



IGNORANTIA NOCET

Taltz[®] (iksekizumab) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

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

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

Warszawa, 27.09.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszeko

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

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
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 27.09.2021 r. Analiza kliniczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.38.2021.JM.2. Pierwotnie analiza została zakończona 11.03.2021 r. Zgodnie z prośbą doprecyzowano opis populacji docelowej.

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

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

Indeks skrótów	8
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	22
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	24
3.6. Badania włączone	27
3.6.1. Opracowania wtórne	30
3.6.2. Badania pierwotne	31
3.6.3. Dodatkowe publikacje	45
3.7. Ekstrakcja danych.....	46
3.8. Ocena jakości informacji	46
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	50

██

██

██

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]




[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Ocena IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-X	88
6.1. Ocena skuteczności	88
6.1.1. Wynik w skali ASAS	90
6.1.2. Wynik w skali ASDAS.....	95
6.1.3. BASDAI.....	97
6.1.4. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych	99
6.1.5. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych	99
6.1.6. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych.....	100
6.1.7. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych.....	100
6.1.8. Zmiana wyniku EQ-5D-5L	101
6.1.9. Zmiana wyniku SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych.....	102
6.1.10. Ocena zmęczenia	102
6.2. Ocena bezpieczeństwa	103
6.2.1. Zgony.....	104
6.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	104
6.2.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia	105
7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS w leczeniu ŁZS	113
7.1.1. Ocena skuteczności	121
7.1.2. Ocena bezpieczeństwa	130

7.1.3. Badanie IV fazy	137
7.1.4. Wnioski	137
8. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	138
8.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	140
8.1.1. Ocena bezpieczeństwa na podstawie komunikatów PRAC	140
8.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	141
8.1.3. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA	146
8.1.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	149
8.1.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC.....	150
9. Ograniczenia.....	151
10. Podsumowanie i wnioski końcowe	157
[REDACTED]	
10.2. Porównanie IKS względem PLC±BSC	157
10.3. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS w leczeniu ŁZS.....	159
10.4. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	160
10.5. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń	161
10.6. Wnioski	161
11. Dyskusja	163
12. Załączniki	171
12.1. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	171
12.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	172

12.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	173
12.4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	174
12.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2).....	175
12.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy	177
12.6.1. COAST-X.....	177
	
	
	
12.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	194
12.8. Skale oceny jakości badań.....	196
12.9. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	201
12.10. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	202
13. Spis tabel	204
14. Spis rysunków	208
15. Bibliografia.....	209

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 podejrzanym działaniu 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
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
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BIW	ang. <i>twice a week</i> – dwa razy w tygodniu
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe
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
CASPAR	ang. <i>Classification Criteria for psoriatic arthritis</i> – kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

Skrót	Rozwinięcie
CER	certolizumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – centrum recenzji i rozpowszechniania
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
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik oceny aktywności choroby
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	górna granica normy
GKS	glikokortykosteroidy
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
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
LDI-B	ang. <i>Leeds Dactylitis Index-Basic</i> – wskaźnik do oszacowania rozmiaru i tkliwości zapalenia palców
LEI	ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i> – wskaźnik do oszacowania zapalenia przyczepów ścięgniętych
LSM	ang. <i>least square mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least square mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów

Skrót	Rozwinięcie
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)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
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
mTSS	ang. <i>modified total Sharp score</i> – zmodyfikowana całkowita skala Sharp
MTX	ang. <i>methotrexate</i> - metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
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
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthropathy</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
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy

Skrót	Rozwinięcie
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>Physician Global Assessment of psoriasis</i> – skala oceny łuszczycy
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
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
QW	ang. <i>every week</i> – co tydzień
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
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
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 Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Skrót	Rozwinięcie
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
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
ZZSK	zesztywniające 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 co najmniej jedną 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.

POPULACJA

Lek Taltz® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.82*

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*.

Spondyloartropatie (SpA) to grupa wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych charakteryzujących się przewlekłymi zmianami zapalnymi i niezapalnymi kręgosłupa oraz stawów obwodowych, a także podobieństwem uwarunkowań genetycznych. W zależności od dominujących objawów klinicznych u chorych należy rozważyć spondyloartropatię osiową (w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego)) lub spondyloartropatię obwodową (manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*)).

Spondyloartropatia osiowa obejmuje:

- spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, określane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych może być wcześniejszym stadium zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. U chorych występują objawy kliniczne takie jak w przypadku ZZSK ale brak jest radiograficznych dowodów uszkodzenia stawów. Objawy choroby obejmują zazwyczaj zapalny ból pleców. Ból i sztywność zazwyczaj ustępują po wysiłku, ale nie po odpoczynku. U chorych występować mogą także nocne bóle pleców. W szkieletcie osiowym może wystąpić stan zapalny, a w konsekwencji uszkodzenie strukturalne, co może skutkować ograniczeniem ruchomości kręgosłupa. U chorych mogą występować także objawy kliniczne, takie jak zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca, nieswoiste zapalenie jelit.

