zaobserwowano u ok. 53% chorych z populacji ogółem, a odpowiedź ASAS20 u 65,4% chorych. Częściową odpowiedź ASAS odnotowano u 30,6% chorych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Odpowiedź ASAS40</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogólna	43 (53,1)	81
		ITT	43 (59,7)	72
		ITT – mNRI*	45 (55,6)	81
<b>Odpowiedź ASAS20</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogólna	53 (65,4)	81
		ITT	53 (73,6)	72
		ITT – mNRI*	56 (69,1)	81
<b>Częściowa odpowiedź ASAS</b>				
COAST-V (Dougados 2020a)	52 tyg.	Ogólny	22 (30,6)	72

\*brakujące dane dotyczące chorych, którzy przerwali leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, traktowano jako brak odpowiedzi. Brakujące dane z jakiegokolwiek innego powodu zostały najpierw przypisane przy użyciu imputacji wielokrotnej dla zmiennych składowych ciągłych. Zmienne kategoryjne zostały następnie wyprowadzone na podstawie imputowanego zbioru danych

#### 7.4.1.2. Zmiana wartości komponentów ASAS

W 16. tygodniu obserwacji ogólna zmiana oceny ASAS według chorego względem wartości początkowych wynosiła -2,5 pkt dla IKS Q4W i -1,4 pkt dla PLC. Natomiast zmiana poziomu bólu kręgosłupa względem wartości początkowych wynosiła -3,2 pkt dla IKS Q4W i -1,7 pkt dla PLC. Obie różnice między grupami są istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Według danych przedstawionych w publikacji *Mease 2019* średnia zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy wynosiła -3,6 pkt w grupie badanej i -1,6 w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 30.**
**Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Ogólna zmiana oceny ASAS według chorego względem wartości początkowych</b>							
<i>COAST-V (EMA 2020)</i>	16 tyg.	-2,5 (0,25)	81	-1,4 (0,24)	87	-1,1** (b/d)	TAK; p<0,01
<b>Zmiana poziomu bólu kręgosłupa względem wartości początkowych</b>							
<i>COAST-V (EMA 2020)</i>	16 tyg.	-3,2 (0,25)	81	-1,7 (0,24)	87	-1,5** (b/d)	TAK; p<0,001
<b>Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy</b>							
<i>COAST-V (Mease 2019)</i>	16 tyg.	-3,6 (0,26)	81	-1,6 (0,25)	87	-2,0** (b/d)	TAK; p<0,001

\*określono na podstawie p-wartości wskazanej w publikacji

\*\*na podstawie obliczeń własnych

## 7.4.2. ASAS HI

### 7.4.2.1. Zmiana wyniku ASAS HI

W 16. tygodniu obserwacji zaobserwowana zmiana jakości życia w skali ASAS-HI, służącej do oceny wpływu interwencji na stan psychiczny, emocjonalny i funkcjonowanie społeczne wynosiła -2,36 pkt w grupie IKS Q4W i -1,25 pkt w grupie PLC. Różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Korzystny wpływ IKS obserwowano już od 4. tygodnia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 31.**
**Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych</b>							
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tyg.	-2,36 (0,31)	81	-1,25 (0,30)	87	-1,11 (-1,95; -0,27)	TAK p=0,010

\*dane podane przez autorów

W 52 tygodniu obserwacji zmiana wyniku ASAS-HI względem wartości początkowych dla grupy stosującej IKS Q4W wyniosła -2,7 pkt dla populacji ogólnej. Wskazuje to na utrzymywanie się korzystnych zmian.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 32.**

**Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-2,7 (3,3)	81
		ITT	-3,0 (3,2)	81
		ITT – MI	-2,8 (0,4)	81

#### 7.4.2.2. Poprawa wyniku ASAS HI

W badaniu COAST-V w czasie 16 tygodni obserwacji poprawa wyniku ASAS HI  $\geq 3$  wystąpiła częściej w grupie badanej (41,8%) niż kontrolnej (34,5%).

Wynik ASAS HI  $\leq 5$  pkt czyli dobry stan zdrowia również odnotowano częściej w grupie stosującej IKS niż w grupie kontrolnej. W tym przypadku różnica między grupami była znamienna statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 33.**

**Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku ASAS HI $\geq 3$									
COAST-V (Kiltz 2020)	16 tyg.	33 (41,8)	79	29 (34,5)	84	1,36 (0,72; 2,57)	0,07 (-0,08; 0,22)	n/d	NIE
Wynik ASAS HI $\leq 5$ (dobry stan zdrowia)									
COAST-V (Kiltz 2020)	16 tyg.	37 (46,8)*	79	21 (25,0)	84	2,64 (1,36; 5,13)	0,22 (0,07; 0,36)	5 (3; 15)	TAK

\*w badaniu wskazano 46,3%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

Wyniki dostępne dla przedłużonego okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnego wpływu działania IKS. Poprawa wyniku ASAS HI  $\geq 3$  po 52 tygodniach wystąpiła

u 43% chorych a dobry stan zdrowia według wyniku ASAS HI odnotowano u około 52% chorych przyjmujących IKS.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Poprawa wyniku ASAS HI ≥ 3</b>				
<i>COAST-V</i> (Kiltz 2020)	52 tyg.	Ogółem	34 (43,0)	79
<b>Wynik ASAS HI ≤ 5 (dobry stan zdrowia)</b>				
<i>COAST-V</i> (Kiltz 2020)	52 tyg.	Ogółem	41 (51,9)	79

### 7.4.3. ASDAS

#### 7.4.3.1. Odpowiedź w skali ASDAS

W 16 tygodniu obserwacji klinicznie istotna poprawa w skali ASDAS odnotowana została u 61,7% chorych w grupie IKS Q4W, natomiast znaczna poprawa w skali ASDAS dla tej samej grupy chorych wystąpiła u 29,6% chorych. Dla obu punktów końcowych nie podano wyników w grupie PLC. Niska aktywność choroby zaobserwowano została u 43,2% chorych w grupie IKS Q4W i u 12,6% chorych w PLC, natomiast nieaktywną chorobę odnotowano odpowiednio u 16% i 2,3% chorych. Obie różnice między grupami są istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Niskie wartości parametru NNT świadczą o dużej sile interwencji.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 35.**

**Częstość występowania odpowiedzi w skali ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS <sup>^</sup>
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;2,1 (niska aktywność choroby)*</b>									
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tyg.	35 (43,2)	81	11 (12,6)	87	5,26 (2,43; 11,35)	0,31 (0,18; 0,43)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;1,3 (nieaktywna choroba)</b>									
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tyg.	13 (16,0)	81	2 (2,3)	87	8,13 (1,77; 37,24)	0,14 (0,05; 0,22)	8 (5; 20)	TAK p=0,0074

\*ocena *post-hoc* odsetka chorych osiągających ASDAS <2,1 w 16 tyg.

<sup>^</sup>dane podane przez autorów

W 52. tygodniu obserwacji klinicznie istotna poprawa ASDAS wystąpiła u 63% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS Q4W. Znaczna poprawa ASDAS została zauważona u 37% chorych z populacji ogółem, natomiast niska aktywność choroby u 53,1% chorych a nieaktywna choroba u 22,2% chorych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 36.**

**Częstość występowania odpowiedzi ASDAS dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Klinicznie istotna poprawa ASDAS*</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	51 (63,0)	81
		ITT	51 (70,8)	72
		ITT – mNRI***	53 (65,4)	81
<b>Znaczna poprawa ASDAS**</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	30 (37,0)	81
		ITT	30 (41,7)	72
		ITT – mNRI***	31 (38,3)	81
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;2,1 (niska aktywność choroby)</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	43 (53,1)	81
		ITT	43 (59,7)	72
		ITT – mNRI***	45 (55,6)	81
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;1,3 (nieaktywna choroba)</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	18 (22,2)	81
		ITT	18 (25,0)	72
		ITT – mNRI***	18 (22,2)	81

\*≥1,1 od wartości początkowych

\*\*≥2,0 od wartości początkowych lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS 0,6361

\*\*\*brakujące dane dotyczące chorych, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, traktowano jako brak odpowiedzi. Brakujące dane z jakiegokolwiek innego powodu zostały najpierw przypisane przy użyciu imputacji wielokrotnej dla zmiennych składowych ciągłych. Zmienne kategoryjne zostały następnie wyprowadzone na podstawie imputowanego zbioru danych

### 7.4.3.2. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych

W 16. tygodniu obserwacji zmiana wyniku w skali ASDAS była większa w grupie IKS Q4W niż w PLC i wynosiła odpowiednio -1,43 i -0,46 pkt, a podana różnica między grupami jest istotna statystycznie. Klinicznie istotna poprawa wyniku w skali ASDAS jest definiowana jako zmiana o co najmniej 1,1 pkt. Zmiana wyniku w grupie badanej była zatem istotna klinicznie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 37.**

**Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych							
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	-1,43 (0,10)	81	-0,46 (0,10)	87	-0,97 (-1,25; -0,70)	TAK; p<0,0001

\*dane podane przez autorów

Zmiana wyniku w skali ASDAS wynosiła -1,7 pkt w 52 tygodniu badania dla grupy kontynuującej stosowanie IKS Q4W.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 38.**

**Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych				
COAST-V (Dougados 2020a)	52 tyg.	Ogółem	-1,7 (1,2)	81
COAST-V (Dougados 2020)		ITT	-1,8 (1,0)	81
		ITT – MI	-1,7 (0,1)	81

\*Dougados 2020a -1,8 (1,1) [korekta ITT]



## 7.4.4. BASDAI

### 7.4.4.1. Odpowiedź BASDAI50

W 16 tygodniu odpowiedź BASDAI50 odnotowano u 42% chorych z grupy IKS Q4W i u 17,2% chorych z grupy PLC. Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 39.**  
Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź BASDAI50</b>									
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tyg.	34 (42,0)	81	15 (17,2)	87	3,47 (1,71; 7,06)	0,25 (0,11; 0,38)	4 (3; 10)	TAK p<0,0003

\*dane podane przez autorów

W 52 tygodniu odpowiedź BASDAI50 wystąpiła u ponad 50% chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 40.**  
Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 dla przedłużonego okresu obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Odpowiedź BASDAI50</b>				
<i>COAST-V (Dougados 2020a)</i>	52 tyg.	Ogółem	43 (53,1)	81
		ITT	43 (59,7)	72
<i>COAST-V (Dougados 2020)</i>		ITT – mNRI*	45 (55,6)	81

\*brakujące dane dotyczące chorych, którzy przzerwali leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, traktowano jako brak odpowiedzi. Brakujące dane z jakiegokolwiek innego powodu zostały najpierw przypisane przy użyciu imputacji wielokrotnej dla zmiennych składowych ciągłych. Zmienne kategoryjne zostały następnie wyprowadzone na podstawie imputowanego zbioru danych

### 7.4.4.2. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych

Zmiana wyniku w skali BASDAI w 16. tygodniu obserwacji wyniosła -2,92 dla IKS Q4W i -1,39 dla PLC. Dodatkowo zmiana statusu zapalnego względem wartości początkowej była większa w grupie IKS Q4W niż PLC i wynosiła odpowiednio -3,18 i -1,27 pkt. Podane różnice są istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku BASDAI obejmuje zmianę o dwie jednostki. W grupie badanej zmiana wyniku w skali BASDAI była zatem klinicznie istotna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 41.**  
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS <sup>^</sup>
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych</b>							
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	-2,92 (0,224)	81	-1,39 (0,217)	87	-1,53* (b/d)	TAK; p<0,001
<b>Zmiana statusu zapalnego względem wartości początkowych**</b>							
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	-3,18 (0,235)	81	-1,27 (0,228)	87	-1,91* (b/d)	TAK; p<0,001

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*pytanie 5. i 6. z kwestionariusza BASDAI

<sup>^</sup>na podstawie danych podanych przez autorów

Po 52 tygodniach leczenia zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych wyniosła -3,3 pkt w grupie kontynuującej stosowanie IKS Q4W.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 42.**  
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
<b>Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-3,3 (2,5)	81
		ITT	-3,6 (2,3)	81
		ITT – MI	-3,4 (0,3)	81

### 7.4.5. BASFI

W 16. tygodniu obserwacji zmiana wyniku w skali BASFI była wyższa w grupie IKS Q4W niż w PLC i wynosiła odpowiednio -2,39 pkt i -1,16 pkt. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku wynosi 0,6 jednostki, więc odnotowana zmiana wyniku w skali BASFI w obu grupach była istotna klinicznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 43.**

**Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych							
COAST-V (van der Heijde)	16 tyg.	-2,39 (0,22)	81	-1,16 (0,22)	87	-1,22 (-1,83; -0,62)	TAK; p<0,0001

\*dane podane przez autorów

W 52 tygodniu średnia zmiana w skali BASFI wyniosła -2,8 pkt dla grupy kontynuującej stosowanie IKS Q4W.

W tabeli poniżej podano dane szczegółowe.

**Tabela 44.**

**Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-2,8 (2,5)	81
COAST-V (Dougados 2020a)		ITT	-3,1 (2,3)	81
COAST-V (Dougados 2020)		ITT – MI	-2,9 (0,3)	81

### 7.4.6. BASMI

Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych w 16 tygodniu badania była wyższa w grupie IKS Q4W niż w PLC i wyniosła odpowiednio -0,50 i -0,08 pkt. Według p-wartości

wskazanej przez autorów badania różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 45.**  
**Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS**
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych							
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	-0,50 (0,086)	81	-0,08 (0,083)	87	-0,42* (b/d)	TAK; p<0,001

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*na podstawie danych przedstawionych przez autorów

### 7.4.7. hs-CRP

W 16 tygodniu badania średnia zmiana stężenia hs-CRP wyniosła -5,21 mg/l dla IKS Q4W i 1,43 mg/l dla PLC. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 46.**  
**Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana stężenia hs-CRP [mg/l]							
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	-5,21 (1,98)	81	1,43 (1,92)	87	-6,64 (-12,03; -1,24)	TAK; p=0,0161

\*dane podane przez autorów

Dla przedłużonego czasu obserwacji zmiana stężenia hs-CRP wyniosła -9,2 mg/l dla grupy kontynuującej stosowanie IKS Q4W.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 47.**  
**Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana stężenia hs-CRP [mg/l]				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-9,2 (12,4)	81
		ITT	-9,4 (11,1)	81
		ITT – MI	-9,1 (1,4)	81

### 7.4.8. SF-36

W 16. tygodniu obserwacji zmiana (poprawa) wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS wyniosła odpowiednio dla IKS Q4W i PLC 7,70 pkt i 3,64 pkt. Różnica pomiędzy grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zmiana wyniku o 2,5 - 5,0 punktów uważana jest za istotną klinicznie. W związku z tym zmiana (poprawa) wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS w grupie badanej była istotna klinicznie. Jak wskazują autorzy badania istotną poprawę obserwowano w grupie IKS już od 4. tygodnia badania.

W odniesieniu do kwestionariusza SF-36 MCS nie odnotowano istotnych zmian między grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 48.**

**Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS^^
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych*							
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	7,70 (0,78)**	81	3,64 (0,75)***	87	4,05 (1,94; 6,16)^	TAK; p=0,0002
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 MCS względem wartości początkowych							
COAST-W (Kiltz 2020)	16 tyg.	2,7 (b/d)	81	2,1 (b/d)	86	0,6^ (b/d)	NIE

\*dane SF-36 PCS są przedstawiane jako *T-score*, w oparciu o ogólne normy populacji USA z 2009 roku

\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 7,2 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

\*\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 3,4 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

^na podstawie obliczeń własnych

^^według danych przedstawionych w publikacji

Dla przedłużonego czasu obserwacji średnia zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS wynosiła 8,3 pkt dla IKS Q4W. Wskazuje to na utrzymywanie się korzystnych zmian wyniku kwestionariusza SF-36 PCS.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

**Tabela 49.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC		
				Średnia (SD)	N	
<b>Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych</b>						
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	PCS	Ogółem	8,3 (9,5)*	81	
			ITT	9,4 (9,0)	81	
			ITT – MI	9,0 (1,1)	81	
COAST-V (Kiltz 2020)		MCS	ITT		2,2 (9,7)	81
		Funkcjonowanie fizyczne		7,0 (9,6)		
		Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego		6,9 (9,4)		
		Ból ciała		9,7 (9,6)		
		Zdrowie ogólne		4,2 (6,6)		
		Witalność		6,1 (9,1)		
		Funkcjonowanie społeczne		4,1 (10,0)		
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia emocjonalnego	4,3 (10,4)					
Zdrowie psychiczne	2,5 (8,7)					

\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 8,3 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

### 7.4.9. Wskaźnik EQ-5D-5L UK

Według danych przedstawionych w publikacji *Kiltz 2020* średnia zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych po 16 tygodniach terapii była większa w grupie badanej (0,19 pkt) niż kontrolnej (0,10). Według danych przedstawionych przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 50.**

**Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)*	IS <sup>^</sup>
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych							
COAST-V (Kiltz 2020)	16 tyg.	0,19 (b/d)	81	0,10 (b/d)	87	0,09 (b/d)	TAK p<0,001

\*na podstawie obliczeń własnych

<sup>^</sup>według informacji wskazanych w publikacji

Po 52 tygodniach leczenia średnia zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych u chorych kontynuujących stosowanie IKS wynosiła 0,18 pkt.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 51.**

**Zmiana wyniku wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			LSM (SE)	N
Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych				
COAST-V (Kiltz 2020)	52 tyg.	Ogółem	0,18 (b/d)	78

## 7.4.10. SPARCC MRI

W 16 tygodniu badania zmiana wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa wyniosła -11,02 i -1,51 odpowiednio dla grup IKS Q4W i PLC. Natomiast zmiana wyniku SPARCC MRI dla stawu krzyżowo-biodrowego wyniosła odpowiednio -3,97 i 0,92 dla IKS Q4W i PLC. Podane różnice między grupami dla obu punktów końcowych są istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 52.**

**Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)*	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa względem wartości początkowych							
COAST-V (van der Heijde)	16 tyg.	-11,02 (1,16)	81	-1,51 (1,15)	87	-9,51 (-12,6; -6,4)	TAK; p<0,0001
Zmiana wyniku SPARCC MRI dla stawu krzyżowo-biodrowego względem wartości początkowych							

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)*	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
COAST-V (van der Heijde)	16 tyg.	-3,97 (0,59)	81	0,92 (0,58)	87	-4,89 (-6,5; -3,3)	TAK; p<0,0001

\*dane podane przez autorów

Dla przedłużonego czasu obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie IKS zmiana wyniku SPRACC MRI dla kręgosłupa wyniosła -8,8 pkt, natomiast dla stawu krzyżowo-biodrowego -3,3 pkt. IKS

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 53.**

**Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa względem wartości początkowych				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-8,8 (17,3)	72
		ITT	-8,8 (17,3)	81
Zmiana wyniku SPARCC MRI dla stawu krzyżowo-biodrowego względem wartości początkowych				
COAST-V (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-3,3 (8,1)*	72
		ITT	-3,3 (8,7)	81

\*Dougados 2020a: -3,3 (8,1)

### 7.4.11. Zmęczenie

W badaniu COAST-W po 16 tygodniach leczenia średnia zmiana nasilenia zmęczenia oceniana w skali NRS jak i oceniana na podstawie pytania 1 według BASDAI była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 54.**

**Zmiana nasilenia zmęczenia względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS^
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana nasilenia zmęczenia (BASDAI pytanie 1)							
COAST-V (Mease 2019)	16 tyg.	-2,6 (0,24)	81	-1,4 (0,23)	87	-1,2* (b/d)	TAK; p<0,001



Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS <sup>^</sup>
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali NRS							
COAST-V (Mease 2019)	16 tyg.	-2,5 (0,24)	81	-1,4 (0,23)	87	-1,1* (b/d)	TAK; p<0,01

\*na podstawie obliczeń własnych

<sup>^</sup>według informacji wskazanych w publikacji

### 7.4.12. Zaburzenia snu

Po 16 tygodniach leczenia zmiana nasilenia zaburzeń snu według kwestionariusza JSEQ wynosiła -2,5 pkt w grupie badanej oraz -1,5 pkt w grupie kontrolnej. Według informacji przedstawionych przez autorów badania różnica między grupami nie była jednak statystycznie istotna.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 55.**

**Zmiana nasilenia zaburzeń snu względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana nasilenia zaburzeń snu według kwestionariusza JSEQ							
COAST-V (Mease 2019)	16 tyg.	-2,5 (0,43)	81	-1,5 (0,41)	87	-1,0 (b/d)*	NIE <sup>^</sup>

\*na podstawie obliczeń własnych

<sup>^</sup>według informacji wskazanych w publikacji

### 7.4.13. WPAI-SpA

W badaniu COAST-V absencję, prezentyzm i ogólne upośledzenie pracy oceniano u chorych pracujących na pełen lub część etatu, natomiast upośledzenie aktywności analizowano bez względu na status zatrudnienia. Wyniki przedstawione poniżej wskazują na korzystny wpływ IKS na poprawę produktywności w pracy i zmniejszenie upośledzenia aktywności. Zmiana wyniku dotyczącego upośledzenia aktywności po 16 tygodniach terapii była w grupie badanej istotnie statystycznie większa niż w kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 56.**
**Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<b>Zmiana wyniku dotyczącego absenteizmu względem wartości początkowych*</b>							
<i>COAST-V (Marzo-Ortego 2020)</i>	16 tyg.	1,7 (17,6)	57	-1,0 (13,8)	50	2,70 (-3,26; 8,66)	NIE
<b>Zmiana wyniku dotyczącego prezenteizmu względem wartości początkowych*</b>							
<i>COAST-V (Marzo-Ortego 2020)</i>	16 tyg.	-24,6 (24,9)	55	-21,4 (23,2)	50	-3,20 (-12,40; 6,00)	NIE
<b>Zmiana wyniku dotyczącego ogólnego upośledzenia pracy względem wartości początkowych*</b>							
<i>COAST-V (Marzo-Ortego 2020)</i>	16 tyg.	-23,6 (25,3)	55	-21,7 (24,5)	50	-1,90 (-11,43; 7,63)	NIE
<b>Zmiana wyniku dotyczącego upośledzenia aktywności względem wartości początkowych</b>							
<i>COAST-V (Marzo-Ortego 2020)</i>	16 tyg.	-23,7 (24,6)	80	-16,4 (20,6)	86	-7,30 (-14,23; -0,37)	TAK

\*dane przedstawiono dla chorych pracujących na pełen lub część etatu

Zmiany wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie IKS były większe niż w przypadku oceny po 16 tygodniach, co wskazuje na dalszy korzystny wpływ IKS wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 57.**
**Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
<b>Zmiana wyniku dotyczącego absenteizmu względem wartości początkowych*</b>				
<i>COAST-V (Marzo-Ortego 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	-4,9 (14,5)	58
<b>Zmiana wyniku dotyczącego prezenteizmu względem wartości początkowych*</b>				
<i>COAST-V (Marzo-Ortego 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	-30,5 (27,7)	57
<b>Zmiana wyniku dotyczącego ogólnego upośledzenia pracy względem wartości początkowych*</b>				

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
COAST-V (Marzo-Ortego 2020)	52 tyg.	Ogółem	-31,6 (28,4)	57
Zmiana wyniku dotyczącego upośledzenia aktywności względem wartości początkowych				
COAST-V (Marzo-Ortego 2020)	52 tyg.	Ogółem	-29,1 (27,6)	78

\*dane przedstawiono dla chorych pracujących na pełen lub część etatu

## 7.5. Ocena skuteczności IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-W

Na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-W oceniono skuteczność IKS (stosowanego co 4 tygodnie) względem PLC<sup>34</sup> u chorych z aktywną spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi i wcześniejszą nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją 1 lub 2 inhibitorów TNF. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. sulfasalazyna ( $\leq 3$  g/dobę), metotreksat ( $\leq 25$  mg/tydzień), prednizon lub jego ekwiwalent ( $\leq 10$  mg/dobę) oraz NLPZ. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Deodhar 2019* (ocena do 16 tyg.), *Dougados 2020* oraz *Dougados 2020a* (ocena do 52 tyg.) i dokumencie *EMA 2020*. Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące produktywności w pracy przedstawione w publikacji *Marzo-Ortega 2020*, dane dotyczące funkcjonowania i stanu zdrowia przedstawione w publikacji *Kiltz 2020* i dane dotyczące zmęczenia i snu na podstawie publikacji *Mease 2019*.

Skuteczność została oceniona na podstawie badania COAST-W względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ ASAS;
- ⊗ ASAS-HI;
- ⊗ ASDAS;
- ⊗ BASDAI;
- ⊗ BASFI;

<sup>34</sup> W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC

- ⊗ BASMI;
- ⊗ hs-CRP;
- ⊗ SF-36 PCS;
- ⊗ EQ-5D-5L;
- ⊗ SPARCC MRI dla kręgosłupa;
- ⊗ zmęczenie;
- ⊗ zaburzenia snu;
- ⊗ WPAI-SpA.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 7.5.1. ASAS

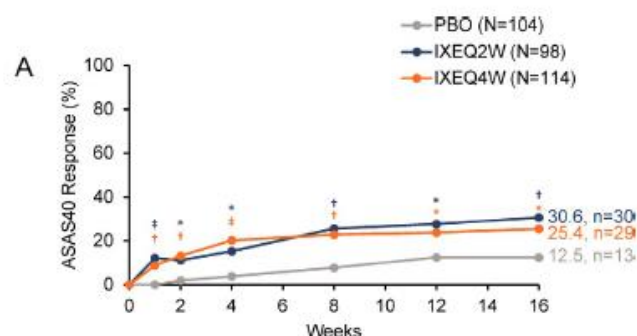
### 7.5.1.1. Odpowiedź ASAS

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu COAST-W był odsetek chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS (ASAS40) w 16 tygodniu. W grupie IKS 25,4% chorych uzyskało pierwszorzędowny punkt końcowy, natomiast w grupie PLC o połowę mniej (12,5%). Zaobserwowana różnica między grupami jest istotna statystycznie. Dodatkowo w grupie IKS więcej chorych przyjmujących początkową dawkę 160 mg otrzymało odpowiedź ASAS40 (27,8%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi początkową dawkę IKS 80 mg (21,7%).

Należy zauważyć iż istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) w odniesieniu do odpowiedzi ASAS40 obserwowano już od 1. tygodnia badania ( $p < 0,01$ ) co świadczy o bardzo szybkim początku działania IKS (szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej).

#### Rysunek 3.

#### Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu COAST-W [Deodhar 2019]

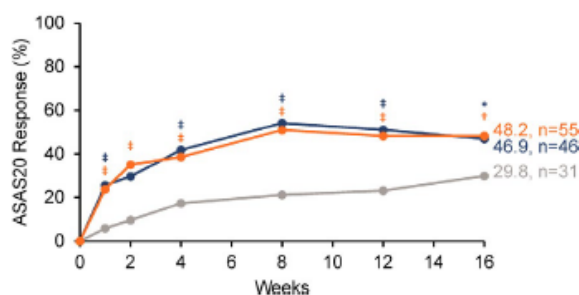


W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w 16. tygodniu częstość występowania odpowiedzi ASAS20. Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ASAS20 w tygodniu 16., był również istotnie wyższy wśród chorych leczonych IKS (48,2%) w porównaniu z PLC (29,8%) – różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Dodatkowo, jak w pierwszorzędowym punkcie końcowym oceniono odpowiedź w ASAS20 w zależności od początkowej dawki, i tak dla IKS 80mg odpowiedź ASAS20 otrzymało 45,0% chorych, natomiast IKS 160mg 51,9% chorych.

Podobnie jak w przypadku odpowiedzi ASAS40, odpowiedź ASAS20 występowała w badaniu istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej już od 1. tygodnia badania ( $p < 0,001$ ) (szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej).

#### Rysunek 4.

#### Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 w badaniu COAST-W [Deodhar 2019]



Częściowa remisja została zaobserwowana u 7% chorych stosujących IKS.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 58.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ASAS40</b>										
<i>COAST-W (Deodhar 2019)</i>	16 tyg.	Ogólna	29 (25,4)*	114	13 (12,5)	104	2,39 (1,16; 4,90)	0,13 (0,03; 0,23)	8 (5; 34)	TAK
<i>COAST-W (EMA 2020)</i>		Chorzy po 1 wcześniejszej terapii inhibitorem TNF	14 (20,0)	70	7 (11,3)	62	1,96 (0,74; 5,24)	0,09 (-0,04; 0,21)	n/d	NIE
		Chorzy po 2 wcześniejszych terapiach inhibitorem TNF	15 (34,1)	44	6 (14,3)	42	3,10 (1,07; 9,01)	0,20 (0,02; 0,37)	5 (3; 50)	TAK
<b>Odpowiedź ASAS20</b>										
<i>COAST-W (Deodhar 2019)</i>	16 tyg.	Ogólna	55 (48,2)**	114	31 (29,8)	104	2,20 (1,26; 3,84)	0,18 (0,06; 0,31)	6 (4; 17)	TAK
<i>COAST-W (EMA 2020)</i>		Chorzy po 1 wcześniejszej terapii inhibitorem TNF	33 (47,1)	70	19 (30,6)	62	2,02 (0,99; 4,13)	0,16 (0,001; 0,33)	7 (4; 1000)	TAK
		Chorzy po 2 wcześniejszych terapiach inhibitorem TNF	22 (50,0)	44	12 (28,6)	42	2,50 (1,02; 6,11)	0,21 (0,01; 0,42)	5 (3; 100)	TAK

\*wyniki odczytane z wykresu: chorzy z początkową dawką 80 mg 3 (21,7); chorzy z początkową dawką 160 mg 15 (27,8)

\*\*chorzy z początkową dawką 80mg 27 (45,0), chorzy z początkową dawką 160mg 28 (51,9)

W 52 tygodniu badania pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 34,2% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS, natomiast drugorzędowe punkty końcowe: ASAS20 52,6% chorych i częściową remisję ASAS 14,8% chorych.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

**Tabela 59.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASAS dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Odpowiedź ASAS40</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogólna	39 (34,2)	114
		ITT	39 (44,3)	88
		ITT – mNRI*	43 (37,7)	114
<b>Odpowiedź ASAS20</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogólna	60 (52,6)	114
		ITT	60 (68,2)	88
		ITT – mNRI*	65 (57,0)	114
<b>Częściowa remisja ASAS</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogólna	13 (11,4)	114
COAST-W (Dougados 2020a)	52 tyg.	ITT	13 (14,8)	88

\*brakujące dane dotyczące chorych, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, traktowano jako brak odpowiedzi. Brakujące dane z jakiegokolwiek innego powodu zostały najpierw przypisane przy użyciu imputacji wielokrotnej dla zmiennych składowych ciągłych. Zmienne kategoryjne zostały następnie wyprowadzone na podstawie imputowanego zbioru danych

### 7.5.1.2. Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych

Ogólna zmiana oceny ASAS w 16 tygodniu badania wg chorego względem wartości początkowych dla grupy IKS wynosiła -2,4 pkt a dla grupy PLC -0,7 pkt. Dodatkowo zmiana poziomu bólu kręgosłupa względem wartości początkowych również była bardziej zauważalna w grupie IKS niż w PLC i wynosiła odpowiednio (-2,4 i -1,0). Obie podane różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Według danych przedstawionych w publikacji Mease 2019 średnia zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy wynosiła -2,6 pkt w grupie badanej i -1,0 w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

**Tabela 60.**  
Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS**
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Ogólna zmiana oceny ASAS według chorego względem wartości początkowych							
COAST-W (EMA 2020)	16 tyg.	-2,4 (0,22)	114	-0,7 (0,23)	104	-1,7* (b/d)	TAK; p<0,01
Zmiana poziomu bólu kręgosłupa względem wartości początkowych							
COAST-W (EMA 2020)	16 tyg.	-2,4 (0,23)	114	-1,0 (0,24)	104	-1,4* (b/d)	TAK; p<0,01
Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy							
COAST-W (Mease 2019)	16 tyg.	-2,6 (0,24)	114	-1,0 (0,25)	104	-1,60 (-1,67; -1,53)	TAK; p<0,001

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*według informacji wskazanych w publikacji

## 7.5.2. ASAS HI

### 7.5.2.1. Zmiana wartości ASAS HI

W 16 tygodniu badania zmiana oceny ASAS-HI w ocenie chorego względem wartości początkowych była większa dla grupy IKS (-1,9 pkt) niż PLC (-0,9 pkt). Różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Korzystny wpływ IKS obserwowano już od 4. tygodnia.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 61.**  
Zmiana wartości ASAS HI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	IKS		PLC		MD (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Ogólna zmiana oceny ASAS HI według chorego względem wartości początkowych							
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	-1,9 (0,3)	114	-0,9 (0,3)	104	-1,0 (-1,9; -0,1)	TAK p<0,05

\*według informacji wskazanych w publikacji



Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji w grupie kontynuującej stosowanie IKS wynosiła -2,3 pkt. Wskazuje to na utrzymywanie się korzystnych zmian.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 62.**

**Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych				
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-2,3 (3,7)	114
		ITT	-3,0 (3,8)	114
		ITT – MI	-2,8 (0,4)	114

### 7.5.2.2. Poprawa wyniku ASAS HI

W badaniu COAST-W w czasie 16 tygodni obserwacji poprawa wyniku ASAS HI  $\geq 3$  wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (36,0%) niż kontrolnej (22,1%). Wynik ASAS HI  $\leq 5$  pkt czyli dobry stan zdrowia również odnotowano częściej w grupie stosującej IKS niż w grupie kontrolnej. W tym przypadku różnica między grupami nie była jednak znamieną statystycznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 63.**

**Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa wyniku ASAS HI $\geq 3$									
COAST-W (Kiltz 2020)	16 tyg.	41 (36,0)	114	23 (22,1)	104	1,98 (1,08; 3,61)	0,14 (0,02; 0,26)	8 (4; 50)	TAK
Wynik ASAS HI $\leq 5$ (dobry stan zdrowia)									
COAST-W (Kiltz 2020)	16 tyg.	28 (24,6)*	114	16 (15,4)*	104	1,79 (0,91; 3,54)	0,09 (-0,01; 0,20)	n/d	NIE

\*w badaniu wskazano 24,2%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

\*\*w badaniu wskazano 15,5%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

Wyniki dostępne dla przedłużonego okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnego wpływu działania IKS. Poprawa wyniku ASAS HI  $\geq 3$  po 52 tygodniach wystąpiła

u 36,8% chorych a dobry stan zdrowia według wyniku ASAS HI odnotowano u około 27% chorych przyjmujących IKS.

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki szczegółowe.

**Tabela 64.**  
**Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Poprawa wyniku ASAS HI ≥ 3</b>				
<i>COAST-W</i> (Kiltz 2020)	52 tyg.	Ogółem	42 (36,8)	114
<b>Wynik ASAS HI ≤ 5 (dobry stan zdrowia)</b>				
<i>COAST-W</i> (Kiltz 2020)	52 tyg.	Ogółem	31 (27,2)*	114

\*w publikacji wskazano 27,3%

### 7.5.3. ASDAS

#### 7.5.3.1. Odpowiedź ASDAS

Odpowiedź w skali ASDAS <2,1 pkt tzn. niską aktywność choroby w 16 tygodniu obserwacji uzyskało 17,5% chorych z grupy IKS i ponad 3 razy mniej w grupie PLC (4,8%). Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Klinicznie istotną poprawę w skali ASDAS, czyli zmianę wyniku  $\geq 1,1$  pkt od wartości początkowych uzyskało 44,7% chorych z grupy IKS, natomiast znaczną poprawę ASDAS, czyli zmianę wyniku w skali ASDAS  $\geq 2,0$  pkt od wartości początkowych lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS 0,6361 pkt, osiągnęło 15,8% chorych. Odpowiedź ASDAS <1,3 pkt czyli nieaktywną chorobę uzyskało 3,5% chorych stosujących IKS.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 65.**  
**Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;2,1 (niska aktywność choroby)</b>									
<i>COAST-W (Deodhar 2019)</i>	16 tyg.	20 (17,5)	114	5 (4,8)	104	4,21 (1,52; 11,68)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;1,3 (nieaktywna choroba)</b>									
<i>COAST-W (Dougados 2020, ChPL Taltz®)</i>	16 tyg.	4 (3,5)	114	1 (1,0)	104	3,75 (0,41; 34,06)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE

Do 52. tygodnia obserwacji klinicznie istotną poprawę mierzoną w skali ASDAS, czyli zmianę  $\geq 1,1$  pkt od wartości początkowych zaobserwowano u 46,5% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS w 52 tygodniu obserwacji. Znaczna poprawa ASDAS, czyli zmiana ASDAS  $\geq 2,0$  pkt od wartości początkowych lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS 0,6361 pkt wystąpiła u 23,7% chorych. Niska aktywność choroby (ASDAS <2,1) została zaobserwowana u 23,7% chorych, a nieaktywna choroba (ASDAS <1,3) u 8,8%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 66.**

**Uzyskanie odpowiedzi ASDAS dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Klinicznie istotna poprawa ASDAS (zmiana <math>\geq 1,1</math> pkt od wartości początkowych)</b>				
<i>COAST-W (Dougados 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	53 (46,5)	114
		ITT	53 (62,4)	85
		ITT – mNRI*	60 (52,6)	114
<b>Znaczna poprawa ASDAS (zmiana <math>\geq 2,0</math> pkt od wartości początkowych lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS 0,6361 pkt)</b>				
<i>COAST-W (Dougados 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	27 (23,7)	114
		ITT	27 (31,8)	85
		ITT – mNRI*	32 (28,1)	114
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;2,1 (niska aktywność choroby)</b>				
<i>COAST-W (Dougados 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	27 (23,7)	114
		ITT	27 (31,8)	85
		ITT – mNRI*	30 (26,3)	114
<b>Odpowiedź ASDAS &lt;1,3 (nieaktywna choroba)</b>				
<i>COAST-W (Dougados 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	10 (8,8)	114
		ITT	10 (11,8)	85

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
		ITT – mNRI*	10 (8,8)	114

\*brakujące dane dotyczące chorych, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, traktowano jako brak odpowiedzi. Brakujące dane z jakiegokolwiek innego powodu zostały najpierw przypisane przy użyciu imputacji wielokrotnej dla zmiennych składowych ciągłych. Zmienne kategoryjne zostały następnie wyprowadzone na podstawie imputowanego zbioru danych

### 7.5.3.2. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych

Zmiana wyniku w skali ASDAS względem początkowych wartości w 16 tygodniu obserwacji wyniosła -1,1 pkt<sup>35</sup> dla grupy IKS i -0,1 pkt dla grupy PLC. Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

**Tabela 67.**  
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych							
<i>COAST-W (Deodhar 2019)</i>	16 tyg.	-1,1 (0,1)	114	-0,1 (0,1)	104	-1,1 (-1,3; -0,8)	TAK; p<0,05

\*według informacji wskazanych w publikacji

W 52 tygodniu średnia zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych wyniosła -1,2 pkt dla grupy kontynuującej stosowanie IKS.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 68.**  
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych				

<sup>35</sup> 1,2 wg ChPL

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-1,2 (1,1)	114
		ITT	-1,4 (1,1)	114
		ITT – MI	-1,4 (0,1)	114

## 7.5.4. BASDAI

### 7.5.4.1. Odpowiedź BASDAI50

W 16 tygodniu badania odpowiedź BASDAI50 osiągnęło 21,9% chorych w grupie IKS i ponad połowę mniej w grupie PLC (9,6%). Podana różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 69.**

**Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź BASDAI50</b>									
COAST-W (EMA 2020)	16 tyg.	25 (21,9)	114	10 (9,6)	104	2,64 (1,20; 5,81)	0,12 (0,03; 0,22)	9 (5; 34)	TAK

W 52. tygodniu obserwacji 27,2% chorych kontynuujących stosowanie IKS osiągnęło odpowiedź BASDAI50.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

**Tabela 70.**

**Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Odpowiedź BASDAI50</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	31 (27,2)	114
		ITT	31 (35,2)	88
		ITT – mNRI*	35 (30,7)	114

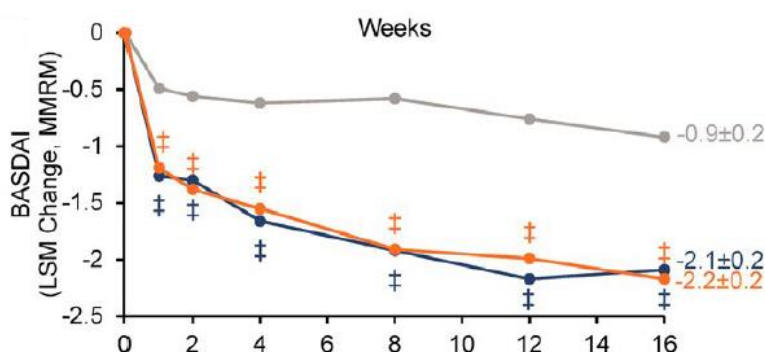
\*brakujące dane dotyczące chorych, którzy przegrali leczenie z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych, traktowano jako brak odpowiedzi. Brakujące dane z jakiegokolwiek innego powodu zostały najpierw przypisane przy użyciu imputacji wielokrotnej dla zmiennych składowych ciągłych. Zmienne kategoryjne zostały następnie wyprowadzone na podstawie imputowanego zbioru danych

### 7.5.4.2. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych

Zmiana wyniku w skali BASDAI dla 16 tygodnia obserwacji była większa w grupie IKS niż w PLC i wynosiła odpowiednio -2,2 i -0,9 pkt. Tak samo sytuacja wyglądała dla zmiany statusu zapalnego przy czym wyniki odpowiednio dla IKS i PLC wynosiły -2,42 i -0,70. Obie różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Należy zauważyć iż istotną statycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) w odniesieniu do zmiany wyniku BASDAI obserwowano już od 1. tygodnia badania ( $p < 0,001$ ) co świadczy o bardzo szybkim początku działania IKS (szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej).

**Rysunek 5.**  
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych w badaniu COAST-W [Deodhar 2019]



W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

**Tabela 71.**  
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS <sup>^</sup>
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych							
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	-2,2 (0,2)	114	-0,9 (0,2)	104	-1,2 (-1,8; -0,7)	TAK; $p < 0,001$
Zmiana stanu zapalnego**							
COAST-W (EMA 2020)	16 tyg.	-2,42 (0,226)	114	-0,70 (0,236)	104	-1,72* (b/d)	TAK; $p < 0,01$

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*pytanie 5. i 6. w skali BASDAI

^według informacji wskazanych w publikacji

W 52. tygodniu obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie IKS zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych wyniosła -2,4 pkt.

W tabeli poniżej podano wyniki szczegółowe.