<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 łuszczycy, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów, jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie.</p> <p>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);">KOMPARATOR¹</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>W leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej jako komparatory dla IKS należy rozważyć leki finansowane obecnie w ramach <i>Programu lekowego B. 82</i> tj. certolizumab pegol i etanercept. W przypadku populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu oraz chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa komparatorem dla IKS jest <u>najlepsze leczenie wspomagające</u> rozumiane jest jako stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, kortykosteroidów czy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań</i> oraz z <i>Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i 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> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Taltz® (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • ocena sprawności; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • aktywność choroby; • objawy choroby; • zmiany radiograficzne; • profil bezpieczeństwa. <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);">METODYKA</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>

¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

	<p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji²)</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>BADANIA</p>	<p>Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny <i>Benucci 2020</i> spełniający kryterium populacji i interwencji (zgodnie z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>). Celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa IKS w leczeniu spondyloartropatii. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w grudniu 2019 roku, należy podkreślić, że przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.</p> <p>Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepione badanie COAST-X (publikacja <i>Deodhar 2020</i>), w ramach którego 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. Chorzy w obu badanych grupach mogli stosować leczenie wspomagające. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania COAST-X przedstawione w dokumencie <i>EMA 2020</i>, publikacji <i>Deodhar 2020a</i> i <i>Walsh 2020</i>.</p> <p>W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi aktywnymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej.</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [Redacted text] • [Redacted text] • [Redacted text] • [Redacted text]
<p>SKUTECZNOŚĆ</p>	<p>[Redacted text]</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu COAST-X stanowił odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ASAS40. W populacji ogółem odnotowano wyższy wskaźnik odpowiedzi ASAS40 w grupie IKS w porównaniu z PLC w obu rozpatrywanych okresach obserwacji – 16 i 52 tygodnie (odpowiednio u 35% i 30% chorych w grupie badanej i u 19% i 13% chorych w grupie PLC). Różnica między grupami w obu przypadkach była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Dawka początkowa (80 mg lub 160 mg w tygodniu 0.) nie wpłynęła znacząco na odpowiedź w 16. i 52. tyg. badania. Podobne wyniki uzyskano w populacji zgodnej z protokołem leczenia. Odpowiedź ASAS20 była częstsza o około 15 punktów procentowych w grupie IKS niż w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.</p>

² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej, w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych oceny ASAS według chorego, bólu kręgosłupa, wyniku ASDAS, wyniku BASDAI, wyniku BASFI, wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS i wyniku SPARCC MRI dla stawów biodrowo-krzyżowych. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano natomiast w przypadku zmiany wyniku BASMI i zmiany stężenia hs-CRP.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych osiągających niską aktywność choroby ASDAS (ASDAS <2,1). Dla obu okresów obserwacji odpowiedź była znacząco wyższa w grupie IKS niż PLC. Zarówno po 16 jak i po 52 tygodniach obserwacji różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej IKS, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Odpowiedź w skali BASDAI w 16. tygodniu obserwacji uzyskało około 31% chorych z grupy IKS i jedynie 14,3% z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W czasie całego badania (do 52 tyg. obserwacji) nie odnotowano żadnego zgonu w obu analizowanych grupach. W czasie 16 tygodni obserwacji odnotowano tylko 1 (1,0%) przypadek ciężkiego zdarzenia niepożądanego – w grupie kontrolnej. Do 52. tygodnia zaobserwowano ogółem 3 chorych z ciężkim zdarzeniem niepożądanym: 2 (2,1%) w grupie IKS oraz 1 (1,0%) w grupie PLC. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

W czasie 16 tygodni ogółem TEAE zaobserwowano u 54,2% chorych w grupie IKS oraz u 50,0% chorych w grupie PLC, natomiast w 52. tygodniu odpowiednio u 65,6% chorych oraz 57,7%. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na niekorzyść grupy badanej) odnotowano w odniesieniu do częstości występowania TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia które odnotowano u 11,5% chorych w grupie kontrolnej i 22,9% w grupie badanej.

W 16. tyg. najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia – AESI (27,1% w IKS i 22,1% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI (15,6% w IKS i 6,7% w PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (13,5% w IKS i 6,7% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (10,4% w IKS i 3,8% w PLC), nadciśnienie (4,2% w IKS i 2,9% w PLC) oraz ból głowy (4,2% w IKS i 1,9% w PLC). Dla większości zdarzeń niepożądanych w 16 tyg. obserwacji nie było różnic istotnych statystycznie. Wyjątek stanowiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI, gdzie różnica była istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

W 52 tyg. najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenie TEAE szczególnego zainteresowania (39,6% w IKS i 28,8% w PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (18,8% w IKS i 7,7% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia TEAE szczególnego zainteresowania (18,8% w IKS i 6,7% w PLC), neutropenia 1. stopnia (11,5% w IKS i 7,8% w PLC) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (11,5% w IKS i 3,8% w PLC). Większość różnic pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Wyjątek stanowiły: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcja w miejscu wstrzyknięcia – TEAE szczególnego zainteresowania oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie różnice były na niekorzyść grupy badanej.

POSTAĆ OBWODOWA SPONDYLOARTROPATII

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona zapisami *Programu lekowego B.82*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do Programu lekowego mogą być włączeni chorzy z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej ale także chorzy z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniętych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS. W związku z powyższym oraz *Stanowiskiem PTR z 2021 roku* uznano iż w ramach niniejszego wniosku dla leku Taltz® populacja docelowa powinna obejmować również chorych u których występuje postać obwodowa spondyloartropatii

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (dla porównania bezpośredniego) dla iksekizumabu odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne które dotyczyło jedynie spondyloartropatii osiowej. Należy jednak zauważyć iż dane literaturowe wskazują iż do spondyloartropatii przeważnie obwodowych należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Iksekizumab u chorych z aktywną postacią ŁZS został objęty refundacją w leczeniu ŁZS w ramach *Programu lekowego B.35* od 1 stycznia 2021 roku. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że stosowanie IKS jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących aktywności ŁZS w porównaniu z BSC. Profil bezpieczeństwa IKS w leczeniu ŁZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w innych wskazaniach.

Uznano zatem iż zasadnym jest objęcie finansowaniem IKS także w postaci obwodowej spondyloartropatii. Należy podkreślić iż jest to zgodne z aktualnym *Stanowiskiem PTR*, według którego nowe leki w leczeniu spondyloartropatii powinny być dostępne w pełnym zakresie wskazań (tzn. w spondyloartropatii osiowej i obwodowej).

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).

Ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Taltz® jest pozytywny w leczeniu dorosłych chorych z aktywną nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia na które wskazują podwyższone stężenie CRP as i/lub wynik badania MRI, wykazujących niedostateczną odpowiedź na NLPZ.

Osiowa spondyloartropatia jest przewlekłą chorobą zapalną, która dotyczy głównie szkieletu osiowego (stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup). Typowe objawy axSpA, 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. Wielu chorych zgłasza, że wykonywanie prostych czynności, takich jak zajmowanie się rodziną lub spędzanie czasu z przyjaciółmi, udział w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie samochodu, praca i rodzicielstwo jest trudne lub niemożliwe.

Chorzy na axSpA 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. 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.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii IKS u chorych na nr-axSpA. 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.

Produkt leczniczy Taltz® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie go w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych.

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 spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa), 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 6.1

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

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

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

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 Wytocznymi 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

lecniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem³ (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem) oraz URPLW MiPB.

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 12.8 przedstawiono wzory skal.

³ 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

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, 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 umożliwiało 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 do metodyki – pt (typ publikacji). W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane 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 (spondyloartropatia osiowa).

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

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		
Populacja	<p><i>Spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych</i></p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.82.</p> <p>Komentarz: 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, chorzy na ZZSK
Interwencja	<p><u>Iksekizumab</u></p> <p>Zgonie z <i>ChPL Taltz®</i> 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 stwierdzonego 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.
Komparatory⁴	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.82</i>:</p> <p>certolizumab pegol i etanercept.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	Niezdgodny z założonymi
	<p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)</p> <p>W przypadku populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu oraz chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa. Najlepsze leczenie wspomagające rozumiane jest jako stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kortykosteroidów czy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
	<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 najszerzego</p>	n/d

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS⁵ 40); • ocena sprawności (np. BASFI⁶); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36⁷); • aktywność choroby (np. BASDAI⁸, ASDAS⁹, CRP¹⁰); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC¹¹ dla stawów krzyżowo-biodrowych); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹²)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Nie zgodne z założeniami
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

⁵ międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii

⁶ skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej

⁷ krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

⁸ wskaźnik aktywności choroby w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

⁹ skala służąca do pomiaru aktywności choroby

¹⁰ białko C-reaktywne

¹¹ Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

¹² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); objawy choroby (np. ból); zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC¹³ dla stawów krzyżowo-biodrowych); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazy 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.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
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;