**Tabela 72.**

**Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych				
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-2,4 (2,4)	114
		ITT	-2,9 (2,3)	114
		ITT – MI	-2,9 (0,2)	114

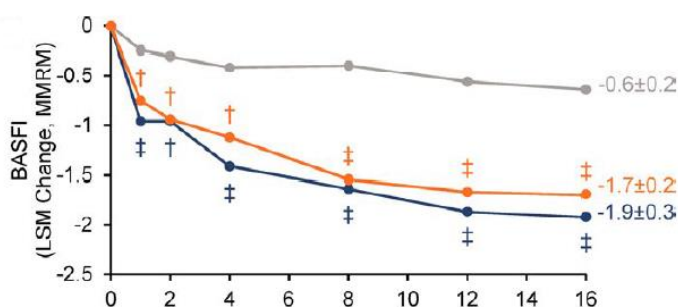
### 7.5.5. BASFI

Funkcjonowanie chorego uległo istotnemu polepszeniu w 16 tygodniu obserwacji w grupie IKS w porównaniu do grupy PLC. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych wynosiła odpowiednio -1,7 i -0,6 pkt.

Należy zauważyć iż istotną statycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) w odniesieniu do zmiany wyniku BASFI obserwowano już od 1. tygodnia badania ( $p < 0,01$ ) co świadczy o bardzo szybkim początku działania IKS (szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej).

**Rysunek 6.**

**Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych w badaniu COAST-W [Deodhar 2019]**



W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 73.**

**Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)*	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych							
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	-1,7 (0,2)	114	-0,6 (0,2)	104	-1,1 (-1,6; -0,5)	TAK; p<0,001

\*według informacji wskazanych w publikacji

W przedłużonym okresie obserwacji zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych wyniosła w ogólnej populacji chorych kontynuujących stosowanie IKS -2,1 pkt.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

**Tabela 74.**

**Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych				
COAST-W (Dougados 2020)	52 tyg.	Ogółem	-2,1 (2,5)	114
		ITT	-2,6 (2,5)	114
		ITT – MI	-2,4 (0,2)	114

### 7.5.6. BASMI

W 16 tygodniu obserwacji zmiana wyniku w skali BASMI względem wartości początkowych była wyższa w grupie IKS niż w PLC i wynosiła odpowiednio -0,35 i -0,05 pkt. Podana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W tabeli poniżej podano szczegółowe dane.

**Tabela 75.**

**Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS**
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych							



Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS**
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
COAST-W (EMA 2020)	16 tyg.	-0,35 (0,090)	114	-0,05 (0,094)	104	-0,3* (b/d)	TAK; p<0,05

\*na podstawie obliczeń własnych

\*\*według informacji wskazanych w publikacji

### 7.5.7. hs-CRP

Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w 16 tygodniu różniła się znacząco w obu ramionach i w grupie IKS wyniosła -11,1 mg/l a w grupie PLC 9,7 mg/l. Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej IKS.

**Tabela 76.**

**Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana stężenia hs-CRP [mg/l]							
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	-11,1 (2,6)	114	9,7 (2,7)	104	-20,8 (-28,2; -13,4)	TAK; p<0,001

\*według informacji wskazanych w publikacji

Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji wyniosła w grupie kontynuującej stosowanie IKS -10,3 mg/l.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 77.**

**Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
Zmiana stężenia hs-CRP [mg/l]				
COAST-W (Dougados 2020a)	52 tyg.	Ogółem	-10,3 (31,1)	114
		ITT	-10,9 (33,1)	114
COAST-W (Dougados 2020)		ITT – MI	-13,4 (3,2)	114

### 7.5.8. SF-36

W 16. tygodniu obserwacji zmiana (poprawa) wyniku kwestionariusza w zakresie komponenty fizycznej SF-36 PCS względem wartości początkowych była wyższa w grupie IKS w porównaniu z PLC, wyniosła odpowiednio 6,6 i 1,4 pkt. Różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Jak wskazują autorzy badania istotną poprawę obserwowano w grupie IKS już od 4. tygodnia badania. Zmiana wyniku o 2,5 - 5,0 punktów uważana jest za istotną klinicznie. W związku z tym zmiana (poprawa) wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS w grupie badanej była istotna klinicznie.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 78.**

**Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS***
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych</b>							
<i>COAST-W (Deodhar 2019)</i>	16 tyg.	6,6 (0,8)*	114	1,4 (0,8)**	104	5,2 (3; 7,4)	TAK; p<0,001
<b>Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 MCS względem wartości początkowych</b>							
<i>COAST-W (Kiltz 2020)</i>	16 tyg.	3,5 (b/d)	112	2,7 (b/d)	101	0,8 <sup>^</sup> (b/d)	NIE

\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 6,7 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 1,4 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

\*\*\*według danych przedstawionych w publikacji

<sup>^</sup>na podstawie obliczeń własnych

Średnia zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji wyniosła 6,5 pkt. Wskazuje to na utrzymywanie się korzystnych zmian wyniku kwestionariusza SF-36 PCS.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 79.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
				Średnia (SD)	N
<b>Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych</b>					
	52 tyg.	PCS	Ogółem	6,5 (8,5)*, **	114

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
				Średnia (SD)	N
COAST-W (Dougados 2020)			ITT	8,0 (8,7)	114
			ITT – MI	8,0 (0,9)	114
MCS		ITT	4,1 (9,7)	114	
Funkcjonowanie fizyczne			6,1 (8,9)		
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego			4,7 (7,9)		
Ból ciała			8,7 (9,3)		
Zdrowie ogólne			4,9 (7,4)		
Witalność			6,3 (8,4)		
Funkcjonowanie społeczne			5,0 (9,6)		
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia emocjonalnego			3,6 (11,5)		
Zdrowie psychiczne	5,3 (9,4)				

\*dane SF-36 PCS są przedstawione jako T-score, w oparciu o ogólne normy populacji USA z 2009 roku

\*\*w publikacji *Kiltz 2020* podano wartość 6,5 (dane dla norm populacji USA z 1998 roku)

### 7.5.9. Wskaźnik EQ-5D-5L UK

Według danych przedstawionych w publikacji *Kiltz 2020* średnia zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych po 16 tygodniach terapii była istotnie statystycznie większa w grupie badanej (0,16 pkt) niż kontrolnej (0,08). Według danych przedstawionych przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 80.**

**Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS <sup>^</sup>
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych							
COAST-W ( <i>Kiltz 2020</i> )	16 tyg.	0,16 (b/d)	114	0,08 (b/d)	104	0,08* (b/d)	TAK p<0,01

\*na podstawie obliczeń własnych

^według informacji wskazanych w publikacji

Po 52 tygodniach leczenia średnia zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych u chorych kontynuujących stosowanie IKS wynosiła 0,21 pkt.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

**Tabela 81.**

**Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			LSM (SE)	N
Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych				
COAST-W (Kiltz 2020)	52 tyg.	Ogółem	0,21 (b/d)	98

### 7.5.10. SPARCC MRI dla kręgosłupa

W 16. tygodniu obserwacji zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych dla kręgosłupa wynosiła -3,0 dla IKS i 3,3 dla PLC. Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Stosowanie IKS jest więc związane z istotną redukcją stanu zapalnego kręgosłupa ocenianego na podstawie wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 82.**

**Zmiana wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa względem wartości początkowych							
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	-3,0 (1,4)	49	3,3 (1,4)	46	-6,3 (-10,0; -2,5)	TAK; p<0,01

\*według informacji wskazanych w publikacji

### 7.5.11. Zmęczenie

W badaniu COAST-W po 16 tygodniach leczenia średnia zmiana nasilenia zmęczenia oceniana w skali NRS jak i oceniana na podstawie pytania 1 według BASDAI była istotnie statystycznie większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 83.**

**Zmiana nasilenia zmęczenia względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS <sup>^</sup>
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Zmiana nasilenia zmęczenia (BASDAI pytanie 1)</b>							
COAST-W (Mease 2019)	16 tyg.	-1,9 (0,22)	114	-0,9 (0,23)	104	-1,0* (b/d)	TAK; p<0,01
<b>Zmiana nasilenia zmęczenia w skali NRS</b>							
COAST-W (Mease 2019)	16 tyg.	-2,0 (0,23)	114	-0,7 (0,24)	104	-1,3* (b/d)	TAK; p<0,001

\*na podstawie obliczeń własnych

<sup>^</sup>według informacji wskazanych w publikacji

### 7.5.12. Zaburzenia snu

Po 16 tygodniach leczenia zmiana nasilenia zaburzeń snu według kwestionariusza JSEQ wynosiła -3,0 pkt w grupie badanej oraz -1,8 pkt w grupie kontrolnej. Według informacji przedstawionych przez autorów badania różnica między grupami nie była jednak statystycznie istotna.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 84.**

**Zmiana nasilenia zaburzeń snu względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<b>Zmiana nasilenia zaburzeń snu według kwestionariusza JSEQ</b>							
COAST-W (Mease 2019)	16 tyg.	-3,0 (0,48)	114	-1,8 (0,50)	104	-1,2* (b/d)	NIE <sup>^</sup>

\*na podstawie obliczeń własnych

<sup>^</sup>według informacji wskazanych w publikacji

### 7.5.13. WPAI-SpA

W badaniu COAST-W absencję, prezentyzm i ogólne upośledzenie pracy oceniano u chorych pracujących na pełen lub część etatu, natomiast upośledzenie aktywności analizowano bez względu na status zatrudnienia. Wyniki przedstawione poniżej wskazują na korzystny wpływ IKS na poprawę produktywności w pracy i zmniejszenie upośledzenia aktywności u chorych uczestniczących w badaniu COAST-W. Zmiana wyniku dotyczącego prezentyzmu, ogólnego upośledzenia pracy i upośledzenia aktywności po 16 tygodniach terapii była w grupie badanej istotnie statystycznie większa niż w kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 85.**

**Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku dotyczącego absenteizmu względem wartości początkowych*							
COAST-W (Marzo-Ortego 2020)	16 tyg.	-7,5 (20,2)	47	-2,6 (28,6)	57	-4,90 (-14,31; 4,51)	NIE
Zmiana wyniku dotyczącego prezentyzmu względem wartości początkowych*							
COAST-W (Marzo-Ortego 2020)	16 tyg.	-21,3 (23,6)	44	-8,8 (32,7)	54	-12,50 (-23,67; -1,33)	TAK
Zmiana wyniku dotyczącego ogólnego upośledzenia pracy względem wartości początkowych*							
COAST-W (Marzo-Ortego 2020)	16 tyg.	-23,0 (24,2)	44	-9,8 (32,8)	54	-13,20 (-24,50; -1,90)	TAK
Zmiana wyniku dotyczącego upośledzenia aktywności względem wartości początkowych							
COAST-W (Marzo-Ortego 2020)	16 tyg.	-20,2 (23,9)	112	-8,3 (29,4)	99	-11,90 (-19,19; -4,61)	TAK

\*dane przedstawiono dla chorych pracujących na pełen lub część etatu

Zmiany wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji u chorych kontynuujących stosowanie IKS były większe niż w przypadku oceny po 16 tygodniach, co wskazuje na dalszy korzystny wpływ IKS wraz z wydłużeniem czasu trwania leczenia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 86.**
**Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			Średnia (SD)	N
<b>Zmiana wyniku dotyczącego absenteizmu względem wartości początkowych*</b>				
<i>COAST-W (Marzo-Ortego 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	-11,8 (25,9)	45
<b>Zmiana wyniku dotyczącego prezenteizmu względem wartości początkowych*</b>				
<i>COAST-W (Marzo-Ortego 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	-22,4 (25,6)	42
<b>Zmiana wyniku dotyczącego ogólnego upośledzenia pracy względem wartości początkowych*</b>				
<i>COAST-W (Marzo-Ortego 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	-24,1 (26,3)	42
<b>Zmiana wyniku dotyczącego upośledzenia aktywności względem wartości początkowych</b>				
<i>COAST-W (Marzo-Ortego 2020)</i>	52 tyg.	Ogółem	-24,6 (24,8)	98

\*dane przedstawiono dla chorych pracujących na pełen lub część etatu

## 7.6. Ocena bezpieczeństwa IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-V

Bezpieczeństwo IKS (stosowanego co 4 tygodnie) względem PLC<sup>36</sup> zostało ocenione u chorych na ZZSK lub spondyloartropatię osiową ze zmianami radiograficznymi, nieleczonych uprzednio bLMPCh na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-V. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek NLPZ, klasycznych syntetycznych LMPCh zdefiniowanych w protokole, doustnych glikokortykoidów i opioidów.

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *van der Heijde 2018* (dane dla 16 tyg.), *Dougados 2020* (dane dla 52 tyg.) i dokumencie *EMA 2020*.

<sup>36</sup> W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.6.1. Zgony

W czasie 16 tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek zgonu w obu grupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 87.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tydz.	Zgon	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

W okresie pomiędzy 16 a 52 tygodniem obserwacji również nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 88.**  
**Częstość występowania zgonów dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<i>COAST-V (Dougados 2020)</i>	16-52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	78

### 7.6.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 16 tygodni obserwacji w grupie badanej wystąpiło 1 (1,2%) ciężkie zdarzenie niepożądane – 1 zakażenie (AESI). W grupie kontrolnej w tym okresie nie wystąpiło żadne ciężkie zdarzenie niepożądane. Podane różnice między grupami nie są istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 89.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>	16 tydz.	Ciężkie AE ogółem	1 (1,2)	81	0 (0,0)	86	7,86 (0,16; 396,79)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<i>COAST-V (van der Heijde 2018)</i>		Ciężkie zakażenie – AESI	1* (1,2)	81	0 (0,0)	86	7,86 (0,16; 396,79)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE

\*zakażenie dróg moczowych; nie spowodowało przerwania badania

Dla przedłużonego czasu obserwacji w grupie IKS Q4W ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 (5,1%) chorych. U żadnego chorego nie wykazano występowania ciężkiego zakażenia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 90.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego okresu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>COAST-V (Dougados 2020)</i>	16-52 tyg.	Ogółem	4 (5,1)	78
		Ciężkie zakażenie – AESI	0 (0,0)	78

### 7.6.3. Zdarzenia niepożądane

W czasie 16 tygodni obserwacji ogólnie TEAE odnotowano u 45,7% chorych w grupie IKS Q4W i 39,5% w grupie PLC. Spośród wszystkich zdarzeń większość była łagodnego (29,6% chorych w grupie IKS Q4W i 25,6% w PLC) oraz umiarkowanego (16% chorych w grupie IKS Q4W i 12,8% w grupie PLC) stopnia nasilenia. Jedno TEAE miało ciężki stopień nasilenia w grupie PLC. Żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Wszystkie podane różnice między grupami nie są istotne statystycznie.

Najczęściej występującymi zdarzeniami w grupie badanej były: zakażenia ogółem AESI (21% wg *EMA 2020* i 19,8% wg *van der Heijde 2018*), infekcja górnych dróg oddechowych (8,6%), neutropenia AESI 1. stopnia (7,5%) oraz zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%).

Różnice pomiędzy grupami we wszystkich odnotowanych zdarzeniach niepożądanych nie były istotne statystycznie.

---

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 91.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Ogółem – TEAE	37 (45,7)	81	34 (39,5)	86	1,29 (0,70; 2,38)	0,06 (-0,09; 0,21)	NIE	
		Ogółem – TEAE	Łagodny stopień	24 (29,6)	81	22 (25,6)	86	1,22 (0,62; 2,42)	0,04 (-0,10; 0,18)	NIE
			Umiarkowany stopień	13 (16,0)	81	11 (12,8)	86	1,30 (0,55; 3,10)	0,03 (-0,07; 0,14)	NIE
			Ciężki stopień	0 (0,0)	81	1 (1,2)	86	0,14 (0,003; 7,24)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
COAST-V (van der Heijde 2018)		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
COAST-V (van der Heijde 2018)		Ogółem – TEAE	34 (42,0)	81	34 (39,5)	86	1,11 (0,60; 2,05)	0,02 (-0,12; 0,17)	NIE	
		Ogółem – TEAE	Łagodny stopień	22 (27,2)	81	22 (25,6)	86	1,08 (0,54; 2,16)	0,02 (-0,12; 0,15)	NIE
			Umiarkowany stopień	12 (14,8)	81	11 (12,8)	86	1,19 (0,49; 2,86)	0,02 (-0,08; 0,12)	NIE
			Ciężki stopień	0 (0,0)	81	1 (1,2)	86	0,14 (0,003; 7,24)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Zakażenie ogółem – AESI	17 (21,0)	81	13 (15,1)	86	1,49 (0,67; 3,31)	0,06 (-0,06; 0,18)	NIE	
COAST-V (van der Heijde 2018)			16 (19,8)	81	13 (15,1)	86	1,38 (0,62; 3,09)	0,05 (-0,07; 0,16)	NIE	
COAST-V (EMA 2020)		Opryszczka jamy ustnej	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
COAST-V (van der Heijde 2018)		Zakażenie grzybicze – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
		Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Nowotwory – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Cytopenia# – AESI	1 (1,2)	81	1 (1,2)	86	1,06 (0,07; 17,27)	0,0007 (-0,03; 0,03)	NIE	
COAST-V (van der Heijde 2018)		Neutropenia – AESI^	1.stopnia	6 (7,5)	80	2 (2,3)	86	3,41 (0,67; 17,39)	0,05 (-0,01; 0,12)	NIE
			2.stopnia	2 (2,5)	80	1 (1,2)	86	2,18 (0,19; 24,51)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
			3.stopnia	0 (0,0)	80	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
			4.stopnia	0 (0,0)	80	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Reakcja alergiczna, nadwrażliwość – AESI	3 (3,7)	81	1 (1,2)	86	3,27 (0,33; 32,09)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE	
		Potencjalny wstrząs anafilaktyczny – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
COAST-V (EMA 2020)		Reakcja alergiczna bez reakcji anafilaktycznej – AESI	3 (3,7)	81	1 (1,2)	86	3,27 (0,33; 32,09)	0,03 (-0,02; 0,07)	NIE	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Depresja – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
COAST-V (EMA 2020)		Samobójstwo – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe – AESI	1 (1,2)	81	0 (0,0)	86	7,86 (0,16; 396,79)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE	
		Ból głowy	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
COAST-V (EMA 2020)		Poważne zdarzenie mózgowo-sercowo-naczyniowe – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>									
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	1 <sup>^</sup> (1,2)	81	0 (0,0)	86	7,86 (0,16; 396,79)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego	1 (1,2)	81	0 (0,0)	86	7,86 (0,16; 396,79)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>									
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Nadciśnienie	1 (1,2)	81	1 (1,2)	86	1,06 (0,07; 17,27)	0,0007 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>									
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	6 (7,4)	81	6 (7,0)	86	1,07 (0,33; 3,45)	0,004 (-0,07; 0,08)	NIE
COAST-V (van der Heijde 2018)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	7 (8,6)	81	4 (4,7)	86	1,94 (0,55; 6,89)	0,04 (-0,04; 0,12)	NIE
COAST-V (EMA 2020)		Katar	1 (1,2)	81	1 (1,2)	86	1,06 (0,07; 17,27)	0,0007 (-0,03; 0,03)	NIE
		Zapalenie gardła	2 (2,5)	81	2 (2,3)	86	1,06 (0,15; 7,73)	0,001 (-0,05; 0,05)	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
COAST-V (van der Heijde 2018)		Śródmiąższowa choroba płuc – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Reaktywowana gruźlica – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>									
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Biegunka	0 (0,0)	81	2 (2,3)	86	0,14 (0,01; 2,29)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
COAST-V (van der Heijde 2018)		Zapalna choroba jelit – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
COAST-V (EMA 2020)		Specyficzna zapalna choroba jelit* – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
		Niespecyficzna zapalna choroba jelit** – AESI	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>									
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Zdarzenia wątrobowe – AESI	2 (2,5)	81	1 (1,2)	86	2,15 (0,19; 24,20)	0,01 (-0,03; 0,05)	NIE
COAST-V (van der Heijde 2018)		Zdarzenia wątrobowe – AESI	1 (1,2)	81	1 (1,2)	86	1,06 (0,07; 17,27)	0,0007 (-0,03; 0,03)	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>									
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Łuszczyca	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>									
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Ból stawów	2 (2,5)	81	0 (0,0)	86	7,96 (0,49; 128,47)	0,02 (-0,02; 0,07)	NIE
COAST-V (EMA 2020)		Ból mięśniowo-szkieletowy	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>									
COAST-V (EMA 2020)	16 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI	3 (3,7)	81	4 (4,7)	86	0,79 (0,17; 3,64)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	81	2 (2,3)	86	0,14 (0,01; 2,29)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	2 (2,5)	81	0 (0,0)	86	7,96 (0,49; 128,47)	0,02 (-0,02; 0,07)	NIE
		Ból w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	81	2 (2,3)	86	0,14 (0,01; 2,29)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
COAST-V (van der Heijde 2018)		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI <sup>^^</sup>	3 (3,7)	81	4 (4,7)	86	0,79 (0,17; 3,64)	-0,01 (-0,07; 0,05)	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>									

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
COAST-V (van der Heijde 2018)	16 tyg.	Przeciwciała przeciwlekowe – TEAE***	2 (2,5)	81	b/d	b/d	n/d	n/d	n/o
COAST-V (EMA 2020)		Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	0 (0,0)	81	0 (0,0)	86	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

\*obejmuje: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego Crohna, nieswoiste zapalenie jelit i wrzodziejące zapalenie odbytnicy

\*\*obejmuje: zapalenie okrężnicy

\*\*\*u wszystkich chorych z pojawiającymi się w trakcie leczenia przeciwciałami przeciwlekowymi sklasyfikowano ich ilość jako niską (<1:160) i żadne z nich nie zostało zidentyfikowane jako neutralizujące przeciwciała przeciwlekowe. Spośród próbek pozytywnych większość była związana ze stężeniami leku w zakresach obserwowanych dla próbek, które były negatywne dla pojawiających się w leczeniu przeciwciał przeciwlekowych. W grupie leczonej IKS nie stwierdzono związku między występującym w trakcie leczenia statusem przeciwciał przeciwlekowych a odpowiedzią ASAS40, reakcjami w miejscu wstrzyknięcia lub potencjalnymi zdarzeniami alergicznymi lub nadwrażliwością

^odsetek został obliczony dla chorych z wartością wyjściową i co najmniej jedną wartością po wizycie początkowej

^^zapalenie przedniej błony naczyniowej oka w wywiadzie

^^^wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane

#cytopenia obejmuje neutropenię i leukocytopenię

W okresie pomiędzy 16. a 52. tygodniem badania TEAE ogółem odnotowano u 64,1% chorych. Większość zdarzeń była łagodnego (43,6% chorych) lub umiarkowanego (16,7% chorych) stopnia nasilenia. Tylko u 3,8% chorych wystąpiły zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Jedno zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania leczenia w grupie badanej. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia ogółem (AESI) (32,1% chorych), zapalenie błony śluzowej nosa (TEAE) (10,3% chorych), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (AESI) (6,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (TEAE) oraz reakcja alergiczna, nadwrażliwość – AESI (po 5,1% chorych).

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

**Tabela 92.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC		
			n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Ogółem – TEAE	50 (64,1)	78	
		Ogółem – TEAE	Łagodny stopień	34 (43,6)	78
			Umiarkowany stopień	13 (16,7)	78
			Ciężki stopień	3 (3,8)	78
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,3)	78	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zakażenie ogółem – AESI	25 (32,1)	78	
		Zakażenie grzybicze – AESI	0 (0,0)	78	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>					
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Nowotwory – AESI	0 (0,0)	78	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Neutropenia 3. lub 4. stopnia – AESI	0 (0,0)	78	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Reakcja alergiczna, nadwrażliwość - AESI	4 (5,1)	78	
		Potencjalny wstrząs anafilaktyczny – AESI	0 (0,0)	78	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Depresja – AESI	0 (0,0)	78	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe o ciężkim stopniu nasilenia* – AESI	0 (0,0)	78	



Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
		Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe* – AESI	0 (0,0)	78
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka – AESI	1** (1,3)	78
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła – TEAE	8 (10,3)	78
		Zakażenie górnych dróg oddechowych – TEAE	4 (5,1)	78
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zapalna choroba jelit, inaczej nie określone – AESI	1 (1,3)	78
		Choroba Leśniowskiego-Crohna – AESI	0 (0,0)	78
		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – AESI	0 (0,0)	78
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zaburzenia wątrobowe – AESI	3 (3,8)	78
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Łuszczyca – AESI	0 (0,0)	78
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
COAST-V (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – TEAE	3 (3,8)	78
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI	5 (6,4)	78

\*obejmuje: zgon, incydenty niedokrwienne serca (w tym zawał mięśnia sercowego i hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ciężka arytmia, nagła śmierć po resuscytacji, wstrząs kardiogeny, zabieg rewaskularyzacji wieńcowej, udar/przemijający napad niedokrwienny, zabieg rewaskularyzacji obwodowej, zdarzenie dotyczące tętnic obwodowych, hospitalizacja z powodu nadciśnienia

\*\*żadne zdarzenie nie było ciężkie

## 7.7. Ocena bezpieczeństwa IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-W

Na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-W oceniono bezpieczeństwo IKS (stosowanego co 4 tygodnie) względem PLC<sup>37</sup> u chorych z aktywną spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi i wcześniejszą nieodpowiednią odpowiedzią lub nietolerancją 1 lub 2 inhibitorów TNF. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. sulfasalazyna (≤3 g/dobę), metotreksat (≤25 mg/tydzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤10 mg/dobę) oraz NLPZ. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Deodhar 2019* (ocena do 16 tyg.), *Dougados 2020* (ocena do 52 tyg.) i dokumencie *EMA 2020*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊗ zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 7.7.1. Zgony

W czasie 16 tygodni leczenia nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w obu grupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 93.**  
**Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zgon	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

W czasie od 16 do 52 tygodnia obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupie kontynuującej stosowanie IKS co 4 tygodnie.

<sup>37</sup> W badaniu opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające. W badaniu porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

**Tabela 94.**

**Częstość występowania zgonów dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zgon	0 (0,0)	98

### 7.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 16 tygodni ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano ogółem u 4 (3,5%) chorych w grupie IKS i 5 (4,8%) chorych w grupie w PLC, natomiast ciężkie zakażenie odnotowano u 2 (1,8%) chorych w grupie IKS. Zdarzenia nie odnotowano w grupie PLC. Podane różnice między grupami nie są istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 95.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>									
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Ogółem	4 (3,5)	114	5 (4,8)	104	0,72 (0,19; 2,76)	-0,01 (-0,07; 0,04)	NIE
		Ciężkie zakażenie – TEAE specjalnego zainteresowania	2* (1,8)	114	0 (0,0)	104	6,83 (0,42; 110,20)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE

\*obejmuje 1 zapalenie otrzewnej i 1 zapalenie gardła. Obaj chorzy kontynuowali badanie

W okresie między 16 a 52 tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2,0% chorych kontynuujących stosowanie IKS. Nie odnotowano ciężkich zakażeń.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 96.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego czasu obserwacji**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>COAST-W</i> ( <i>Dougados 2020</i> )	16-52 tyg.	Ogólne	2 (2,0)	98
		Ciężkie zakażenie	0 (0,0)	98
		Ciężkie zakażenie – AESI	0 (0,0)	98

### 7.7.3. Zdarzenia niepożądane

W 16 tygodniu obserwacji TEAE ogółem odnotowano częściej w grupie IKS (64,0%) niż w grupie PLC (49,0%). Większość zgłoszonych TEAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Ciężkie TEAE występowały częściej w grupie PLC niż w IKS (odpowiednio 6,7% i 3,5% chorych wg publikacji *Deadhar 2020* oraz 8,7% i 2,6% wg *EMA 2020*). Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w grupie IKS wystąpiły u 8,8% chorych a w grupie PLC u 1,9%, ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie IKS były: zakażenie ogółem – TEAE specjalnego zainteresowania (29,8%), zakażenia TEAE specjalnego zainteresowania o łagodnym nasileniu (17,5%) i o umiarkowanym nasileniu (11,4%), neutropenia – TEAE specjalnego zainteresowania 1. stopnia (8,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych – TEAE (7,9%) oraz reakcja w miejscu podania – TEAE specjalnego zainteresowania (7,9%).

Większość różnic pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały dla następujących zdarzeń: TEAE ogółem, TEAE łagodnego stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zakażenia ogółem TEAE specjalnego zainteresowania, zakażenia TEAE o łagodnym nasileniu, neutropenia TEAE specjalnego zainteresowania 1.stopnia, depresja – TEAE specjalnego zainteresowania, ból jamy ustnej i gardła – TEAE oraz biegunka TEAE. Prawie wszystkie różnice występowały na niekorzyść grupy badanej. Jedynie przypadku w depresji – TEAE wynik był na korzyść grupy badanej.

---

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 97.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji**

Badanie	OBS	Punkt końcowy		IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
<b>Zdarzenia niepożądane</b>												
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	TEAE – Ogółem		73 (64,0)	114	51 (49,0)	104	1,85 (1,08; 3,18)	0,15 (0,02; 0,28)	NNH=6 (3; 50)	TAK	
COAST-W (EMA 2020)				73 (64,0)	114	52 (50,0)	104	1,78 (1,04; 3,06)	0,14 (0,01; 0,27)	NNH=7 (3; 100)	TAK	
COAST-W (Deodhar 2019)		TEAE	Łagodny stopień	34 (29,8)	114	18 (17,3)	104	2,03 (1,06; 3,88)	0,13 (0,01; 0,24)	NNH=7 (4; 100)	TAK	
COAST-W (EMA 2020)				34 (29,8)	114	19 (18,3)	104	1,90 (1,00; 3,60)	0,12 (0,003; 0,23)	NNH=8 (4; 333)	TAK	
COAST-W (Deodhar 2019)				Umiarkowany stopień	35 (30,7)	114	26 (25,0)	104	1,33 (0,73; 2,41)	0,06 (-0,06; 0,18)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)					36 (31,6)	114	24 (23,1)	104	1,54 (0,84; 2,81)	0,09 (-0,03; 0,20)	n/d	NIE
COAST-W (Deodhar 2019)			Ciężki stopień	4 (3,5)	114	7 (6,7)	104	0,50 (0,14; 1,77)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d	NIE	
COAST-W (EMA 2020)				3 (2,6)	114	9 (8,7)	104	0,29 (0,08; 1,08)	-0,06 (-0,12; 0,001)	n/d	NIE	
COAST-W (Deodhar 2019)			Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia		10 (8,8)	114	2 (1,9)	104	4,90 (1,05; 22,93)	0,07 (0,01; 0,13)	NNH=14 (7; 100)	TAK
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>												
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zakażenie ogółem – TEAE specjalnego zainteresowania		34 (29,8)	114	10 (9,6)	104	4,00 (1,86; 8,59)	0,20 (0,10; 0,30)	NNH=5 (3; 10)	TAK	
		Zakażenie – TEAE	O łagodnym nasileniu	20 (17,5)	114	5 (4,8)	104	4,21 (1,52; 11,68)	0,13 (0,05; 0,21)	NNH=7 (4; 20)	TAK	

Badanie	OBS	Punkt końcowy		IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		specjalnego zainteresowania	O umiarkowanym nasileniu	13 (11,4)	114	5 (4,8)	104	2,55 (0,88; 7,42)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
			O ciężkim nasileniu	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Półpasiec – TEAE specjalnego zainteresowania		1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Reaktywowana gruźlica – TEAE specjalnego zainteresowania		0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Opryszczka jamy ustnej – TEAE		0 (0,0)	114	1 (1,0)	104	0,12 (0,002; 6,22)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>											
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Nowotwory ogółem – TEAE specjalnego zainteresowania		1** (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Ostra białaczka promielocytowa – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia		1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>											
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Cytopenia® – TEAE specjalnego zainteresowania		0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-W (Deodhar 2019)		Neutropenia – TEAE specjalnego zainteresowania	1.stopień <sup>^^^</sup>	10 (8,8)	114	1 (1,0)	104	9,90 (1,25; 78,77)	0,08 (0,02; 0,13)	NNH=12 (7; 50)	TAK
			2.stopień	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
			3.stopień	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			4.stopień	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
Niedokrwistość – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia		1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE		

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Splenomegalia – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Reakcja alergiczna, nadwrażliwość – TEAE specjalnego zainteresowania	3 (2,6)	114	1 (1,0)	104	2,78 (0,29; 27,19)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Potencjalny wstrząs anafilaktyczny – TEAE specjalnego zainteresowania	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Depresja – TEAE specjalnego zainteresowania	0 (0,0)	114	5 (4,8)	104	0,12 (0,02; 0,69)	-0,05 (-0,09; -0,004)	NNT=20 (12; 250)	TAK
		Samobójstwo – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Samobójstwo – AESI	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
COAST-W (EMA 2020)	16 tyg.	Ból głowy – TEAE	3 (2,6)	114	1 (1,0)	104	2,78 (0,29; 27,19)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
COAST-W (Deodhar 2019)		Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe – TEAE specjalnego zainteresowania <sup>\$\$</sup>	0 (0,0)	114	1 <sup>\$</sup> (1,0)	104	0,12 (0,002; 6,22)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Poważne zdarzenie mózgowo-sercowo-naczyniowe – AESI	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>										



Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zapalenie przedniej błony naczyniowej oka <sup>\$\$\$</sup> – TEAE specjalnego zainteresowania	2 <sup>&amp;</sup> (1,8)	114	0 (0,0)	104	6,83 (0,42; 110,20)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego – TEAE	2 (1,8)	114	0 (0,0)	104	6,83 (0,42; 110,20)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zapalenie naczyń – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	114	1 (1,0)	104	0,12 (0,002; 6,22)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Nadciśnienie – TEAE	1 (0,9)	114	4 (3,8)	104	0,22 (0,02; 2,01)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych – TEAE	9 (7,9)	114	3 (2,9)	104	2,89 (0,76; 10,96)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
COAST-W (Deodhar 2019)		Śródmiąższowa choroba płuc – TEAE specjalnego zainteresowania	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła – TEAE	5 (4,4)	114	2 (1,9)	104	2,34 (0,44; 12,33)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
		Katar – TEAE	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła – TEAE	2 (1,8)	114	0 (0,0)	104	6,83 (0,42; 110,20)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła – TEAE	5 (4,4)	114	0 (0,0)	104	7,02 (1,19; 41,524)	0,04 (0,003; 0,09)	NNH=25 (11; 333)	TAK
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zakażenie grzybicze przetyku – TEAE specjalnego zainteresowania	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zapalna choroba jelit <sup>&amp;&amp;</sup> – TEAE specjalnego zainteresowania	3 (2,6)	114	1 (1,0)	104	2,78 (0,29; 27,19)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zapalenie okrężnicy – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Wrzodzące zapalenie okrężnicy – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Choroba Leśniowskiego-Crohna – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie uchyłków – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 <sup>^</sup> (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie otrzewnej – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
		Niedrożność jelit – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Biegunka – TEAE	6 (5,3)	114	0 (0,0)	104	7,08 (1,40; 35,81)	0,05 (0,01; 0,10)	NNH=20 (10; 100)	TAK
		Specyficzne zapalne choroby jelit <sup>***</sup> – AESI	2 (1,8)	114	1 (1,0)	104	1,84 (0,16; 20,59)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Niespecyficzne zapalne choroby jelit <sup>^</sup> – AESI	1 (0,9)	114	1 (1,0)	104	0,91 (0,06; 14,76)	-0,0008 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zdarzenia wątrobowe – TEAE specjalnego zainteresowania	5 (4,4)	114	2 (1,9)	104	2,34 (0,44; 12,33)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Łuszczycyca####	1 (0,9)	114	1 (1,0)	104	0,91 (0,06; 14,76)	-0,0008 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Uogólniona wysypka – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zapalenie stawów – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	114	1 (1,0)	104	0,12 (0,002; 6,22)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Ból stawów – TEAE	7 (6,1)	114	4 (3,8)	104	1,64 (0,46; 5,76)	0,02 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy – TEAE	4 (3,5)	114	2 (1,9)	104	1,85 (0,33; 10,34)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Zakażenie grzybicze układu rozrodczego – TEAE specjalnego zainteresowania	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
COAST-W (Deodhar 2019)	16 tyg.	Reakcja w miejscu podania&&& – TEAE	3 (2,6)	114	1 (1,0)	104	2,78 (0,29; 27,19)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Reakcja w miejscu podania* – TEAE specjalnego zainteresowania	9# (7,9)	114	6 (5,8)	104	1,40 (0,48; 4,08)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
COAST-W (Deodhar 2019)		Reakcja w miejscu podania## – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	114	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Ból w miejscu podania – zdarzenie prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,9)	114	0 (0,0)	104	6,77 (0,13; 342,52)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
COAST-W (EMA 2020)		Reakcja w miejscu podania – AESI	9 (7,9)	114	6 (5,8)	104	1,40 (0,48; 4,08)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
		Ból w miejscu podania – TEAE	4 (3,5)	114	2 (1,9)	104	1,85 (0,33; 10,34)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Reakcja alergiczna bez reakcji anafilaktycznej – AESI	3 (2,6)	114	1 (1,0)	104	2,78 (0,29; 27,19)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia – TEAE	1 (0,9)	114	1 (1,0)	104	0,91 (0,06; 14,76)	-0,0008 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych</b>										
<b>COAST-W (Deaodhar 2019)</b>	16 tyg.	Przeciwciała przeciwekowe <sup>###</sup> - TEAE	8 (7,0)	114	3 (2,9)	104	2,54 (0,66; 9,85)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
<b>COAST-W (EMA 2020)</b>	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi – TEAE	0 (0,0)	114	2 (1,9)	104	0,12 (0,01; 1,96)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

\*obejmuje: ból, rumień, zapalenie skóry, nadwrażliwość, świąd, siniaczenie, wysypka i parestezja, reakcja nieokreślona

\*\*ostra białaczka promielocytowa (PML) była zgłaszana 4 tygodnie po rozpoczęciu badania w ramieniu IKS. W analizie *post hoc* próbki surowicy pobranej przed ekspozycją na badany produkt ujawniono, że u tego chorego występował genetyczny czynnik ryzyka ostrej PML (PML/mutacja receptora kwasu retinowego  $\alpha$ ) przed rozpoczęciem badania. Leczenie u tego chorego przerwano.

\*\*\*obejmuje: wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna, nieswoiste zapalne choroby jelit, wrzodziejące zapalenie odbytnicy.

^obejmuje: zapalenie okrężnicy

^^zdarzenie niepożądane zgłoszone w zaślepionym okresie dawkowania, ale chory nie przerwał leczenia aż do okresu przedłużonego

^^^miało charakter przemijający i ustąpiło samoistnie w trakcie leczenia IKS

§chorzy z wszczepionym stentem kontynuowali leczenie do 16 tygodnia

\$\$tylko potwierdzone zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe

\$\$\$nie było z góry określone zdarzenie niepożądane będące przedmiotem szczególnego zainteresowania, ale zostało uwzględnione w wymienionych analizach

&u 1 chorego występowało wcześniej zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka

&&w ramieniu PLC zgłoszono 1 chorego z zapaleniem okrężnicy, a w grupie IKS 3 chorych: 1 zapalenie okrężnicy, 1 wrzodziejące zapalenie okrężnicy, 1 choroba Leśniowskiego-Crohna. Dwa przypadki były zaostrzeniami u chorych z rozpoznaniem IBD (1 w grupie PLC i 1 w grupie IKS). Z pozostałych dwóch przypadków IBD (w grupie IKS): jeden dotyczył aktualnie palącego chorego z torbielą okołodobnytniczą zgłoszoną w 2010 roku i towarzyszącym okresowym bólem brzucha od tego czasu. Natomiast drugi przypadek dotyczył długoterminowego palacza (od 2009 roku), który zaprzestał palenia 3 miesiące przed przystąpieniem do badania, z anemią w wywiadzie i okresową biegunką (trwającą, ale łagodną w momencie przystąpienia do badania). Wszystkie zgłoszone przypadki IBD zostały ocenione jako „prawdopodobne”.

&&&reakcja alergiczna/nadwrażliwość

#doprowadziło do przerwania leczenia tylko u 1 chorego w grupie IKS

###obejmuje potencjalną anafilaksję

---

###większość zgłoszonych zdarzeń sklasyfikowano jako przeciwciała niskiego miana. Jeden chory z grupy IKS został zgłoszony miał przeciwciała umiarkowanego miana. Neutralizujące przeciwciała przeciwkowe wykryto u 3 chorych z grupy IKS. Nie zidentyfikowano związku między pojawiającym się trakcie leczenia statusem przeciwciał przeciwkowych a odpowiedzią ASAS40, reakcjami w miejscu wstrzyknięcia lub potencjalnymi zdarzeniami alergicznymi/nadwrażliwością w przypadku leczenia w grupie IKS

####chorzy z łuszczycą w wywiadzie

@obejmuje neutropenię i leukocytopenię

---

Między 16. a 52. tygodniem obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano u 70,4% chorych. U podobnego odsetka chorych wystąpiło TEAE o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (ok. 30%). Tylko u 6,1% chorych wystąpiło TEAE o ciężkim nasileniu. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 4,1% chorych. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia – AESI (29,6% chorych), reakcja alergiczna/nadwrażliwość – AESI (6,1%), zapalenie przedniej błony naczyniowej oka – AESI oraz zakażenie górnych dróg oddechowych – TEAE (po 4,1%).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

**Tabela 98.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego czasu obserwacji

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC		
			n (%)	N	
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Ogólnie - TEAE	69 (70,4)	98	
		TEAE	Łagodne nasilenie	30 (30,6)	98
			Umiarkowane nasilenie	33 (33,7)	98
			Ciężkie nasilenie	6 (6,1)	98
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (4,1)	98	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>					
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zakażenie – AESI	29 (29,6)	98	
		Zakażenie grzybicze – AESI**	2 (2,0)	98	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>					
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Nowotwory ogółem – AESI	0 (0,0)	98	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>					
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Neutropenia 3. i 4. stopnia nasilenia - AESI	0 (0,0)	98	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Reakcja alergiczna/nadwrażliwość – AESI	6 (6,1)	98	
		Potencjalna anafilaksja – AESI	0 (0,0)	98	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>					
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Depresja – AESI	1 (1,0)	98	
		Samobójstwo	0 (0,0)	98	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC → IKS Q4W±BSC	
			n (%)	N
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe – AESI*	1 (1,0)	98
		Poważne zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe – AESI	0 (0,0)	98
<b>Zaburzenia w obrębie oka</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zapalenie przedniej błony naczyniowej oka – AESI***	4 (4,1)	98
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła - TEAE	3 (3,1)	98
		Zakażenie górnych dróg oddechowych - TEAE	4 (4,1)	98
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna – AESI	0 (0,0)	98
		Wrzodziejące zapalenie jelita grubego – AESI	0 (0,0)	98
		Niespecyficzne zapalne choroby jelit – AESI	0 (0,0)	98
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Zaburzenia wątrobowe – AESI	2 (2,0)	98
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Łuszczyca – AESI	3 (3,1)	98
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
COAST-W (Dougados 2020)	16-52 tyg.	Reakcja w miejscu podania – TEAE	2 (2,0)	98
		Reakcja w miejscu podania – AESI	3 (3,1)	98

\*zdarzenia obejmowały: zgon, incydenty niedokrwienne serca (w tym zawał mięśnia sercowego i hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), hospitalizację z powodu niewydolności serca, poważną arytmie, reanimacja, wstrząs kardiogeny, zabieg rewaskularyzacji wieńcowej, udar/przemijający napad niedokrwienny, zabieg rewaskularyzacji obwodowej i incydent tętnic obwodowych oraz hospitalizacja z powodu nadciśnienia

\*\*kandydoza przetyku i kandydoza jamy ustnej, oba zdarzenia wystąpiły u jednego chorego. Wszystkie zdarzenia miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Jeden chory przerwał leczenie

\*\*\*żadne zdarzenie nie było ciężkie. Jeden chory z grupy IKS przerwał leczenie.

## 8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2020*.

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2020* zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem leku Taltz<sup>®</sup> obejmują:

- ⊕ ciężkie zakażenia;
- ⊕ nieswoiste zapalenie jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
- ⊕ poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe;
- ⊕ nowotwory złośliwe;
- ⊕ długoterminowe bezpieczeństwo (np. zdarzenia o niskiej częstości występowania i / lub długim opóźnieniu) [EMA 2020].

Wykazano istotny klinicznie i statystycznie korzystny wpływ IKS w leczeniu r-axSpA u chorych uprzednio stosujących i niestosujących biologicznych LMPCh. W dokumencie podkreślono, że chociaż u chorych z niższym początkowym wynikiem hs-CRP osiągnięto niższe wskaźniki odpowiedzi ASAS20/40 po 16 tygodniach w porównaniu do chorych z wyższym początkowym wskaźnikiem hs-CRP, ogółem wskaźnik odpowiedzi ASAS20/40 był zbliżony w tych podgrupach w czasie 16 tygodni terapii. Wskazuje to że ta zmienna ma niewielki ogólny wpływ na efekt leczenia [EMA 2020].

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w rozpatrywanym wskazaniu wykazano, że jest on spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla wcześniejszych wskazań (łuszczyca i łuszcycowe zapalenie stawów). Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń [EMA 2020].

**Ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Taltz<sup>®</sup> jest pozytywny** w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, wykazujących niedostateczną odpowiedź na NLPZ. [EMA 2020].



## 8.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ PRAC<sup>38</sup> 2017;
- ⊕ Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®;
- ⊕ FDA 2020;
- ⊕ dane z bazy ADRReports;
- ⊕ dane z bazy WHO UMC.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

### 8.1.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC

Odnaleziono 1 dokument wydany przez PRAC odnoszący się do iksekizumabu. Wśród zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych, informacje o anafilaksji i chorobie zapalnej jelit zostały, zgodnie z zaleceniem Komitetu, zamieszczone w ulotce zawierającej informacje dotyczące produktu leczniczego Taltz®.

#### PRAC 2017

Na podstawie przeglądu danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab) w zatwierdzonych wskazaniach pozostaje niezmienny.

Informacje o produkcie leczniczym powinny zostać zaktualizowane, aby uwzględnić reakcje anafilaktyczną jako działanie niepożądane występujące rzadko i zmodyfikować istniejące ostrzeżenie o nadwrażliwości, dodając tam anafilaksję.

W następnym okresowym raporcie dotyczącym bezpieczeństwa podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić szczegółowe omówienie potencjalnego patologicznego mechanizmu zaostrzenia i rozwoju zapalnej choroby jelit związanej z IKS, a także omówić potrzeby zastosowania dodatkowych środków w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zdarzenia.

---

<sup>38</sup> Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Ponadto podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić przegląd przypadków myśli samobójczych i samobójstw.

Podane powyżej informacje zostały zawarte w *ChPL Taltz<sup>®</sup>*.

## **8.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL**

### **8.1.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Identyfikowalność*

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### *Zakażenia*

Leczenie produktem leczniczym Taltz<sup>®</sup> wiąże się ze zwiększeniem częstości występowania takich zakażeń, jak infekcje górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Taltz<sup>®</sup> u chorych ze znaczącymi klinicznie przewlekłymi zakażeniami lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Chorym należy zalecić, aby zgłosili się po poradę do lekarza, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na zakażenie. W przypadku rozwoju zakażenia należy uważnie obserwować chorego i przerwać stosowanie produktu leczniczego Taltz<sup>®</sup>, jeśli chory nie odpowiada na standardowe leczenie lub jeśli zakażenie przybiera ciężką postać. Nie należy wznowiać leczenia lekiem Taltz<sup>®</sup>, dopóki zakażenie nie ustąpi.

Produktu leczniczego Taltz<sup>®</sup> nie wolno podawać chorym z czynną gruźlicą. U chorych z gruźlicą utajoną należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Taltz<sup>®</sup>.

#### *Nadwrażliwość*

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy

natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Taltz® i rozpocząć odpowiednie leczenie.

*Nieswoiste zapalenie jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)*

Zgłaszano przypadki wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit podczas stosowania iksekizumabu. Nie zaleca się stosowania iksekizumabu u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit. Jeśli u chorego wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy nieswoistego zapalenia jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącego nieswoistego zapalenia jelit, stosowanie iksekizumabu należy przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

#### *Szczepienia*

Produktu leczniczego Taltz® nie należy stosować jednocześnie ze szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje. Nie są dostępne dane dotyczące odpowiedzi na szczepionki zawierające żywe drobnoustroje. Nie ma wystarczających danych dotyczących odpowiedzi na szczepionki niezawierające żywych drobnoustrojów.

#### *Substancje pomocnicze*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce wynoszącej 80 mg, co oznacza, że jest w zasadzie „wolny od sodu”.

### **8.1.2.2. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych**

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych działań produktu leczniczego należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (15,5%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (16,4%) (najczęściej nieżyt błony śluzowej nosa i gardła).

#### *Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym*

Niepożądane działania odnotowane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu (tabela poniżej) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układowo-narządowej niepożądane działania sklasyfikowano według częstości występowania, zaczynając od najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednie kategorie częstości występowania dla

każdego niepożądanego działania określono zgodnie z następującą zasadą: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

Ogółem 8 956 chorych leczono produktem leczniczym Taltz® w badaniach klinicznych ze ślepą próbą i otwartą próbą dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii osiowej oraz innych schorzeń autoimmunologicznych. W tej grupie chorych 6 385 osób przyjmowało produkt leczniczy Taltz® co najmniej przez jeden rok, co odpowiada łącznie 19 833 pacjento-lat ekspozycji u dorosłych i 196 dzieci, co odpowiada łącznie 207 pacjento-lat ekspozycji.

W tabeli poniżej przedstawiono wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu.

**Tabela 99.**

**Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu**

	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Infekcja górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zakażenie grzybicze, Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórne)	Często
	Grypa, Nieżyt błony śluzowej nosa, Kandydoza jamy ustnej, Zapalenie spojówek, Zapalenie tkanki łącznej	Niezbyt często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Neutropenia, Małopłytkowość	Niezbyt często
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Obrzęk naczynioruchowy	Niezbyt często
	Wstrząs anafilaktyczny	Rzadko
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Ból jamy ustnej i gardła	Często
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Nudności	Często
	Nieswoiste zapalenie jelit	Niezbyt często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Pokrzywka, Wysypka, Wyprysk	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Taltz®

### **8.1.2.3. Opis wybranych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem**

*Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*

Najczęściej obserwowanymi odczynami w miejscu wstrzyknięcia były rumień i ból. Odczyny te miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie prowadziły do przerwania stosowania produktu leczniczego Taltz®.

U osób dorosłych, w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała < 60 kg niż u osób o masie ciała ≥ 60 kg (25 % w porównaniu z 14 % w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1 x 2 tyg. i 1 x 4 tyg. uwzględnionych łącznie). W badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała <100 kg niż u osób o masie ciała ≥100 kg (24% w porównaniu z 13% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1 x 2tyg. i 1 x 4tyg. uwzględnionych łącznie). W badaniach dotyczących spondyloartropatii osiowej odczyny w miejscu wstrzyknięcia były podobne u osób o masie ciała <100 kg w porównaniu z osobami o masie ciała ≥100 kg (14% w porównaniu z 9% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1 x 2 tyg. i 1 x 4 tyg. uwzględnionych łącznie). Ani w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej, ani w badaniach łuszczycowego zapalenia stawów, ani w badaniach spondyloartropatii osiowej zwiększenie częstości występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia w grupach leczonych według schematu 1 x 2 tyg. i 1 x 4 tyg. łącznie nie wiązało się ze wzrostem liczby przypadków rezygnacji z leczenia.

### *Zakażenia*

W czasie trwania badań klinicznych fazy III z grupą kontrolną placebo dotyczących łuszczycy plackowatej u dorosłych, zakażenia zgłoszono u 27,2% chorych leczonych produktem Taltz® maksymalnie przez 12 tygodni i u 22,9% chorych stosujących placebo.

Nasilenie większości zakażeń było małe lub umiarkowane. W większości przypadków nie było wymagane przerwanie leczenia. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 13 (0,6%) chorych leczonych produktem leczniczym Taltz® i u 3 (0,4%) chorych przyjmujących placebo. W całym okresie leczenia zakażenia zgłoszono u 52,8% chorych leczonych produktem leczniczym Taltz® (46,9 na 100 pacjento-lat). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,6% chorych leczonych lekiem Taltz® (1,5 na 100 pacjento-lat).

Odsetek zakażeń stwierdzony w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej był zbliżony do odsetka odnotowanego w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej, poza częstością występowania działań niepożądanych takich, jak grypa i zapalenie spojówek, częstych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów.

### *Laboratoryjna ocena neutropenii i małopłytkowości*

W badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej u 9% chorych przyjmujących lek Taltz® wystąpiła neutropenia. W większości przypadków liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi wynosiła  $\geq 1000$  komórek/mm<sup>3</sup>. Neutropenia takiego stopnia może się utrzymywać, okresowo zmieniać lub mieć charakter przemijający. U 0,1% chorych stosujących lek Taltz® liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi zmniejszyła się do  $<1000$  komórek/mm<sup>3</sup>. Na ogół wystąpienie neutropenii nie powodowało konieczności przerwania leczenia lekiem Taltz®.

U 3% chorych stosujących lek Taltz® nastąpiła zmiana liczby płytek krwi z wyjściowych prawidłowych wartości  $<150\,000$  płytek krwi/mm<sup>3</sup> do  $\geq 75\,000$  płytek krwi/mm<sup>3</sup>. Małopłytkowość może się utrzymywać, okresowo zmieniać lub mieć charakter przemijający.

Częstość występowania neutropenii i małopłytkowości w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej jest podobna do częstości odnotowanej w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

### *Immunogenność*

U około 9-17% dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą leczonych produktem Taltz® w zalecanych dawkach doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwelekowych, przy czym w większości przypadków miano przeciwciał było niskie, a ich obecność nie wiązała się z osłabieniem odpowiedzi klinicznej w okresie maksymalnie 60 tygodni leczenia. Tylko u około 1% chorych leczonych lekiem Taltz® potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących związanych z małym stężeniem leku i osłabieniem odpowiedzi klinicznej.

U około 11% chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych lekiem Taltz® według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 52 tygodnie doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwelekowych, przy czym u większości z nich miano przeciwciał było niskie, a w około 8% przypadków potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących. Nie obserwowano widocznego związku między obecnością przeciwciał neutralizujących, a wpływem na stężenie leków lub skuteczność działania.

U 21 dzieci (18%) z łuszczycą plackowatą leczonych produktem leczniczym Taltz® według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 12 tygodni doszło do rozwoju przeciwciał przeciwelekowych, przy czym u około połowy z nich miano przeciwciał było niskie, a u 5 chorych (4%) potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących związanych z niskimi

stężeniami leku. Nie obserwowano związku z odpowiedzią kliniczną ani zdarzeniami niepożądanymi.

U 5,2% chorych ze spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi leczonych produktem leczniczym Taltz® według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 16 tygodni doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych, przy czym u większości z nich miano przeciwciał było niskie, a w około 1,5% przypadków (3 chorych) stwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących (NAb). U tych 3 chorych w próbkach z dodatnim wynikiem testu na obecność NAb stężenie iksekizumabu było niskie i u żadnego z nich nie uzyskano odpowiedzi ASAS40. U 8,9% chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych leczonych produktem leczniczym Taltz® według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 52 tygodnie doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlekowych, przy czym u wszystkich miano przeciwciał było niskie; u żadnego chorego nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących i nie obserwowano oczywistego związku między obecnością przeciwciał przeciwlekowych a stężeniem leku, skutecznością, czy też bezpieczeństwem leczenia.

We wszystkich wskazaniach nie ustalono wyraźnego związku między immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi wynikłymi z leczenia.

### **8.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA**

W dokumencie FDA wydanym marcu 2020 roku wskazano że stosowanie leku Taltz® może być związane z występowaniem ciężkich zakażeń, gruźlicy, zapalnych chorób jelit (m.in. choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz nadwrażliwości (w tym wstrząs anafilaktyczny). Podane zdarzenia zostały opisane w *ChPL Taltz®*.

#### **Zakażenia**

Lek Taltz® może zwiększać ryzyko zakażeń. W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą, grupa badana stosująca IKS miała wyższy wskaźnik zakażeń niż grupa kontrolna (27% vs. 23%). Zakażenia górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze występowały częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Podobny wzrost ryzyka zakażeń obserwowano w badaniach z grupą kontrolną u chorych z łuszczycą u dzieci, łuszczycowym zapaleniem stawów i z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Należy poinformować chorych leczonych produktem leczniczym Taltz®, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe przewlekłych lub ostrych zakażeń. Jeśli rozwinie się poważna infekcja lub chory nie zareaguje na standardowe leczenie, należy przerwać stosowanie IKS do czasu ustąpienia infekcji oraz monitorować stan chorego.

### **Gruźlica**

Przed leczeniem produktem leczniczym Taltz® należy ocenić chorego pod kątem występowania gruźlicy. Nie można podawać IKS chorym z aktywną gruźlicą. Należy rozpocząć leczenie utajonej gruźlicy przed podaniem leku Taltz®. Przed rozpoczęciem leczenia IKS należy rozważyć terapię przeciw gruźlicy u chorych z gruźlicą utajoną lub czynną w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia gruźlicy. Chorzy otrzymujący produkt leczniczy Taltz® powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów aktywnej gruźlicy w trakcie i po leczeniu.

### **Nadwrażliwość**

W badaniach klinicznych w grupie stosującej lek Taltz® wystąpiły poważne reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i pokrzywka (każde zdarzenie  $\leq 0,1\%$ ). Po wprowadzeniu produktu leczniczego Taltz® do obrotu zgłaszano przypadki anafilaksji, w tym przypadki prowadzące do hospitalizacji. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię.

### **Zapalna choroba jelit**

Chorzy leczeni IKS mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zapalnej choroby jelit. W badaniach klinicznych choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w tym zaostrzenia, występowały z większą częstością w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W trakcie leczenia lekiem Taltz® należy obserwować czy nie występuje zaostrzenie zapalnej choroby jelit lub jeśli wystąpi nowe zdarzenie to należy przerwać leczenie i rozpocząć odpowiednią terapię.

### **Szczepienia**

Przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć wykonanie wszystkich szczepień odpowiednich dla wieku, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u tych chorych, ponieważ nie ma danych na temat odpowiedzi na żywe szczepionki u osób leczonych IKS.



## Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych

Produkt leczniczy Taltz® został przebadany w dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną PLC u chorych z spondyloartropatią. W sumie przebadano 566 chorych (376 w grupie badanej i 190 w grupie kontrolnej). Łącznie 195 chorych w tych badaniach otrzymało IKS w dawce 80 mg lub 160 mg w tygodniu 0., a następnie po 80 mg co 4 tygodnie. Profil bezpieczeństwa IKS w dawce 80 mg co 4 tygodnie u dorosłych chorych z spondyloartropatią jest zgodny z profilem bezpieczeństwa u chorych z łuszczycą plackowatą. W chorych w badaniu wystąpiła choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego, w tym zaostrzenia, odpowiednio u 2 (1,0%) chorych i u 1 (0,5%) chorego z grupy kontrolnej oraz odpowiednio 1 (0,5%) i 0 (0,0%) w grupie kontrolnej. Spośród tych chorych ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 1 chorego z grupy badanej i 1 chorego z grupy kontrolnej.

### Immunogenność

Spośród chorych leczonych IKS w dawce 80 mg co 4 tygodnie przez 16 tygodni u 5,2% chorych wystąpiły przeciwciała przeciwlekowe, a u 1,5% przeciwciała neutralizujące. Na obserwowaną częstość występowania przeciwciał w teście może mieć wpływ kilka czynników, m.in. metodologia testu, postępowanie z próbkami, czas pobierania próbek, stosowane jednocześnie leki i choroba podstawowe. Z tego powodu powyższe dane mogą zawierać błąd.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano: występowanie reakcji anafilaktycznej.

### **8.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports**

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Taltz® w analizowanej populacji chorych. 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 ADRReports* odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do 06.03.2021 r.

**Tabela 100.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych iksekizumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	770
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	167
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	77
Zaburzenia układu immunologicznego	155
Zaburzenia endokrynologiczne	9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	62
Zaburzenia psychiczne	107
Zaburzenia układu nerwowego	287
Zaburzenia w obrębie oka	68
Zaburzenia ucha i błędnika	27
Zaburzenia serca	85
Zaburzenia naczyniowe	72
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	214
Zaburzenia żołądka i jelit	545
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	49
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	901
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	257
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	48
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	7
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	29
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1552
Badania diagnostyczne	239
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	233
Uwarunkowania społeczne	3
Procedury medyczne i chirurgiczne	2
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	3
Ogółem	3721

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń żołądka i jelit oraz zaburzeń układu nerwowego.

## 8.1.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu. 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 101.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Taltz®**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3416
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	273
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	139
Zaburzenia układu immunologicznego	516
Zaburzenia endokrynologiczne	14
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	227
Zaburzenia psychiczne	539
Zaburzenia układu nerwowego	962
Zaburzenia w obrębie oka	268
Zaburzenia ucha i błędnika	104
Zaburzenia serca	190
Zaburzenia naczyniowe	224
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	876
Zaburzenia żołądka i jelit	1818
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	80
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3858
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1266
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	190
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	13
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	94
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	3
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	8261

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Badania diagnostyczne	760
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<b>1992</b>
Uwarunkowania społeczne	51
Procedury medyczne i chirurgiczne	651
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	75
Ogółem	17778

U chorych leczonych iksekizumabem najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i stany w miejscu podania oraz zaburzenia żołądka i jelit.

## 9. Ograniczenia

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

- z uwagi na brak dostępnych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy w których przedstawiono by bezpośrednio porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem wskazanego komparatora, porównawcza ocena została przeprowadzona na podstawie porównania pośredniego. Należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie cechuje mniejsza wiarygodność, niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki tego porównania należy traktować z ostrożnością. Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono wyniki 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych *COAST-V*, *COAST-W* w których przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS±BSC względem PLC±BSC<sup>39</sup>;
- populacja chorych uczestnicząca w badaniach *COAST-V* i *COAST-W* oraz w badaniach *MEASURE 2* i *MEASURE 4* jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do *Programu lekowego B.36*. Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:
  - z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroillitis* w badaniu RTG,
  - z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
  - z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza

---

<sup>39</sup> W badaniach opisywano grupę kontrolną jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC

---

utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia<sup>40</sup>.

- w wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie kryteriom włączenia do *Programu lekowego* dlatego włączono badania dla populacji szerszej. Należy jednak zauważyć iż w badaniach włączonych do analizy uczestniczyli chorzy dorośli z rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, z aktywną chorobą na początku badania, definiowaną jako wynik w skali BASDAI wynoszący  $\geq 4$  oraz wynik oceny bólu pleców wynoszący  $\geq 4$  i z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub nietolerancją NLPZ w wywiadzie (*COAST-V*) lub wcześniej leczeni co najmniej 1 inhibitorem TNF (*COAST-W*, *MEASURE 2*, *MEASURE 4*);
- przedstawione w raporcie wyniki porównania pośredniego w podziale na chorych stosujących uprzednio lub nie bLMPCh są ograniczone z uwagi na niewielką liczbę danych w badaniach dla SEK przedstawionych w podgrupach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF wyodrębnionych dla punktów końcowych spójnych z punktami analizowanymi w badaniach dla IKS. Zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* adekwatna odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) terapii definiowana jest jako zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$  lub  $\geq 2$  jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o  $50\%$  lub  $\geq 1,1$  jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia. Wykonanie porównania pośredniego w populacjach chorych wyodrębnionych w zależności od uprzedniej terapii bLMPCh było możliwe tylko dla średniej zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowych<sup>41</sup>. Dlatego też aby umożliwić porównawczą ocenę skuteczności IKS względem SEK w odniesieniu do punktu końcowego odpowiedź BASDAI50 oraz ocenę bezpieczeństwa IKS względem SEK zdecydowano o przedstawieniu w ramach porównania pośredniego wyników dla ogólnej populacji chorych stosujących IKS (tj. chorych uprzednio stosujących i

<sup>40</sup>Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:  
a) wartość BASDAI  $\geq 4$  lub wartość ASDAS  $\geq 2,1$ , określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,  
b) ból kręgosłupa  $\geq 4$  na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,  
c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

<sup>41</sup> Dodatkowo odpowiedź ASAS40 i ASAS20 oraz zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych

niestosujących bLMPCCh) na podstawie meta-analizy wyników z 2 badań klinicznych dla IKS (*COAST-V* i *COAST-W*) oraz danych dla ogólnej populacji chorych stosujących SEK (bez względu na zastosowanie anty-TNF w wywiadzie) na podstawie wyników dla populacji ogólnej z badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4*. Wyniki te należy jednak rozpatrywać z ostrożnością gdyż porównanie to obarczone jest ograniczeniami. Dane te przedstawiono gdyż stanowią one najlepsze dostępne źródło danych dotyczących porównawczej oceny IKS vs SEK;

- okres obserwacji dla którego analizowane były dane w ramach porównania pośredniego jest dosyć krótki (16 tyg.). Wybrany okres obserwacji odpowiada czasowi określone w ChPL dla IKS i SEK po którym w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć przerwanie terapii. Należy także zauważyć iż w badaniach chorzy z grupy PLC mogli po określonym czasie rozpocząć terapię aktywną interwencją;
- ograniczeniem analizy jest brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej subpopulacji chorych stosującej/niestosującej uprzednio anty-TNF w badaniu *MEASURE 4*;
- włączone do porównania pośredniego badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;
- w przypadku badania *COAST-V* i *COAST-W* dane długoterminowe (do 52 tyg. obserwacji) przedstawiono w analizie tylko dla chorych kontynuujących stosowanie IKS. Brak jest danych długoterminowych dla grupy kontrolnej, stosującej PLC, co uniemożliwia wnioskowanie na temat różnic między grupami w przypadku danych długoterminowych;
- w badaniu *COAST-V* i *COAST-W* dawka początkowa IKS wynosiła 80 mg lub 160 mg (w dwóch wstrzyknięciach). Według *ChPL Taltz®* zalecana dawka początkowa IKS to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. W badaniu *COAST-W* w grupie przyjmującej IKS 80 mg co 4 tyg. 60 (52,6%) chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 54 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS. W badaniu *COAST-V* w grupie przyjmującej IKS 80 mg co 4 tyg.: 42 (51,9%) chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 39 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS;
- część wyników z badań *COAST-V*, *COAST-W* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono m.in. dane pochodzące z dokumentu *EMA 2020*;

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;
- część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- dla części wyników nie było możliwe samodzielnie obliczenie przedziałów ufności i istotność statystyczną dla różnic między grupami określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji;
- część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy *post-hoc*;
- dla części wyników przedstawiono analizy w podgrupach chorych. Część podgrup była mało liczna, w związku z czym wyniki dla tych podgrup obarczone są ryzykiem niepewności;
- dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami przedstawionymi w głównych publikacjach do badań *COAST-V*, *COAST-W* a danymi przedstawionymi np. w dokumencie *EMA 2020*. Przyczyna rozbieżności jest nieznana;
- według autorów w przypadku oceny absenteizmu, prezentyzmu, czy utarty produktywności analizowano jedynie chorych zatrudnionych, a zredukowana liczba chorych poddanych ocenie jest niewystarczająca do uzyskania odpowiedniej siły statystycznej aby wykryć różnice względem grupy kontrolnej.

## 10. Podsumowanie i wnioski końcowe

### 10.1. Porównanie IKS względem SEK

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu Q4W względem sekukinumabu w populacji dorosłych chorych z ZZSK przedstawiono wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego na podstawie danych z badań *COAST-V* i *COAST-W* włączonych dla badanej interwencji oraz danych z badań *MEASURE 2* i *MEASURE 4* dla komparatora.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność iksekizumabu i sekukinumabu w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS20 i ASAS40, zmiany wyniku w skali BASDAI, częstości występowania odpowiedzi BASDAI50 czy wpływu na jakość życia chorych (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36). Wyniki w populacjach chorych stosujących uprzednio lub niestosujących bLMPCh potwierdzają porównywalną skuteczność obu leków bez względu na uprzednią terapią anty-TNF. Istotnych



statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa.

## 10.2. Porównanie IKS względem PLC±BSC

### 10.2.1. ZZSK – chorzy niestosujący wcześniej leków biologicznych

Ocenę przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-V. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *van der Heijde 2018* (dane dla 16 tyg.), *Dougados 2020* oraz *Dougados 2020a* (dane dla 52 tyg.) i dokumencie EMA 2020. Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące produktywności w pracy przedstawione w publikacji *Marzo-Ortega 2020*, dane dotyczące funkcjonowania i stanu zdrowia przedstawione w publikacji *Kiltz 2020* i dane dotyczące zmęczenia i snu na podstawie publikacji *Mease 2019*.

#### Ocena skuteczności

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była częstość występowania **odpowiedzi ASAS40**. Odpowiedź ta do 16. tygodnia obserwacji wystąpiła u 48,1% chorych w grupie badanej i 18,4% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami dla tego punktu końcowego była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej IKS, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Głównym drugorzędowym punktem końcowym była ocena częstości występowania **odpowiedzi ASAS20**. Odpowiedź ta wystąpiła odpowiednio u 64,2% chorych w grupie stosującej IKS i 40,2% chorych w grupie PLC. Podana różnica jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Dla przedłużonego czasu obserwacji wynoszącego 52 tygodnie odpowiedź ASAS40 zaobserwowano u ok. 53% chorych z populacji ogółem, a odpowiedź ASAS20 u 65,4% chorych.

W czasie 16 tygodni obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej, w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych oceny ASAS według chorego, bólu kręgosłupa, nasilenia bólu kręgosłupa w nocy, wyniku **ASAS-HI**, wyniku **ASDAS**, wyniku **BASDAI**, wyniku **BASFI** i **BASMI**, stężenia **hs-CRP**, wyniku w kwestionariuszu **SF-36 PCS** i wyniku **SPRACC MRI** dla kręgosłupa i stawu krzyżowo-

biodrowego. Dane dostępne dla 52 tygodni okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnych zmian w grupie kontynuującej stosowanie IKS co 4 tygodnie.

W badaniu COAST-V w czasie 16 tygodni obserwacji poprawa wyniku ASAS HI  $\geq 3$  wystąpiła częściej w grupie badanej (41,8%) niż kontrolnej (34,5%). Wynik **ASAS HI  $\leq 5$  pkt** czyli dobry stan zdrowia również odnotowano częściej w grupie stosującej IKS niż w grupie kontrolnej. W tym przypadku różnica między grupami była znamienna statystycznie.

W 16. tygodniu obserwacji **niska aktywność choroby (ASDAS  $< 2,1$ )** została zaobserwowana u 43,2% chorych w grupie IKS Q4W i u 12,6% chorych w grupie PLC, natomiast **nieaktywną chorobę (ASDAS  $< 1,3$ )** odnotowano odpowiednio u 16% i 2,3% chorych. Obie różnice między grupami są istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Niskie wartości parametru NNT świadczą o dużej sile interwencji. W 52. tygodniu obserwacji klinicznie istotna poprawa wyniku ASDAS wystąpiła u 63% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS Q4W. Znaczna poprawa wyniku ASDAS została zauważona u 37% chorych z populacji ogółem, natomiast niska aktywność choroby u 53,1% chorych a nieaktywna choroba u 22,2% chorych.

W 16. tygodniu odpowiedź BASDAI50 odnotowano u 42% chorych z grupy IKS Q4W i u 17,2% chorych z grupy PLC. Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji. W 52 tygodniu odpowiedź BASDAI50 wystąpiła u ponad 50% chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie.

Według danych przedstawionych w publikacji *Kiltz 2020* średnia zmiana wskaźnika **EQ-5D-5L UK** względem wartości początkowych po 16 tygodniach terapii była większa w grupie badanej (0,19 pkt) niż kontrolnej (0,10). Według danych przedstawionych przez autorów badania różnica między grupami była istotna statystycznie (na korzyść grupy badanej).

W badaniu odnotowano też korzystny wpływ IKS na **nasilenie zmęczenia, zaburzenia snu i poprawę produktywności w pracy** i zmniejszenie upośledzenia aktywności.

### Ocena bezpieczeństwa

W czasie 16 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** w obu analizowanych grupach chorych. U chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie w okresie pomiędzy 16. a 52. tygodniem obserwacji również nie wystąpił żaden przypadek zgonu. W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych**. W czasie 16

tygodni obserwacji ogólnie **TEAE** odnotowano u 45,7% chorych w grupie IKS Q4W i 39,5% w grupie PLC (według danych przedstawionych w publikacji EMA). Spośród wszystkich zdarzeń większość była łagodnego lub umiarkowanego nasilenia. Żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, w tym zakażeń ogółem, zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka, łuszczycy czy reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

Dla przedłużonego czasu obserwacji w grupie IKS Q4W ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 (5,1%) chorych. U żadnego chorego nie wykazano jednak występowania ciężkiego zakażenia. TEAE ogółem odnotowano u 64,1% chorych, przy czym tylko u 3,8% chorych wystąpiły zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia. Jedno zdarzenie niepożądane doprowadziło do przerwania leczenia w grupie badanej.

### 10.2.2. ZZSK – chorzy stosujący wcześniej 1 lub 2 inhibitory TNF

Ocenę wykonano na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *COAST-W*. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Deodhar 2019* (ocena do 16 tyg.), *Dougados 2020* oraz *Dougados 2020a* (ocena do 52 tyg.) i dokumencie *EMA 2020*. Dodatkowo uwzględniono dane dotyczące produktywności w pracy przedstawione w publikacji *Marzo-Ortega 2020*, dane dotyczące funkcjonowania i stanu zdrowia przedstawione w publikacji *Kiltz 2020* i dane dotyczące zmęczenia i snu na podstawie publikacji *Mease 2019*.

W badaniu uczestniczyła populacja chorych stosujących wcześniej 1 lub 2 inhibitory TNF, czyli populacja bardzo trudna do leczenia, u której odpowiedź na leczenie może być trudniejsza do osiągnięcia niż w przypadku chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej.

#### Ocena skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *COAST-W* był odsetek chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS (**ASAS40**) w 16. tygodniu obserwacji. W grupie IKS 25,4% chorych uzyskało pierwszorzędowny punkt końcowy, natomiast w grupie kontrolnej o połowę mniej (12,5%). Zaobserwowana różnica między grupami jest istotna statystycznie, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Należy zauważyć iż istotną statycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) w odniesieniu do odpowiedzi ASAS40 obserwowano już od 1. tygodnia badania ( $p < 0,01$ ) co świadczy o bardzo szybkim początku działania IKS.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w 16. tygodniu badania częstość występowania odpowiedzi **ASAS20**. Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ASAS20 w tygodniu 16., był również istotnie wyższy wśród chorych leczonych IKS (48,2%) w porównaniu z PLC (29,8%) – różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Częściowa remisja została zaobserwowana u 7,0% chorych stosujących IKS.

W 52. tygodniu pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 34,2% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS, natomiast drugorzędowe punkty końcowe: ASAS20 52,6% chorych i częściową remisję ASAS 14,8% chorych.

W czasie 16 tygodni obserwacji odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej, w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych oceny ASAS według chorego, bólu kręgosłupa, nasilenia bólu kręgosłupa w nocy, wyniku **ASAS-HI**, wyniku **ASDAS**, wyniku **BASDAI**, wyniku **BASFI i BASMI**, stężenia **hs-CRP**, wyniku w kwestionariuszu **SF-36 PCS** i wyniku **SPRACC MRI** dla kręgosłupa. Dane dostępne dla 52 tygodni okresu obserwacji wskazują na utrzymywanie się korzystnych zmian w grupie kontynuującej stosowanie IKS co 4 tygodnie. Należy zauważyć iż istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) w odniesieniu do zmiany wyniku **BASDAI** obserwowano już od 1. tygodnia badania ( $p < 0,001$ ) co świadczy o bardzo szybkim początku działania IKS.

Odpowiedź w skali **ASDAS**  $< 2,1$  pkt tzn. **niską aktywność choroby** w 16 tygodniu obserwacji uzyskało 17,5% chorych z grupy IKS i ponad 3 razy mniej w grupie PLC (4,8%). Podana różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. **Klinicznie istotną poprawę w skali ASDAS**, czyli zmianę wyniku  $\geq 1,1$  pkt od wartości początkowych uzyskało 44,7% chorych z grupy IKS, natomiast znaczną poprawę ASDAS, czyli zmianę wyniku w skali ASDAS  $\geq 2,0$  pkt od wartości początkowych lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS 0,6361 pkt, osiągnęło 15,8% chorych. Odpowiedź ASDAS  $< 1,3$  pkt czyli **nieaktywną chorobę** uzyskało 3,5% chorych. Do 52. tygodnia obserwacji klinicznie istotną poprawę mierzoną w skali ASDAS, czyli zmianę  $\geq 1,1$  pkt od wartości początkowych zaobserwowano u 46,5% chorych z grupy kontynuującej stosowanie IKS w 52 tygodniu obserwacji. Znaczna poprawa ASDAS, czyli zmiana ASDAS  $\geq 2,0$  pkt od wartości początkowych lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS 0,6361 pkt wystąpiła u 23,7% chorych. Niska aktywność choroby (ASDAS  $< 2,1$ ) została zaobserwowana u 23,7% chorych, a nieaktywna choroba (ASDAS  $< 1,3$ ) u 8,8%.

W 16. tygodniu badania odpowiedź **BASDAI50** osiągnęło 21,9% chorych w grupie IKS i ponad połowę mniej w grupie w grupie PLC (9,6%). Podana różnica między grupami była znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej.

W badaniu *COAST-W* w czasie 16 tygodni obserwacji poprawa wyniku ASAS HI  $\geq 3$  wystąpiła istotnie statystycznie częściej w grupie badanej (36,0%) niż kontrolnej (22,1%). Wynik ASAS HI  $\leq 5$  pkt czyli dobry stan zdrowia również odnotowano częściej w grupie stosującej IKS niż w grupie kontrolnej. W tym przypadku różnica między grupami nie była jednak znamienne statystycznie.

W badaniu wykazano także korzystny wpływ terapii IKS na zmianę wskaźnika **EQ-5D-5L UK, zmęczenie i zaburzenia snu**. Wyniki przedstawione w raporcie wskazują również na korzystny wpływ IKS na poprawę **produktywności** w pracy i zmniejszenie upośledzenia aktywności u chorych uczestniczących w badaniu *COAST-W*. Zmiana wyniku dotyczącego prezenteizmu, ogólnego upośledzenia pracy i upośledzenia aktywności po 16 tygodniach terapii była w grupie badanej istotnie statystycznie większa niż w kontrolnej.

### Ocena bezpieczeństwa

W czasie 16 tygodni obserwacji nie odnotowano żadnego przypadku **zgonu** w obu analizowanych grupach chorych. U chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tygodnie w okresie pomiędzy 16 a 52 tygodniem obserwacji również nie wystąpił żaden przypadek zgonu. W czasie 16 tygodni obserwacji **ciężkie zdarzenia niepożądane** odnotowano ogółem u 3,5% chorych w grupie badanej i 4,8% chorych w grupie w PLC. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie. W okresie między 16. a 52. tyg. ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2,0% chorych kontynuujących stosowanie IKS. Nie odnotowano jednak ciężkich zakażeń. W 16 tygodniu obserwacji **TEAE** ogółem odnotowano częściej w grupie IKS (64,0%) niż w grupie PLC (49,0%). Większość zgłoszonych TEAE miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Ciężkie TEAE występowały częściej w grupie PLC niż w IKS. W ramach poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, większość różnic pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami występowały dla następujących zdarzeń: TEAE ogółem, TEAE łagodnego stopnia, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, zakażenia ogółem (TEAE specjalnego zainteresowania), zakażenia o łagodnym nasileniu, neutropenia (TEAE specjalnego zainteresowania) 1.stopnia, depresja – TEAE specjalnego zainteresowania, ból jamy ustnej i gardła – TEAE oraz biegunka TEAE. Prawie wszystkie różnice występowały na niekorzyść grupy badanej. Jedynie przypadku w depresji odnotowano ją częściej w grupie kontrolnej (około 5% chorych) niż w

grupie badanej (zdarzenie nie wystąpiło u żadnego chorego). Między 16. a 52. tygodniem obserwacji zdarzenia niepożądane odnotowano u 70,4% chorych przy czym tylko u 6,1% chorych wystąpiło TEAE o ciężkim nasileniu.

### 10.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Taltz® może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- ⊕ zakażeń, takich jak infekcje górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, zapalenie spojówek i zakażenia grzybicze;
- ⊕ reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał;
- ⊕ wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych działań produktu leczniczego należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia (15,5%) oraz infekcje górnych dróg oddechowych (16,4%) (najczęściej nieżyt błony śluzowej nosa i gardła).

### 10.4. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2020*, wykazano istotny klinicznie i statystycznie korzystny wpływ IKS w leczeniu ZZSK u chorych uprzednio stosujących i niestosujących biologiczne LMPCh [EMA 2020].

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w rozpatrywanym wskazaniu wykazano, że jest on spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla wcześniejszych wskazań (łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów). Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń [EMA 2020].

**Ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Taltz® jest pozytywny** w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź na terapię konwencjonalną.

---

## 10.5. Wnioski

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują na korzystny wpływ IKS na częstość występowania odpowiedzi ASAS40, zmniejszenie aktywności choroby, zmniejszenie nasilenia bólu i zmęczenia, poprawę jakości snu i produktywności w pracy czy poprawę jakości życia. Co ważne wyniki przedstawione w raporcie wskazują na szybki początek działania IKS, już od 1. tygodnia leczenia. Należy także zauważyć iż IKS wykazuje skuteczność niezależnie od początkowego stężenia CRP.

W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, że profil bezpieczeństwa IKS jest spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla wcześniejszych wskazań.

Biorąc pod uwagę powyższe informację oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji docelowej zasadnym jest stosowanie leku Taltz® praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na ZZSK.

---

## 11. Dyskusja

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych łączących podstawę kręgosłupa z miednicą, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Kości kręgosłupa zaczynają się łączyć lub rosnąć razem, powodując sztywność i ból kręgosłupa [CADTH 2020, Stanisławska-Biernat 2015].

Pierwsza linia leczenia farmakologicznego spondyloartropatii osiowej obejmuje niesteroidowe leki przeciwzapalne. Jednakże NLPZ nie zawsze są dobrze tolerowane i mogą być niewystarczające w celu kontroli objawów. Klasyczne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby tj. MTX (metotreksat) czy sulfasalazyna nie są skuteczne w przypadku postaci osiowej. Leczenie biologicznymi LMPCh jest zalecane u chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia konwencjonalnego. Jednak u około 30-40% chorych stosujących inhibitory TNF nadal występuje wysoka aktywność choroby pomimo dostępności wielu inhibitorów TNF. Ponadto niektórzy chorzy wykazują nietolerancję inhibitorów TNF. Masowe stosowanie inhibitorów TNF jest odradzane ze względu na koszty i brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Obawy związane ze stosowaniem tych leków przekładają się na stopniowo zwiększające się wskaźniki rezygnacji z leczenia [CADTH 2020].

Należy podkreślić że obecnie w ramach *Programu lekowego B.36* lekarz podejmując decyzję o zastosowaniu u chorego inhibitora TNF-alfa może wybierać spośród 5 substancji. Z kolei decydując się na zastosowanie inhibitora IL-17 jedynym dostępnym wyborem jest sekukinumab. Obecna sytuacja refundacyjna prowadzi zatem do ograniczenia dostępnych opcji leczenia wyłącznie do jednego leku z grupy inhibitorów IL-17 i uniemożliwia zmianę na inny preparat o tym mechanizmie działania, a przez to stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych z ZZSK. Należy podkreślić iż dostęp chorych w Polsce do kolejnego inhibitora IL-17 jest szczególnie ważny biorąc pod uwagę, że nie dla wszystkich chorych optymalną terapią są inhibitory TNF-alfa. W populacji chorych z niskim poziomem białka C-reaktywnego odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa jest ograniczona [Vastesaeger 2011, Maneiro 2015, Lis 2014]. Wyniki wielu badań wskazują że u chorych na ZZSK z podwyższonym CRP prawdopodobieństwo odpowiedzi na inhibitory TNF na leczenie jest największe [Arends 2011, Glinborg 2010, Ciurea 2013].

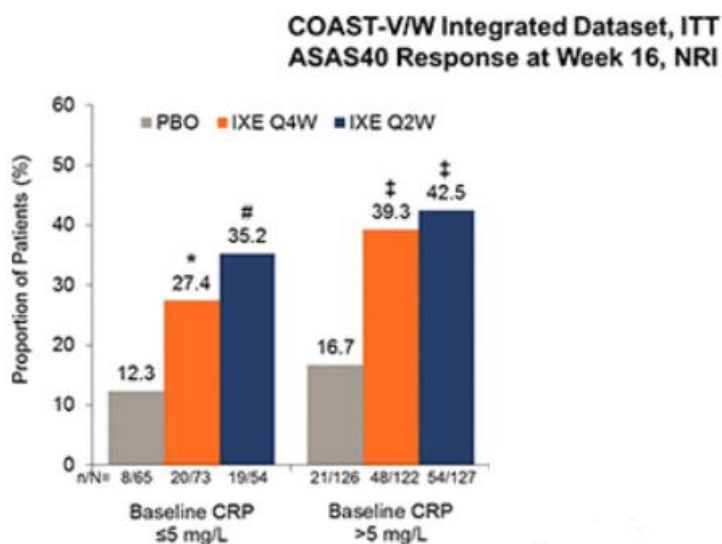
Dane przedstawione w abstrakcie *Maksymowych 2019* wskazują że IKS wykazuje istotnie większą skuteczność w odniesieniu do odpowiedzi ASAS40 w porównaniu z grupą kontrolną



zarówno u chorych z niskim jak i wysokim CRP w chwili rozpoczęcia badania. Zintegrowane dane z badania COAST-W i COAST-V wskazują, że istotnie statystycznie więcej chorych stosujących IKS osiągnęło odpowiedź ASAS40 po 16 tygodniach leczenia niż w przypadku grupy PLC zarówno u chorych z podwyższonym (>5 mg/l) początkowym poziomem CRP ( $p < 0,001$  dla IKS Q4W vs PLC) jak i chorych z prawidłowym ( $\leq 5$  mg/l) stężeniem CRP ( $p < 0,05$  dla IKS Q4W vs PLC). Wielkość efektu w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie w przypadku terapii IKS nie różniła się istotnie statystycznie w zależności od początkowego stężenia CRP (szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku poniżej).