¹³ Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

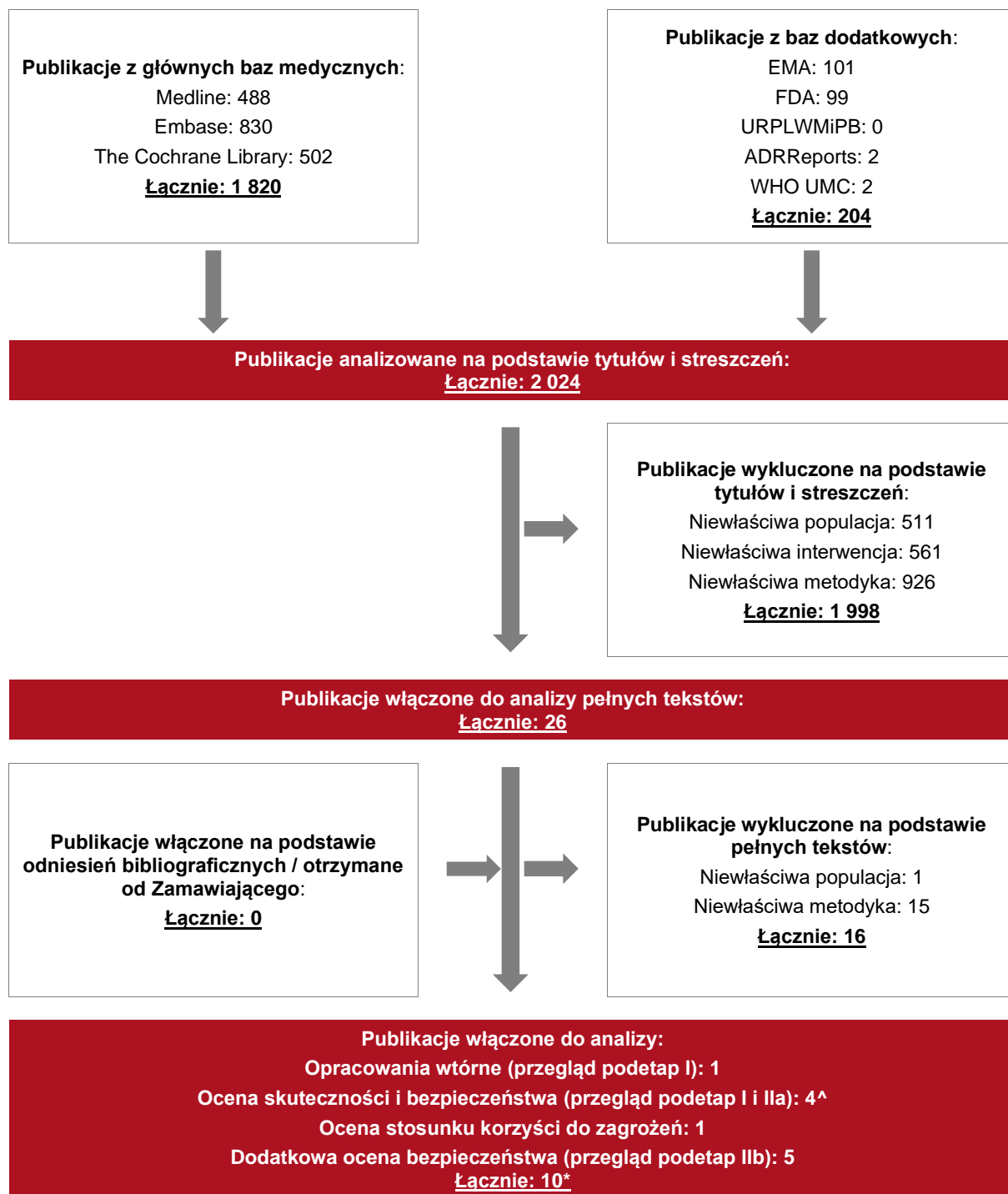
-
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
 - stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 10 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹⁴ (**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 12.7.

¹⁴preferowany 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

[^]suplement do badania *Walsh 2020* otrzymano od Wnioskodawcy

3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny *Benucci 2020* spełniający 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, przegląd został zakwalifikowany do kategorii IB, a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że charakteryzuje się on bardzo niską jakością.

Celem przeglądu była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa IKS w leczeniu spondyloartropatii. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w grudniu 2019 roku, należy podkreślić, że przegląd ten może nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Do przeglądu włączono 1 badanie fazy III *COAST-X* dla IKS stosowanego w leczeniu nr-axSpA.

Jak wskazano w przeglądzie *Benucci 2020* dane z badania *COAST-X* wskazują na skuteczność IKS u chorych z nr-axSpA m.in. w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS40, ASAS20 czy odpowiedzi BASDAI50. 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 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.

Wnioski z odnalezionego przeglądu systematycznego oraz jego pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 12.4 i 12.5.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *COAST-X* (publikacja *Deodhar 2020*), w ramach którego 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. Chorzy w obu badanych grupach mogli stosować leczenie wspomagające. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane do badania *COAST-X* przedstawione w dokumencie *EMA 2020*, publikacji *Deodhar 2020a* i *Walsh 2020*¹⁵. Badanie zaklasyfikowano do kategorii IIA według oceny AOTMiT. W skali Jadad badanie to oceniano na 5 punktów.

W badaniu *COAST-X* uczestniczyli chorzy na aktywną spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych, wykazujący niewystarczającą odpowiedź wg badacza na ≥ 2 NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni lub nietolerancję NLPZ w wywiadzie.

W badaniu *COAST-X* uczestniczył porównywalny odsetek mężczyzn i kobiet. Natomiast większość włączonych chorych było rasy białej (83,3% w grupie IKS Q4W i 72,4% w kontrolnej) i większość chorych pochodziła z Europy (54,2% IKS Q4W i 54,3% PLC). Średni wiek chorych dla grupy IKS Q4W wynosił 40,9 lat, a w grupie PLC 39,9 lat. Średnia masa ciała była nieco niższa wśród chorych z grupy PLC niż w grupie badanej (75,8 kg vs 79,5 kg). W obu grupach wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów axSpA wynosił ok. 30 lat, a objawy choroby trwały ok. 11 lat dla IKS Q4W i ok. 10 lat dla PLC. U ok. 50% chorych w oby grupach wystąpiło obwodowe zapalenie stawów, zapalenie przyczepów ścięgniastych, natomiast zapalenie palców wystąpiło u ok. 5% chorych z IKS Q4W i u 11,4% chorych z PLC, a zapalenie przedniej błony naczyniowej oka u 14,6% chorych z grupy IKS Q4W i u 11,4% PLC. Średni wynik w skali ASDAS wynosił na początku badania 3,8 pkt w obu grupach.

Czas obserwacji wynosił 52 tygodnie. Grupa IKS Q4W przyjmowała podskórnie iksekizumab w dawce 80 mg co 4 tygodnie. Dawka początkowa mogła wynosić 80 mg lub 160 mg. Możliwe było przyjmowanie leczenia wspomagającego: NLPZ, klasyczne LMPCh, glikokortykoidy doustne oraz opioidowe leki przeciwbólne.