### Rysunek 7.

**Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu COAST-W i COAST-V (dane zintegrowane) w zależności od początkowego stężenia CRP [Maksymowych 2019]**



Jak podkreślono w rekomendacji CADTH chorzy na ZZSK niezmiennie wykazują niezaspokojoną potrzebę odnośnie wprowadzania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Chorzy oczekują większej liczby opcji leczenia, które mogą zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęki, spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i zdolność do wykonywania codziennych czynności. Chorzy oczekują także dostępu do terapii o mniejszych działaniach niepożądanych [CADTH 2020].

W Stanowisku PTR wskazano iż choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie. Bardzo ważne jest aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie

remisji u co raz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczenie pośrednich kosztów choroby. Jak wskazuje Polski Towarzystwo Reumatologiczne w zapalnych chorobach reumatycznych, do których należy ZZSK, *ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny, współchorobowość oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie istnieje potrzeba dostosowanej, skrojonej na miarę pacjenta terapii*. W Opinii PTR zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy poszerzać dostęp chorych do kolejnych terapii w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, a dostęp do iksekizumabu w ZZSK oraz osiowej i obwodowej spodyloartropatii został przez PTR wskazany za jeden z najpilniej oczekiwanych przez chorych i lekarzy priorytetów [PTR 2021].

W wyniku przeszukiwania głównych medycznych baz danych odnaleziono dla wnioskowanej interwencji 2 wysokiej jakości, duże, randomizowane, podwójnie zaślepienie międzynarodowe badania kliniczne III fazy. W przypadku badania COAST-V kryteria włączenia obejmowały chorych dorosłych z aktywną spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi, z niewystarczającą odpowiedzią (zgodnie z ustaleniami badacza) na 2 lub więcej NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancją NLPZ w wywiadzie. Do badań COAST-W kwalifikowano zaś dorosłych z aktywną spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi, z niewystarczającą odpowiedzią (zgodnie z ustaleniami badacza) na leczenie  $\geq 2$  NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tyg. lub nietolerancją NLPZ w wywiadzie, wcześniej leczonych co najmniej 1 i nie więcej niż 2 inhibitorami TNF. Aktywność choroby w chwili rozpoczęcia badań była wysoka lub bardzo wysoka na co wskazuje początkowy wynik BASDAI (średni wynik około 7 w badaniu COAST-V oraz ponad 7 w badaniu COAST-W) i ASDAS (średni wynik około 4 w badaniu COAST-V oraz ponad 7 w badaniu COAST-W). W przypadku badania COAST-V i COAST-W chorzy spełniali zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK. Odsetek zrandomizowanych chorych utraconych w badaniach był niewielki.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, w związku z czym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka. Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako niska, ponieważ w raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne.

W badaniach COAST-V, COAST-W porównawczą ocenę IKS stosowanego w dawce 80 mg co 4 tygodnie wykonano względem grupy PLC<sup>42</sup>. W wyniku I etapu przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych w których porównywano by skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem SEK, komparatora wskazanego w ramach kryteriów włączenia, zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. W związku z powyższym przeprowadzono kolejny etap przeglądu systematycznego mający na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrany komparator tj. SEK względem wspólnej referencji (PLC), w celu wykonania porównania pośredniego IKS vs SEK.

Należy zauważyć, iż punkty końcowe analizowane w ramach niniejszej analizy są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych leczenia ZZSK i w dokumencie wydanym przez EMA. Analizowane punkty odpowiadają także kryteriom odpowiedzi na leczenie w *Programie lekowym B.36*. Co więcej stosowano ustalone i zwalidowane narzędzia oceny tj. kryteria ASAS, BASDAI, BASFI. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w 16. tygodniu obserwacji. Kryteria te składają się z sześciu domen (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby, ból kręgosłupa, funkcjonowanie, stan zapalny, białko C-reaktywne i ruchomość kręgosłupa). Kryteria odpowiedzi ASAS40 są preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych dla ZZSK. Wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi [EMA 2017, CADTH 2020].

Dominującym objawem ZZSK jest przewlekły ból pleców o charakterze zapalnym [NASS 2014]. W wyniku długotrwałego procesu zapalnego może dochodzić do nieodwracalnych zmian w kręgosłupie, czego wyrazem jest ograniczenie jego ruchomości, a u części chorych nawet całkowite jego usztywnienie [Stanisławska-Biernat 2015]. Chociaż uszkodzenie strukturalne związane z ZZSK może rozwijać się latami, zapalenie kręgosłupa i wynikające z tego uszkodzenia strukturalne prowadzą do przewlekłego bólu pleców, który jest częstym objawem axSpA. Zapalny ból pleców może prowadzić do zaburzeń strukturalnych i funkcjonalnych oraz obniżenia jakości życia chorych. Wyniki przedstawione w raporcie

---

<sup>42</sup> grupę kontrolną opisywano jako PLC (placebo), ale w obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badań leczenie wspomagające. W badaniach porównawczą ocenę wykonano więc dla IKS±BSC vs PLC±BSC

---

wskazują że stosowanie IKS jest związane z istotną redukcją stanu zapalnego kręgosłupa (na podstawie wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa).

Spondyloartropatia osiowa może również wiązać się z wystąpieniem zapalenia ogólnoustrojowego, z zajęciem oczu, skóry i jelit [Stanisławska-Biernat 2015]. Według danych literaturowych przewidywana długość życia u chorych na ZZSK jest krótsza niż w populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania np. złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe. U około 10% chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) stwierdza się istotne klinicznie zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego [Instytut Reumatologii 2014]. Typowe objawy SpA, które mają największy wpływ na jakość życia chorych i wykonywanie codziennych czynności obejmują ból kręgosłupa, utratę mobilności, zmęczenie i senność. Chorzy stają również w obliczu konsekwencji psychologicznych [CADTH 2020]. W badaniach przedstawionych w raporcie wykazano istotny klinicznie i statystycznie wpływ terapii IKS±BSC w porównaniu z terapią PLC±BSC w zakresie pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych obejmujących różne aspekty choroby (kliniczna aktywność choroby, sprawność fizyczna i jakość życia) u chorych na ZZSK (zarówno niestosujących uprzednio terapii biologicznej jak i chorych wykazujących niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję inhibitorów TNF). Dane przedstawione w raporcie wskazują także na korzystny wpływ terapii IKS na raportowane przez chorych wyniki dotyczące obciążenia chorobą tj. ból kręgosłupa, sztywność stawów, funkcjonowanie, zmęczenie czy ból kręgosłupa w nocy. W badaniach COAST-V i COAST-W wykazano istotnie korzystny efekt także w zakresie stanu zapalnego ocenianego na podstawie stężenia CRP i badania MRI.

W przypadku chorych z rozpatrywanej populacji ważne jest także określenie wpływu terapii na zmęczenie chorego czy możliwość snu w nocy. W niniejszej analizie uwzględniono także wpływ IKS na produktywność w pracy na podstawie danych przedstawionych w publikacji *Marzo-Ortega 2020*. Należy zauważyć iż u chorych z ZZSK wskaźniki zatrudnienia są niższe niż w przypadku populacji ogólnej. U chorych z tej grupy odnotowuje się wyższe wskaźniki niezdolności do pracy, a także więcej nieobecności w pracy. Połowa chorych z ZZSK doświadcza niestabilności w pracy (chorzy wycofują się z pracy trzykrotnie częściej niż w populacji ogólnej). Utrata zatrudnienia wiąże się z większym upośledzeniem fizycznym i negatywnymi skutkami psychospołecznymi, a te przyczyniają się do znaczących negatywnych skutków osobistych i społecznych. Wydajność w pracy jest związana z ogólnymi wynikami zdrowotnymi w ZZSK [Marzo-Ortega 2020]. Na podstawie dostępnych wyników z badań COAST-W i COAST-V wykazano korzystny wpływ terapii IKS na poprawę prezentyzmu, ogólnej produktywności i zmniejszenie upośledzenia aktywności w porównaniu z terapią

---

---

PLC±BSC. Poprawę wykazano już po 16 tygodniach leczenia, a wyniki dostępne dla 52 tygodnia wskazują na utrzymywanie się korzystnych zmian.

Chorzy z ZZSK wykazują różnorodne cechy kliniczne, w tym zapalny ból pleców, ograniczoną sprawność fizyczną i aktywność, sztywność, zmęczenie, upośledzenie funkcji umysłowych (depresja, lęk itp.) oraz ograniczone relacje społeczne z których wszystkie przyczyniają się do pogorszenia ogólnego funkcjonowania i zdrowia. Instrumenty, które oceniają zintegrowany wpływ tego szerokiego zakresu różnych upośledzeń zapewniają wgląd w to, jak choroba w rzeczywistości zmienia codzienne życie chorych. Dlatego ogólny stan zdrowia lub jakość życia są ważnymi miernikami wyników przy ocenie skuteczności terapii w leczeniu ZZSK [Kiltz 2020]. Wpływ IKS na jakość życia chorych oceniano we włączonych badaniach na podstawie 2 głównych punktów końcowych tj. kwestionariusza SF-36 i ASAS HI. Analiza przedstawiona w raporcie wskazuje na istotnie korzystny wpływ IKS na poprawę funkcjonowania chorych i ich stan zdrowia oraz na wskaźniki użyteczności zdrowia społecznego. Istotny, korzystny wpływ odnotowano już od 4. tygodnia leczenia i wyniki utrzymywały się do 52. tygodnia. Co ważne korzystne wyniki wykazano zarówno u chorych na ZZSK niestosujących uprzednio terapii biologicznej jak i u chorych wykazujących nieodpowiednią odpowiedź i nietolerancję inhibitorów TNF. Dane przedstawione w niniejszym raporcie wskazują także na korzystny wpływ IKS na nasilenie bólu, zmęczenie czy zaburzenia snu. Co więcej wykazano także iż osiągnięcie odpowiedzi ASAS40 jest związane ze zdecydowanie większą poprawą w zakresie tych punktów końcowych.

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa IKS wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa. W badaniach *COAST-W* i *COAST-V* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu, a ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u pojedynczych chorych). Zdarzenie niepożądane miały głównie łagodny stopień nasilenia a w grupie stosującej IKS nie odnotowano żadnego przypadku poważnych zdarzeń mózgowo-sercowo-naczyniowych.

Wyniki długookresowe wskazują na utrzymywanie się skuteczności terapii IKS w zakresie odpowiedzi ASAS40 czy aktywności choroby, funkcjonowania czy jakości życia chorych. Profil bezpieczeństwa IKS w tygodniach 16.-52. był spójny z profilem bezpieczeństwa wykazanym do 16. tygodnia obserwacji.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na zbliżoną skuteczność iksekizumabu i sekukinumabu w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS20 i ASAS40, zmiany wyniku w skali BASDAI, częstości występowania odpowiedzi BASDAI50 czy wpływu na jakość życia chorych (zmiana wyniku kwestionariusza SF-36). Istotnych

---

---

statystycznie różnic między grupami nie odnotowano także w przypadku głównych kategorii zdarzeń rozpatrywanych w ramach oceny bezpieczeństwa.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono 6 przeglądów systematycznych: *Benucci 2020*, *CADTH 2020*, *Deodhar 2020*, *Lee 2020*, *Yin 2020*, *Wang 2021* spełniających kryterium populacji i interwencji. Wnioski autorów przeglądów są spójne z wnioskami analityków w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Wykazano skuteczność IKS u chorych na ZZSK m.in. w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS40, ASAS20, poprawy jakości życia czy odpowiedzi BASDAI50. IKS ogółem wykazuje dobry profil bezpieczeństwa. Skuteczność IKS osiągnięta w 16. tygodniu utrzymywała się po 52 tygodniach, a w tygodniach od 16. do 52. nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Analiza w podgrupie chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF nie wykazała różnic między IKS a SEK w zakresie oceny skuteczności [*CADTH 2020*]. W związku z potrzebą zindywidualizowania terapii dostępne dane wskazują na istotną rolę IKS w leczeniu chorych ze spondyloartropatią. Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla IKS w rozpatrywanej populacji docelowej.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii IKS u chorych na ZZSK (zarówno niestosujących uprzednio terapii biologicznej jak i chorych wykazujących niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję inhibitorów TNF). Wykazano że IKS poprawia ogólne funkcjonowanie i stan zdrowia chorych oraz wpływa korzystnie na raportowane przez chorych parametry dotyczące obciążenia chorobą tj. zmęczenie, ból kręgosłupa. Dla wielu punktów końcowych korzystny wpływ IKS wykazano już od 1. tygodnia terapii. Dane długookresowe wskazują natomiast na utrzymywanie się efektów leczenia IKS w czasie. Wyniki porównania pośredniego wskazują zaś na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo IKS względem SEK który jest obecnie refundowany w ramach wnioskowanego *Programu lekowego B.36*.

Należy także pamiętać iż dostęp do kolejnego inhibitora IL-17 w ramach wnioskowanego *Programu lekowego B.36* jest szczególnie ważny biorąc pod uwagę, że nie dla wszystkich chorych optymalną terapią są inhibitory TNF-alfa. W populacji chorych z niskim poziomem białka C-reaktywnego odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa jest ograniczona. Dane przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność terapii IKS niezależnie od wyjściowego stężenia CRP.

---

---

W rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. **Produkt leczniczy Taltz® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu rozpatrywanej populacji chorych.**

---

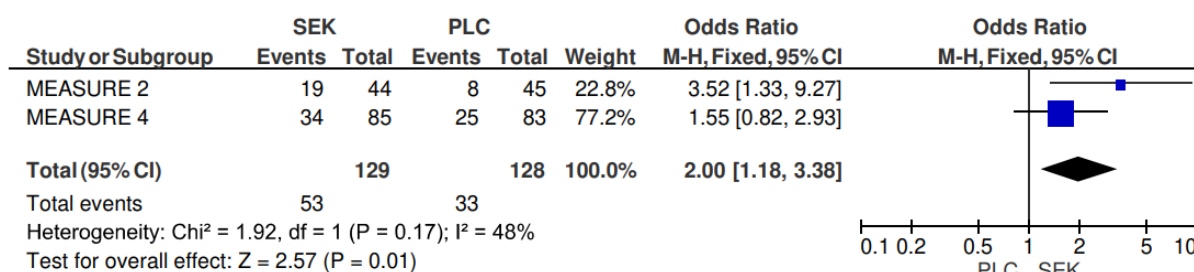
## 12. Załączniki

### 12.1. Wykresy forest-plot dla meta-analiz

#### 12.1.1. Populacja chorych niestosujących uprzednio anty-TNF

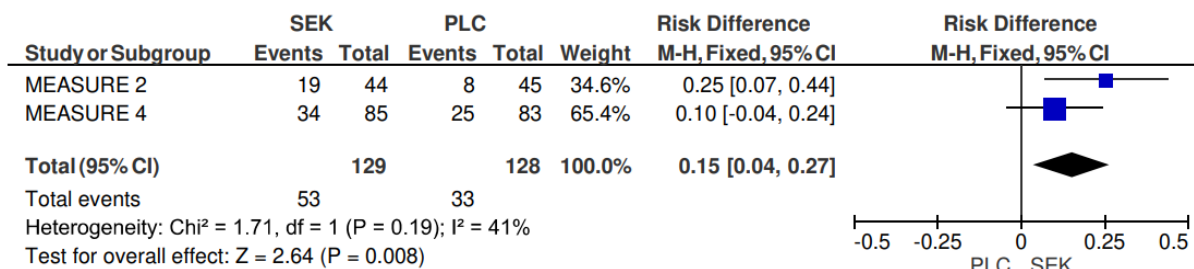
Rysunek 8.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr OR)



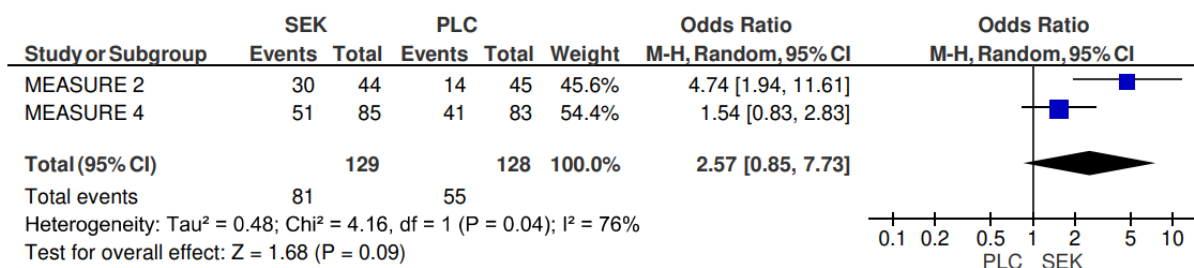
Rysunek 9.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr RD)



Rysunek 10.

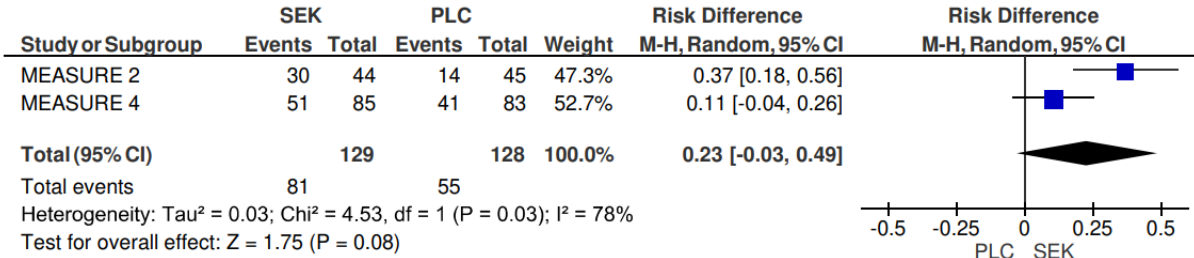
Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr OR)





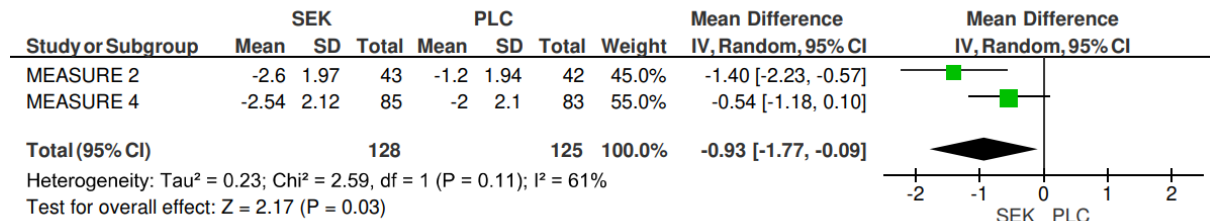
**Rysunek 11.**

**Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anti-TNF (parametr RD)**



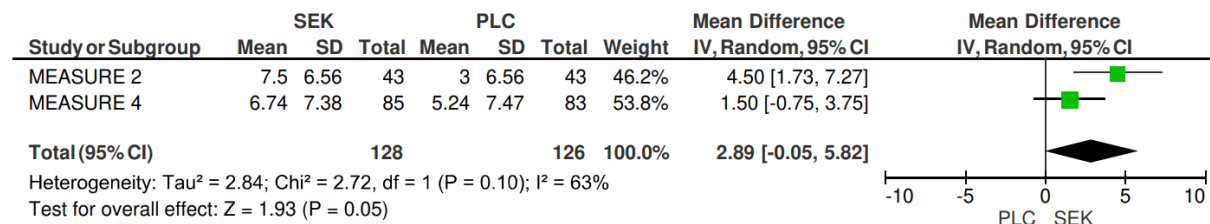
**Rysunek 12.**

**Średnia zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anti-TNF (parametr MD)**



**Rysunek 13.**

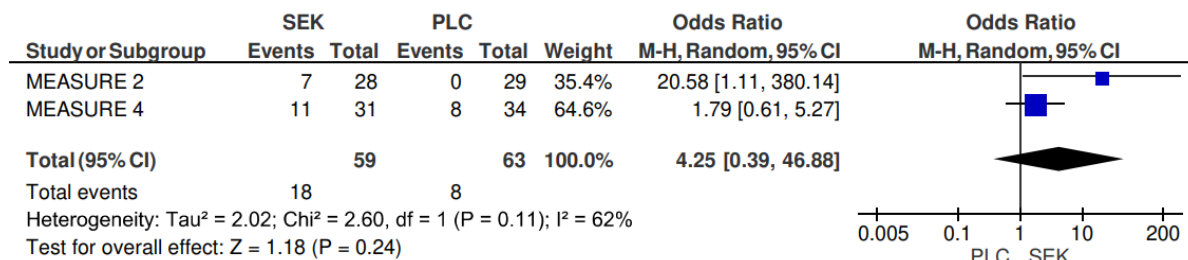
**Średnia zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anti-TNF (parametr MD)**



## 12.1.2. Populacja chorych stosujących uprzednio anti-TNF

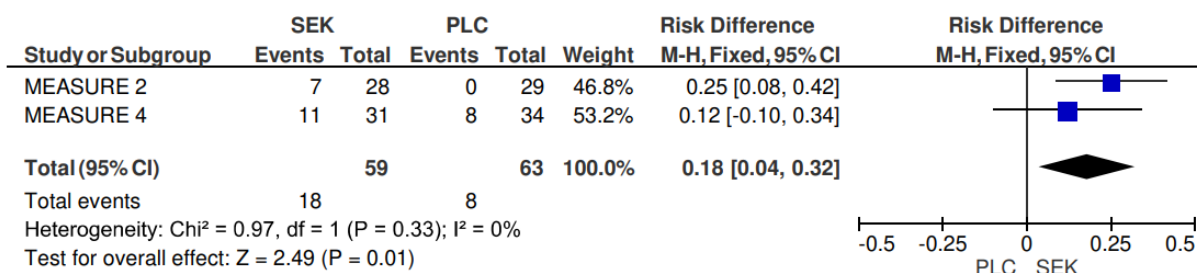
Rysunek 14.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anti-TNF (parametr OR)



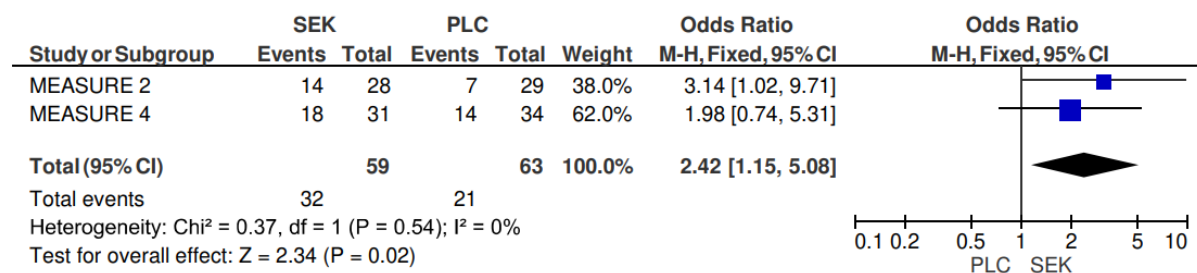
Rysunek 15.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anti-TNF (parametr RD)

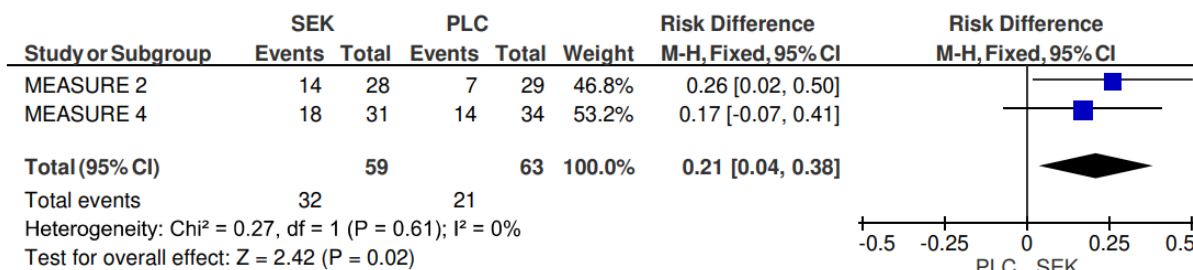


Rysunek 16.

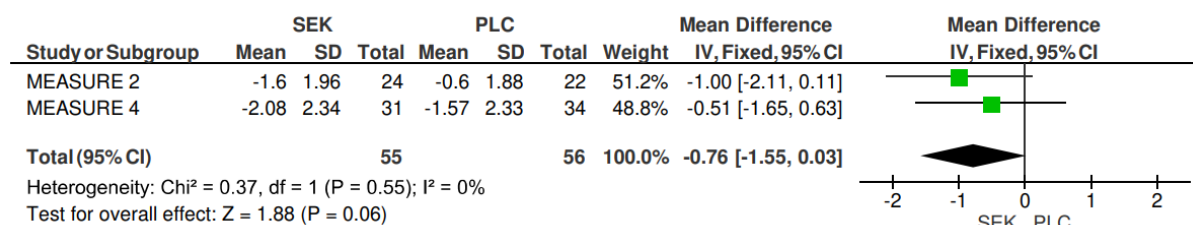
Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anti-TNF (parametr OR)



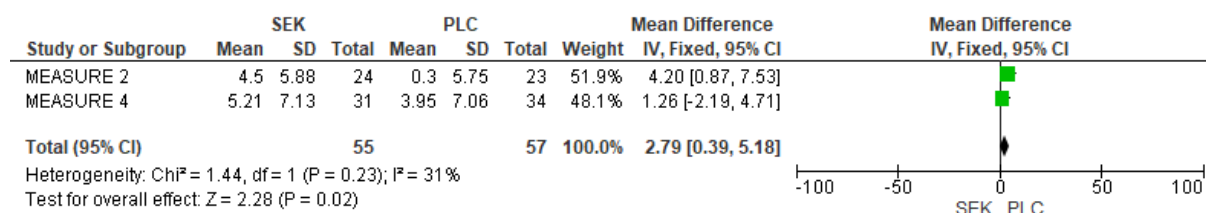
**Rysunek 17.**  
Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anti-TNF (parametr RD)



**Rysunek 18.**  
Średnia zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anti-TNF (parametr MD)

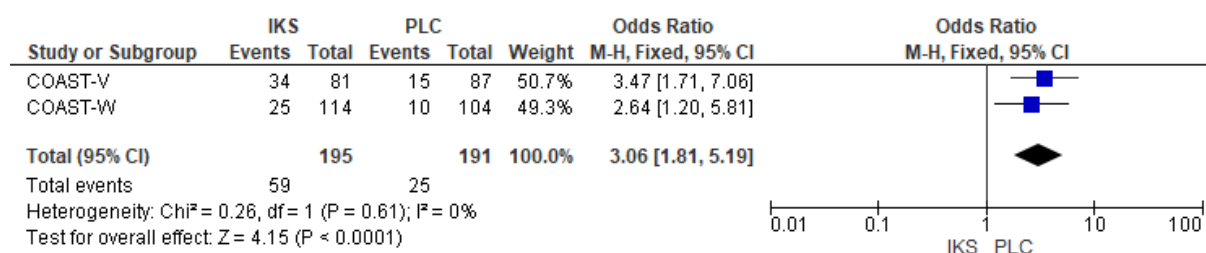


**Rysunek 19.**  
Średnia zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anti-TNF (parametr MD)



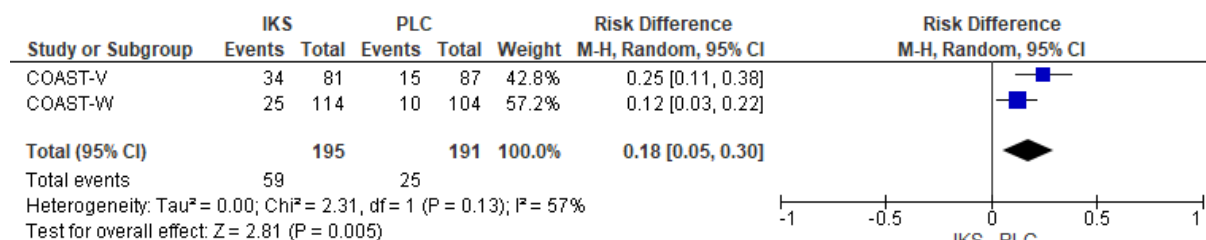
### 12.1.3. Populacja ogólna

**Rysunek 20.**  
Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR)



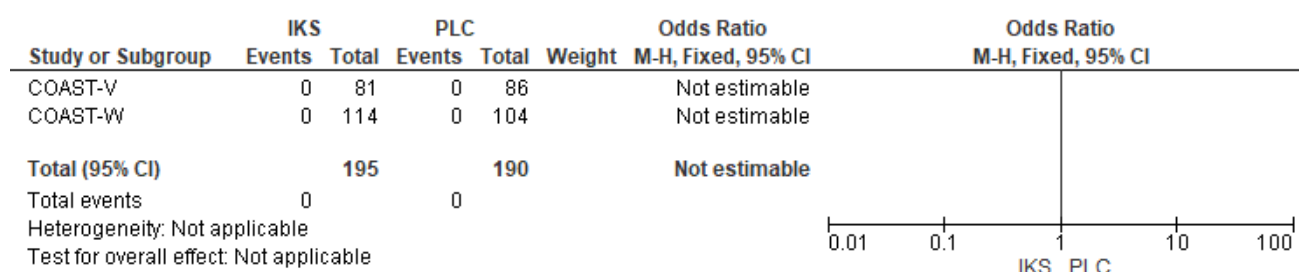
**Rysunek 21.**

**Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD)**



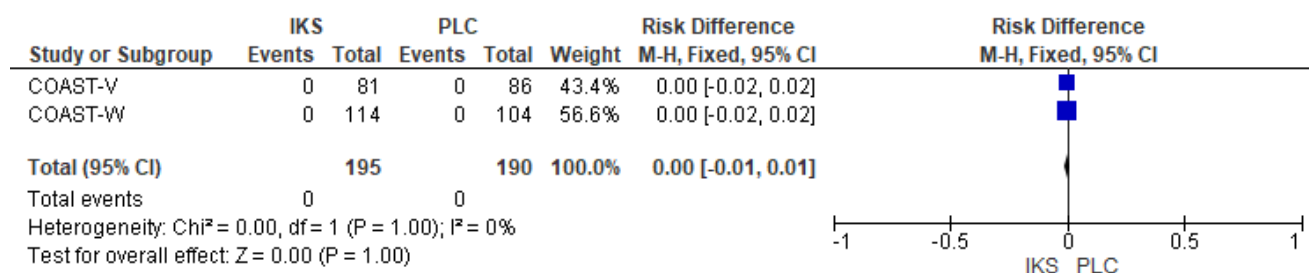
**Rysunek 22.**

**Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR)**



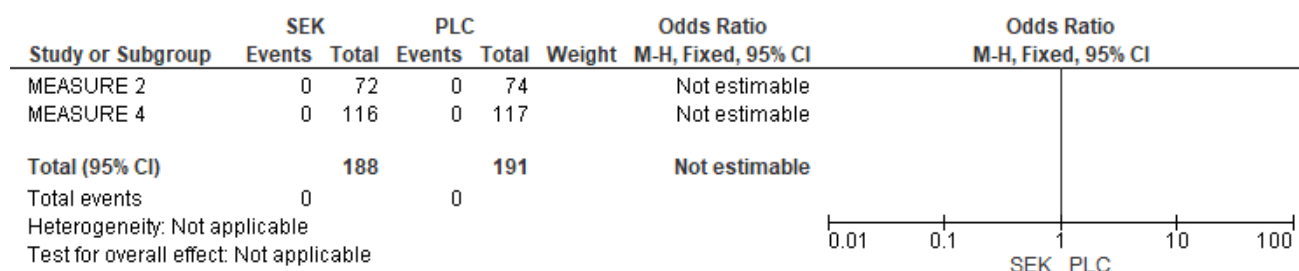
**Rysunek 23.**

**Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD)**



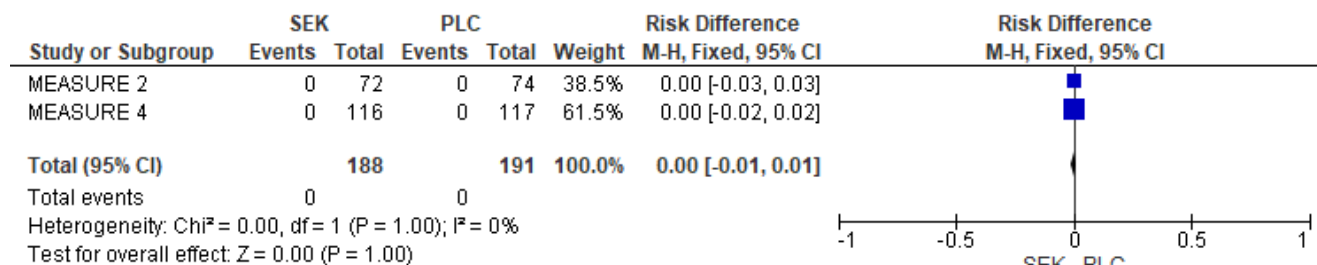
**Rysunek 24.**

**Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR)**



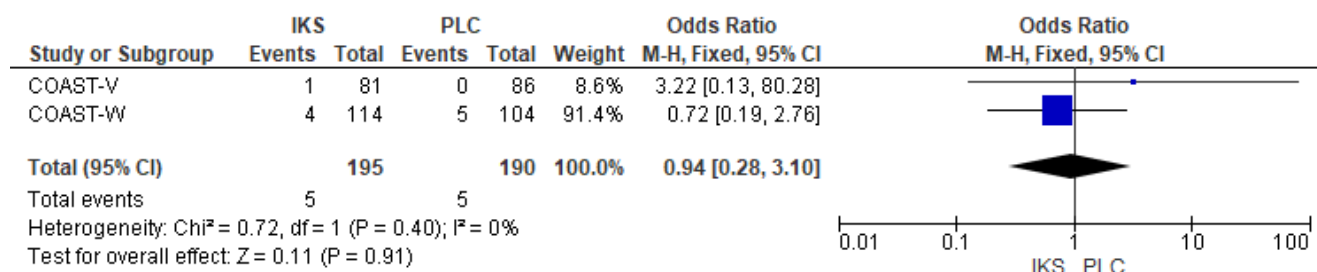
**Rysunek 25.**

**Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD)**



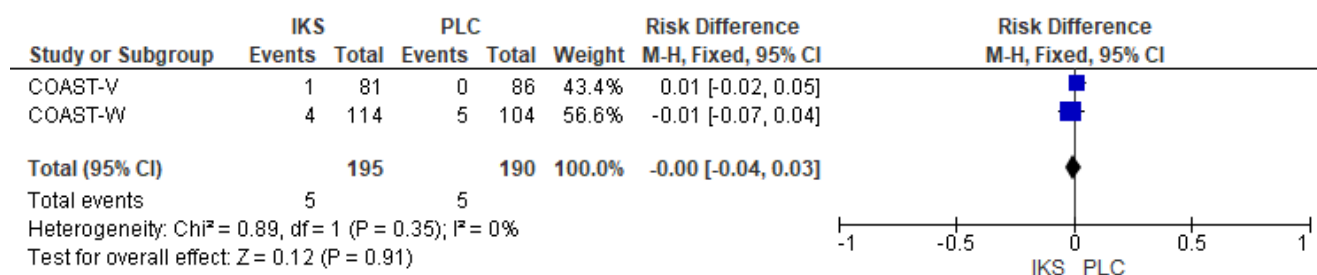
**Rysunek 26.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR)**



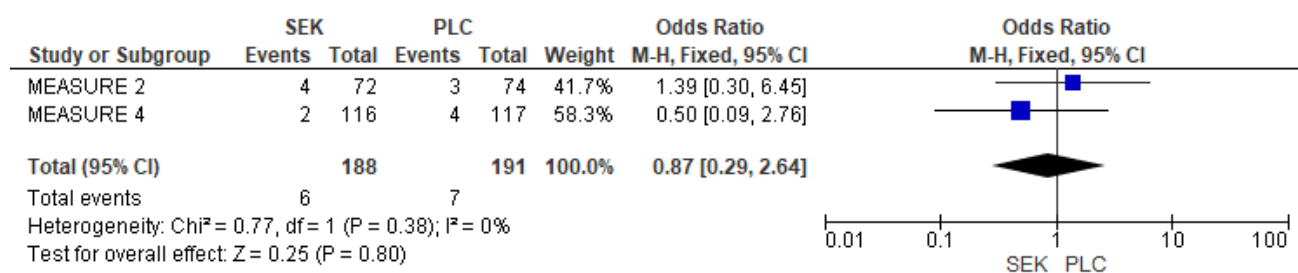
**Rysunek 27.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD)**



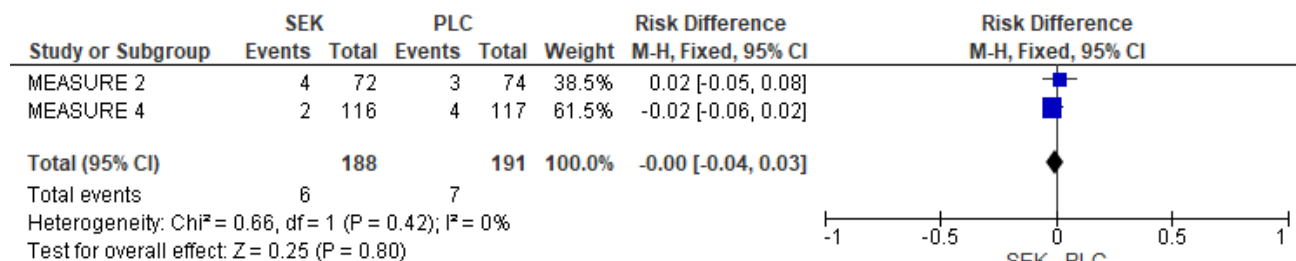
**Rysunek 28.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR)**



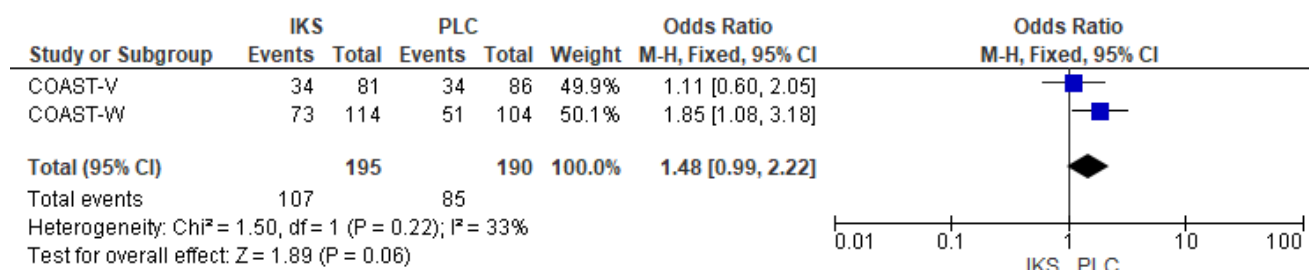
**Rysunek 29.**

**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD)**



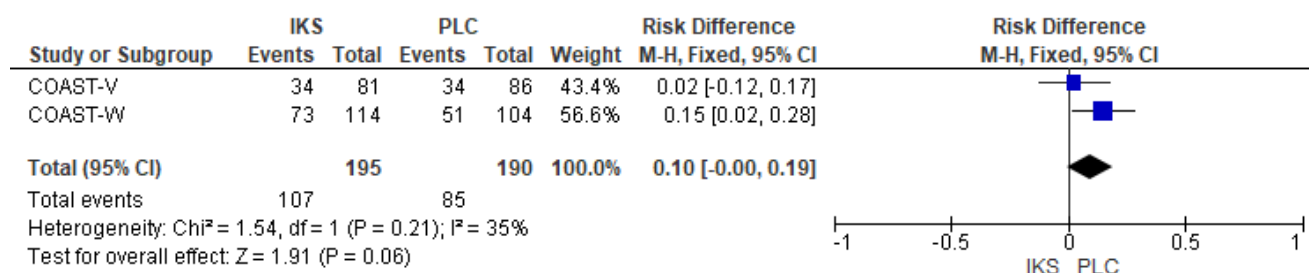
**Rysunek 30.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR)**



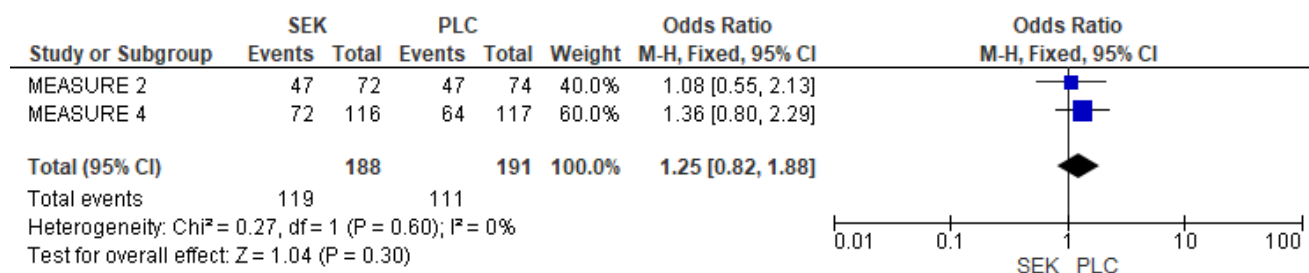
**Rysunek 31.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD)**



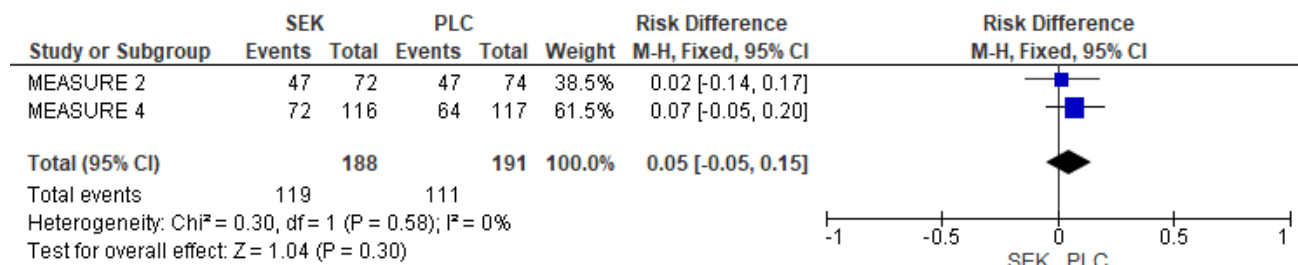
**Rysunek 32.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR)**



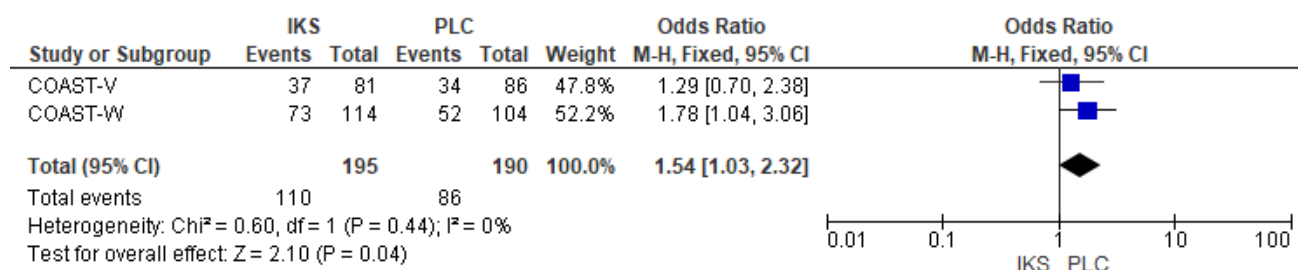
**Rysunek 33.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD)**



**Rysunek 34.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR) – na podstawie danych z dokumentu EMA 2020**



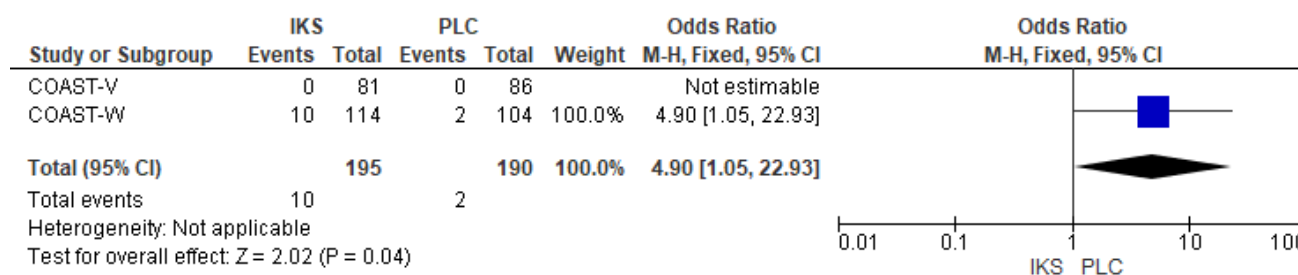
**Rysunek 35.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD) – na podstawie danych z dokumentu EMA 2020**



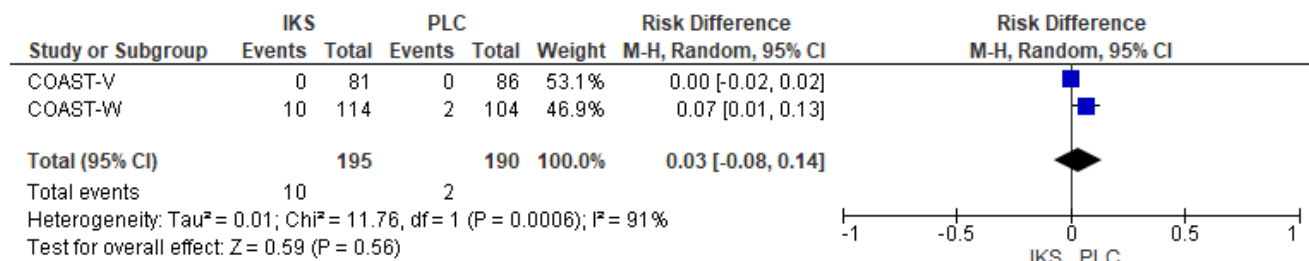
**Rysunek 36.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR)**



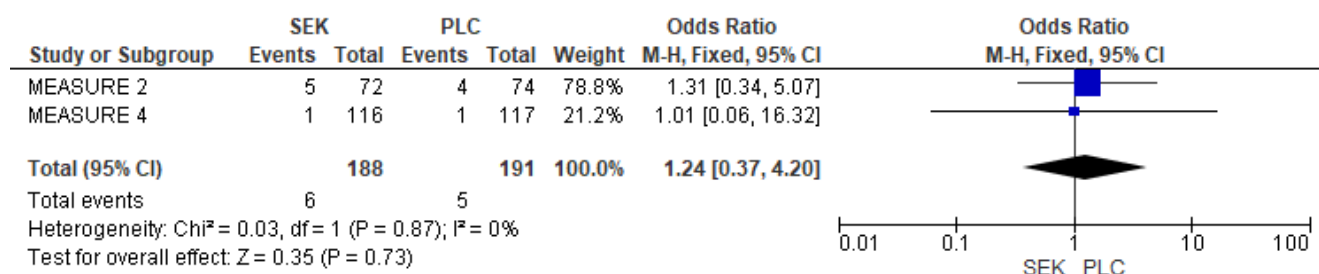
**Rysunek 37.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD)**



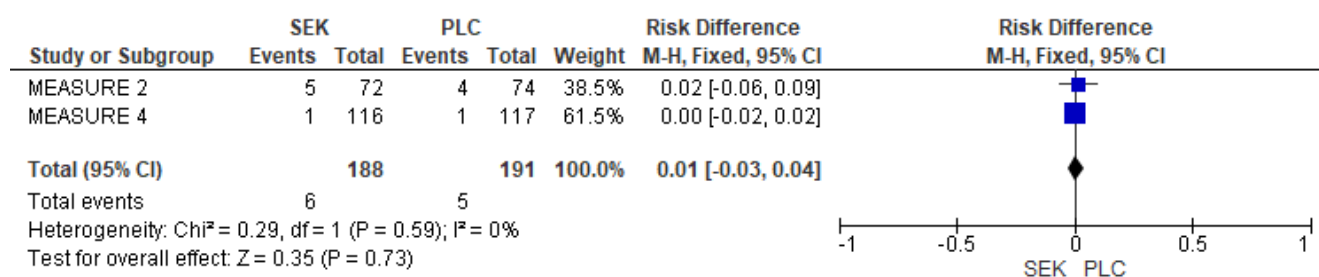
**Rysunek 38.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR)**



**Rysunek 39.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD)**





## 12.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 102

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register</i>							
<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Chinese Patients With Radiographic Axial Spondyloarthritis</i>	NCT04285229	Aktywne, w fazie po rekrutacji chorych	Eli Lilly and Company	Eksperymentalne, randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, fazy III	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu u chińskich chorych z osiową spondyloartropatią ze zmianami radiograficznymi	10 kwiecień 2020 r.	Wynik dla pierwszorzędowych punktów końcowych: 31 marzec 2021 r. Planowany czas zakończenia badania: 31 marca 2022 r.
<i>A Multicenter, Long-Term Extension Study of 104 Weeks, Including a Double-Blind, Placebo-Controlled 40-Week Randomized Withdrawal-Retreatment Period, to Evaluate the Maintenance of Treatment Effect of Ixekizumab (LY2439821) in Patients With Axial Spondyloarthritis</i>	NCT03129100 EudraCT Number: 2016-002634-69	Aktywne, bez rekrutacji	Eli Lilly and Company	Eksperymentalne randomizowane, z grupami równoległymi, potrójnie zaślepione, faza III	Ocena u uczestników, którzy osiągnęli stan trwałej remisji, czy grupy leczone iksekizumabem przewyższają grupę placebo pod względem utrzymania odpowiedzi na leczenie podczas randomizowanego okresu odstawienia do ponownego leczenia u chorych z osiową spondyloartropatią	9 maj 2017 r.	Wynik dla pierwszorzędowych punktów końcowych: 26 maj 2020 r. Planowany czas zakończenia badania: wrzesień 2021 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo-Controlled 16-Week Study Followed by Long Term Evaluation of Efficacy and Safety of Ixekizumab (LY2439821) in Patients With Active Ankylosing Spondylitis</i>	NCT01870284	Wycofane (z powodu problemów operacyjnych badanie zostało zamknięte)	Eli Lilly and Company	Eksperymentalne, randomizowane, z grupami równoległymi, początkowo zaślepione, faza III	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności iksekizumabu w porównaniu z placebo u chorych z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	Lipiec 2014	Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych: Kwiecień 2016 Czas zakończenia badania: Kwiecień 2018

Data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2021 r.

## 12.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 103.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "ly 2439821"	502*	2 158^	666
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	23 291 521^^	17 028 294
#3	#1 AND #2	n/d	1 772	488
#5	[embase]/lim	n/d	830	n/d

\*w tym w bazie CENTRAL 492, Cochrane Reviews 5, Cochrane Protocols 4, Clinical Answer 1

^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^^dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 10.03.2021 r.

## 12.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie pośrednie

Tabela 104.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(spondyloarthritis OR spondylarthritis OR spondylarthritides OR spondyloarthritides OR spondyloarthrosis OR spondylarthrosis OR spondyloarthropathy OR spondylitis OR spondilitis OR spine OR spinal OR vertebral)	600 231	45 123	579 193
#2	(ankylosing OR ankylosis OR ankylopoietica OR ankylating OR ankylopoietic OR ankylotic OR ankylosans OR rheumatoid)	169 151	19 450	211 639
#3	#1 AND #2	27 963	2 916	33 491
#4	("axial SpA" OR AxSpA OR "Bechterew Disease" OR "Bechterews Disease" OR "Marie-Struempell Disease" OR "Marie Struempell Disease" OR "bekhterev disease" OR "morbus bechterew")	1 631	566	3 835
#5	#3 OR #4	28 481	3 002	35 113
#6	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "ain-457" OR Cosentyx)	1 340	955	3 076 <sup>^</sup>
#7	#5 AND #6	225	215 <sup>^^</sup>	619
#8	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	1 661 262	n/d	1 897 720 <sup>^^^</sup>
#9	#7 AND #8	59	n/d	195
#10	embase/lim <sup>43</sup>	n/d	n/d	15

<sup>^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor tn

<sup>^^</sup>trafienia w bazie CENTRAL 208 (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

<sup>^^^</sup>dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 13.04.2021 r.

<sup>43</sup> Dodatkowo wykluczono abstrakty konferencyjne

## 12.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 105.**

**Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych**

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	iksekizumab	61
	Taltz	40
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	Taltz OR iksekizumab	2
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	Taltz OR iksekizumab	2
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	iksekizumab	49
	Taltz	50
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(Taltz OR iksekizumab) AND (“Ankylosing Spondylitis”)	10
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(Taltz OR iksekizumab) AND (“Ankylosing Spondylitis”)	5
<b>URPLWMPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	Iksekizumab	0
	Taltz	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 11.03.2021 r.

## 12.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 106.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Benucci 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	PubMed, Scopus i EMBASE Data przeszukania baz: 15 grudnia 2019 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS w leczeniu spondyloartropatii.	Do przeglądu włączono 3 badania dla IKS (COAST-V, COAST-W, COAST-X), uwzględniono także dane z fazy przedłużonej badań COAST-V i COAST-W. Wyniki włączonych badań wskazują na skuteczność IKS u chorych na ZZSK m.in. w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS40, ASAS20 czy odpowiedzi BASDAI50. U chorych stosujących IKS częściej występowała choroba nieaktywna wg wskaźnika ASDAS oraz odnotowano poprawę wskaźnika SPARCC. Wyniki z fazy przedłużonej wskazują na korzystny wpływ IKS na aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne, obiektywne markery stanu zapalnego, jakość życia i ogólny stan zdrowia aż do 52 tygodni. W ramach oceny profilu bezpieczeństwa u chorych stosujących IKS najczęściej występowało zapalenie jamy ustnej i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych czy reakcje w miejscu wkłucia. W odniesieniu do zakażeń w żadnym z badań nie odnotowano przypadków gruźlicy, a przypadki zakażeń grzybiczych były rzadkie. Reakcje w miejscu wkłucia w większości miały łagodne nasilenie i nie prowadziły do przerwania leczenia. Co ważne w czasie terapii IKS rzadko raportowano neutropenię. IKS ogółem wykazuje dobry profil bezpieczeństwa i nie jest związany z reaktywacją gruźlicy. W związku z potrzebą zindywidualizowania terapii dostępne dane wskazują na istotną rolę IKS w I linii leczenia chorych ze spondyloartropatią u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia zakażenia lub gruźlicy oraz u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych i palców. Wydaje się że IKS nie powinien być stosowany u chorych z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka i nieswoistymi zapaleniami jelit związanymi z SpA
<i>CADTH 2020</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza The Cochrane Central Register of Controlled Trials; Baza Medline; Baza Embase.	Celem przeglądu było przedstawienie korzystnych i szkodliwych efektów terapii IKS podawanym podskórnice u dorosłych chorych z	Do przeglądu włączono 2 badania (COAST-V i COAST-W). Są to badania randomizowane, III fazy, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo. Badany lek to IKS w dawce 80 mg podawany podskórnice co 2 lub 4 tygodnie. Do badania COAST-V włączono 341 chorych i byli to dorośli z aktywną ZZSK, którzy uprzednio nie stosowali bLMPCh. Natomiast do badania COAST-W włączono 316 chorych na ZZSK z nietolerancją lub nieadekwatną odpowiedzią na

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Data przeszukania baz: 25 listopada 2016 r.</p> <p>Przeszukano także abstrakty konferencyjne, bazę Clinical Trials i platformę ICTRP w celu odnalezienia trwających badań</p>	<p>aktywnym ZZSK, którzy wykazują nieadekwatną odpowiedź lub nietolerancję konwencjonalnej terapii</p>	<p>inhibitory TNF. Pierwszorzędownym punktem końcowymi dla obu badań była odpowiedź ASAS 40 w 16. tyg. obserwacji.</p> <p>W ramach przeglądu systematycznego oceniano tylko grupę, która przyjmowała iksekizumab co 4 tygodnie.</p> <p>W badaniach <i>COAST-V</i> i <i>COAST-W</i> wykazano istotnie korzystny wpływ IKS na odpowiedź ASAS40, zmianę jakości życia (w obu badaniach poprawa jakości życia była istotna klinicznie), redukcję aktywności choroby (BASDAI, ASDAS). W obu badaniach wykazano istotnie i klinicznie większą poprawę wyniku MRI SPARCC dla kręgosłupa.</p> <p>Ogółem odpowiedź na leczenie w grupie IKS była mniejsza u chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF w porównaniu do chorych niestosujących uprzednio leków biologicznych. Dokonano jednego pośredniego porównania wyników leczenia (ITC, ang. <i>indirect treatment comparision</i>). Zostało ono dostarczone przez sponsora. Została w nim porównana skuteczność i bezpieczeństwo IKS z SEK, adalimumabem, etanerceptem i golimumabem u dorosłych chorych z aktywnym ZZSK. Nie wykazano różnic w skuteczności pomiędzy IKS a innymi lekami biologicznymi u chorych nieleczonych wcześniej biologicznie (w zakresie odpowiedzi ASAS 20, ASAS 40, BASDAI 50, ASDAS 2,0 czy zmiany wyniku ASDAS CRP, BASDAI, lub BASFI względem wartości początkowej. Jednakże wykazano korzystniejszy wpływ GOL niż pozostałych ocenianych terapii w zakresie SF-36 MCS. Analiza w podgrupie chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF nie wykazała różnic między IKS a SEK w zakresie oceny skuteczności. Nie wykazano również różnicy w krótkoterminowej ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych lub przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w populacji wcześniej nieleczonej biologicznie oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych względem placebo w populacji wcześniej leczonej TNF. Jednakże w przypadku chorych stosujących uprzednio inhibitory TNF w porównaniu do grupy PLC wykazano w grupie stosującej IKS wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.</p> <p>Ogółem w ramach fazy przedłużonej w badaniach <i>COAST-V</i> i <i>COAST-W</i> wyniki dotyczące skuteczności były spójne z wynikami raportowanymi dla 16 tygodni. Nie zidentyfikowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Wyniki dla fazy przedłużonej są jednak ograniczone z uwagi na brak danych dla komparatora.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>W badaniach COAST-W i COAST-V wykazano istotną klinicznie korzyść IKS względem PLC w zakresie odpowiedzi klinicznej (np. ASAS40), w ocenie jakości życia, w redukcji aktywności choroby oraz w zmianach wyniku MRI SPARCC dla kręgosłupa w 16 tygodniu obserwacji. Wielkość korzyści wydaje się być mniejsza u chorych wcześniej leczonych inhibitorami TNF w porównaniu z chorymi bez wcześniejszej terapii bLMPCh. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach, i większość z nich wystąpiła do 16. tygodnia.</p> <p>Podsumowując, wydaje się, że skuteczność osiągnięta w 16. tygodniu utrzymywała się po 52 tygodniach, a w tygodniach od 16. do 52. nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Porównanie pośrednie dostarczone przez sponsora sugeruje, że nie obserwowano różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu IKS w dawce 80 mg z bLMPCh. Jednak ze względu na różne ograniczenia, fakt czy IKS jest porównywalny pod względem skuteczności i bezpieczeństwa z biologicznymi komparatorami, pozostaje nieco niepewny, szczególnie w perspektywie długoterminowej.</p>
Deodhar 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<p>Wyszukiwanie przeprowadzono 28 maja 2018 r. i 5 listopada 2018 r. Przeszukiwano (przez OVID) bazy OVID MEDLINE, w tym Epub Ahead of Print, InProcess i Other Non-Indexed Citations, Embase, oraz bazę CENTRAL (Wiley version).</p> <p>Wyszukiwanie ograniczono od 1 kwietnia 2016 r. do 5 listopada 2018 r.</p> <p>Badania RCT opublikowane przed</p>	<p>Celem przeglądu było przeprowadzenie wszechstronnego porównania wszystkich obecnie stosowanych i badanych metod leczenia aktywnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie wszystkich dostępnych danych z badań 2/3 fazy dla ocenianych interwencji przy użyciu metaanalizy sieciowej (NMA).</p>	<p>Do przeglądu włączono łącznie 30 badań klinicznych w tym 2 badania dla IKS (COAST-V, COAST-W).</p> <p>Według wyników metaanalizy sieciowej (NMA) w rankingu najwyższej znalazł się w przypadku odpowiedzi ASAS20 tofacytynib (TOF) 5 mg, dla zmiany wyniku BASFI względem wartości początkowych golimumab (GOL) podawany dożylnie a dla zmiany CRP względem wartości początkowych infliksymab (INF).</p> <p>W przypadku odpowiedzi ASAS20 największe wartości SUCRA (pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą) w rankingu wykazano dla TOF 5 mg (93%), GOL i.v. 2 mg/kg (90%) i filgotynibu 200 mg (86%). Dla zmiany wyniku BASFI najwyższy wskaźnik SUCRA wykazano dla GOL i.v. 2 mg/kg (81%), INF 5 mg/kg (80%) i GOL s.c. 100 mg (69%). W przypadku zmiany CRP wskaźnik SUCRA był najwyższy dla INF 5 mg/kg (90%), GOL i.v. 2 mg/kg (82%) i IKS 80 mg Q4W (76%).</p> <p>Dla odpowiedzi ASAS20 i zmiany wyniku BASFI względem wartości początkowych wskaźnik SUCRA dla IKS 80 mg Q4W wynosił odpowiednio 48% i 55%.</p>



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>2016 rokiem zidentyfikowano na podstawie przeglądu referencji odpowiednich przeglądów systematycznych i meta-analiz . Dodatkowo przeszukano stronę clinicaltrials.gov 26 listopada 2018 roku celem odnalezienia dodatkowych odpowiednich referencji.</p>		
Lee 2020	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Bazy MEDLINE, EMBASE i baza Cochrane Controlled Trials Przeszukiwanie do stycznia 2020 r.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEK i IKS u chorych z aktywnym ZZSK.</p>	<p>Do przeglądu włączono 5 badań klinicznych, w tym 2 badania dla IKS (COAST-V i COAST-W).</p> <p>W odniesieniu do występowania odpowiedzi ASAS20 wykazano że największą skuteczność wykazuje SEK 150 mg. Drugie i trzecie miejsce wg wskaźnika SUCRA zajmuje IKS Q2W i IKS Q4W a następne miejsce zajmuje ADA 40 mg. Skuteczność SEK 150 mg była numerycznie wyższa niż IKS, ale nie wykazano różnic istotnych statystycznie.</p> <p>W przypadku odpowiedzi ASAS40 wykazano że IKS wiąże się z największą skutecznością – tj. największym prawdopodobieństwem wystąpienia tej odpowiedzi (wg wskaźnika SUCRA).</p> <p>W przypadku oceny bezpieczeństwa wykazano, że w przypadku IKS prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych było mniejsze niż w przypadku SEK, PLC czy ADA 40 mg. Choć różnice nie były istotne statystycznie.</p> <p>Wyniki analizy potwierdzają skuteczność IKS i SEK w leczeniu ZZSK. SEK i IKS stanowią dobrą alternatywę dla anti-TNF.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Wang 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	PubMed, EMBASE i Web of Science Data przeszukania baz: 5 luty 2020 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów IL-17A w leczeniu ZZSK.	Do przeglądu włączono 10 badań, w tym 2 badania dla IKS (COAST-V i COAST-W). Wykazano iż w porównaniu do PLC, inhibitory IL-17A (w tym IKS) powodują poprawę wskaźnika odpowiedzi ASAS20 (OR = 2,58; p < 0,01) i wskaźnika odpowiedzi ASAS40 (OR = 2,80; p < 0,01) oraz są związane z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR = 1,23; p = 0,03) i zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (OR = 1,72; p < 0,01), ale nie powodują zwiększenia ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR = 0,87; p = 0,60). Inhibitory IL-17A wykazują skuteczność w leczeniu ZZSK (istotnie wpływają one na poprawę klinicznych oznak i objawów ZZSK). Co więcej wykazano że inhibitory IL-17A wpływają na kontrolę aktywności choroby mierzoną na podstawie wskaźnika BASDAI. Badania dla IKS prowadzone dla przedłużonego okresu obserwacji wskazują na zbliżoną skuteczność po 52 i 16 tygodniach co wskazuje na utrzymywanie się korzystnego efektu leczenia u chorych z ZZSK. Bezpieczeństwo inhibitorów IL-17A powinno być nadal oceniane w badaniach o większej liczebności i z dłuższym okresem obserwacji.
Yin 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza Medline przez PubMed; Baza EMBASE przez Ovid; baza Web of Science. Ręcznie przeszukano referencje włączonych badań Data przeszukania baz: 8 listopada 2019 roku Regularne alerty aktualizowały wyszukiwanie do czasu spotkania CDEC 19 lutego 2020 r	Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów IL-17 w leczeniu zeszywniającego zapalenia kręgosłupa poprzez systematyczny przegląd i ilościową metaanalizę danych z niedawno opublikowanych RCT.	Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 6 badań, w tym 2 badania dla IKS: COAST-W oraz COAST-V. Analiza zbiorcza wykazała, że w 16. tygodniu pierwszorzędkowy punkt końcowy tj. wskaźnik odpowiedzi ASAS20 był znamienne wyższy u chorych leczonych IKS niż w grupie PLC i zbliżony do wskaźnika odpowiedzi u chorych stosujących SEK. Wskaźnik odpowiedzi ASAS40 dla IKS wynosił 37,5% vs 15,2% PLC i był zbliżony dla porównania IKS vs SEK. Zauważono trend w kierunku wyższego wskaźnika odpowiedzi ASAS20 u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF w porównaniu z chorymi wykazującymi nietolerancję lub nieodpowiednią odpowiedź na inhibitory TNF w grupie przyjmującej inhibitor IL-17, ale nie zaobserwowano takiego trendu w odsetku odpowiedzi ASAS40. Wyniki tej metaanalizy sugerują, że inhibitory IL-17 są istotnie skuteczne w poprawianiu wskaźnika odpowiedzi ASAS20/40 w 16. tygodniu obserwacji u chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. Dodatkowo zaobserwowano, że inhibitory IL-17 mają wyższy wskaźnik odpowiedzi u chorych wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF. Tymczasem częstość występowania chorób zakaźnych przypisywana inhibitorom IL-17 jest większa niż w przypadku PLC, jednakże większość tych zdarzeń jest stopnia łagodnego lub umiarkowanego. Inhibitory IL-17 stanowią korzystną opcję leczenia u chorych na ZZSK.

## 12.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 107.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Wang 2021	Benucci 2020	CADTH 2020	Deodhar 2020	Yin 2020	Lee 2020
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	b/d	TAK	TAK	TAK	Brak danych
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	b/d	b/d	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE
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>	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja					
		Wang 2021	Benucci 2020	CADTH 2020	Deodhar 2020	Yin 2020	Lee 2020
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK	YAK
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	n/d	NIE	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
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>	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	Częściowo TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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

przegląd 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

przegląd 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

---

przegląd 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

---

## 12.8. Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 12.8.1. COAST-V

**COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywną kontrolą, wielośrodkowe, fazy III (zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono jedynie dane przedstawione dla grupy PLC i IKS Q4W. Nie uwzględniono danych dla IKS stosowanego co 2 tygodnie (dawkowanie niezgodne z ChPL) i grupy ADA (aktywna referencja tylko dla grupy PLC). W przypadku fazy przedłużonej dane uwzględniono tylko dla chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tyg.)<sup>44</sup>**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizacja grup terapeutycznych została określona przez wygenerowaną komputerowo sekwencję losową przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS). Chorzy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1: 1: 1: 1) do otrzymywania 80 mg iksekizumabu (IKS) co 2 tygodnie, 80 mg IKS co 4 tygodnie, 40 mg adalimumabu (ADA) co 2 tygodnie (aktywna grupa odniesienia) lub odpowiadającego placebo (PLC) co 2 tygodnie. Personel ośrodka potwierdził przypisanie prawidłowych terapii, wprowadzając numer potwierdzenia znajdujący się na opakowaniu produktu do IWRS. Randomizację stratyfikowano według kraju i badania przesiewowego białka C-reaktywnego ( $\leq 5$  mg/l lub  $>5$  mg/l) w celu uzyskania porównywalności między grupami. Chorzy przydzieleni do schematu leczenia IKS zostali losowo przydzieleni w stosunku 1: 1 do grupy otrzymującej dawkę początkową 80 mg IKS lub 160 mg IKS (dwa wstrzyknięcia 80 mg) jako pierwszą dawkę w tygodniu 0.

**Zaślepienie:** tak, podwójnie zaślepienie, *double-dummy*;

**Opis metody zaślepienia:** personel ośrodka, chorzy i sponsorowany zespół badawczy pozostawali zaślepieni pod kątem leczenia przez cały zaślepienie okres dawkowania leku. Badane produkty były dostarczane w fabrycznie napełnionych strzykawkach ręcznych z etykietami specyficznymi dla badania. Badanie miało konstrukcję *double-dummy*, IKS i ADA miały swoje własne dopasowane PLC. IKS i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie, ADA i odpowiadające mu PLC były również wizualnie nie do odróżnienia, ale wyraźnie różniły się od IKS i odpowiadającego mu PLC. Wszyscy chorzy kontynuowali zamaskowane leczenie do 52. tygodnia. Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 3 wstrzyknięcia w tygodniu 0.:

- ⊕ chorzy przydzieleni losowo do grupy otrzymującej IKS z dawką początkową 160 mg otrzymali 2 wstrzyknięcia po 80 mg IKS i 1 wstrzyknięcie ADA PLC;
- ⊕ chorzy przydzieleni losowo do grupy otrzymującej IKS z dawką początkową 80 mg otrzymali 1 iniekcję 80 mg IKS i 2 wstrzyknięcia PLC (1 ADA PLC i 1 IKS PLC);
- ⊕ chorzy losowo przydzieleni do grupy ADA otrzymali 2 wstrzyknięcia IKS PLC i 1 wstrzyknięcie 40 mg ADA;
- ⊕ chorzy losowo przydzieleni do grupy PLC otrzymali 2 wstrzyknięcia IKS PLC i 1 wstrzyknięcie ADA PLC.

Przez pozostałą część zaślepienie okresu dawkowania wszyscy chorzy otrzymywali dwa wstrzyknięcia co 2 tygodnie.

W przypadku chorych przydzielonych losowo do grupy otrzymującej IKS co 2 tygodnie: otrzymali 1 wstrzyknięcie 80 mg IKS i 1 wstrzyknięcie ADA PLC co 2 tygodnie (tygodnie 2. do 14.). W przypadku chorych przydzielonych

<sup>44</sup> Grupa leczona adalimumabem służyła jako aktywna referencja dla porównania z placebo w okresie zaślepienie dawkowania leku. Włączenie grupy leczonej adalimumabem pozwoliło na rozróżnienie między badaniem niejednoznacznym (w którym adalimumab nie wykazuje istotnej różnicy w porównaniu z placebo) a badaniem negatywnym (w którym adalimumab wykazuje znaczną różnicę w porównaniu z placebo, ale iksekizumab już nie). Badanie nie zostało zaprojektowane by ocenić równoważność lub nie mniejszą skuteczność aktywnych grup względem siebie, w tym IKS vs ADA

**COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

losowo do grupy otrzymującej IKS co 4 tygodnie: otrzymali 1 wstrzyknięcie 80 mg IKS i 1 wstrzyknięcie ADA PLC co 4 tygodnie (w 4., 8. i 12. tygodniu) oraz 2 wstrzyknięcia PLC (1 IKS PLC i 1 ADA PLC) w 2., 6., 10. i 14. tygodniu. Chorzy przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ADA otrzymali 1 wstrzyknięcie 40 mg ADA i 1 wstrzyknięcie IKS PLC co 2 tygodnie w ciągu 2. do 14. tygodni. Chorzy przydzieleni losowo do grupy PLC otrzymali dwa wstrzyknięcia PLC (1 IKS PLC i 1 ADA PLC) co 2 tygodnie w tygodniach od 2. do 14.

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 781 chorych ocenionych pod kątem kwalifikowalności utracono łącznie 440 (56,3%) chorych, w tym:

- ⊕ 403 (51,6%) chorych w wyniku badania przesiewowego;
- ⊕ 25 (3,2%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestników;
- ⊕ 8 (1,0%) chorych z innych powodów;
- ⊕ 3 (0,4%) chorych z powodu problemów technicznych;
- ⊕ 1 (0,1%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych.

Spośród 341 zrandomizowanych chorych do zakończenia 16. tyg. utracono łącznie 10 (2,9%) chorych, w tym;

- ⊕ z grupy PLC utracono 1 (1,1%) z 87 chorych z powodu błędu alokacji;
- ⊕ z grupy ADA 40 mg co 2 tyg. utracono 2 (2,2%) z 90 chorych: po 1 (1,1%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody przez uczestnika;
- ⊕ z grupy IKS 80 mg co 2 tyg. utracono 4 (4,8%) z 83 chorych: 3 (3,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,2%) chorego z powodu wycofania zgody przez uczestnika;
- ⊕ z grupy IKS 80 mg co 4 tyg. utracono 3 (3,7%) z 81 chorych: 2 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestnika, 1 (1,2%) chorego z powodu braku skuteczności leczenia.

W trakcie 52 tygodni badania spośród 329 chorych, którzy ukończyli 16 tygodni leczenia i rozpoczęli leczenie w ramach fazy przedłużonej, utracono łącznie 20 (6,1%) chorych, w tym:

- ⊕ 3 (6,8%) z 44 chorych w grupie IKS 80 mg co 2 tyg. (chorzy z grupy PLC podczas 16 tyg. badania): 2 chorych z powodu (4,5%) zdarzeń niepożądanych oraz 1 (2,3%) chorego z powodu wycofania zgody przez uczestnika;
- ⊕ 4 (9,5%) z 42 chorych w grupie IKS 80 mg co 2 tyg. (chorzy z grupy ADA podczas 16 tyg. badania): po 2 (4,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody przez uczestników;
- ⊕ 2 (4,5%) z 44 chorych w grupie IKS 80 mg co 4 tyg. (chorzy z grupy ADA podczas 16 tyg. badania): po 1 (2,3%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia;
- ⊕ 5 (6,3%) z 79 chorych w grupie IKS 80 mg co 2 tyg. (chorzy z grupy IKS 80 mg co 2 tyg. podczas 16 tyg. badania): 3 (3,8%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestników oraz 2 (2,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
- ⊕ 6 (7,7%) z 78 chorych w grupie IKS 80 mg co 4 tyg. (chorzy z grupy IKS 80 mg co 4 tyg. podczas 16 tyg. badania): 5 (6,4%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestników oraz 1 (1,3%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych poddanych leczeniu. Pierwszorzędowy punkt końcowy (ASAS40) został również przeanalizowany w populacji zgodnej z protokołem (populacja PP), zdefiniowanej jako wszyscy chorzy losowo przydzieleni do leczenia, zgodni z przydzielonym leczeniem, u których nie stwierdzono ważnych odchyłeń od protokołu, które mogłyby wpłynąć na pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, i w przypadku których ośrodek badawczy nie miał istotnych problemów z dobrą praktyką kliniczną, które wymagały zgłoszenia do agencji regulacyjnych przed 16. tygodniem;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Eli Lilly and Company;

**Liczba ośrodków:** 84 w 12 krajach (m.in.: Czechy, Holandia, Japonia, Kanada, Korea Południowa, Meksyk, Niemcy, Polska, Rosja, Tajwan, USA, Węgry);

**Okres obserwacji:** 52 tyg., po których mógł nastąpić 2-letni okres przedłużony badania (w publikacji *van der Heijde 2018* przedstawiono wyniki dla 16 tyg. obserwacji a w publikacji *Dougados 2020* dla 52 tyg.);

**Analiza statystyczna:** zmienne kategoryjne dotyczące skuteczności i wyniku zdrowotnego zostały przeanalizowane przy użyciu regresji logistycznej z uwzględnieniem leczenia, regionu geograficznego i wyjściowego stanu CRP ( $\leq 5$  mg/l lub  $> 5$  mg/l) w modelu z przypisaniem braku odpowiedzi na brak danych.

**COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

Wyniki SPARCC MRI kręgosłupa i SIJ analizowano za pomocą analizy kowariancji w oparciu o obserwowane leczenie, region geograficzny, wyjściowy stanem CRP ( $\leq 5$  mg/l lub  $>5$  mg/l) i wartość wyjściową w modelu. Wszystkie inne zmienne ciągle dotyczące skuteczności i stanu zdrowia analizowano przy użyciu modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami, który obejmował leczenie, region geograficzny, wyjściowy stan CRP ( $\leq 5$  mg/l lub  $>5$  mg/l), wartości wyjściowe, wizytę, wartość wyjściową po wizycie i interakcję leczenia po wizycie w modelu.

Zastosowano wielokrotną strategię testowania dla pierwszorzędowych i głównych drugorzędnych punktów końcowych, aby kontrolować prawdopodobieństwo popełnienia co najmniej jednego błędu I rodzaju w rodzinie testów przy dwustronnym poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Zastosowano graficzną procedurę wielokrotnego testowania. Podejście graficzne jest zamkniętą procedurą testową i silnie kontroluje współczynnik błędów w rodzinie testów. Osiem drugorzędnych punktów końcowych zgrupowano na dwóch poziomach. Testowanie przebiegało w następujący sposób:

- ⊕ krok 1: pierwszorzędowy wynik (ASAS40) jest testowany dla IKS 80 mg raz na 2 tyg. w porównaniu z PLC przy dwustronnym poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Jeśli hipoteza zerowa nie zostanie odrzucona, dalsze testy nie są przeprowadzane, ponieważ współczynnik  $\alpha$  dla tego testu jest uważany za „zużyty” i nie można go przekazać do innych punktów końcowych. Jeśli hipoteza zerowa zostanie odrzucona, wykonywany jest krok 2;
- ⊕ krok 2: pierwszorzędowy wynik (ASAS40) jest testowany dla IKS 80 mg raz co 4 tyg. w porównaniu z PLC przy dwustronnym poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ . Podobnie jak w kroku 1., jeśli hipoteza zerowa nie zostanie odrzucona, dalsze testy nie zostaną przeprowadzone, jeśli hipoteza zerowa zostanie odrzucona, wykonywany jest krok 3;
- ⊕ krok 3: poziom istotności  $\alpha = 0,025$  jest rozdzielany na drugorzędne wyniki poziomu 1. dla IKS 80 mg co 2 tyg., a pozostały poziom istotności  $\alpha = 0,025$  jest rozdzielany na drugorzędne wyniki poziomu 1. dla IKS 80 mg co 4 tyg.

Główne drugorzędowe punkty końcowe dla każdej dawki są badane zgodnie z procedurą określoną na wykresach. Proces testowania jest kontynuowany dla pozostałych punktów końcowych, przydzielając pozostałe poziomy istotności  $\alpha$  do następnego zestawu wyników, o ile co najmniej jedna hipoteza może zostać odrzucona. Za każdym razem, gdy hipoteza jest odrzucana, wykres jest aktualizowany, aby odzwierciedlić realokację współczynnika  $\alpha$ , który jest uważany za „poddany recyklingowi”. Ten iteracyjny proces aktualizowania wykresu i ponownego przydzielania współczynnika  $\alpha$  jest powtarzany, aż wszystkie główne hipotezy wtórne zostaną przetestowane lub żadna z pozostałych hipotez nie zostanie odrzucona na odpowiadającym im poziomie  $\alpha$ . Wagi na krawędziach dla alokacji  $\alpha$  między wynikami IKS 80 mg co 2 tyg. i IKS 80 mg co 4 tyg., jak również w ramach każdego z poziomów zostały z góry określone.

**Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.**

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ wiek  $\geq 18$  r.ż. w czasie badania przesiewowego;
- ⊕ ustalone rozpoznanie spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi zgodnie z kryteriami ASAS, z zapaleniem krzyżowo-biodrowym zdefiniowanym radiograficznie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi na podstawie centralnego odczytu: zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych stopień  $\geq 2$  obustronnie lub stopnie 3.-4. jednostronnie i co najmniej 1 cecha SpA,;
- ⊕ ból pleców w wywiadzie przez  $\geq 3$  miesiące z początkiem w wieku  $<45$  lat;
- ⊕ aktywna spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi zdefiniowana jako wynik w skali BASDAI  $\geq 4$  i wynik całkowitego bólu pleców  $\geq 4$  w skali NRS w badaniu przesiewowym i na początku badania;
- ⊕ niewystarczająca odpowiedź (zgodnie z ustaleniami badacza) na 2 lub więcej NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie;
- ⊕ wcześniejsza terapia spondyloartropatii osiowej w wywiadzie przynajmniej 12 tyg. przed badaniem przesiewowym (m.in. fizjoterapia i leczenie NLPZ);
- ⊕ w przypadku przyjmowania NLPZ lub inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2) dawka musiała być stabilna przez co najmniej 2 tyg. przed początkową randomizacją;



**COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- ⊕ pisemna, świadoma zgoda zatwierdzona przez sponsora lub osobę przez nią wyznaczoną oraz przez Komisję Rewizyjną / Komisję ds. Przeglądu Etycznego zarządzającą ośrodkiem;
- ⊕ zgoda na użycie wiarygodnej metody kontroli urodzeń:
  - ⊕ mężczyźni zobowiązują się stosować wiarygodną metodę antykoncepcji w trakcie badania i przez co najmniej 12 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego leku, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy (metody kontroli urodzeń obejmują między innymi: prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym i sterylizację mężczyzn) lub
  - ⊕ kobiety w wieku rozrodczym, u których wynik testu ciążowego jest ujemny i które zgadzają się zastosować wiarygodną metodę kontroli urodzeń lub zachować abstynencję w trakcie badania i przez co najmniej 12 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy (metody antykoncepcji obejmują m.in.: doustne środki antykoncepcyjne, plastry antykoncepcyjne, środki antykoncepcyjne do wstrzyknięć lub implantacji, wkładkę wewnątrzmaciczną, pierścień dopochwowy, diafragmę z żelazem antykoncepcyjnym lub prezerwatywę z pianką antykoncepcyjną) lub
  - ⊕ kobiety, które nie mogą zajść w ciążę, nie muszą stosować żadnej metody antykoncepcji. Brak potencjału rozrodczego definiuje się jako kobiety, które przeszły chirurgiczną sterylizację (histerektomia lub obustronne wycięcie jajnika lub podwiązanie jajowodów) lub kobiety w wieku  $\geq 60$  lat lub kobiety w wieku  $\geq 40$  i  $< 60$  lat, które przestały miesiączkować od  $\geq 12$  miesięcy oraz wynik testu hormonu folikulotropowego (FSH) potwierdzający brak zdolności rozrodczej ( $\geq 40$  mJ.m./ml lub  $\geq 40$  j.m./l).