¹⁵ Suplement do badania *Walsh 2020* otrzymano od Wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę badania pierwotnego. Szczegółowa ocena krytyczna została przedstawiona w załączniku, rozdział 12.6

Tabela 2.
Wstępna charakterystyka włączonego badania pierwotnego

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	OBS	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
COAST-X ¹⁶	Randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III AOTMiT: IIA; <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> chorzy dorośli; zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI z co najmniej jedną cechą spondyloartropatii; ból pleców ≥ 3 mies. występujący < 45 r.ż. w wywiadzie; aktywna axSpA bez zmian radiograficznych; obiektywne objawy zapalenia na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w MRI i/lub obecność podwyższonego CRP; niewystarczająca odpowiedź wg badacza na ≥ 2 NLPZ w zakresie dawek 	<p>IKS Q4W: 96 IKS Q2W: 102 PLC: 105</p>	<p><u>IKS Q4W podskórnie:</u> początkowa dawka 80 mg lub 160 mg IKS, a następnie co 4 tygodnie 80 mg IKS</p> <p><u>IKS Q2W podskórnie:</u> początkowa dawka 80 mg lub 160 mg IKS, a następnie co 2 tygodnie 80 mg IKS</p> <p>Chorym pozwolono przejść na terapię IKS co 2 tygodnie w ramach leczenia otwartego według uznania lekarza między 16. a 44. tygodniem badania¹⁷.</p>	<p><u>PLC:</u> placebo co 2 tygodnie</p>

¹⁶ zgodnie z kryteriami włączenia do analizy w raporcie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej IKS co 4 tygodnie i grupy PLC

¹⁷ W 16. tygodniu badania do otwartego leczenia IKS Q2W zostało włączonych: 62 ze 105 chorych z grupy placebo, 40 z 96 z grupy Q4W oraz 42 z 102 chorych z Q2W. W 52. tygodniu pełny 52-tygodniowy okres w przypisanej pierwotnie grupie badanej ukończyło 34 (32,4%) ze 105 chorych w grupie placebo, 52 (54,2%) z 96 chorych w grupie Q4W oraz 52 (51,0%) z 102 w grupie Q2W

				terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tygodni LUB nietolerancja NLPZ w wywiadzie;		<p>Leczenie wspomagające</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ; • konwencjonalne LMPCh; • glikokortykoidy doustnie; • opioidowe leki przeciwbólowe.
--	--	--	--	--	--	--

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonym badaniu klinicznym. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 3.7.

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 z badania *COAST-X*, które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie wskazano w rozdziale 12.6.1.

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *COAST-X*.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania COAST-X