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ całkowita ankyloza kręgosłupa, oceniona miejscowo, na podstawie bocznych zdjęć rentgenowskich kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego;
- ⊕ jakiegokolwiek stan lub przeciwwskazanie opisane ulotce adalimumabu, które uniemożliwiłoby udział chorego w badaniu;
- ⊕ historia innych ogólnoustrojowych chorób zapalnych (takich jak m.in.: toczeń, zapalenie naczyń lub RZS) lub innych przewlekłych stanów bólowych (takich jak, ale nie wyłącznie, fibromialgia), które mogą zakłócać ocenę korzyści z terapii iksekizumabem. Chorzy z łuszczycą, którzy nigdy nie otrzymywali i nie wymagają leczenia systemowego łuszczycy, takiego jak m.in. leki doustne lub terapie biologiczne, mogą zostać uwzględnieni, pod warunkiem, że spełniają kryteria wstępne;
- ⊕ aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna lub aktywne WZJG (chorzy mogą zostać włączeni do badania, jeśli w wywiadzie wystąpiły u nich nieswoiste zapalenia jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i WZJG), ale nie wystąpiły zaostrzenia przez  $\geq 6$  miesięcy przed początkową randomizacją, jeśli są obecnie leczone, muszą być w stabilnym leczeniu przez  $\geq 6$  miesięcy przed początkową randomizacją);
- ⊕ dowody na aktywne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ostry epizod) w ciągu ostatnich 4 tyg. przed początkową randomizacją (chorych można poddać ponownemu badaniu przesiewowemu tylko raz  $\geq 4$  tyg. po ustąpieniu ostrego objawów);
- ⊕ choroba limfoproliferacyjna lub objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby limfoproliferacyjnej w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub czynna lub w wywiadzie złośliwa choroba w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją;
- ⊕ w wywiadzie przeładowanie płynami, zawał mięśnia sercowego, niewyrównaną niewydolność serca lub objawy choroby niedokrwiennej serca lub w opinii badacza inna poważna choroba serca w ciągu 12 tyg. przed początkową randomizacją;
- ⊕ obecność znaczących niekontrolowanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych (np. niestabilna dławica piersiowa, niestabilne nadciśnienie tętnicze, umiarkowana do ciężkiej niewydolność serca (klasa III/IV wg *New York Heart Association*) lub incydent naczyniowo-mózgowy) podczas badań przesiewowych\*;
- ⊕ obecność jakiegokolwiek współistniejącego choroby układu oddechowego, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologicznych, hematologicznych podczas badania przesiewowego\*;
- ⊕ obecność jakiegokolwiek zaburzeń neurologicznych lub neuropsychiatrycznych podczas badań przesiewowych\*;
- ⊕ obecność znaczącego niekontrolowanego zaburzenia neuropsychiatrycznego w ostatnim czasie (w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową oraz w jakimkolwiek czasie między wizytą przesiewową a początkową randomizacją), próba samobójcza lub wynik 3 w punkcie 12 (myśli o śmierci lub

**COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- samobójstwie) w raporcie QIDSSR16 (16 pozycji) podczas badania przesiewowego lub przy początkowej randomizacji lub chorzy klinicznie ocenieni przez badacza jako zagrożeni samobójstwem;
- ⊕ zaburzenia demineralizacyjne lub historia osobista lub rodzinna (krewny pierwszego stopnia\*\*) zaburzeń demielinizacyjnych;
  - ⊕ poważna infekcja (na przykład zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej), hospitalizacja z powodu infekcji lub dożylnie (IV) antybiotyki z powodu infekcji w ciągu ostatnich 12 tyg. przed początkową randomizacją, lub
  - ⊕ wystąpienie poważnej infekcji kości lub stawów ciągu ostatnich 24 tyg. przed początkową randomizacją, lub
  - ⊕ kiedykolwiek przebyta infekcja sztucznego stawu lub infekcja, która występuje ze zwiększoną częstością u gospodarza z obniżoną odpornością (w tym m.in.: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, objawowa histoplazmoza lub kokcydiodiomikoza);
  - ⊕ rozpoznany niedobór odporności lub obniżona odporność w takim stopniu, że udział w badaniu stanowiłby niedopuszczalne ryzyko;
  - ⊕ chorujący obecnie lub w przeszłości na półpaśca lub inne klinicznie widoczne zakażenie wirusem ospy wietrznej-półpaśca w ciągu 12 tyg. od początkowej randomizacji;
  - ⊕ wystąpienie jakiegokolwiek innej czynnej lub niedawnej infekcji w ciągu 4 tyg. od początkowej randomizacji, która w opinii badacza stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu (chorzy mogą być raz poddani ponownej kontroli przesiewowej  $\geq 4$  tyg. po ustąpieniu objawów);
  - ⊕ alergia na gumę lub lateks;
  - ⊕ alergia lub nadwrażliwość na jakąkolwiek terapię biologiczną, która stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego, jeśli uczestniczyłby w tym badaniu;
  - ⊕ leczenie chirurgiczne stawu, który ma być oceniony w badaniu w ciągu 8 tyg. przed randomizacją na początku badania, lub chorzy, którzy będą wymagali leczenia chirurgicznego stawu, który ma być poddany ocenie w badaniu podczas pierwszych 16 tyg. badania;
  - ⊕ jakiegokolwiek poważny zabieg operacyjny w ciągu 8 tyg. przed początkową randomizacją lub chorzy wymagający poważnego zabiegu operacyjnego w trakcie badania, który w opinii badacza i po konsultacji ze sponsorem lub osobą przez niego wyznaczoną stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla chorego;
  - ⊕ przyjmowanie konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby i/lub inne terapie, takie jak m.in.: sole złota, cyklosporyna, azatiopryna, dapson, 6-merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu lub inne środki immunosupresyjne w ciągu 4 tyg. przed początkową randomizacją\*\*\*;
  - ⊕ stosowanie doustnych kortykosteroidów  $>10$  mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu (jeżeli chorzy przyjmują prednizon lub jego ekwiwalent, a dawka wynosi  $\leq 10$  mg/dobę, dawka musi być stabilna przez co najmniej 4 tyg. przed początkową randomizacją);
  - ⊕ obecne lub wcześniejsze leczenie środkami biologicznymi lub innymi środkami immunomodulującymi, w tym terapiami badanymi (takimi jak, ale nie wyłącznie, inhibitory kinazy Janus, inhibitory TNF, IL-1, IL-6, IL-23, IL-17 (w tym iksekizumab), IL-17R, terapie celowane w komórki T lub komórki B);
  - ⊕ chorzy zapisani, którzy uczestniczyli lub zaprzestali udziału w badaniu klinicznym obejmującym badany produkt lub niezatwierdzony lek lub urządzenie w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem przesiewowym lub w okresie co najmniej 5 okresów półtrwania od ostatniego podania leku, którykolwiek jest dłuższy. Badane produkty, które są biologicznymi lub innymi środkami immunomodulującymi, są niedozwolone niezależnie od okresu wymywania;
  - ⊕ chorzy zaangażowani w jakiegokolwiek inne badanie kliniczne dotyczące produktu badanego lub jakiegokolwiek innego rodzaju badań medycznych uznanych za niezgodne naukowo lub medycznie z tym badaniem;
  - ⊕ chorzy otrzymujący lub którzy otrzymywali leczenie denosumabem w ciągu 6 miesięcy przed początkową randomizacją;
  - ⊕ chorzy, którzy otrzymali jakiegokolwiek pozajelitowy glukokortykoid podawany we wstrzyknięciu dostawowym, domięśniowym lub dożylnym w ciągu 6 tyg. przed początkową randomizacją lub u których przewiduje się pozajelitowe wstrzyknięcie glikokortykosteroidów podczas okresu zaślepienia dawkowania badania (okres 2);

**COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- ⊕ stosowanie jakiegokolwiek opioidowego leku przeciwbólowego w średnich dawkach dobowych >30 mg/dzień morfiny lub jej ekwiwalentu lub stosowanie zmiennych dawek jakiegokolwiek opioidowego leku przeciwbólowego w ciągu 6 tyg. przed początkową randomizacją<sup>^</sup>;
- ⊕ chorzy, którzy otrzymali żywe szczepionki w ciągu 12 tyg. przed początkową randomizacją lub zamierzają otrzymać żywą szczepionkę w trakcie badania lub w ciągu 12 tyg. od zakończenia leczenia w tym badaniu, lub uczestniczyły w badaniu klinicznym szczepionki w ciągu 12 tyg. przed podstawową randomizacją<sup>^^</sup>;
- ⊕ szczepienie *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) w ciągu 12 miesięcy przed początkową randomizacją lub zamiar otrzymania szczepienia BCG w trakcie trwania badania lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia w tym badaniu;
- ⊕ temperatura ciała  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100,5^{\circ}\text{F}$ ) w początkowej randomizacji (chorzy mogą być raz poddani ponownej kontroli przesiewowej  $\geq 4$  tyg. po udokumentowanym ustąpieniu podwyższonej temperatury);
- ⊕ dowody lub podejrzenie aktywnej lub utajonej gruźlicy;
- ⊕ pozytywny wynik w kierunku serologii ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) (tzn., pozytywny wynik testu na przeciwciała przeciwko ludzkiemu wirusowi niedoboru odporności (HIVAb));
- ⊕ dowody na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) lub dodatni wynik testu na obecność antygeny powierzchniowego HBV (HBsAg+) lub przeciwciał rdzeniowych przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb+) i dodatnie wyniki testów na DNA HBV. Do badania mogą zostać włączeni pacjenci z ujemnym wynikiem oznaczenia HBcAb+ i DNA HBV (chorzy spełniający te kryteria podczas badań przesiewowych zostaną zidentyfikowani przez laboratorium centralne i monitorowani podczas badania);
- ⊕ dowody lub dodatni wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV). Dodatni wynik testu na HCV definiuje się jako dodatni w kierunku przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV Ab) i dodatni w teście potwierdzającym HCV (np. łańcuchowa reakcja polimerazy HCV);
- ⊕ nieprawidłowości w elektrokardiogramie (EKG), które są uważane za istotne klinicznie i stanowiłyby niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu;
- ⊕ chorzy z przeciwwskazaniami do MRI (np. klaustrofobia, rozruszniki serca, klipsy na tętniaki, wewnątrzgałkowe fragmenty metalu), w przypadku klaustrofobii dozwolona jest premedykacja benzodiazepiną (badacz powinien ocenić potencjalne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, takimi jak opiaty);
- ⊕ badania laboratoryjne nie mogą być powtarzane, chyba że istnieje błąd techniczny lub kliniczny powód, aby sądzić, że wynik może wymagać ponownego zbadania w okresie przesiewowym. Badania laboratoryjne można powtórzyć maksymalnie 1 raz, a wyniki należy odebrać i przejrzeć przed randomizacją. Aby się zakwalifikować, najnowszy panel wyników laboratoryjnych nie może spełniać żadnego z następujących kryteriów (podczas badania przesiewowego):
  - ⊕ liczba neutrofilii  $< 1\ 500$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $< 1,50 \times 10^3/\mu\text{l}$  lub  $< 1,50$  G/l);
  - ⊕ liczba limfocytów  $< 800$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $< 0,80 \times 10^3/\mu\text{l}$  lub  $< 0,80$  G/l);
  - ⊕ liczba płytek krwi wynosi  $< 100\ 000$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$  lub  $< 100$  G/l);
  - ⊕ aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa  $> 2,5 \times \text{GGN}$ ;
  - ⊕ całkowita liczba białych krwinek  $< 3\ 000$  komórek/ $\mu\text{l}$  ( $< 3,00 \times 10^3/\mu\text{l}$  lub  $< 3,00$  G/l);
  - ⊕ stężenie hemoglobiny  $< 8,5$  g/dl (85,0 g/l) dla mężczyzn i  $< 8,0$  g/dl (80 g/l) dla kobiet;
- ⊕ inne kliniczne wyniki laboratoryjne podczas badań przesiewowych, które są poza normalnym zakresem odniesienia dla populacji i są uważane za klinicznie istotne (wg oceny badacza);
- ⊕ chorzy, którzy oddali krew  $> 450$  ml w ciągu ostatnich 4 tyg. przed badaniem przesiewowym lub zamierzają oddać krew w trakcie trwania badania (chorzy, którzy oddali krew, mogą zostać poddani powtórnemu badaniu przesiewowemu raz, jeśli minęły  $\geq 4$  tyg. od pierwszego badania przesiewowego);
- ⊕ kobiety w czasie laktacji lub karmiące piersią;
- ⊕ personel ośrodka badawczego i/lub ich najbliższe rodziny (to współmałżonek, rodzic, dziecko lub rodzeństwo, czy to adoptowane biologicznie, czy też legalnie) są bezpośrednio powiązane z tym badaniem;
- ⊕ chorzy którzy są pracownikami firmy sponsora lub osobami przez nią wyznaczonymi albo pracownikami organizacji zewnętrznych zaangażowanych w badanie;
- ⊕ chorzy, którzy nie chcą lub nie są w stanie zastosować się do sposobu gromadzenia danych;
- ⊕ inny stan, który w opinii badacza uniemożliwia choremu przestrzeganie i uzupełnienie protokołu.

COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)					
Dane demograficzne (16 tygodni badania)					
Parametr		IKS (80 mg co 4 tyg.)	IKS (80 mg co 2 tyg.)	ADA (40 mg co 2 tyg.)	PLC#
Liczba chorych		81	83	90	87 <sup>^^</sup>
Mężczyźni, n (%)		68 (84,0)	64 (77,1)	73 (81,1)	71 (82,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,0 (12,1)	41,3 (11,2)	41,8 (11,4)	42,7 (12,0)
Rasa, n (%)	biała	52 (64,2)	52 (62,7)	57 (63,3)	52 (60,5)
	azjatycka	25 (30,9)	25 (30,1)	29 (32,2)	28 (32,6)
	inna	4 (4,9)	6 (7,2)	4 (4,4)	6 (7,0)
Średnia masa ciała, (SD) [kg]		77,6 (14,7)	76,6 (13,8)	78,2 (17,2)	79,9 (17,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		25,8 (4,0)	25,9 (6,9)	26,6 (5,6)	27,6 (5,7)
Średnia masa ciała, n (%) [kg]	<70	24 (29,6)	29 (34,9)	29 (32,2)	25 (29,1)
	≥70	57 (70,4)	54 (65,1)	61 (67,8)	61 (70,9)
Średni wiek wystąpienia osiowej spondyloartropatii, (SD) [lata]		25,4 (7,7)	25,8 (8,2)	26,5 (8,6)	26,4 (8,4)
Średni czas trwania objawów od wystąpienia osiowej spondyloartropatii, (SD) [lata]		15,8 (11,2)	15,8 (10,6)	15,6 (9,3)	16,6 (10,1)
Średni czas trwania choroby od rozpoznania osiowej spondyloartropatii, (SD) [lata]		8,3 (9,6)	8,2 (9,0)	7,5 (7,5)	6,8 (7,6)
Liczba chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność HLA-B27, n (%)		75 (92,6)	75 (90,4)	82 (91,1)	76 (88,4)
Liczba chorych stosujących NLPZ na początku badania, n (%)		72 (88,9)	79 (95,2)	83 (92,2)	78 (90,7)
Stosowanie konwencjonalnych syntetycznych LMPCh na początku badania, n (%)	ogółem	33 (40,7)	29 (34,9)	32 (35,6)	31 (36,0)
	sulfasalazyna	24 (29,6)	25 (30,1)	25 (27,8)	23 (27,7)
	metotreksat	9 (11,1)	4 (4,8)	8 (8,9)	8 (9,3)
Średnia ogólna ocena chorego dotycząca liczbowej oceny aktywności choroby, (SD)		6,9 (1,5)	7,1 (1,6)	7,1 (1,7)	7,1 (1,7)
Średnie stężenie CRP, (SD) [mg/l]		12,2 (13,3)	13,4 (15,3)	12,5 (17,6)	16,0 (21,0)
Liczba chorych ze stężeniem CRP >5 mg/l, n (%)		52 (64,2)	55 (66,3)	52 (57,8)	60 (69,8)
Średnie wyniki związane z chorobą, (SD)	ASDAS	3,7 (0,7)	3,8 (0,8)	3,7 (0,8)	3,9 (0,7)
	BASDAI	6,8 (1,3)	6,7 (1,6)	6,7 (1,5)	6,8 (1,2)
	BASFI	6,1 (1,8)	6,3 (2,1)	6,1 (2,1)	6,4 (1,9)
	Indeks zdrowia ASAS HI	7,5 (3,3)	8,4 (3,6)	8,2 (3,7)	8,1 (3,5)
	MRI SPARCC kręgosłupa	14,5 (20,6)	16,6 (23,8)	20,0 (28,4)	15,8 (21,2)

COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)					
	MRI SPARCC stawu krzyżowo-biodrowego	4,5 (9,1)	6,4 (10,9)	4,7 (11,2)	5,0 (9,6)
Wynik SF-36, średnia (SD)	PCS <sup>45</sup>	34,0 (7,5)	34,1 (7,6)	33,5 (8,3)	32,0 (8,3)
	MCS <sup>46</sup>	50,4 (12,3)	46,3 (12,6)	48,4 (12,4)	49,8 (10,8)
	Funkcjonowanie fizyczne	39,2 (8,3)	38,1 (9,1)	b/d	b/d
	Pełnienie roli fizycznej	39,3 (7,5)	38,6 (7,7)	b/d	b/d
	Ból ciała	36,7 (6,4)	36,4 (6,7)	b/d	b/d
	Zdrowie ogólne	41,8 (7,7)	40,2 (9,1)	b/d	b/d
	Witalność	45,9 (8,9)	44,9 (10,0)	b/d	b/d
	Funkcjonowanie społeczne	46,2 (8,9)	42,9 (10,0)	b/d	b/d
	Pełnienie roli emocjonalnej	46,2 (11,4)	43,3 (11,7)	b/d	b/d
	Zdrowie psychiczne	48,2 (9,6)	44,4 (10,3)	b/d	b/d
ASAS HI >5, n (%)		54 (66,7)	68 (81,9)	67 (74,4)	64 (73,6)
EQ-5D-5L UK, średnia (SD)		0,57 (0,19)	0,52 (0,21)	0,53 (0,22)	0,52 (0,22)
Charakterystyka spondyloartropatii na początku badania, n (%)	zapalny ból pleców	81 (100,0)	82 (98,8)	89 (98,9)	86 (100,0)
	zapalenie stawów	29 (35,8)	24 (28,9)	26 (28,9)	29 (33,7)
	zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	17 (21,0)	21 (25,3)	19 (21,1)	14 (16,3)
	łuszczyca	4 (4,9)	3 (3,6)	6 (6,7)	8 (9,3)
	choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego	1 (1,2)	2 (2,4)	1 (1,1)	2 (2,3)
	zapalenie palców	1 (1,2)	3 (3,6)	2 (2,2)	2 (2,3)
	zapalenie przyczepów ścięgnistych	24 (29,6)	19 (22,9)	22 (24,4)	26 (30,2)
	dobra wcześniejsza odpowiedź na NLPZ	58 (71,6)	61 (73,5)	57 (63,3)	61 (70,9)
	historia rodzinna spondyloartropatii	22 (27,2)	20 (24,1)	23 (25,6)	25 (29,1)
	obecność HLA-B27	75 (92,6)	75 (90,4)	82 (91,1)	76 (88,4)
	CRP >5 mg/l podczas badań przesiewowych	56 (69,1)	54 (65,1)	58 (64,4)	57 (66,3)

<sup>45</sup> W suplemencie *Kiltz 2020* podano wartość 36,4 (7,0) dla IKS Q4W i 36,6 (7,1) dla IKS Q2W – wynik jako *T-score*

<sup>46</sup> W suplemencie *Kiltz 2020* podano wartość 50,7 (11,5) dla IKS Q4W i 46,9 (11,8) dla IKS Q2W – wynik jako *T-score*

COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)						
WPAI-SpA, średnia (SD) <sup>47</sup>	Absencja		8,0 (20,4)/ N=61	14,1 (27,9)/ N=57	13,6 (27,2)/ N=71	7,2 (14,8)/ N=57
	Prezenteizm		57,1 (21,3)/ N=59	54,9 (21,5)/ N=53	53,2 (21,9)/ N=66	61,4 (19,5)/ N=57
	Ogólne upośledzenie pracy		58,7 (21,8)/ N=59	57,4 (22,8)/ N=53	55,0 (23,3)/ N=66	63,2 (20,3)/ N=57
	Upośledzenie aktywności		58,8 (18,1)/ N=81	61,0 (20,7)/ N=83	58,2 (20,5)/ N=90	62,4 (20,5)/ N=87
Dane demograficzne (52 tygodnie badania, publikacja Dougados 2020)						
Parametr			IKS (80 mg co 4 tyg.)	IKS (80 mg co 2 tyg.)	ADA/IKS	PLC/IKS
Liczba chorych			78	79	86	86
Mężczyźni, n (%)			65 (83,3)	61 (77,2)	70 (81,4)	71 (82,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]			40,8 (11,8)	41,2 (11,4)	41,5 (11,6)	42,7 (12,0)
Rasa, n (%)	biała		51 (65,4)	50 (63,3)	56 (65,1)	52 (60,5)
	azjatycka		23 (29,5)	23 (29,1)	26 (30,2)	28 (32,6)
	inna		4 (5,1)	6 (7,6)	4 (4,7)	6 (7,0)
Masa ciała, średnia (SD)			77,8 (14,9)	76,8 (13,9)	78,6 (17,3)	79,9 (17,1)
Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]			15,8 (11,0)	15,7 (10,9)	15,7 (9,4)	16,6 (10,1)
Czas od rozpoznania spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]			8,3 (9,5)	8,2 (9,1)	7,6 (7,5)	6,8 (7,6)
Obecność HLA-B27, n (%)			72 (92,3)	73 (92,4)	78 (90,7)	76 (88,4)
Wartość białka C-reaktywnego	wartość średnia (SD) [mg/l]		12,5 (13,5)	13,0 (15,2)	12,8 (17,9)	16,0 (21,0)
	>5,00 mg/l, n (%)		52 (66,7)	51 (64,6)	51 (59,3)	60 (69,8)
Wynik ASDAS, średnia (SD)			3,7 (0,7)	3,8 (0,8)	3,7 (0,9)	3,9 (0,7)
Wynik BASDAI, średnia (SD)			6,8 (1,3)	6,7 (1,6)	6,6 (1,5)	6,8 (1,2)
Wynik BASFI, średnia (SD)			6,1 (1,8)	6,3 (2,1)	6,1 (2,0)	6,4 (1,9)
Wynik liniowy BASMI, średnia (SD)			3,9 (1,5)	4,0 (1,4)	4,2 (1,6)	4,5 (1,5)
Stosowanie leków, n (%)	metoterksat		9 (11,5)	3 (3,8)	8 (9,3)	8 (9,3)
	sulfasalazyna		24 (30,8)	24 (30,4)	24 (27,9)	23 (26,7)
	doustne kortykosteroidy		12 (15,4)	5 (6,3)	9 (10,5)	6 (7,0)
	NLPZ		71 (91,0)	76 (96,2)	80 (93,0)	78 (90,7)
Wyjściowe i historyczne obwodowe i	zapalenie stawów	obecnie	26 (32,1)/N=81	20 (24,1)/N=83	21 (23,3)/N=90	24 (27,6)/N=87
			1	3	0	7

<sup>47</sup> Absencja, prezenteizm i ogólne upośledzenie pracy: u chorych pracujących w niepełnym lub pełnym wymiarze godzin

COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)							
pozastawowe objawy spondyloartropatii osiowej <sup>###</sup> , n (%)		tylko w wywiadzie	3 (3,7)/N=81	4 (4,8)/N=83	5 (5,6)/N=90	5 (5,7)/N=87	
	zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	obecnie	1 (1,2)/N=81	4 (4,8)/N=83	5 (5,6)/N=90	2 (2,3)/N=87	
		tylko w wywiadzie	16 (19,8)/N=81	17 (20,5)/N=83	14 (15,6)/N=90	12 (13,8)/N=87	
	łuszczyca	obecnie	4 (4,9)/N=81	3 (3,6)/N=83	5 (5,6)/N=90	8 (9,2)/N=87	
		tylko w wywiadzie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)/N=90	0 (0,0)	
	choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego	obecnie	0 (0,0)	1 (1,2)/N=83	1 (1,1)/N=90	1 (1,1)/N=87	
		tylko w wywiadzie	1 (1,2)/N=81	1 (1,2)/N=83	0 (0,0)	1 (1,1)/N=87	
	zapalenie palców	obecnie	1 (1,2)/N=81	3 (3,6)/N=83	0 (0,0)	2 (2,3)/N=87	
		tylko w wywiadzie	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)/N=90	0 (0,0)	
	zapalenie przyczepów ścięgniętych	obecnie	21 (25,9)/N=81	15 (18,1)/N=83	18 (20,0)/N=90	21 (24,1)/N=87	
		tylko w wywiadzie	3 (3,7)/N=81	4 (4,8)/N=83	4 (4,4)/N=90	5 (5,7)/N=87	
	Jednoczesne stosowanie NLPZ, n (%)		wartość wyjściowa	71 (91,0)/N=78	76 (96,2)/N=79	80 (93,0)/N=86	78 (90,7)/N=86
			Tydzień 16.	70 (89,7)/N=78	76 (96,2)/N=79	80 (93,0)/N=86	79 (91,9)/N=86
			tydzień 52.	59 (80,8)/N=73	66 (89,2)/N=74	72 (87,8)/N=82	72 (86,7)/N=83
Wynik ASAS-NLPZ <sup>###</sup> , średnia (SD)		wartość wyjściowa	75,6 (29,2)	84,9 (29,7)	81,8 (27,1)	83,3 (26,6)	
	zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	Tydzień 16.	-2,1 (12,7)	0,3 (4,2)	0,5 (4,6)	-0,9 (7,9)	
		tydzień 52.	-7,6 (25,4)	-9,9 (27,9)	-5,9 (20,9)	-10,3 (27,5)	
<b>INTERWENCJA</b>							
<b>Interwencja badana:</b> IKS 80 mg podawany co 4 tyg. oraz IKS 80 mg podawany co 2 tyg.;							
Leczenie podawano podskórnie za pomocą wstępnie napełnionych strzykawk ręcznych. Wizyty w ramach badania miały miejsce podczas badań przesiewowych oraz w tygodniu 0. (wartość wyjściowa), 1., 2., 4., 8., 12. i 16. Chorych przydzielono w stosunku 1: 1 do otrzymania dawki początkowej <sup>##</sup> IKS 80 mg lub IKS 160 mg (dwa wstrzyknięcia 80 mg) w tygodniu 0.							
W 16. tygodniu chorzy weszli w trwający przedłużony okres leczenia (tygodnie od 16. do 52.), w którym chorzy z grup otrzymujących IKS otrzymywali przydzielone leczenie, a chorzy z grup PLC lub ADA zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup leczenia IKS, z zachowaniem schematów dawkowania i zaślepieniem							

**COAST-V (van der Heijde 2018, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

przydziału leczenia. Wszyscy chorzy kontynuowali leczenie zamaskowane do 52. tygodnia. Chorzy, którzy ukończyli roczne badanie COAST-V, mogli zostać włączeni do opcjonalnego 2-letniego badania przedłużonego.

**Interwencja kontrolna:** ADA 40 mg podawany co 2 tyg. (aktywna grupa odniesienia dla PLC) lub PLC podawane co 2 tyg.

**Leczenie wspomagające:** chorzy mogli kontynuować przyjmowanie stałych dawek NLPZ, klasycznych syntetycznych LMPCh zdefiniowanych w protokole, doustnych glikokortykoidów i opioidów.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- ⊕ ASAS;
- ⊕ ASAS-HI;
- ⊕ ASDAS;
- ⊕ BASDAI;
- ⊕ BASFI;
- ⊕ BASMI;
- ⊕ hs-CRP;
- ⊕ SF-36;
- ⊕ EQ-5D-5L UK;
- ⊕ SPARCC MRI;
- ⊕ zmęczenie;
- ⊕ zaburzenia snu;
- ⊕ WPAI-SpA.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe przedstawione dla innych okresów obserwacji niż 16 i 52 tyg.;
- wyniki dla innych grup niż IKS Q4W i PLC;
- dane z publikacji *Kiltz 2020* z Fig. 2. (z uwagi na sposób prezentacji danych);
- dane z Fig. 4 z publikacji *Mease 2019* (dane analizowano łącznie dla grup badanych);
- dane dla 16 tyg. przedstawione tylko dla grupy badanej lub kontrolnej (brak danych dla drugiej grupy);
- publikacja *Kiltz 2020* – odstąpiono od prezentacji danych z Tabeli 1 dla 16 tyg. gdyż wyniki są tylko dla IKS (brak danych dla gr kontrolnej);
- dane przedstawione łącznie dla *COAST-V* i *COAST W*.

\*które w opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub zakłócania interpretacji danych

\*\* pierwszy stopień oznacza dziecko, rodzica lub rodzeństwo, pod warunkiem, że istnieje pokrewieństwo

\*\*\*wyjątek: metotreksat (doustnie lub pozajelitowo do 25 mg/tydzień), sulfasalazyna (do 3 g/dobę) lub hydroksychlorochina (do 400 mg/dobę) mogą być dozwolone jeżeli są podawane w stabilnej dawce przez co najmniej 4 tyg. przed początkową randomizacją. Jeżeli są używane konwencjonalne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, nie mogą być łączone z innymi lekami tej grupy. Jeżeli stosuje się metotreksat, należy przestrzegać lokalnych standardów opieki w przypadku jednoczesnego podawania kwasu foliowego lub folinowego z metotreksatem

^wyjątek: chorzy z bólem, który może przeszkadzać w poddaniu się badaniu MRI: chory może otrzymać premedykację ≤30 mg morfiny lub jej ekwiwalentu w dniu wykonania rezonansu magnetycznego w przypadku znacznego bólu (wg oceny badacza)

^^badacze powinni przeanalizować stan szczepień chorych i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych szczepionkami martwymi, które mają zapobiegać chorobom zakaźnym przed rozpoczęciem terapii. Oczekuje się, że szczepionki martwe/nieaktywne lub pojednostkowe będą bezpieczne, jednak ich skuteczność w przypadku jednoczesnego leczenia iksekizumabem jest nieznaną

^^populacja placebo wyklucza jednego chorego, który został wykluczony podczas badań przesiewowych i przypadkowo przydzielony do grupy placebo. Chory ten przerwał leczenie przed otrzymaniem badanego leku



---

#wartości procentowe przedstawione dla N=86, z grupy PLC wykluczono jednego chorego, u którego wystąpił błąd w badaniu przesiewowym i którego przypadkowo przydzielono losowo do grupy PLC. Chory przerwał leczenie przed otrzymaniem badanego leku

##w grupie przyjmującej IKS 80 mg co 2 tyg.: 45 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 38 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS. W grupie przyjmującej IKS 80 mg co 4 tyg.: 42 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 39 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS

###dane przedstawiono dla chorych, dla których nie stwierdzono brakujących wartości

####spośród chorych, którzy na początku leczenia otrzymywali jednocześnie NLPZ. COAST-V: N=78 w grupie PLC/IKS, N=80 w grupie ADA/IKS, N=71 w grupie IKS 80 mg co 4 tyg. oraz N=76 w grupie IKS 80 mg co 2 tyg.

---

## 12.8.2. COAST-W

### COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, fazy III (zgodnie z kryteriami włączenia z badania uwzględniono tylko dane dla grupy stosującej IKS co 4 tygodnie oraz grupy PLC (do 16 tygodnia badania). W przypadku fazy przedłużonej dane uwzględniono tylko dla chorych kontynuujących stosowanie IKS co 4 tyg.**

**Opis metody randomizacji:** tak, chorzy zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1: 1: 1) do otrzymywania podskórnie IKS 80 mg co 2 tyg., IKS 80 mg co 4 tyg. lub dopasowanego PLC od 0. do 16. tygodnia. Do wyodrębnionych schematów leczenia IKS chorych przydzielono losowo (w stosunku 1: 1) do otrzymania dawki początkowej IKS 80 mg lub 160 mg w tygodniu 0. Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu generowanego komputerowo, losowego, interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej z potwierdzeniem przez personel ośrodka przy użyciu numeru potwierdzenia znajdującego się na opakowaniu badanego produktu. Randomizacja przydziału leczenia (w tym dawka początkowa) była stratyfikowana według kraju, poziomu białka C-reaktywnego (CRP) o wysokiej czułości ( $\leq 5$  lub  $> 5$  mg/litr) podczas badania przesiewowego oraz liczby wcześniej przyjmowanych inhibitorów TNF (1 lub 2). Chorzy, którzy zostali początkowo przydzieleni do ramienia PLC, na przedłużony okres badania zostali losowo przydzieleni w 16. tyg. do grupy IKS co 2 tyg. lub IKS co 4 tyg. z dawką początkową 160 mg. Chorzy otrzymujący już IKS kontynuowali przypisane schematy leczenia do 52. tygodnia.

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** w okresie zaślepienia leczenia (tygodnie 0.-16.) personel ośrodka, chorzy i zespół sponsorujący badania byli zaślepieni. Wszyscy pacjenci otrzymywali tę samą liczbę wstrzyknień z tą samą częstotliwością niezależnie od ramienia leczenia lub przypisanej dawki początkowej. Badany produkt był dostarczany w fabrycznie napełnionych strzykawkach ręcznych do podawania podskórnego, z etykietami dotyczącymi badania. IKS i odpowiadające mu PLC były wizualnie nie do odróżnienia od siebie. Aby utrzymać zaślepienie, wszyscy chorzy otrzymali 2 wstrzyknięcia w tygodniu 0. oraz 1 wstrzyknięcie co 2 tygodnie. Chorzy w grupie PLC otrzymywali wstrzyknięcie co 2 tygodnie, a pacjenci z grupy otrzymującej IKS co 4 tyg. otrzymywali wstrzyknięcie PLC co dwa tygodnie, aby utrzymać zaślepienie.

**Opis utraty chorych z badania:** podczas 16 tygodni badania, spośród 610 chorych ocenianych pod kątem kwalifikalności utracono łącznie 294 (48,2%) chorych, w tym:

- ⊕ 268 (43,9%) chorych z powodu niepowodzenia badania przesiewowego;
- ⊕ 18 (3,0%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestników;
- ⊕ 6 (1,0%) chorych z innych powodów;
- ⊕ po 1 (0,2%) chorym z powodu problemów technicznych oraz decyzji lekarza.

Spośród 316 zrandomizowanych chorych utracono łącznie 34 (10,8%) chorych, w tym:

- ⊕ z grupy PLC utracono 11 (10,6%) ze 104 chorych: 7 (6,7%) chorych z powodu decyzji uczestnika oraz po 2 (1,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia;
- ⊕ z grupy IKS 80 mg co 2 tyg. utracono 8 (8,2%) z 98 chorych: 4 (4,1%) chorych z powodu decyzji uczestnika, 2 (2,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (1,0%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz zgonu;
- ⊕ z grupy IKS 80 mg co 4 tyg. utracono 15 (13,2%) z 114 chorych: 9 (7,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,6%) chorych z powodu decyzji uczestnika oraz po 1 (0,9%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji oraz decyzji lekarza.

W trakcie 52 tygodni badania spośród 281 chorych, którzy ukończyli 16 tygodni leczenia i zostali włączeni do fazy przedłużonej, utracono łącznie 31 (11,0%) chorych, w tym:

- ⊕ 5 (10,6%) z 47 chorych w grupie IKS 80 mg co 2 tyg. (chorzy z grupy PLC podczas 16 tyg. badania): po 2 (4,3%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz wycofania zgody przez uczestników oraz 1 (2,1%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;

**COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- ⊕ 7 (15,2%) z 46 chorych w grupie IKS 80 mg co 4 tyg. (chorzy z grupy PLC podczas 16 tyg. badania): 5 (10,9%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia oraz po 1 (2,2%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody przez uczestnika;
- ⊕ 10 (11,1%) z 90 chorych w grupie IKS 80 mg co 2 tyg. (chorzy z grupy IKS 80 mg co 2 tyg. podczas 16 tyg. badania): 5 (5,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (3,3%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestników oraz 2 (2,2%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia;
- ⊕ 9 (9,2%) z 98 chorych w grupie IKS 80 mg co 4 tyg. (chorzy z grupy IKS 80 mg co 4 tyg. podczas 16 tyg. badania): 4 (4,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (2,0%) chorych z powodu wycofania zgody przez uczestników oraz braku skuteczności leczenia oraz 1 (1,0%) chorego z decyzji lekarza.

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, wyniki przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do leczenia. Populację SP (ang. *safety population*), w której oceniano bezpieczeństwo stosowania badanego leku zdefiniowano jako wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę badanego leku, zgodnie z przypisanym schematem leczenia;

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** Eli Lilly and Company;

**Liczba ośrodków:** 106 ośrodków w 15 krajach (Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Europa i Azja);

**Okres obserwacji:** 52 tygodnie (wyniki przedstawione w publikacji *Dougados 2020*), a następnie opcjonalne 2-letnie badanie fazy przedłużonej (w publikacji *Deodhar 2019* przedstawiono wyniki dla 16 tyg.);

**Analiza statystyczna:** obliczenia mocy przeprowadzono przy założeniach:

- ⊕ dwustronny dokładny test Fishera na poziomie istotności  $\alpha = 0,05$ ;
- ⊕ wskaźnik odpowiedzi ASAS40 równy 27% dla ramienia IKS co 2 tyg.;
- ⊕ wskaźnik odpowiedzi ASAS40 równy 7% w grupie PLC;
- ⊕ 100 chorych na grupę terapeutyczną.

Wdrożono wielokrotną strategię testowania dla pierwszorzędowych i głównych drugorzędnych punktów końcowych, aby kontrolować poziom błędów typu I w rodzinie testów z dwustronnym poziomem istotności  $\alpha = 0,05$ . Pierwszorzędowy punkt końcowy został przetestowany przy użyciu metody analizy pierwotnej, analizy regresji logistycznej z uwzględnieniem leczenia, regionu geograficznego, liczby wcześniej stosowanych inhibitorów TNF i wyjściowego statusu CRP w modelu, z metodą imputacji brakujących danych NRI.

Zastosowano graficzną procedurę wielokrotnego testowania. Podejście graficzne to zamknięta procedura testowa, w związku z tym silnie steruje wskaźnikiem błędów rodziny testów.

Z wyjątkiem drugorzędowego punktu końcowego – wynik MRI SPARCC kręgosłupa – pozostałe drugorzędne punkty końcowe pogrupowano na 2 poziomy w oparciu o znaczenie kliniczne, a także istotność statystyczną obserwowaną we wcześniejszych badaniach dotyczących spondyloartropatii osiowej.

Dwa główne drugorzędne punkty końcowe zostały zmienione przed zablokowaniem bazy danych. ASDAS  $< 1,3$  (choroba nieaktywna) została zastąpiona ASDAS  $< 2,1$  (choroba nieaktywna lub niska). BASDAI50 zastąpiono zmianą BASDAI od wartości wyjściowej. Zmiany te dokonano po przeanalizowaniu wyników z 16. tyg. badania COAST-V, w którym badano IKS u wcześniej nieleczonych biologicznie chorych ze spondyloartropatią osiową ze zmianami radiograficznymi, biorąc pod uwagę, że chorzy w badaniu COAST-W mieli bardziej zaawansowaną chorobę i dlatego mogliby potencjalnie być mniej wrażliwi na leczenie niż populacja wcześniej nieleczona biologicznie

**Etapy testowania:**

- ⊕ krok 1: pierwszorzędowy punkt końcowy ASAS40 został przetestowany dla porównania IKS co 2 tyg. vs. PLC przy dwustronnym  $\alpha = 0,05$ . Jeśli hipoteza zerowa nie została odrzucona, dalsze testy nie były przeprowadzane, ponieważ współczynnik  $\alpha$  dla tego testu był uważany za „zużyty” i nie można go było przekazać do innych punktów końcowych. Jeśli hipoteza zerowa została odrzucona, nastąpiło przejście do kroku 2;
- ⊕ krok 2: pierwszorzędowy punkt końcowy ASAS40 został przetestowany dla porównania IKS co 4 tyg. vs. PLC przy dwustronnym  $\alpha = 0,05$ . Jeśli hipoteza zerowa nie została odrzucona, dalsze testy nie były przeprowadzane, ponieważ współczynnik  $\alpha$  dla tego testu był uważany za „zużyty” i nie można go było

**COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

przekazać do innych punktów końcowych. Jeśli hipoteza zerowa została odrzucona, nastąpiło przejście do kroku 3;

- ⊕ krok 3: współczynnik poziomu istotności  $\alpha = 0,025$  został rozdzielony na drugorzędowe punkty końcowe z poziomu 1. dla grupy IKS co 2 tyg., pozostała wartość  $\alpha = 0,025$  została rozdzielona na drugorzędowe punkty końcowe z poziomu 1. dla grupy IKS co 4 tyg.