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
ASAS	COAST-X	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym badania COAST-X był odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ASAS40 w tygodniach 16. i 52. (dwa formalnie niezależne pierwszorzędowe punkty końcowe, mające spełnić regionalne wymogi regulacyjne).</p> <p>Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby o $\geq 40\%$ oraz bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres 0–10) w co najmniej 3 z następujących 4 domen: ogólny wynik chorego (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby), punktacja bólu kręgosłupa (liczbowa ocena bólu kręgosłupa), wynik funkcjonalności (wskaźnik BASFI) oraz punktacja zapalenia (średnia z pytania BASDAI 5 (nasilenie sztywności porannej) i pytanie 6 (czas trwania sztywności porannej)), bez pogorszenia w pozostałej domenie.</p>	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia	<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]. 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. Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną ale odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 stanowi składową ocenę w kryteriach ASAS więc odpowiedź według kryteriów ASAS5/6 należy uznać za istotną klinicznie.</p>
ASAS-HI	COAST-X	<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” (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>	Im niższy wynik tym lepszy stan zdrowia.	<p>ASAS HI jest specyficznym dla axSpA, 17-elementowym instrumentem stosowanym przez chorych, zaprojektowanym do oceny funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia. Najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				<p>„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 ≥ 3 pkt a dobry stan zdrowia zdefiniowano jako wynik ≤ 5.</p>
ASDAS	COAST-X	<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: $(0,121 \cdot \text{całkowity ból pleców}) + (0,110 \cdot \text{ogólna ocena chorego}) + (0,73 \cdot \text{ból i obrzęk obwodowy}) + (0,058 \cdot \text{czas trwania sztywności porannej}) + (0,579 \cdot \ln(\text{CRP}+1))$.</p> <p>Głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-X ocenianym w 16. i 52. tygodniu z uwzględnieniem korekty liczebności była zmiana względem wartości początkowych w skali ASDAS oraz odsetek chorych, którzy osiągnęli niską aktywność choroby (ASDAS $< 2,1$).</p> <p>Zgodnie z konsensusem ASAS zdefiniowano 4 stany aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASDAS $< 1,3$ definiuje chorobę nieaktywną; • $1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$ definiuje niską aktywność choroby; • $2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$ definiuje wysoką aktywność choroby; • ASDAS $> 3,5$ definiuje bardzo wysoką aktywność choroby. 	Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.	<p>ASDAS to wskaźnik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w ZZSK. 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. 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 $\geq 1,1$ [Dougados 2020].</p>
BASDAI	COAST-X	<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</p>	Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. BASDAI 20, 50, 70 i 90	<p>BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zvalidowaną miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Najmniejsza istotna zmiana (MID)</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ścięgniętych, 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 COAST-V była co najmniej 50% poprawa wyrażona w wyniku kwestionariusza BASDAI (BASDAI50) w stosunku do wartości wyjściowej.</p> <p>Wynik kwestionariusza BASDAI był głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-X ocenianym w 16. i 52. tygodniu. W badaniu COAST-X oceniano sztywność stawów na podstawie średniego wyniku odpowiedzi na pytanie 5 i 6 wg BASDAI. Oceniano intensywność i czas trwania sztywności porannej.</p>	<p>odzwierciedlają poprawę odpowiednio o 20%, 50%, 70% i 90% w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia.</p>	<p>obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI [CADTH 2020].</p>
BASFI	COAST-X	<p>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.</p> <p>Ostateczny wynik BASFI jest obliczany jako średnia odpowiedzi na 10 poszczególnych pozycji.</p> <p>Główny drugorzędowy punkt końcowy w badaniu COAST-X oceniany w 16. i 52. tygodniu. Na podstawie wskaźnika BASFI oceniano funkcjonowanie chorych.</p> <p>Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-X nieuwzględnionym w procedurze wielokrotnych testów była zmiana względem wartości wyjściowych wskaźnika BASFI w 16. i 52. tygodniu.</p>	<p>Im wyższy wynik BASFI, tym większy stopień upośledzenia czynnościowego, zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę.</p>	<p>Wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. BASFI to zwalidowany złożony instrument służący do samodzielnego stosowania przez chorego, szeroko wykorzystywany w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa do oceny sprawności fizycznej. Minimalna istotna różnica (MID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali [CADTH 2020].</p>
BASMI	COAST-X	<p>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.</p> <p>BASMI to połączony wskaźnik obejmujący 5 następujących klinicznych pomiarów ruchomości kręgosłupa u chorych z axSpA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • boczne zgięcie kręgosłupa; • odległość między tragusem a ścianą; • zgięcie lędźwiowe (zmodyfikowane Schrober); • maksymalna odległość międzyżebrowa; 	<p>Im niższy wynik w skali BASMI tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>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</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> rotacja szyjki [EMA 2020]. 		w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
SF-36	COAST-X	<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, witalność, 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>Wynik uzyskany w części kwestionariusza SF-36 dotyczącej sprawności fizycznej był głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-X ocenianym w 16. i 52. tygodniu.</p>	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 domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI [CADTH 2020].
EQ-5D-5L	COAST-X	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).	Im wyższe wyniki tym skuteczniejsze leczenie	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].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
MRI SPARCC	COAST-X	<p>Wynik MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych był głównym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-X ocenianym tylko w 16. tygodniu.</p> <p>Zmiana wyniku MRI SPARCC względem wartości początkowych była dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu COAST-X ocenianym w 52. tygodniu.</p>	<p>Im wyższe wyniki MRI 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>Punktacja SPARCC MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych (SIJ) 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. Wartość najmniejszej istotnej zmiany wynosi 2,5 jednostki [CADTH 2020].</p>
CRP	COAST-X	<p>Poziomy hs-CRP (o wysokiej czułości) oceniono jako składnik odpowiedzi ASDAS.</p> <p>W badaniu COAST-X dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym nieuwzględnionym w procedurze wielokrotnego testowania była wartość CRP [mg/l] oceniana w 16. i 52. tygodniu.</p>	<p>Im wyższe wyniki tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>
Nasilenie bólu i ogólna ocena aktywności choroby wg chorego w skali NRS	COAST-X	<p>Ogólną ocenę wg chorego dotyczącą aktywności choroby i bólu kręgosłupa w skali NRS mierzono jako komponenty odpowiedzi ASAS20/ASAS40.</p> <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>Im wyższy wynik w skali NRS tym wyższa aktywność choroby, wyższe nasilenie bólu oraz mniej skuteczne leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		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.		
Zmęczenie	COAST-X	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 skuteczność leczenia.	Dla tego wyniku nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020].
		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.		
Profil bezpieczeństwa	COAST-X	<p>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.</p> <p>Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania należały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenia; • podwyższenie wyników testów czynnościowych wątroby; • infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia; • reakcje alergiczne lub nadwrażliwość; • zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe; • wszelkie nowotwory; • nieswoiste zapalenie jelit; • depresja. <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,</p>	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].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>hospitalizacja z powodu niewydolności serca, poważna arytmia, nagła reanimacja, wstrząs kardiogeny, zabieg rewaskularyzacji wieńcowej, udar / przemijający napad niedokrwieny, 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 wrzodziejące 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 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ do $2,0 \times 10^9/l$, stopień 2 od $\geq 1,0 \times 10^9/l$ do $< 1,5 \times 10^9/l$, stopień 3 od $\geq 0,5 \times 10^9/l$ do $< 1,0 \times 10^9/l$, stopień 4 to $< 0,5 \times 10^9/l$.</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 (zdarzenia zapalenia błony naczyniowej zostały potwierdzone przez okulistę). Łuszczyca i nieswoiste zapalenie jelit nie były proaktywnie oceniane, ale wznowę objawów lub zaostrzenia rejestrowano jako zdarzenia niepożądane.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2019] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • Związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • Możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • Prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • Definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2 – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3 – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4 – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5 – śmiertelny. 		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne. 		

Źródło: opracowanie własne

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 axSpA przedstawiono w załączniku 12.1.