Główne drugorzędowe punkty końcowe dla obu dawek zbadano zgodnie z procedurą określoną na wykresach zawartych w suplemencie. Proces testowania był kontynuowany dla pozostałych punktów, przydzielając pozostałe wartości  $\alpha$  do następnego zestawu wyników, o ile co najmniej jedna hipoteza może zostać odrzucona. Za każdym razem, gdy hipoteza była odrzucana, wykres był aktualizowany, aby odzwierciedlić realokację współczynnika  $\alpha$ , która była uważana za „poddaną recyklingowi”. Iteracyjny proces aktualizacji wykresu i ponownego przydziału  $\alpha$  był powtarzany, aż wszystkie główne hipotezy wtórne zostały przetestowane lub gdy żadna z pozostałych hipotez nie mogła zostać odrzucona na odpowiadającym im poziomie  $\alpha$ . Wagi wzdłuż krawędzi dla alokacji współczynnika  $\alpha$  między wynikami grupy IKS co 2 tyg. i IKS co 4 tyg., a także w ramach każdego z poziomów zostały z góry określone.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- ⊕ ambulatoryjni chorzy w wieku  $\geq 18$  lat w momencie badania przesiewowego;
- ⊕ ustalone rozpoznanie spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi zgodnie z kryteriami ASAS, z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych zdefiniowanym radiograficznie zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi na podstawie centralnego odczytu: stopień zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych  $\geq 2$ . obustronnie lub stopnie 3. do 4. jednostronnie oraz co najmniej 1 objaw spondyloartropatii;
- ⊕ w wywiadzie ból pleców trwający  $\geq 3$  miesiące z początkiem wieku  $< 45$  lat;
- ⊕ aktywna spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi zdefiniowana jako wynik BASDAI  $\geq 4$  i wartość całkowitego bólu pleców  $\geq 4$  w numerycznej skali ocen (NRS) podczas badania przesiewowego i na początku badania;
- ⊕ chorzy wcześniej leczeni co najmniej 1 i nie więcej niż 2 inhibitorami TNF, chory musiał odstawić co najmniej 1 inhibitor TNF z powodu nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi (zdefiniowanej jako: chory wykazywał niewystarczającą odpowiedź na co najmniej 12 tyg. leczenia inhibitorem TNF w odpowiedniej dawce, w opinii badacza)\*;
- ⊕ niewystarczająca odpowiedź (zgodnie z ustaleniami badacza) na leczenie  $\geq 2$  NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tyg. lub nietolerancja NLPZ w wywiadzie;
- ⊕ wcześniejsza terapia spondyloartropatii osiowej (przynajmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym m.in.: fizjoterapia, leczenie NLPZ i inhibitorami TNF);
- ⊕ w przypadku przyjmowania inhibitorów NLPZ – stabilna dawka przez co najmniej 2 tyg. przed początkową randomizacją;
- ⊕ zgoda na użycie wiarygodnej metody antykoncepcji:
  - ⊕ mężczyźni: zgoda na stosowanie wiarygodnej metody antykoncepcji w trakcie badania i przez co najmniej 12 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy (metody kontroli urodzeń obejmują m.in.: prezerwatywy ze środkiem plemnikobójczym i sterylizację);
  - ⊕ kobiety w wieku rozrodczym z ujemnym wynikiem testu ciążowego i które zgadzają się zastosować wiarygodną metodę kontroli urodzeń lub zachować abstynencję w trakcie badania i przez co najmniej 12 tyg. po przyjęciu ostatniej dawki badanego produktu, w zależności od tego, który z tych okresów jest dłuższy (metody antykoncepcji obejmują m.in.: doustne środki antykoncepcyjne, plaster antykoncepcyjny, środki antykoncepcyjne do wstrzyknięć lub wszczepiania, wkładkę wewnątrzmaciczną, pierścień dopochwowy, diafragmę z żelem antykoncepcyjnym lub prezerwatywę z pianką antykoncepcyjną);
  - ⊕ kobiety, które nie mogą zająć w ciążę\*\*, nie mają obowiązku stosowania żadnej metody kontroli urodzeń;

**COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- ⊕ pisemna świadoma zgoda zatwierdzona przez sponsora lub osobę przez niego wyznaczoną oraz przez Komisję Rewizyjną / Komisję ds. Przeglądu Etycznego zarządzające ośrodkiem.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊕ całkowita ankyloza kręgosłupa na podstawie bocznych zdjęć rentgenowskich kręgosłupa szyjnego i lędźwiowego (ocena miejscowa);
- ⊕ historia innych ogólnoustrojowych chorób zapalnych\*\*\* (tj., ale nie wyłącznie: toczeń, zapalenie naczyń lub reumatoidalne zapalenie stawów) lub inne przewlekłe stany bólowe (takie jak m.in.: fibromialgia), które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia IKS;
- ⊕ aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna lub aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego\*\*\*\*;
- ⊕ dowody na aktywne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (ostry epizod) w ciągu ostatnich 4 tyg. przed początkową randomizacją<sup>^</sup>;
- ⊕ choroba limfoproliferacyjna lub objawy przedmiotowe lub podmiotowe choroby limfoproliferacyjnej w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub czynna złośliwa choroba w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub jej historia w wywiadzie;
- ⊕ w wywiadzie: przeładowanie płynami, zawał mięśnia sercowego, niewyrównana niewydolność serca lub oznaki nowej choroby niedokrwiennej serca lub inną poważną chorobę serca (w opinii badacza) w ciągu 12 tyg. przed początkową randomizacją;
- ⊕ obecność znaczących niekontrolowanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych (np. niestabilna dławica piersiowa, niestabilne nadciśnienie tętnicze, umiarkowana do ciężkiej niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA) lub incydent naczyniowo-mózgowy) podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza, stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub ingerowania w interpretację danych;
- ⊕ obecność jakichkolwiek współistniejących schorzeń układu oddechowego, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, endokrynologicznych, hematologicznych podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub ingerowania w interpretację danych;
- ⊕ obecność jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych lub neuropsychiatrycznych podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub ingerowania w interpretację danych;
- ⊕ obecność znaczącego niekontrolowanego zaburzenia neuropsychiatrycznego, próba samobójcza w ostatnim czasie (w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową (wizyta 1) oraz w jakimkolwiek czasie między wizytą przesiewową (wizyta 1) a początkową randomizacją (wizyta 2)) lub uzyskanie wyniku 3 w pozycji 12 (myśli o śmierci lub samobójstwie) wg samodzielnie raportowego spisu częstości występowania objawów depresji podczas badania przesiewowego lub przy początkowej randomizacji lub chorzy klinicznie ocenieni przez badacza jako zagrożeni samobójstwem;
- ⊕ chorzy:
  - ⊕ którzy w ciągu ostatnich 12 tyg. przed początkową randomizacją: mieli poważną infekcję (np. zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej), byli hospitalizowani z powodu infekcji lub otrzymali dożylnie antybiotyki z powodu infekcji;
  - ⊕ u których w ciągu ostatnich 24 tyg. przed początkową randomizacją wystąpiła poważna infekcja kości lub stawów;
  - ⊕ którzy kiedykolwiek przeszli: infekcję sztucznego stawu, infekcję, która występuje ze zwiększoną częstością u gospodarza z obniżoną odpornością (w tym m.in.: zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, objawowa histoplazmoza lub kokcydiodiomikoza);
- ⊕ znany niedobór odporności lub odporność obniżona w takim stopniu, że udział w badaniu stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla chorego;
- ⊕ osoby chorujące obecnie lub w przeszłości na półpaśca lub inne klinicznie widoczne zakażenie wirusem ospy wietrznej-półpaśca w ciągu 12 tyg. od początkowej randomizacji;
- ⊕ wystąpienie innej czynnej lub niedawnej infekcji<sup>^^</sup> w ciągu 4 tyg. od początkowej randomizacji, która w opinii badacza stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu;
- ⊕ alergia lub nadwrażliwość na jakąkolwiek terapię biologiczną, która stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego, jeśli uczestniczyłby w badaniu;

**COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- ⊕ leczenie chirurgiczne stawu, który ma być oceniony w badaniu w ciągu 8 tyg. przed początkową randomizacją lub chory będzie wymagał leczenia chirurgicznego stawu, który ma być oceniony w badaniu w ciągu pierwszych 16 tyg. badania;
- ⊕ jakiegokolwiek poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tyg. przed początkową randomizacją lub chory będzie wymagał poważnej operacji w trakcie badania, która w opinii badacza i po konsultacji ze sposobem lub osobą przez niego wyznaczoną stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego;
- ⊕ chorzy, którzy otrzymali klasyczne LMPCh<sup>^^^</sup> i/lub inne terapie, takie jak m.in.: sole złota, cyklosporyna, azatiopryna, dapson, 6-merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu lub inne środki immunosupresyjne w ciągu 4 tyg. przed początkową randomizacją (jeśli klasyczne LMPCh są używane, nie mogą być łączone z innymi lekami z tej grupy);
- ⊕ stosowanie doustnych kortykosteroidów >10 mg/dobę prednizonu lub jego ekwiwalentu<sup>^^^</sup>;
- ⊕ chorzy otrzymujący obecnie lub wcześniej jakiegokolwiek leczenie środkami biologicznymi lub innymi środkami immunomodulującymi, w tym terapiami badanymi (tj., ale nie wyłącznie: inhibitory kinazy Janus, IL-1, IL-6, IL-23, IL-17 (w tym IKS), IL-17R, terapie celowane w komórki T lub komórki B (wcześniejsza terapia inhibitorami TNF jest dozwolona);
- ⊕ chorzy zapisani, którzy uczestniczyli lub zaprzestali udziału w badaniu klinicznym obejmującym badany produkt lub niezatwierdzone leki lub urządzenia w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem przesiewowym lub w okresie co najmniej 5 okresów półtrwania od ostatniego podania leku (w zależności od tego, który okres jest dłuższy)<sup>#</sup>;
- ⊕ chorzy zaangażowani w jakiegokolwiek inne badanie kliniczne z udziałem badanego produktu lub innego rodzaju badań medycznych uznanych za niezgodne naukowo lub medycznie z tym badaniem;
- ⊕ chorzy otrzymujący obecnie lub wcześniej leczenie denosumabem w ciągu 6 miesięcy przed początkową randomizacją;
- ⊕ chorzy otrzymujące jakiegokolwiek glukokortykoidy podawane pozajelitowo, we wstrzyknięciu dostawowym, domięśniowym lub dożylnym w ciągu 6 tyg. przed początkową randomizacją lub u których przewiduje się pozajelitowe wstrzyknięcie glikokortykosteroidów podczas okresu zaślepienia leczenia;
- ⊕ stosowanie jakiegokolwiek opioidowego środka przeciwbólowego<sup>##</sup> w średnich dawkach dziennych >30 mg/dzień morfiny lub jej ekwiwalentu lub stosowanie zmiennych dawek jakiegokolwiek opioidowego środka przeciwbólowego w ciągu 6 tyg. przed początkową randomizacją;
- ⊕ chorzy, którzy otrzymali żywe szczepionki w ciągu 12 tyg. przed początkową randomizacją lub zamierzają otrzymać żywą szczepionkę w trakcie trwania badania lub w ciągu 12 tyg. od zakończenia leczenia w tym badaniu lub którzy uczestniczyli w badaniu klinicznym szczepionki w ciągu 12 tyg. przed podstawową randomizacją (badacze muszą zweryfikować status szczepień chorych i postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień dorosłych szczepionkami martwymi, które mają zapobiegać chorobom zakaźnym przed rozpoczęciem terapii)<sup>###</sup>;
- ⊕ chorzy, którzy otrzymali szczepienie *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) w ciągu 12 miesięcy przed początkową randomizacją lub zamierzają otrzymać to szczepienie w trakcie trwania badania lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia w tym badaniu;
- ⊕ temperatura ciała  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ( $100,5^{\circ}\text{F}$ ) w początkowej randomizacji (chorzy mogą być raz poddani ponownej kontroli przesiewowej  $\geq 4$  tyg. po udokumentowanym ustąpieniu podwyższonej temperatury);
- ⊕ dowody lub podejrzenie aktywnej lub utajonej gruźlicy;
- ⊕ pozytywny wynik w kierunku serologii ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) (tzn. pozytywne testy na obecność przeciwciał HIV);
- ⊕ dowody lub dodatni wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)<sup>####</sup> poprzez dodatni wynik testu w kierunku:
  - ⊕ antygeny powierzchniowego HBV (HBsAg+);
  - ⊕ dodatniego przeciwciała rdzeniowego przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B (HBcAb+);
  - ⊕ HBV DNA;
- ⊕ dowody lub dodatni wynik testu na obecność wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) definiowany jako:
  - ⊕ dodatni wynik w kierunku przeciwciał przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu C (anty-HCV Ab);
  - ⊕ dodatni wynik w teście potwierdzającym obecność HCV (np. łańcuchowa reakcja polimerazy HCV);

**COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- ⊕ nieprawidłowości w elektrokardiogramie, które są uważane za istotne klinicznie i stanowiłyby niedopuszczalne ryzyko dla chorego, gdyby uczestniczył w badaniu;
- ⊕ badania laboratoryjne nie mogą być powtarzane, chyba że istnieje błąd techniczny lub kliniczny powód, aby sądzić, że wynik może wymagać ponownego zbadania w okresie przesiewowym. Badania laboratoryjne można powtórzyć maksymalnie 1 raz, wyniki należy odebrać i przejrzeć przed randomizacją. Aby chory zakwalifikował się do badania, najnowszy panel wyników laboratoryjnych nie może spełniać żadnego z następujących kryteriów (podczas badania przesiewowego):
  - ⊕ liczba neutrofilii <1 500 komórek/ $\mu$ l (<1,50x10<sup>3</sup>/ $\mu$ l lub <1,50 G/l);
  - ⊕ liczba limfocytów <800 komórek/ $\mu$ l (<0,80x10<sup>3</sup>/ $\mu$ l lub <0,80 G/l);
  - ⊕ liczba płytek krwi <100 000 komórek/ $\mu$ l (<100x10<sup>3</sup>/ $\mu$ l lub <100 G/l);
  - ⊕ aminotransferaza asparaginianowa lub aminotransferaza alaninowa >2,5xGGN;
  - ⊕ całkowita liczba białych krwinek <3 000 komórek/ $\mu$ l (<3,00x10<sup>3</sup>/ $\mu$ l lub <3,00 G/l);
  - ⊕ hemoglobina <8,5 g/dl (85,0 g/l) dla mężczyzn i <8,0 g/dl (80 g/l) dla kobiet;
- ⊕ inne kliniczne wyniki laboratoryjne podczas badań przesiewowych poza normalnym zakresem odniesienia dla populacji uważane za klinicznie istotne wg oceny badacza;
- ⊕ oddanie krwi >450 ml w ciągu ostatnich 4 tyg. przed badaniem przesiewowym lub zamiar oddania krwi w trakcie trwania badania (chorzy, którzy oddali krew, mogą zostać poddani ponownej kontroli raz po upływie  $\geq$ 4 tyg. od pierwszego badania przesiewowego);
- ⊕ kobiety w trakcie laktacji lub karmiące piersią;
- ⊕ personel ośrodka badawczego i/lub jego najbliższa rodzina (współmałżonek, rodzic, dziecko lub rodzeństwo, biologiczne lub adoptowane) bezpośrednio powiązane z tym badaniem;
- ⊕ chorzy będący pracownikami firmy sponsora lub osobami przez nią wyznaczonymi, czy też pracownikami organizacji zewnętrznych zaangażowanych w badanie;
- ⊕ chorzy, którzy nie chcą lub nie są w stanie zastosować urządzenia do gromadzenia danych w celu bezpośredniego rejestrowania danych od chorego;
- ⊕ inny stan, który w opinii badacza uniemożliwia choremu przestrzeganie i wypełnianie protokołu badania;
- ⊕ chorzy z przeciwwskazaniami do MRI (np. klaustrofobia, rozruszniki serca, klipsy na tętniaki, wewnątrzgałkowe fragmenty metalu), w przypadku klaustrofobii dozwolone jest premedykacja benzodiazepiną (badacz powinien ocenić potencjalne interakcje z innymi jednocześnie stosowanymi lekami, takimi jak opiaty)<sup>§</sup>;
- ⊕ chorzy, którzy nie spełniają wymagań dotyczących włączenia do otwartej kohorty po zamknięciu pozostałych kohort.

**Dane demograficzne (16 tygodni badania)**

Parametr	IKS (80 mg co 4 tyg.)	IKS (80 mg co 2 tyg.)	PLC
Liczba chorych	114	98	104
Mężczyźni, n (%)	91 (79,8)	75 (76,5)	87 (83,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	47,4 (13,4)	44,2 (10,8)	46,6 (12,7)
Rasa, n (%)	biała	91 (79,8)	78 (79,6)
	azjatycka	14 (12,3)	13 (13,3)
Masa ciała [kg]	średnia (SD)	85,5 (20,2)	79,3 (17,3)
	<70 kg	24 (21,1)	25 (25,5)
	$\geq$ 70 kg	90 (78,9)	73 (74,5)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29,4 (7,3)	27,5 (5,4)	28,9 (5,6)
Wiek w momencie wystąpienia spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]	28,9 (9,6)	28,1 (10)	27,1 (8,8)

<b>COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)</b>					
Czas trwania objawów od początku spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]		18,8 (11,6)	16,5 (9,6)	19,9 (11,6)	
Czas trwania choroby od rozpoznania spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]		10,1 (7,8)	11,7 (8,8)	13,0 (10,5)	
Stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujące przebieg choroby, n (%)		metotreksat	12 (12,5)	9 (9,2)	20 (19,2)
		sulfasalazyna	17 (14,9)	16 (16,3)	13 (12,5)
Stosowanie doustnych kortykosteroidów, n (%)		11 (9,6)	11 (11,2)	14 (13,5)	
Stosowanie NLPZ, n (%)		86 (75,4)	71 (72,4)	84 (80,8)	
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF <sup>§§</sup> , n (%)		1 inhibitor TNF	70 (61,4)	66 (67,3)	62 (59,6)
		2 inhibitory TNF	44 (38,6)	31 (31,6)	42 (40,4)
Powód niepowodzenia wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF <sup>§§§</sup> , n (%)		niewystarczająca odpowiedź na 1 inhibitor TNF	75 (65,8)	66 (67,3)	64 (61,5)
		niewystarczająca odpowiedź na 2 inhibitory TNF	26 (22,8)	20 (20,4)	32 (30,8)
		nietolerancja inhibitorów TNF	13 (11,4)	11 (11,2)	8 (7,7)
Okres wymywania inhibitorów TNF <sup>§§§§</sup> , mediana (zakres) [dni]		153,5 (29,0; 4 639,0)	143,0 (32,0; 3 851,0)	123,5 (31,0; 4 053,0)	
Wyjściowa wartość białka C-reaktywnego		wartość średnia (SD) [mg/l]	20,2 (34,3)	16,9 (19,8)	16,0 (22,3)
		≤5,00 mg/l, n (%)	44 (38,6)	26 (26,5)	39 (37,5)
		>5,00 mg/l, n (%)	70 (61,4)	72 (73,5)	65 (62,5)
Wynik ASDAS, średnia (SD)		4,2 (0,9)	4,2 (0,8)	4,1 (0,8)	
Wynik BASDAI, średnia (SD)		7,5 (1,3)	7,5 (1,3)	7,3 (1,3)	
Wynik BASFI, średnia (SD)		7,4 (1,8)	7,4 (1,4)	7,0 (1,7)	
Wynik ASAS-HI, średnia (SD)		10,0 (3,7)	10,1 (3,6)	9,0 (3,5)	
ASAS HI >5, n (%)		99 (86,8)	87 (88,8)	84 (80,8)	
Wynik SF-36, średnia (SD)		PCS <sup>48</sup>	27,5 (8,3)	27,9 (7,3)	30,6 (7,8)
		MCS <sup>49</sup>	45,9 (12,3)	44,5 (12,7)	46,2 (12,6)

<sup>48</sup> W suplemencie *Kiltz 2020* podano wartość 30,3 (7,8) dla IKS Q4W i 30,7 (6,8) dla IKS Q2W – wynik jako *T-score*

<sup>49</sup> W suplemencie *Kiltz 2020* podano wartość 46,5 (11,6) dla IKS Q4W i 45,2 (11,9) dla IKS Q2W – wynik jako *T-score*



<b>COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)</b>				
	Funkcjonowanie fizyczne	31,5 (9,2)	31,7 (8,1)	b/d
	Pełnienie ról fizycznej	34,5 (7,9)	34,3 (7,7)	b/d
	Ból ciała	31,4 (6,3)	31,2 (6,1)	b/d
	Zdrowie ogólne	36,0 (8,6)	36,3 (8,3)	b/d
	Witalność	41,6 (9,3)	41,4 (9,2)	b/d
	Funkcjonowanie społeczne	40,4 (10,4)	38,6 (10,4)	b/d
	Pełnienie ról emocjonalnej	40,9 (12,5)	40,2 (12,9)	b/d
	Zdrowie psychiczne	43,5 (10,4)	42,6 (10,8)	b/d
Wynik w badaniu SPARCC MRI, kręgosłupa <sup>§</sup> , średnia (SD)		8,3 (16,0)	11,1 (20,3)	6,4 (10,2)
EQ-5D-5L UK, średnia (SD)		0,45 (0,22)	0,38 (0,24)	0,39 (0,23)
Wynik $\geq 2$ w badaniu SPARCC MRI kręgosłupa <sup>§</sup> , n (%)		31 (58,5)	24 (41,4)	25 (49,0)
Charakterystyka spondyloartropatii na początku badania <sup>§§</sup> , n (%)	zapalny ból pleców	114 (100,0)	98 (100,0)	104 (100,0)
	zapalenie stawów	49 (43,0)	48 (49,0)	50 (48,1)
	zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	21 (18,4)	26 (26,5)	27 (26,0)
	łuszczyca	15 (13,2)	9 (9,2)	15 (14,4)
	Choroba Leśniowskiego-Crohna lub WZJG	2 (1,8)	3 (3,1)	3 (2,9)
	zapalenie palców	7 (6,1)	4 (4,1)	6 (5,8)
	zapalenie przyczepów ścięgniastych	41 (36,0)	40 (40,8)	41 (39,4)
	dobra wcześniejsza odpowiedź na stosowanie NLPZ	71 (62,3)	61 (62,2)	68 (65,4)
	historia rodzinna spondyloartropatii	36 (31,6)	14 (14,3)	37 (35,6)
	obecność HLA-B27	91 (79,8)	80 (81,6)	86 (82,7)
	CRP >5 mg/l podczas badań przesiewowych	63 (55,3)	60 (61,2)	63 (60,6)
WPAI-SpA, średnia (SD)	Absencja	22,9 (33,2)/ N=56	16,8 (25,3)/ N=51	14,6 (22,0)/ N=60
	Prezenteizm	60,0 (19,7)/ N=50	63,8 (16,1)/ N=48	58,8 (24,5)/ N=59

<b>COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)</b>					
	Ogólne upośledzenie pracy	64,0 (20,8)/ N=50	67,5 (16,0)/ N=48	62,3 (25,7)/ N=59	
	Upośledzenie aktywności	72,5 (19,6)/ N=114	72,0 (17,6)/ N=98	67,5 (20,1)/ N=104	
<b>Dane demograficzne (52 tygodnie badania, publikacja Dougados 2020)</b>					
<b>Parametr</b>		<b>IKS (80 mg co 4 tyg.)</b>	<b>IKS (80 mg co 2 tyg.)</b>	<b>PLC/IKS</b>	
Liczba chorych		98	90	93	
Mężczyźni, n (%) <sup>6</sup>		81 (82,7)	68 (75,6)	77 (82,8)	
Wiek, średnia (SD) [lata]		47,1 (13,3)	44,5 (10,5)	47,1 (12,7)	
Rasa, n (%)	biała	78 (80,4)/N=97	72 (80,0)	77 (82,8)	
	azjatycka	12 (12,4)/N=97	11 (12,2)	11 (11,8)	
	inna	7 (7,2)/N=97	7 (7,8)	5 (5,4)	
Masa ciała, średnia (SD)		86,2 (20,1)	79,0 (17,1)	85,0 (17,5)	
Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]		18,2 (11,1)	16,6 (9,3)	20,2 (11,8)	
Czas od rozpoznania spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]		9,7 (8,0)	11,6 (8,4)	13,1 (10,7)	
Obecność HLA-B27, n (%)		81 (82,7)	73 (81,1)	76 (81,7)	
Wartość białka C-reaktywnego	wartość średnia (SD) [mg/l]	19,5 (34,1)	17,1 (20,4)	17,2 (23,3)	
	>5,00 mg/l, n (%)	61 (62,2)	65 (72,2)	60 (64,5)	
Wynik ASDAS, średnia (SD)		4,2 (0,8)	4,1 (0,8)	4,1 (0,8)	
Wynik BASDAI, średnia (SD)		7,4 (1,3)	7,4 (1,2)	7,3 (1,3)	
Wynik BASFI, średnia (SD)		7,2 (1,8)	7,4 (1,4)	7,0 (1,7)	
Wynik liniowy BASMI, średnia (SD)		4,6 (1,5)	4,7 (1,5)	4,9 (1,5)	
Stosowanie leków, n (%)	metoterksat	11 (11,2)	9 (10,0)	17 (18,3)	
	sulfasalazyna	16 (16,3)	16 (17,8)	13 (14,0)	
	doustne kortykosteroidy	9 (9,2)	11 (12,2)	13 (14,0)	
	NLPZ	75 (76,5)	64 (71,1)	75 (80,6)	
	1 inhibitor TNF	62 (63,3)	63 (70,0)	58 (62,4)	
	2 inhibitory TNF	36 (36,7)	27 (30,0)	35 (37,6)	
Wyjściowe i historyczne obwodowe i pozastawowe	zapalenie stawów	obecnie	39 (34,2)/N=114	37 (37,8)/N=98	38 (36,5)/N=104
		tylko w wywiadzie	10 (8,8)/N=114	11 (11,2)/N=98	12 (11,5)/N=104

COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)					
objawy spondyloartropatii osiowej <sup>§§§§</sup> , n (%)	zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	obecnie	4 (3,5)/N=114	1 (1,0)/N=98	2 (1,9)/N=104
		tylko w wywiadzie	17 (14,9)/N=114	25 (25,5)/N=98	25 (24,0)/N=104
	luszczyca	obecnie	13 (11,4)/N=114	8 (8,2)/N=98	13 (12,5)/N=104
		tylko w wywiadzie	2 (1,8)/N=114	1 (1,0)/N=98	2 (1,9)/N=104
	choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego	obecnie	2 (1,8)/N=114	0 (0,0)	3 (2,9)/N=104
		tylko w wywiadzie	0 (0,0)	3 (3,1)/N=98	0 (0,0)
	zapalenie palców	obecnie	3 (2,6)/N=114	3 (3,1)/N=98	6 (5,8)/N=104
		tylko w wywiadzie	4 (3,5)/N=114	1 (1,0)/N=98	0 (0,0)
	zapalenie przyczepów ścięgniowych	obecnie	37 (32,5)/N=114	30 (30,6)/N=98	33 (31,7)/N=104
		tylko w wywiadzie	4 (3,5)/N=114	10 (10,2)/N=98	8 (7,7)/N=104
	Jednoczesne stosowanie NLPZ, n (%)	wartość wyjściowa	75 (76,5)/N=98	64 (71,1)/N=90	75 (80,6)/N=93
		tydzień 16.	74 (75,5)/N=98	62 (68,9)/N=90	74 (79,6)/N=93
tydzień 52.		71 (79,8)/N=89	55 (68,8)/N=80	62 (76,5)/N=81	
Wynik ASAS-NLPZ <sup>§</sup> , średnia (SD)	wartość wyjściowa		80,4 (40,4)	91,0 (37,5)	82,2 (36,3)
	zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	tydzień 16.	-1,5 (9,6)	-4,7 (17,8)	-0,7 (11,4)
		tydzień 52.	-5,5 (19,6)	-2,3 (24,0)	-9,8 (34,4)
<b>INTERWENCJA</b>					
<p>Dwie dawki początkowe uwzględniono w celu oceny wpływu dawki początkowej na odpowiedź w 16. tygodniu. Chorzy przypisani do schematu leczenia IKS otrzymali dawkę początkową<sup>§§§§</sup> (80 mg IKS: 1 wstrzyknięcie 80 mg i 1 wstrzyknięcie PLC lub IKS 160 mg: 2 wstrzyknięcia 80 mg) w tygodniu 0. Wizyty próbne i zbieranie danych odbywały się na początku badania (tydzień 0.) oraz w 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tygodniu podczas zaślepionego okresu badania.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> 80 mg iksekizumabu podawanego podskórnie co 4 tygodnie; 80 mg iksekizumabu podawanego podskórnie co 2 tygodnie;</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> chorzy mogli otrzymywać podczas badania następujące leki w stałej dawce: sulfasalazyna (≤3 g/dobę), metotreksat (≤25 mg/tydzień), prednizon lub jego ekwiwalent (≤10 mg/dobę) oraz NLPZ. Żadne zmiany tych leków nie były dozwolone podczas zaślepionego okresu leczenia, z wyjątkiem powodów związanych z bezpieczeństwem. Zgodnie z kryteriami włączenia dozwolone były również leki przeciwbólowe;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC.</p>					
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>					
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>					

**COAST-W (Deodhar 2019, Dougados 2020, Marzo-Ortega 2020, Kiltz 2020)**

- ⊕ ASAS;
- ⊕ ASAS-HI;
- ⊕ ASDAS;
- ⊕ BASDAI;
- ⊕ BASFI;
- ⊕ BASMI;
- ⊕ hs-CRP;
- ⊕ SF-36;
- ⊕ EQ-5D-5L;
- ⊕ SPARCC MRI;
- ⊕ zmęczenie;
- ⊕ zaburzenia snu;
- ⊕ WPAI-SpA.

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- punkty końcowe przedstawione dla innych okresów obserwacji niż 16 i 52 tyg.;
- wyniki dla innych grup niż IKS Q4W i PLC;
- z fazy przedłużonej nie uwzględniono wyników innych niż dla chorych kontynuujących stosowanie IKS Q4W;
- wyniki przedstawione łącznie dla badań COAST-V i COAST-W;
- dane dla 16 tyg. przedstawione tylko dla grupy badanej lub kontrolnej (brak danych dla drugiej grupy);
- z publikacji *Kiltz 2020* nie uwzględniono danych z Fig. 2. z uwagi na sposób prezentacji danych;
- z publikacji *Mease 2019* nie uwzględniono danych z Fig. 4;
- z publikacji *Kiltz 2020* nie uwzględniono z tabeli 1 dla 16 tyg. gdyż wyniki są tylko dla IKS (brak danych dla gr. kontrolnej);

\*przed rozpoczęciem randomizacji należało przestrzegać następujących okresów wymywania: etanercept  $\geq 28$  dni, infliksymab, adalimumab lub certolizumab pegol  $\geq 60$  dni, golimumab  $\geq 90$  dni

\*\*brak zdolności do posiadania potomstwa jest definiowana jako: kobiety, które przeszły chirurgiczną sterylizację (histerektomia lub obustronne wycięcie jajników lub podwiązanie jajowodów) lub kobiety w wieku  $\geq 60$  lat lub kobiety w wieku  $\geq 40$  i  $< 60$  lat, które przestały miesiączkować przez  $\geq 12$  miesięcy i wynik badania hormonu folikulotropowego potwierdzające brak zdolności do rodzenia dzieci ( $\geq 40$  miu/ml lub  $\geq 40$  iu/l)

\*\*\*chorzy z łuszczycą, którzy nigdy nie otrzymywali i nie wymagają ogólnoustrojowego leczenia łuszczycy, takiego jak między innymi leki doustne lub terapie biologiczne, mogą być włączeni, pod warunkiem, że spełniają kryteria wstępne

\*\*\*\*chorzy mogą zostać włączeni do badania, jeśli w wywiadzie wystąpiły u nich nieswoiste zapalenia jelit (w tym choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego), ale nie wystąpiły zaostrzenia przez  $\geq 6$  miesięcy przed początkową randomizacją, jeśli są w trakcie leczenia, muszą być w stabilnym leczeniu przez  $\geq 6$  miesięcy przed rozpoczęciem randomizacji

^chorych można poddać ponownemu badaniu przesiewowemu tylko raz  $\geq 4$  tyg. po ustąpieniu ostrych objawów

^^chorzy mogą być raz poddani ponownej kontroli przesiewowej  $\geq 4$  tyg. po ustąpieniu objawów

^^^wyjątek: metotreksat (doustnie lub pozajelitowo do 25 mg/tydzień), sulfasalazyna (do 3 g/dobę) lub hydroksychlorochina (do 400 mg/dobę) mogą być dozwolone, przy stałej dawce przez co najmniej 4 tyg. przed podstawową randomizacją. W przypadku stosowania metotreksatu należy przestrzegać lokalnych standardów ostrożności w przypadku jednoczesnego podawania kwasu foliowego lub folinowego z metotreksatem

^^^jeśli chorzy przyjmują prednizon lub jego ekwiwalent, a dawka wynosi  $\leq 10$  mg/dobę, dawka musi być stabilna przez co najmniej 4 tyg. przed początkową randomizacją

#badane produkty lecznicze, które są biologicznymi lub innymi środkami immunomodulującymi, są niedozwolone niezależnie od okresu wymywania

##wyjątek: chorzy z bólem, który może przeszkadzać w poddaniu się badaniu MRI, chory może otrzymać premedykację  $\leq 30$  mg morfiny lub jej ekwiwalentu w dniu wykonania rezonansu magnetycznego w przypadku znacznego bólu (wg oceny badacza)

###oczekuje się, że szczepionki martwe/nieaktywne lub podjednostkowe będą bezpieczne, jednak ich skuteczność w przypadku jednoczesnego leczenia iksekizumabem jest nieznana

####do badania mogą zostać włączeni chorzy z ujemnym wynikiem oznaczenia HBcAb+ i HBV DNA. Chorzy spełniający te kryteria podczas badań przesiewowych zostaną zidentyfikowani przez centralne laboratorium i będą monitorowani podczas badania

§kryterium to ma zastosowanie tylko do chorych zapisanych do podgrupy MRI i zostało przypisane w uzupełnieniu do protokołu

§§chorzy byli włączani niezależnie od tego, czy mieli niewystarczającą odpowiedź na leczenie, czy nie tolerowali inhibitorów czynnika martwicy nowotworu

§§§jeśli chory wykazywał zarówno niewystarczającą odpowiedź na 1 inhibitor TNF, jak i nietolerancję innego inhibitora TNF, klasyfikowano go jako chorego z niedostateczną odpowiedzią na 1 inhibitor TNF. Chorzy z kategorii nietolerancji przerywali wcześniej leczenie inhibitorami TNF (1 lub 2) tylko z powodu nietolerancji

§§§okres wymywania ostatniego przyjętego inhibitora TNF. Dane były dostępne dla wszystkich chorych z wyjątkiem jednego w grupie IKS 20 mg co 2 tyg.

&dane dostępne tylko dla dodatkowej populacji obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI) (N= 51 dla grupy PLC, N= 58 dla grupy IKS 80 mg co 2 tyg. i N= 53 dla grupy IKS 80 mg co 4 tyg.

&&chorzy z obecnym lub stanem/cechą lub z ich historią w wywiadzie

&&&w grupie przyjmującej IKS 80 mg co 2 tyg.: 48 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 50 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS. W grupie przyjmującej IKS 80 mg co 4 tyg.: 60 chorych otrzymało dawkę początkową 80 mg IKS, natomiast 54 chorych otrzymało dawkę początkową 160 mg IKS

&&&&dane przedstawiono dla chorych, dla których nie stwierdzono brakujących wartości

%spośród chorych, którzy na początku leczenia otrzymywali jednocześnie NLPZ. COAST-W: N=75 w grupie PLC/IKS, N=75 w grupie IKS 80 mg co 4 tyg. oraz N=64 w grupie IKS 80 mg co 2 tyg.

### 12.8.3. MEASURE 2

#### MEASURE 2 [Baeten 2015, Sieper 2017]

##### METODYKA

**Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, fazy 3.**

**W ramach analizy uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji. W ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej SEK zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (SEK w dawce 150 mg) i dla grupy PLC**

**Opis metody randomizacji:** tak, randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1. za pomocą systemu automatycznego losowego przypisywania numerów chorych do numerów randomizacji, które identyfikowały przypisaną grupę terapeutyczną i unikalne numery leków dla pakietów badanego leku, które miały być przygotowane dla każdego chorego. Randomizacja była stratyfikowana wg statusu odpowiedzi na leczenie anty-TNF (chorzy niestosujący uprzednio ;

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** SEK i PLC podawano w identycznie wyglądających strzykawkach. Komitet monitorujący dane i bezpieczeństwo dokonywał regularnych przeglądów odślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa. Analitycy danych pozostawali nieświadomi rodzaju leczenia od czasu randomizacji do 52 tygodnia analizy;

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 219 zrandomizowanych chorych z badania do 16. tyg. utracono łącznie 19 (8,7%) chorych, w tym:

- w grupie SEK 75 mg 5 (6,8%) z 73 chorych, w tym 2 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i u 1 (1,4%) chorego wystąpił zgon;
- w grupie SEK 150 mg 6 (8,3%) z 72 chorych, w tym 5 (6,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie PLC 8 (10,8%) z 74 chorych, w tym 4 (5,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział i 1 (1,4%) z powodu utraty skuteczności;

Do 52. tyg. badania utracono natomiast:

- w grupie SEK 75 mg 8 (11,0%) z 73 chorych, w tym 4 (5,5%) z powodu utraty skuteczności, 3 (4,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych;

### MEASURE 2 [Baeten 2015, Sieper 2017]

- w grupie SEK 150 mg 5 (6,9%) z 72 chorych, w tym 3 (4,2%) z powodu utraty skuteczności, 1 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie PLC spośród 32 chorych przydzielonych do grupy SEK 75 mg utracono 4 (12,5%) chorych z powodu braku skuteczności a spośród 34 chorych przydzielonych do grupy SEK 150 mg utracono 2 (5,9%) chorych w tym 1 (2,9%) z powodu utraty skuteczności i 1 (2,9%) z powodu wycofania zgody.

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w 16 tygodniu obejmowała wszystkich chorych zgodnie z przypisanym w randomizacji leczeniem. Ocena bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Novartis Pharma;

**Liczba ośrodków:** 106 ośrodków (Azja, Europa, Ameryka Północna i Ameryka Południowa);

**Okres obserwacji:** 5 lat; w 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali zrandomizowani do grup stosujących SEK w dawce 150 mg lub 75 mg. Chorzy kontynuowali stosowanie SEK w dawce 150 mg lub 75 mg co 4 tygodnie od 16. tyg. do zakończenia badania;

**Analiza statystyczna:** Zastosowano zamknięte procedury testowe, aby utrzymać współczynnik błędów rodzinnych na poziomie 5% w grupach SEK i dla punktów końcowych. Hipotezy dotyczące głównego celu w grupie leczonej SEK w porównaniu z grupą PLC testowano jednocześnie na poziomie 0,025. Na podstawie odrzucenia jednej lub obu hipotez przeprowadzono analizę drugorzędowych punktów końcowych zgodnie z ustaloną hierarchią.

Pierwszorzędowy punkt końcowy i inne binarne punkty końcowe oceniano za pomocą regresji logistycznej, stosując leczenie i wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF jako czynniki, a wagę jako zmienną towarzyszącą. Brakujące wartości, w tym te spowodowane przerwaniem leczenia badanego, uznano za brak odpowiedzi (zastosowano imputację danych NRI). Różnice między ramionami leczenia w zmiennych ciągłych oceniano przy użyciu metody powtarzanych pomiarów (MMRM) modelu mieszanych efektów, która jest ważna przy założeniu braku losowości. Leczenie, wizyta analityczna i wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF wykorzystano jako czynniki, z wartością wyjściową i wagą jako zmiennymi towarzyszącymi. Leczenie i punktacja wyjściowa na podstawie wizyty analitycznej zostały uwzględnione w modelu jako warunki interakcji. W przypadku zmiany poziomu hsCRP zastosowano stosunek logarytmiczny wartości po okresie wyjściowym do wartości wyjściowej, aby znormalizować rozkład poziomu hsCRP w każdym punkcie czasowym oceny. Interakcje między leczeniem a wyjściowymi danymi demograficznymi lub charakterystyką choroby dla odpowiedzi ASAS20 w tygodniu 16 oceniano za pomocą modelu regresji logistycznej;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- BASDAI  $\geq 4$  (na skali 0-10), ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS (0-10 cm)  $\geq 4$ , pomimo leczenia maksymalną możliwą (ze względu na działania niepożądane) dawką NLPZ przez co najmniej 3 miesiące w przypadku braku odpowiedzi lub nieadekwatnej odpowiedzi na leczenia lub mniej niż 3 miesiące w przypadku nietolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań. Chorzy musieli przyjmować stabilną dawkę leków przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją;
- dozwolone wcześniejsze leczenie LMPCh (dla LMPCh innych niż sulfasalazyna i metotreksat wymagany był okres 4-tygodniowy eliminacji leku z ustroju), pod warunkiem, że leczenie odpowiednią dawką leku przez min. 3 miesiące nie dało adekwatnej odpowiedzi lub wystąpiły działania niepożądane po co najmniej jednej dawce);
- uprzednie leczenie nie więcej niż jednym inhibitorem TNF<sup>50</sup> pod warunkiem, że leczenie odpowiednią dawką leku przez min. 3 miesiące nie dało adekwatnej odpowiedzi lub wystąpiły działania niepożądane po co najmniej jednej dawce (okres wymycia leku wynoszący 10 tygodni dla ADA, GOL i CER oraz 8 tygodni dla INF i 4 tygodnie dla ETA był wymagany).

#### Kryteria wykluczenia:

- całkowite zeszywnienie kręgosłupa;

<sup>50</sup> W badaniu u około 61% w grupie SEK 150 mg, 62% chorych w grupie SEK 75 mg i 61% chorych w grupie PLC nie zastosowano uprzednio żadnego inhibitora TNF

**MEASURE 2 [Baeten 2015, Sieper 2017]**

- ⊗ zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- ⊗ inne aktywne choroby zapalne, które mogłyby zakłócić ocenę terapii w tym choroba zapalna jelit, zapalenie błony naczyniowej;
- ⊗ aktywna gruźlica;
- ⊗ przebyte zapalenie wątroby typu B/C, HIV;
- ⊗ choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego, odpowiednio leczonego rogowacenia słonecznego, raka in situ szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego) lub ciężka choroba serca, nerek, wątroby, choroba neurologiczna, psychiatryczna, endokrynologiczna, hematologiczna albo metaboliczna;
- ⊗ wcześniejsza terapia z zastosowaniem leków niszczących komórki lub leki biologiczne inne niż inhibitory TNF;
- ⊗ ciąża lub karmienie piersią;
- ⊗ choroby współistniejące lub niekorzystny status funkcjonalny.

**DANE DEMOGRAFICZNE**
**Populacja niestosująca uprzednio anty-TNF**

Parametr		SEK 150 mg s.c.	SEK 75 mg s.c.	PLC
Liczba chorych		44	45	45
Mężczyźni, n (%)		26 (59,1)	31 (68,9)	35 (77,8)
Wiek, średnia (SD) [lata]		43,7 (12,9)	43,9 (14,1)	43,5 (13,3)
Rasa, n (%)	Biała	44 (100,0)	42 (93,3)	41 (91,1)
	Azjatycka	0 (0,0)	3 (6,7)	4 (8,9)
	Rdzenni Amerykanie lub rdzenna ludność Alaski	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie / Latynosi	0 (0,0)	3 (6,7)	3 (6,7)
	Inna niż Hiszpanie / Latynosi	40 (90,9)	38 (84,4)	36 (80,0)
	Nieznane lub niezgłoszone	4 (9,1)	4 (8,9)	6 (13,3)
Waga, średnia (SD) [kg]		80,4 (16,8)	80,0 (18,3)	81,8 (14,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		27,0 (6,0)	27,7 (6,2)	27,4 (6,2)
Czas od rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]		6,1 (8,6)	3,7 (5,7)	3,9 (6,2)
Status HLA-B27 <sup>^</sup> , n (%)	Negatywny	8 (18,2)	9 (20,0)	8 (17,8)*
	Pozytywny	33 (75,0)	32 (71,1)	33 (73,3)**
	Nieznany	3 (6,8)	4 (8,9)	3 (6,7)***
Wynik BASDAI, średnia (SD)		6,7 (1,4)	6,4 (1,3)	6,8 (1,3)
Wynik oceny bólu pleców, średnia (SD) [skala 0-100 mm]		66,9 (15,4)	63,2 (17,7)	67,7 (17,7)
Ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD) [skala 0-100 mm]		66,7 (15,9)	60,1 (17,5)	68,6 (15,8)
Stężenie hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]		23,8 (47,0)	15,7 (20,1)	16,6 (19,7)
Wartość Odczynu Biernackiego, średnia (SD) [mm/h]		34,3 (24,1)	28,2 (19,2)	33,0 (15,5)
MTX		6 (13,6)	5 (11,1)	4 (8,9)

<b>MEASURE 2 [Baeten 2015, Sieper 2017]</b>				
Wcześniejsze leczenie stosowane w czasie randomizacji, n (%)	Sulfasalazyna	4 (9,1)	8 (17,8)	9 (20,0)
<b>Populacja chorych z nieodpowiednią odpowiedzią/ nietolerancją na anty-TNF</b>				
<b>Parametr</b>		<b>SEK 150 mg s.c.</b>	<b>SEK 75 mg s.c.</b>	<b>PLC</b>
Liczba chorych		28	28	29
Mężczyźni, n (%)		20 (71,4)	20 (71,4)	21 (72,4)
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,3 (11,6)	45,2 (11,3)	43,8 (13,2)
Rasa, n (%)	Biała	25 (89,3)	28 (100,0)	29 (100,0)
	Azjatycka	2 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Rdzeni Amerykanie lub rdzenna ludność Alaski	1 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie / Latynosi	5 (17,9)	3 (10,7)	5 (17,2)
	Inna niż Hiszpanie / Latynosi	19 (67,9)	21 (75,0)	21 (72,4)
	Nieznane lub niezgłoszone	4 (14,3)	4 (14,3)	3 (10,3)
Waga, średnia (SD) [kg]		85,4 (19,6)	83,8 (15,9)	77,9 (16,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		28,1 (5,5)	28,6 (5,4)	26,5 (4,9)
Czas od rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]		8,5 (7,6)	7,7 (9,0)	10,2 (11,0)
Status HLA-B27 <sup>+</sup> , n (%)	Negatywny	4 (14,3)	6 (21,4)	4 (13,8) <sup>^^</sup>
	Pozytywny	24 (85,7)	21 (75,0)	24 (82,8) <sup>^^</sup>
	Nieznany	0 (0,0)	1 (3,6)	0 (0,0)
Wynik BASDAI, średnia (SD)		6,5 (1,7)	6,8 (1,2)	6,7 (1,3)
Wynik oceny bólu pleców, średnia (SD) [skala 0-100 mm]		65,2 (18,7)	68,0 (17,5)	71,6 (20,5)
Ocena aktywności choroby przez chorego, średnia (SD) [skala 0-100 mm]		68,6 (18,4)	71,9 (16,3)	73,5 (15,5)
Stężenie hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]		29,0 (55,3)	14,7 (19,7)	14,3 (16,6)
Wartość Odczynu Biernackiego, średnia (SD) [mm/h]		33,3 (26,2)	29,2 (23,1)	24,2 (20,0)
Wcześniejsze leczenie stosowane w czasie randomizacji, n (%)	MTX	2 (7,1)	4 (14,3)	5 (17,2)
	Sulfasalazyna	0 (0,0)	6 (21,4)	10 (34,5) <sup>#</sup>
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana:</b> SEK s.c. w dawce 150 mg lub 75 mg w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia co 4 tyg. do czasu zakończenia badania				
<b>Interwencja kontrolna:</b> PLC w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia co 4 tyg.				
W 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali ponownie zrandomizowani do grup otrzymujących SEK w dawce 150 mg lub 75 mg				



### MEASURE 2 [Baeten 2015, Sieper 2017]

Przed rozpoczęciem badania wymagane były okresy wymywania wynoszące 10 tygodni w przypadku adalimumabu, golimumabu i certolizumabu, 8 tygodni w przypadku infliksymabu i 4 tygodnie w przypadku etanerceptu. Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby inne niż sulfasalazyna lub metotreksat odstawiono na 4 tygodnie przed randomizacją (8 tygodni dla leflunomidu, chyba że wykonano wymywanie z cholestyraminy).