3.7. Ekstrakcja danych

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

- 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 12.9);
- z badania *COAST-X* uwzględniano wyniki z fazy randomizowanej badania i z fazy przedłużonej tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Zgodnie z *Wytocznymi 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 i 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.

Szczegółowy opis punktów końcowych które nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 12.6.1.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności badania *COAST-X* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 12.8.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *COAST-X* 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.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania COAST-X wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-X	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Przydział do grup w stosunku 1:1:1. na podstawie losowej sekwencji wygenerowanej komputerowo za pomocą systemu IWRS ¹⁸ , Randomizacja została przeprowadzona ze stratyfikacją wg kraju oraz statusu MRI i CRP w momencie badania przesiewowego.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Chorzy zostali przydzieleni do grup na podstawie losowej sekwencji wygenerowanej komputerowo za pomocą systemu IWRS	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy, badacze oraz cały zaangażowany personel medyczny byli zaślepieni w czasie fazy podwójnie zaślepionej. W celu utrzymania zaślepienia badania chorzy otrzymywali 2 iniekcje w tygodniu 0. i jedną iniekcję co 2 tygodnie przez cały okres badania. Iksekizumab oraz pasujące do niego placebo były identyczne. W przypadku chorych, którzy przeszli na otwarte leczenie iksekizumabem Q2W, personel medyczny, chorzy oraz zespół badawczy pozostawali zamaskowani do początkowej randomizacji.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy, badacze oraz cały zaangażowany personel medyczny byli zaślepieni w czasie fazy podwójnie zaślepionej.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego	Analizę przeprowadzono dla populacji ogólnej, populacji zgodnej z protokołem leczenia oraz populacji, która kontynuowała leczenie. Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawiona w badaniu.	Niskie ryzyko błędu

¹⁸ interaktywny system odpowiedzi głosowej

Domena (lub klasy punktów końcowych)	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	COAST-X	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	BRAK	Niskie ryzyko błędu

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA 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-X						

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.9. 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).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
<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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
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 ASDAS <2,1 w badaniu COAST-X parametr OR wyniósł 2,63 (95% CI: 1,26; 5,48), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 2,63 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 0,15 (95% CI: 0,04; 0,26), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 15% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 25), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi całkowitej po zakończeniu terapii 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 ciężkich zdarzeń niepożądanych, w badaniu COAST-X parametr OR wyniósł 0,15 (95% CI: 0,00; 7,39), co

oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 15% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,01 (95% CI: -0,04; 0,02), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 1% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest nieistotna statystycznie.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED] ¹⁹	[REDACTED]

¹⁹ [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED] 20	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

20 [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

21

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] 22 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

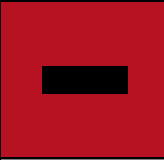
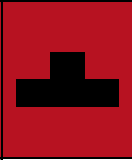






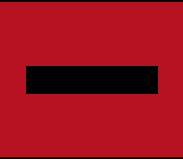
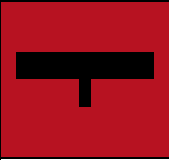

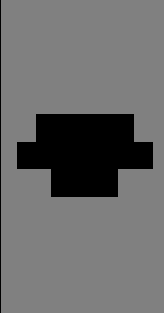
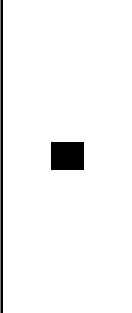
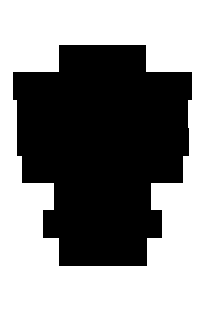
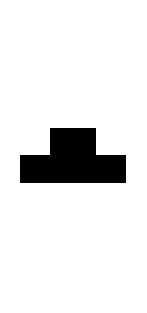
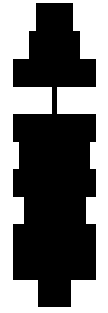
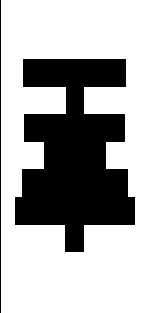


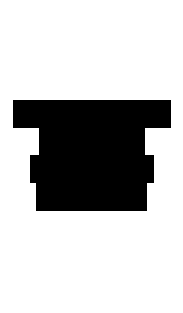
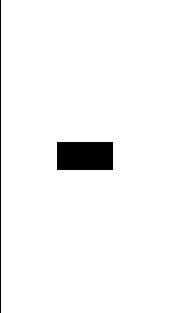
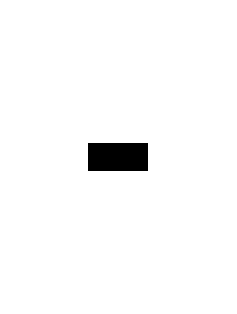
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

			23							
							24			

23

24

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

<p>⊕</p> <p>⊕</p>	<p>25</p>		

25

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

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

	<p></p> <p></p> <p></p> <p></p>	<p></p> <p></p> <p></p> <p></p>	<p></p> <p></p> <p></p> <p></p>	

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

[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]	+	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]		[REDACTED]	

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Red]	[Green]	[Green]	[Yellow]
[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]
[Redacted]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]	[Green]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]







[REDACTED]

[REDACTED]










[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]










[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	I	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	I

4. Ocena IKS±BSC względem PLC±BSC na podstawie badania COAST-X

4.1. Ocena skuteczności

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami w raporcie uwzględniono także wyniki badania COAST-X.