**Leczenie wspomagające:** dozwolona była kontynuacja leczenia (przy niezmiennych dawkach): sulfasalazyną (≤3 g/dzień), metotreksatem (≤25 mg/tydzień), prednizonem lub jego ekwiwalentem (≤10 mg/dzień) oraz NLPZ.

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊕ odpowiedź wg ASAS (ASAS20 i ASAS40) w podgrupie chorych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF;
- ⊕ zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowej w podgrupie chorych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF;
- ⊕ zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowej w podgrupie chorych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF;
- ⊕ odpowiedź BASDAI50;
- ⊕ profil bezpieczeństwa (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

##### Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊕ dane dotyczące oceny skuteczności (inne niż BASDAI50) przedstawione dla populacji ogólnej – łącznie dla podgrupy chorych stosujących i niestosujących uprzednio anty-TNF;
- ⊕ dane z fazy kontrolowanej PLC jeśli zostały przedstawione tylko dla jednej grupy chorych (PLC lub SEK);
- ⊕ dane dotyczące chorych którzy zmienili terapię PLC na SEK;
- ⊕ dane dla innych OBS niż 16 tygodni;
- ⊕ dane dla chorych stosujących SEK niezgodnie z ChPL tj. w dawce 75 mg;
- ⊕ dane dotyczące punktów końcowych nieocenianych w badaniach COAST-V i COAST-W, punkty końcowe oceniane w innych skalach niż w badaniach dla IKS lub punkty dla których sposób prezentacji danych różnił się w porównaniu do badań dla IKS;
- ⊕ punkty końcowe których sposób prezentacji uniemożliwiał przeprowadzenie porównania pośredniego.

\*w publikacji podano 18,2%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*w publikacji podano 75,0%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

\*\*\*w publikacji podano 6,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^nie przedstawiono statusu HLA-B27 dla 1 chorego z grupy PLC

^^w publikacji podano 14,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^^^w publikacji podano 85,7%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

#w publikacji podano 11,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

## 12.8.4. MEASURE 4

### MEASURE 4 [Kivitz 2018]

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie.**

**W ramach analizy uwzględniono dane dla 16 tyg. obserwacji. W ramach analizy uwzględniono dane jedynie dla grupy stosującej SEK zgodnie z dawkowaniem wskazanym w ChPL (z dawką nasycającą w tygodniu 0., 1., 2., 3.) i dla grupy PLC**

**Opis metody randomizacji:** tak, po 10-tygodniowym okresie badań przesiewowych chorych zrandomizowano w stosunku 1:1:1. za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia (chorzy nieleczeni uprzednio inhibitorami TNF vs chorzy z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF);

**Zaślepienie:** podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** brak;

**Opis utraty chorych z badania:** spośród 350 zrandomizowanych chorych do 16. tyg. utracono łącznie 11 (3,1%) chorych, w tym:

#### MEASURE 4 [Kivitz 2018]

- w grupie SEK z dawką nasycającą 2 (1,7%) z 116 chorych, w tym po 1 (0,9%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego/opiekuna;
- w grupie SEK bez dawki nasycającej utracono 5 (4,3%) z 117 chorych, w tym 2 (1,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,7%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna oraz 1 (0,9%) chorego z powodu decyzji lekarza;
- w grupie PLC utracono 4 (3,4%) z 117 chorych, w tym 2 (1,7%) chorych z powodu decyzji chorego/opiekuna i po 1 (0,9%) chorym z powodu braku skuteczności i zdarzeń niepożądanych.

Do 104. tyg. badania utracono:

- w grupie SEK z dawką nasycającą 20 (17,2%) z 116 chorych w tym 8 (6,9%) z powodu decyzji chorego/opiekuna, 7 (6,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,6%) z powodu utraty skuteczności i 2 (1,7%) z powodu zgonu;
- w grupie SEK bez dawki nasycającej utracono 21 (17,9%) z 117 chorych, w tym 10 (8,5%) z powodu decyzji chorego/ opiekuna, 6 (5,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,4%) z powodu braku skuteczności i 1 (0,9%) z powodu decyzji lekarza;
- w grupie PLC z 117 chorych utracono 4 (3,4%) chorych którzy nie zmienili terapii na SEK [2 (1,7%) z powodu decyzji chorego/badacza, po 1 (0,9%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności] oraz 16 (13,7%) chorych którzy zmienili terapię na SEK 150 mg, w tym 6 (5,1%) z powodu braku skuteczności, 4 (3,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,4%) z powodu decyzji lekarza/opiekuna, 1 (0,9%) z powodu zgonu i 1 (0,9%) z powodu decyzji lekarza.

**Skala Jadad:** 4/5 (brak opisu metody zaślepienia);

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analiza pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych skuteczności w 16. tygodniu obejmowała wszystkich chorych zgodnie z przypisanym w randomizacji leczeniem. Analizy porównawcze skuteczności (SEK vs PLC) przeprowadzono na pełnym zbiorze analiz, który obejmował wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani. Ocena bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

**Klasyfikacja AOTMI:** IIA;

**Sponsor:** Novartis Pharma AG;

**Liczba ośrodków:** 85 ośrodków w 19 krajach (Australia, Austria, Bułgaria, Czechy, Dania, Finlandia, Grecja, Hiszpania, Holandia, Kanada, Niemcy, Norwegia, Polska, Rosja, Słowacja, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Wielka Brytania, Włochy);

**Okres obserwacji:** 104 tyg. W 16. tyg. u wszystkich chorych z grupy PLC zmieniono terapię na SEK s.c. w dawce 150 mg Q4W co oznacza że wszyscy chorzy od 16. tyg. stosowali SEK 150 mg Q4W w ramach fazy otwartej badania;

**Analiza statystyczna:** oszacowano, że wielkość próby musi wynosić co najmniej 108 chorych w każdej badanej grupie, aby osiągnąć 99% i 97% mocy odpowiednio dla SEK 150 mg i SEK 150 mg bez dawki nasycającej w porównaniu z placebo z 2,5% współczynnikiem błędów typu I dwustronnym dla każdego porównania między SEK i PLC przy użyciu dokładnego testu Fishera. Zastosowano zamknięte procedury testowe, aby utrzymać współczynnik błędów rodzinnych na poziomie 5% w grupach SEK i dla punktów końcowych. Hipotezy dotyczące głównego punktu końcowego w obu grupach leczonych SEK w porównaniu z PLC były testowane jednocześnie na poziomie 0,025. W oparciu o odrzucenie jednej lub obu z tych hipotez, analizy drugorzędowych punktów końcowych zostały zakończone zgodnie z wcześniej określoną hierarchią testowania hipotez w opisanej kolejności.

Pierwszorzędowy punkt końcowy i inne binarne punkty końcowe oceniano za pomocą regresji logistycznej, stosując leczenie i wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF jako czynniki, a wagę jako zmienną towarzyszącą. Brakujące wartości, w tym te spowodowane przerwaniem leczenia badanego, uznano za brak odpowiedzi. Różnice między ramionami leczenia w zmiennych ciągłych oceniano przy użyciu metody powtarzanych pomiarów (MMRM) modelu mieszanych efektów, która jest ważna przy założeniu braku losowości. Leczenie, wizyta analityczna i wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF wykorzystano jako czynniki, z wartością wyjściową i wagą jako zmiennymi towarzyszącymi. Leczenie i punktacja wyjściowa na podstawie wizyty analitycznej zostały uwzględnione w modelu jako warunki interakcji. W przypadku zmiany poziomu hsCRP zastosowano stosunek logarytmiczny wartości po okresie wyjściowym do wartości wyjściowej, aby znormalizować rozkład poziomu hsCRP w każdym punkcie czasowym oceny. Interakcje między leczeniem a wyjściowymi danymi demograficznymi lub charakterystyką choroby dla odpowiedzi ASAS20 w tygodniu 16 oceniano za pomocą modelu regresji logistycznej.

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

**MEASURE 4 [Kivitz 2018]**

- ⊗ wiek  $\geq 18$  r.ż.;
- ⊗ rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- ⊗ aktywna choroba udokumentowana w badaniu radiologicznym;
- ⊗ BASDAI  $\geq 4$  (na skali 0-10), ocena bólu kręgosłupa wg skali VAS (0-10 cm)  $\geq 4$ , pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką NLPZ;
- ⊗ dozwolona była niewystarczająca odpowiedź na leczenie nie więcej niż 1 inhibitorem TNF<sup>51</sup> w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 3 miesiące lub nietolerancja co najmniej 1 dawki.

**Kryteria wykluczenia:**

- ⊗ całkowite zeszywnienie kręgosłupa;
- ⊗ dowody w radiografii klatki piersiowej wskazujące na zakażenie lub raka;
- ⊗ aktywne zakażenie ogólnoustrojowe w czasie 2 tygodni przed wizytą początkową;
- ⊗ trwająca, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub objawy gruźlicy w wywiadzie;
- ⊗ wcześniejsze leczenie terapią powodującą deplecję komórek (ang. *cell depleting therapy*) lub lekami biologicznymi innymi niż inhibitory TNF.

**DANE DEMOGRAFICZNE<sup>52</sup>**

Parametr		SEK 150 mg	SEK 150 mg bez dawki nasycającej	PLC
Liczba chorych		116	117	117
Mężczyźni, n (%)		81 (69,8)	83 (70,9)	76 (65,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		44,5 (11,62)	41,2 (11,07)	43,4 (12,46)
Rasa kaukaska, n (%)		113 (97,4)	117 (100,0)	114 (97,4)
Waga, średnia (SD) [kg]		83,4 (20,35)	80,3 (18,23)	80,6 (17,10)
Czas od rozpoznania choroby, średnia (SD) [lata]		8,4 (10,84)	6,5 (7,55)	7,1 (9,23)
Pozytywny wynik na obecność HLA-B27, n (%)		100 (86,2)	99 (84,6)	93 (79,5)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF, n (%)	Nie	85 (73,3)	85 (72,6)	83 (70,9)
	Tak	31 (26,7)	32 (27,4)	34 (29,1)
Wynik BASDAI, średnia (SD)		7,0 (1,23)	6,95 (1,31)	7,1 (1,27)
Stężenie hs-CRP, mediana (zakres) [mg/l]		6,25 (0,4; 123,0)	6,20 (0,3; 120,9)	5,40 (0,3; 129,3)
Wynik oceny bólu pleców, średnia (SD) [skala 0-100 mm]		74,9 (13,07)	74,2 (14,18)	75,0 (13,80)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	MTX	11 (9,5)	11 (9,4)	10 (8,5)
	Sulfasalazyna	16 (13,8)	16 (13,7)	27 (23,1)
	Kortykosteroidy	11 (9,5)	10 (8,5)	13 (11,1)
Skumulowane NLPZ, średnia (SD)		64,0 (46,10)	68,3 (46,20)	60,4 (51,25)

<sup>51</sup> Chorzy leczeni wcześniej nie więcej niż jednym inhibitorem TNF mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli mieli niewystarczającą odpowiedź na zatwierdzonej dawce stosowanej co najmniej przez 3 miesiące lub wystąpił brak tolerancji po co najmniej jednej dawce

<sup>52</sup> Dane demograficzne przedstawiono dla populacji ogólnej, w publikacji *Kivitz 2018* nie przedstawiono charakterystyki chorych w podgrupach zależnie od zastosowanego leczenia (chorzy niestosujący uprzednio TNF oraz po terapii anty-TNF)

<b>MEASURE 4 [Kivitz 2018]</b>				
Choroby w wywiadzie, n (%)	Zapalenie błony naczyniowej oka	23 (19,8)	21 (17,9)	27 (23,1)
	Zapalna choroba jelit	2 (1,7)	4 (3,4)	0 (0,0)
<b>INTERWENCJA</b>				
<p><b>Interwencja badana:</b> SEK s.c. w dawce 150 mg z dawką nasycającą lub bez: SEK (grupa z dawką nasycającą) lub PLC (grupa bez dawki nasycającej) podawano w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia SEK co 4 tyg.</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> PLC w tyg. 0., 1., 2., 3., a od 4. tygodnia co 4 tyg.</p> <p>W 16. tyg. u wszystkich chorych z grupy PLC zmieniono terapię na SEK s.c. w dawce 150 mg Q4W co oznacza że wszyscy chorzy od 16. tyg. stosowali SEK 150 mg Q4W w ramach fazy otwartej badania, chociaż chorzy oraz badacze pozostali zaślepieni pod kątem pierwotnie przydzielonego leczenia.</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> Chorzy przyjmujący zaplanowane NLPZ musieli przyjmować stałą dawkę przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją i powstrzymać się od przyjmowania jakichkolwiek NLPZ przez co najmniej 24 godziny przed wizytą na której oceniano aktywność choroby. Po przeprowadzeniu oceny w 20. tygodniu dopuszczono zmiany w dawkowaniu NLPZ. Wcześniejsze stosowanie LMPCh było dozwolone; przed rozpoczęciem badanego leczenia konieczny był okres wypłukiwania LMPCh innych niż sulfasalazyna i metotreksat.</p> <p>Chorzy w badaniu mogli nadal otrzymywać następujące leki w stałej dawce: sulfasalazyna (<math>\leq 3</math> g na dobę), metotreksat (7,5–25 mg na tydzień), prednizon lub jego ekwiwalent (<math>\leq 10</math> mg/ dobę) i NLPZ.</p>				
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ odpowiedź wg ASAS (ASAS20 i ASAS40) w podgrupie chorych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF;</li> <li>⊕ zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowej w podgrupie chorych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF;</li> <li>⊕ zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowej w podgrupie chorych w zależności od uprzedniej terapii anty-TNF;</li> <li>⊕ profil bezpieczeństwa (zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).</li> </ul> <p><b>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ dane dotyczące oceny skuteczności przedstawione łącznie dla podgrupy chorych stosujących i niestosujących uprzednio anty-TNF;</li> <li>⊕ dane z fazy kontrolowanej PLC jeśli zostały przedstawione tylko dla jednej grupy chorych (PLC lub SEK);</li> <li>⊕ dane dotyczące chorych którzy zmienili terapię PLC na SEK;</li> <li>⊕ dane dla chorych stosujących SEK niezgodnie z ChPL (tzn. bez dawki nasycającej);</li> <li>⊕ dane dla innych OBS niż 16 tygodni;</li> <li>⊕ dane dotyczące punktów końcowych nieoceniających w badaniach COAST-V i COAST-W, punkty końcowe oceniane w innych skalach niż w badaniach dla IKS lub punkty dla których sposób prezentacji danych różnił się w porównaniu do badań dla IKS;</li> <li>⊕ punkty końcowe których sposób prezentacji uniemożliwiał przeprowadzenie porównania pośredniego.</li> </ul>				

## 12.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 12.9.1. Porównanie bezpośrednie

**Tabela 108.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów**

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Boonen 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Boonen A., Dougados M., Combe B., i in., Work productivity and activity impairment among patients with active ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis and treated with ixekizumab for 16 weeks: results from COAST-V and COAST-W Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (197-198)
<i>Clavel 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Clavel G., Boissier M., Sigaux J., Semerano L., Developments with experimental and investigational drugs for axial spondyloarthritis., Expert Opinion on Investigational Drugs 2017 26:7 (833-842)
<i>Kiltz 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Kiltz U., Van Der Heijde D., Boonen A., i in., Ixekizumab significantly improves self-reported overall functioning and health in patients with active AS/radiographic axial spa naive to biologic dmard therapy: 16-week results of a phase 3 randomized, active and placebo-controlled trial Arthritis and Rheumatology 2018 70 Supplement 9 (2076-2078)
<i>Kiltz 2018a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Kiltz U., Van Der Heijde D., Boonen A., i in., Psychometric properties of the assessment of spa international society health index in patients with active AS/radiographic Axial Spa in a phase 3 clinical study Arthritis and Rheumatology 2018 70 Supplement 9 (1768-1770)
<i>Kiltz 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Kiltz U., Der Heijde D., Boonen A., i in., Psychometric properties of the asas health index in patients with active AS/radiographic axial SpA who have prior inadequate response/intolerance to TNF inhibitors in a phase 3 trial, Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (2123-2124)
<i>Kim 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Kim B.-S.; Park Y.-J.; Chung Y., Targeting IL-17 in autoimmunity and inflammation, Archives of Pharmacal Research. 39 (11) (pp 1537-1547), 2016.

<i>Maksymowych 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Maksymowych WP, Gallo G, Bolce R, i in., Ixekizumab is effective in the treatment of radiographic axial spondylarthritis regardless of the level of c-reactive protein or magnetic resonance imaging scores: 16-week data from coast-v and coast-w, Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (884-885)
<i>Marzo-Ortega 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Marzo-Ortega H, Mysler E, Tomita T, i in., Long-term safety of ixekizumab in patients with radiographic axial spondyloarthritis/ankylosing spondylitis: an integrated analysis of coast-v and coast-w, Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (885-886)
<i>Paine 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Paine, Ananta; Ritchlin, Christopher T., Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. "Current Opinion in Rheumatology: July 2016 - Volume 28 - Issue 4 - p 359-367
<i>Prieto-Peña 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Prieto-Peña D, Dasgupta B., Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: an update., Pol Arch Intern Med. 2021 Feb 26;131(2):171-181
<i>Rademacher 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Rademacher J., Poddubnyy D., Emerging drugs for the treatment of axial spondyloarthritis. Expert Opinion on Emerging Drugs 2018 23:1 (83-96)
<i>Reichert 2013</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Reichert J., Which are the antibodies to watch in 2013?., mAbs, 5:1, 1-4
<i>Reichert 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Reichert J., Antibodies to watch in 2015., 2015;7(1):1-8.
<i>Reichert 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Reichert J., Antibodies to watch in 2016., 2016;8(2):197-204
<i>Reichert 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Reichert J., Antibodies to watch in 2017. Feb/Mar 2017;9(2):167-181. doi: 10.1080/19420862.2016.1269580. Epub 2016 Dec 14.
<i>Torgutalp 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Torgutalp M., Poddubnyy D., IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives., Expert Opinion on Biological Therapy 2019 19:7 (631-641)
<i>van den Berg 2013</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa IKS w populacji docelowej.	van den Berg Wim B, McInnes Iain B, Th17 cells and IL-17 a--focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics., Semin Arthritis Rheum, 2013 Oct;43(2):158-70

<i>Walsh 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Walsh JA, Kiltz U, Wei JC-C, i in., Ixekizumab significantly improves selfreported overall health in patients with active ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis: sf-36 results of two phase 3 trials Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (898-899)
<i>Wei 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Wei JC-C, Van Den Bosch F, Walsh JA, i in., Ixekizumab significantly improves selfreported overall health as measured by SF-36 in patients with active ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis naive to biological therapy: 52 week results of a phase 3 trial Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (1817-1818)
<i>Wei 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Wei JC-C, Gensler LS, Walsh JA, i in., Ixekizumab improves signs and symptoms and spinal inflammation of ankylosing spondylitis/radiographic axial spondyloarthritis through one year of treatment in biologic disease modifying antirheumatic drug-naive patients Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (1818-)
<i>Wei 2019b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano jedynie badania opublikowane w pełnym tekście.	Wei J., Baraliakos X., Hunter T., i in., Ixekizumab significantly reduced pain, inflammation, and fatigue in patients with radiographic axial spondylarthritis (raxSpA)/ankylosing spondylitis (AS), Annals of the Rheumatic Diseases 2019 78 Supplement 2 (899-900)
<i>Wendling 2016</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Wendling D., An overview of investigational new drugs for treating ankylosing spondylitis, Expert Opinion on Investigational Drugs. 25 (1) (pp 95-104), 2016
<i>Yamada 2010</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Yamada H., Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease, Journal of Inflammation Research. 3 (1) (pp 33-44), 2010
<i>Yeremenko 2014</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Yeremenkoa N, Paramartaa J., Baeten D., The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis., Current Opinion in Rheumatology: July 2014 - Volume 26 - Issue 4 - p 361-370
<i>Zhu 2012</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	Zhu S.; Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: Mechanisms and therapeutic potential, Clinical Science. 122 (11) (pp 487-511), 2012

## 12.9.2. Porównanie pośrednie

Tabela 109.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Baeten 2014 errata</i>	Niewłaściwa interwencja	Errata do badania które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy (interwencja niezgodna z ChPL).	Baeten D.; Baraliakos X.; Braun J., Erratum: Department of error (S0140673613611344)(10.1016/S0140-6736(13)61134-4), The Lancet (2014) 383:9928 (1548)
<i>Baraliakos 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Niewłaściwa interwencja. Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 1</i> w którym SEK podawano początkowo niezgodnie z ChPL (10 mg/kg dożylnie).	Baraliakos X., Kivitz A., Deodhar A. i in., MEASURE 1 Study Group., Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial., Clin Exp Rheumatol. 2018 Jan-Feb;36(1):50-55
<i>Baraliakos 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 1</i> w którym SEK podawano początkowo niezgodnie z ChPL (10 mg/kg dożylnie).	Baraliakos X., Braun J., Deodhar A., i in., Long-term efficacy and safety of secukinumab 150 mg in ankylosing spondylitis: 5-year results from the phase III MEASURE 1 extension study., RMD Open. 2019 Sep 3;5 (2):e001005
<i>Baraliakos 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza danych z 2 badań klinicznych.	Baraliakos X., Van den Bosch F., Machado. P. i in., Achievement of Remission Endpoints with Secukinumab Over 3 Years in Active Ankylosing Spondylitis: pooled Analysis of Two Phase 3 Studies, Rheumatology and therapy 2020
<i>Braun 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Zbiorcza analiza danych z 2 badań klinicznych.	Braun J., Deodhar A., Landewé R. i in., Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies, RMD open 2018, VL: 4, NO: 2
<i>Braun 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 1</i> w którym SEK podawano początkowo niezgodnie z ChPL (10 mg/kg dożylnie).	Braun J., Baraliakos X., Deodhar A., i in., Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study., Rheumatology (Oxford). 2019 May 1;58(5):859-868
<i>Deodhar 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 2</i> . W publikacji przedstawiono dane dla podgrupy chorych w zależności od wcześniejszej terapii ale przedstawiono jedynie wartość średnią bez miar rozrzutu	Deodhar A., Conaghan P., Kvien T., i in., Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2-year data from the MEASURE 2 study., Clin Exp Rheumatol. 2019 Mar-Apr;37(2):260-269



		więc porównanie pośrednie na podstawie tych danych nie jest możliwe.	
<i>Huang 2020</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja do badania <i>MEASURE 5</i> . W badaniu większość chorych stanowiła populacja chorych z Chin. Chorzy rasy kaukaskiej stanowili jedynie 15-21% chorych populacji ogólnej (w zależności od grupy). Wyniki analizowano w podziale na ogólną populację (w tym chorych z Chin) i populację z Chin.	Huang F., Sun F., Wan W. i in., Secukinumab provided significant and sustained improvement in the signs and symptoms of ankylosing spondylitis: results from the 52-week, Phase III China-centric study, <i>MEASURE 5</i> . <i>Chin Med J (Engl)</i> . 2020 Nov 5;133(21):2521-2531
<i>Kvien 2020</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	W ramach publikacji oceniano nasilenie zmęczenia na podstawie skali FACIT-F. W badaniach dla IKS zmęczenie oceniano na podstawie skali NRS lub na podstawie pytania 1 według BASDAI.	Kvien T., Conaghan P., Gossec L. i in., Secukinumab Provides Sustained Reduction in Fatigue in Patients with Ankylosing Spondylitis: Long-term Results of Two Phase III Randomized Controlled Trials. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2020 Nov 23
<i>Marzo-Ortega 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>MEASURE 2</i> . W badaniu analizowano odpowiedź ASAS20 i ASAS40 w podgrupach chorych w zależności od poprzedniej terapii anty-TNF. Dane te powtarzają się z wynikami z włączonej publikacji <i>Sieper 2017</i> .	Marzo-Ortega H., Sieper J., Kivitz A., i in., Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2017 Jul;69(7):1020-1029
<i>Marzo-Ortega 2017a</i>	Niewłaściwa metodyka	.Publikacja do badania <i>MEASURE 2</i> . Nie przedstawiono w publikacji wyników dla grupy PLC.	Marzo-Ortega H., Sieper J., Kivitz A. i in., Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, <i>MEASURE 2</i> . <i>RMD Open</i> . 2017 Dec 28;3(2):e000592
<i>Marzo-Ortega 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>MEASURE 2</i> . Nie przedstawiono w publikacji wyników dla grupy PLC.	Marzo-Ortega H., Sieper J., Kivitz A., i in., 5-year efficacy and safety of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis: end-of-study results from the phase 3 <i>MEASURE 2</i> trial, <i>The lancet rheumatology</i> 2020, VL: 2, NO: 6, PG: e339-e346
<i>Pavelka 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	.Dodatkowa publikacja do badania <i>MEASURE 3</i> w którym SEK podawano początkowo niezgodnie z ChPL (10 mg/kg dożylnie)	Pavelka K., Kivitz A., Dokoupilova E. i in., <i>MEASURE 3</i> study group., Secukinumab 150/300 mg Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from the Phase 3 <i>MEASURE 3</i> Study., <i>ACR Open Rheumatol</i> . 2020 Feb;2(2):119-127

## 12.10. Skale oceny jakości badań

**Tabela 110.**  
**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 111.**  
**Skala AMSTAR 2**

Domena		Publikacja	
		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 Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo 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 Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
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 Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo 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

przegląd 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

przegląd 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

przegląd 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 112.**  
**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?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

**Tabela 113.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
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"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
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"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
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. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
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"> <li>* Wysokie ryzyko błędu</li> <li>* Niskie ryzyko błędu</li> <li>* Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
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"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. other bias)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 114.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

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 <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	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 <sup>4</sup>
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

<sup>1</sup> 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;

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania



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

**Tabela 119.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
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"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, rozdział 3 (3.6) i 4 (4.6)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1, 12.6, 12.7
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 7.1 - 7.7
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 3 (3.6) i 4 (4.6)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4, 4.4, 12.3, 12.4
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, rozdziały 3 (3.6), 4 (4.6), 12.9
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.8



<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
<b>Nr</b>	<b>Zadanie</b>	<b>Tak/Nie</b> wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.8
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 7.1 - 7.7
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 (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 8.1

## 13. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	24
Tabela 2. Wstępna charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	32
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>COAST-V</i> i <i>COAST-W</i> .....	35
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>COAST-W</i> oraz <i>COAST-V</i> wg zaleceń Cochrane .....	49
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych wg zaleceń Cochrane (wersja skrócona) .....	51
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – porównanie pośrednie.....	54
Tabela 7. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 1 .....	62
Tabela 8. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 2.....	64
Tabela 9. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 3.....	65
Tabela 10. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do porównania pośredniego, cz. 4.....	68
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do porównania pośredniego .....	75
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do porównania pośredniego .....	80
Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	89

---

<b>Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>93</b>
<b>Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>95</b>
<b>Tabela 16. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni) .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 17. Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni) .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>101</b>
<b>Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>103</b>
<b>Tabela 20. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni) .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabela 21. Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni) .....</b>	<b>107</b>
<b>Tabela 22. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>110</b>
<b>Tabela 23. Częstość występowania zgonu – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>112</b>
<b>Tabela 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>114</b>
<b>Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni).....</b>	<b>116</b>

---

---

<b>Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia – porównanie pośrednie IKS Q4W vs SEK (analiza dla 16 tygodni) .....</b>	<b>118</b>
<b>Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>121</b>
<b>Tabela 28. Częstość występowania odpowiedzi ASAS dla przedłużonego okresu obserwacji .....</b>	<b>122</b>
<b>Tabela 29. Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 30. Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>123</b>
<b>Tabela 31. Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>124</b>
<b>Tabela 32. Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>124</b>
<b>Tabela 33. Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>125</b>
<b>Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi w skali ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 35. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>127</b>
<b>Tabela 36. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>128</b>
<b>Tabela 37. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>128</b>
<b>Tabela 38. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>129</b>

---

---

<b>Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 40. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>130</b>
<b>Tabela 41. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>130</b>
<b>Tabela 42. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>131</b>
<b>Tabela 43. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>131</b>
<b>Tabela 44. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>132</b>
<b>Tabela 45. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>132</b>
<b>Tabela 46. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>132</b>
<b>Tabela 47. Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>133</b>
<b>Tabela 48. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>134</b>
<b>Tabela 49. Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>134</b>
<b>Tabela 50. Zmiana wyniku wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>135</b>
<b>Tabela 51. Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>135</b>

---

---

<b>Tabela 52. Zmiana wyniku SPARCC MRI względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 53. Zmiana nasilenia zmęczenia względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>136</b>
<b>Tabela 54. Zmiana nasilenia zaburzeń snu względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>137</b>
<b>Tabela 55. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 56. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>138</b>
<b>Tabela 57. Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>142</b>
<b>Tabela 58. Częstość występowania odpowiedzi ASAS dla przedłużonego czasu obserwacji.....</b>	<b>143</b>
<b>Tabela 59. Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 60. Zmiana wartości ASAS HI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>144</b>
<b>Tabela 61. Zmiana wyniku ASAS HI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji.....</b>	<b>145</b>
<b>Tabela 62. Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>145</b>
<b>Tabela 63. Częstość występowania poprawy wyniku ASAS HI dla przedłużonego czasu obserwacji.....</b>	<b>146</b>
<b>Tabela 64. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>146</b>
<b>Tabela 65. Uzyskanie odpowiedzi ASDAS dla przedłużonego czasu obserwacji.....</b>	<b>147</b>

---

---

<b>Tabela 66. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 67. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>148</b>
<b>Tabela 68. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 69. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>149</b>
<b>Tabela 70. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>150</b>
<b>Tabela 71. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>151</b>
<b>Tabela 72. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 73. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 74. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>152</b>
<b>Tabela 75. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>153</b>
<b>Tabela 76. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>153</b>
<b>Tabela 77. Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>154</b>
<b>Tabela 78. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>154</b>

---

---

<b>Tabela 79. Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>155</b>
<b>Tabela 80. Zmiana wskaźnika EQ-5D-5L UK względem wartości początkowych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>156</b>
<b>Tabela 81. Zmiana wyniku SPARCC MRI dla kręgosłupa względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>156</b>
<b>Tabela 82. Zmiana nasilenia zmęczenia względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 83. Zmiana nasilenia zaburzeń snu względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji.....</b>	<b>157</b>
<b>Tabela 84. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>158</b>
<b>Tabela 85. Zmiana wyniku kwestionariusza WPAI-SpA względem wartości początkowych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>159</b>
<b>Tabela 86. Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>160</b>
<b>Tabela 87. Częstość występowania zgonów dla przedłużonego okresu obserwacji... </b>	<b>160</b>
<b>Tabela 88. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>161</b>
<b>Tabela 89. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego okresu obserwacji.....</b>	<b>161</b>
<b>Tabela 90. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>163</b>
<b>Tabela 91. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>168</b>
<b>Tabela 92. Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>170</b>
<b>Tabela 93. Częstość występowania zgonów dla przedłużonego czasu obserwacji ....</b>	<b>171</b>

---



---

<b>Tabela 94. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>171</b>
<b>Tabela 95. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>172</b>
<b>Tabela 96. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji .....</b>	<b>174</b>
<b>Tabela 97. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla przedłużonego czasu obserwacji .....</b>	<b>182</b>
<b>Tabela 98. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu .....</b>	<b>188</b>
<b>Tabela 99. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych iksekizumabem .....</b>	<b>194</b>
<b>Tabela 100. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Taltz® .....</b>	<b>195</b>
<b>Tabela 101. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla iksekizumabu w populacji docelowej .....</b>	<b>225</b>
<b>Tabela 102. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>227</b>
<b>Tabela 103. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie .....</b>	<b>228</b>
<b>Tabela 104. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....</b>	<b>229</b>
<b>Tabela 105. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....</b>	<b>230</b>
<b>Tabela 106. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....</b>	<b>235</b>
<b>Tabela 107. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów .....</b>	<b>269</b>

---

---

Tabela 108. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie pośrednie.....	272
Tabela 109. Kryteria Cook.....	274
Tabela 110. Skala AMSTAR 2.....	274
Tabela 111. Ocena jakości danych wg skali Jadad .....	275
Tabela 112. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	276
Tabela 113. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	277
Tabela 114. Wzór tabeli do porównania pośredniego dla danych dychotomicznych.....	279
Tabela 115. Wzór tabeli do porównania pośredniego dla danych ciągłych .....	279
Tabela 116. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	279
Tabela 117. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....	279
Tabela 118. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	280

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....	28
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....	57
Rysunek 3. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr OR) .....	216
Rysunek 4. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr RD).....	216
Rysunek 5. Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr OR) .....	216

---

---

<b>Rysunek 6. Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr RD).....</b>	<b>217</b>
<b>Rysunek 7. Średnia zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr MD).....</b>	<b>217</b>
<b>Rysunek 8. Średnia zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych niestosujących uprzednio anty-TNF (parametr MD) .....</b>	<b>217</b>
<b>Rysunek 9. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anty-TNF (parametr OR).....</b>	<b>218</b>
<b>Rysunek 10. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anty-TNF (parametr RD).....</b>	<b>218</b>
<b>Rysunek 11. Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anty-TNF (parametr OR).....</b>	<b>218</b>
<b>Rysunek 12. Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anty-TNF (parametr RD).....</b>	<b>219</b>
<b>Rysunek 13. Średnia zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anty-TNF (parametr MD).....</b>	<b>219</b>
<b>Rysunek 14. Średnia zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych po 16 tygodniach u chorych stosujących uprzednio anty-TNF (parametr MD) .....</b>	<b>219</b>
<b>Rysunek 15. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR).....</b>	<b>219</b>
<b>Rysunek 16. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD).....</b>	<b>220</b>
<b>Rysunek 17. Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR) .....</b>	<b>220</b>

---

---

<b>Rysunek 18. Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD).....</b>	<b>220</b>
<b>Rysunek 19. Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR) .....</b>	<b>220</b>
<b>Rysunek 20. Częstość występowania zgonu po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD) .....</b>	<b>221</b>
<b>Rysunek 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR).....</b>	<b>221</b>
<b>Rysunek 22. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD).....</b>	<b>221</b>
<b>Rysunek 23. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR) .....</b>	<b>221</b>
<b>Rysunek 24. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD).....</b>	<b>222</b>
<b>Rysunek 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR).....</b>	<b>222</b>
<b>Rysunek 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD).....</b>	<b>222</b>
<b>Rysunek 27. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR) .....</b>	<b>222</b>
<b>Rysunek 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD).....</b>	<b>223</b>
<b>Rysunek 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR) – na podstawie danych z dokumentu <i>EMA 2020</i>.....</b>	<b>223</b>
<b>Rysunek 30. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD) – na podstawie danych z dokumentu <i>EMA 2020</i>.....</b>	<b>223</b>

---

---

<b>Rysunek 31. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr OR).....</b>	<b>223</b>
<b>Rysunek 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących IKS (parametr RD).....</b>	<b>224</b>
<b>Rysunek 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr OR).....</b>	<b>224</b>
<b>Rysunek 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia po 16 tygodniach u chorych stosujących SEK (parametr RD).....</b>	<b>224</b>

---

## 15. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Taltz® (iksekizumab) stosowany w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – analiza kliniczna, Warszawa 2021 r.
Arends 2011	Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. <i>Arthritis research &amp; therapy</i> . 2011;13(3):R94-R
CADTH 2020	CADTH, Clinical Review Report, Ixekizumab, May 2020, 1-120
Ciurea 2013	Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. <i>Arthritis and rheumatism</i> . 2013;65(12):3096-106
Cook 1997	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
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, <a href="https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf">https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf</a> (data dostępu: 02.04.2021 r.)
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
Glintborg 2010	Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2010; 69 (11):2002-8
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 6, The Cochrane Collaboration 2019, <a href="http://www.cochrane-handbook.org">www.cochrane-handbook.org</a> (data dostępu: 02.04.2021 r.)
Instytut Reumatologii 2014	Instytut Reumatologii, Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych –ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian, 2014, 1-174
Jadad 1996	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.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complicationadjusted number needed to treat analysis, <i>UROLOGY</i> 2004, 64: 976–981
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf</a> (data dostępu: 12.04.2021 r.)
Lis 2014	Lis K, Kuzawska O, Balkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. <i>Arch Med Sci</i> . 2014;10(6):1175-85
Maksymowych 2019	Maksymowych WP, Gallo G, Bolce R, Zhao F, Geneus V, Østergaard M, et al. FRI0398 Ixekizumab is effective in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis regardless of the level of C-reactive protein or Magnetic Resonance Imaging scores: data from Coast V and Coast W., <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2019; 78
Maneiro 2015	Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. <i>RMD open</i> . 2015;1(1):e000017

Odwołanie	Opis bibliograficzny
NASS 2014	National Ankylosing Spondylitis Society, The treatment of axial spondyloarthritis. Best practice for the management of patients, 2014
PRISMA	PRISMA Statement <a href="http://www.prisma-statement.org/statement.htm">http://www.prisma-statement.org/statement.htm</a> (data dostępu: 12.04.2021 r.)
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. zmian opisów programów lekowych dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.01.2021 r., <a href="http://www.reumatologia.ptr.net.pl/">http://www.reumatologia.ptr.net.pl/</a> (data dostępu: 11.04.2021 r.)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2009	Shea B.J., Hamel C., Wells G.A., i in., AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews, <i>J Clin Epidemiol.</i> 2009; 62: 1013-1020
Stanisławska-Biernat 2015	Stanisławska-Biernat E., Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, 1-24
Ustawa o refundacji	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
Vastesaeger 2011	Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. <i>Annals of the rheumatic diseases.</i> 2011;70(6):973-81
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
<b>Publikacje włączone do analizy</b>	
Baeten 2015	Baeten D., Sieper J., Braun J., i in., Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis., <i>N Engl J Med.</i> 2015 Dec 24;373(26):2534-48
Benucci 2020	Benucci M., Damiani A., Gobbi F.L., i in., Therapeutic potential of ixekizumab in the treatment of ankylosing spondylitis: A review on the emerging clinical data, <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> (2020) 16 (287-297).
Braun 2015	Braun J., Sieper J, Aelion J. i in., Secukinumab Improves Multiple Parameters Of Disease Activity In Subjects With Active Ankylosing Spondylitis Through 52 Weeks Of Subcutaneous Therapy: Data From The Phase 3 Measure 2 Study, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 74(Suppl 2):1147-1147
CADTH 2020	CADTH, Clinical Review Report Taltz, May 2020, 1-120
Deodhar 2019	Deodhar A., Poddubny D., Pacheco-Tena C. i in., Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors., <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2019 71:4 (599-611)
Deodhar 2020	Deodhar A, Chakravarty S., Cameron C. i in., A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis, <i>Clin Rheumatol</i> 2020 Aug;39(8):2307-2315
Dougados 2020	Dougados M., Wei J.C.-C., Landewé R., i in., Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W), <i>Ann Rheum Dis</i> 2020;79:176–185
Dougados 2020a	Dougados M, Wei JC-C, Landewé R., i in., Erratum: Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W) (Annals of the rheumatic diseases (2020) 79 2 (176-185)), Annals of the rheumatic diseases. 79 (6) (pp e75), 2020.
EMA 2020	EMA, Assessment report Taltz, 28 April 2020
Kiltz 2020	Kiltz U, Wei JC-C, van der Heijde D, i in., Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: week 52 Results from 2 pivotal studies, The Journal of rheumatology 2020
Kivitz 2018	Kivitz A., Wagner U., Dokoupilova E., i in., Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study., Rheumatol Ther. 2018 Dec;5(2):447-462
Lee 2020	Lee Y., Song G., Comparative efficacy and safety of secukinumab and ixekizumab in patients with active ankylosing spondylitis, Z Rheumatol (2020)
Marzo-Ortega 2020	Marzo-Ortega H, Mease PJ, Rahman P. i in., Impact of Ixekizumab on Work Productivity in Patients with Ankylosing Spondylitis: results from the COAST-V and COAST-W Trials at 52 Weeks, Rheumatology and Therapy 2020
Mease 2019	Mease P., Walsh J.A., Baraliakos X., i in., Translating Improvements with Ixekizumab in Clinical Trial Outcomes into Clinical Practice: ASAS40, Pain, Fatigue, and Sleep in Ankylosing Spondylitis, Rheumatology and Therapy 2019 6:3 (435-450)
Sieper 2017	Sieper J., Deodhar A., Marzo-Ortega H., i in., MEASURE 2 Study Group., Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study., Ann Rheum Dis. 2017 Mar;76(3):571-592
van der Heijde 2018	van der Heijde D., Cheng-Chung Wei J., Dougados M., i in., Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. The Lancet 2018 392:10163 (2441-2451)
Wang 2021	Wang P., Zhang S., Hu B. i in., Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., Clin Rheumatol. 2021 Jan 12
Yin 2020	Yin Y., Wang M., Liu M., Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, Arthritis Research & Therapy (2020) 22:111
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</b>	
ADRReports	ADRReports, <a href="http://www.adrreports.eu/pl/search.html">http://www.adrreports.eu/pl/search.html</a> (data dostępu: 11.03.2021 r.)
ChPL Taltz®	EMA, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 11.03.2021 r.)
FDA 2020	FDA, Highlights Of Prescribing Information TALTZ, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125521s020lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125521s020lbl.pdf</a> (data dostępu: 11.03.2021 r.)
PRAC 2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 25-29 September 2017, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-29-september-2017_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-29-september-2017_en.pdf</a> (data dostępu: 11.03.2021 r.)
WHO UMC	WHO, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 11.03.2021 r.)