Przedmiotem niniejszej analizy jest także populacja chorych po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa objętych obecnie refundacją w programie B.82 lub z ich nietolerancją oraz chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa – ci pacjenci nie mają obecnie innej alternatywny leczenia biologicznego o mechanizmie działania odmiennym niż inhibitory TNF-alfa. W związku z powyższym komparatorem dla IKS w tej populacji jest BSC rozumiane jako zastosowanie klasycznych LMPCh, NLPZ czy kortykosteroidów. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań dla IKS w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne. Niemniej w związku z istniejącą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w tej populacji pacjentów wynikającą z braku innych opcji terapeutycznych dostępnych w programie lekowym i wspomnianym faktem, że wówczas komparatorem jest BSC, zdecydowano o wykorzystaniu w analizie wyników badania COAST-X, w którym przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS vs BSC. Dane te należy rozpatrywać z ostrożnością, gdyż populacja uczestnicząca w badaniu nie stosowała uprzednio terapii biologicznych. Niemniej dane z badania COAST-X stanowią najlepsze dostępne źródło danych dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa

IKS vs BSC i mimo wskazanego ograniczenia odnośnie ich do populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych oraz chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa wydaje się uzasadnione. Co więcej dane z badań klinicznych dla IKS w innych zarejestrowanych wskazaniach tj. w leczeniu ZZSK (badania *COAST-V* i *COAST-W*) lub łuszczycowego zapalenia stawów (*SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*)²⁶ jednoznacznie wskazują że skuteczność terapii IKS wykazana w przypadku chorych niestosujących uprzednio terapii biologicznej jest utrzymana także u chorych leczonych uprzednio terapią biologiczną. W związku z tym, pomimo braku opublikowanych danych dotyczących skuteczności terapii IKS w leczeniu nr-axSpA u chorych stosujących uprzednio terapię biologiczną brak jest podstaw do stwierdzenia że lek nie będzie skuteczny także u chorych stosujących uprzednio leki biologiczne.

Skuteczność IKS (stosowanego co 4 tygodnie) względem PLC²⁷ została oceniona u chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *COAST-X* (publikacja *Deodhar 2020*). W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. NLPZ, konwencjonalne LMPCh, glikokortykoidy doustne, opioidowe leki przeciwbólowe. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Deodhar 2020* i dokumencie *EMA 2020*. Przedstawiono także dodatkowe dane dotyczące punktów końcowych raportowanych przez chorych z badania *COAST-X* z publikacji *Deodhar 2020a* oraz dane dotyczące stanu zdrowia i funkcjonowania przedstawione w publikacji *Walsh 2020*²⁸.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- wynik w skali ASAS;
- wynik w skali ASDAS;
- wynik w skali BASDAI;
- zmiana wyniku w skali BASFI;
- zmiana wyniku w skali BASMI;
- zmiana stężenia CRP;

²⁶ Omówiono szczegółowo w rozdziale 7

²⁷ 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

²⁸ Suplement do badania *Walsh 2020* otrzymano od Wnioskodawcy

- zmiana wyniku SF-36 PCS;
- zmiana wyniku EQ-5D-5L;
- zmiana wyniku SPARCC MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych;
- ocena zmęczenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.1.1. Wynik w skali ASAS

4.1.1.1. Odpowiedź ASAS

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu COAST-X stanowił odsetek chorych uzyskujących odpowiedź ASAS40 w 16. i 52. tyg. (dwa różne czasy obserwacji stanowiły dwa oddzielne punkty końcowe). W populacji ogółem odnotowano wyższy wskaźnik odpowiedzi ASAS40 w grupie stosującej IKS w porównaniu z grupą PLC w obu rozpatrywanych okresach obserwacji (odpowiednio u 35% i 30% chorych w grupie badanej i u 19% i 13% chorych w grupie PLC). Różnica między grupami w obu przypadkach była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Należy podkreślić iż według danych przedstawionych przez autorów badania częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w grupie IKS była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej już od 1. tygodnia badania ($p=0,0077$). Dawka początkowa (80 mg lub 160 mg w tygodniu 0.) nie wpłynęła znacząco na odpowiedź w 16. i 52. tyg. badania. Podobne wyniki uzyskano w populacji zgodnej z protokołem leczenia. Należy podkreślić iż

Analiza odpowiedzi ASAS40 w odniesieniu do wyników MRI i CRP uzyskanych podczas badania przesiewowego pokazały, że w każdym przypadku (MRI+/CRP-, MRI-/CRP+, MRI+/CRP+) odpowiedź w grupie IKS była częstsza niż w grupie PLC. Oznacza to, że IKS jest skuteczny niezależnie od początkowego nasilenia stanu zapalnego określanego na podstawie stężenia białka C-reaktywnego lub wyniku rezonansu magnetycznego.

Odpowiedź ASAS20 była częstsza o około 15 punktów procentowych w grupie IKS niż w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Według danych przedstawionych w publikacji *Walsh 2020* poprawa wyniku ASAS-HI o ≥ 3 pkt względem wartości początkowych dla obu analizowanych okresów obserwacji występowała częściej w grupie badanej niż kontrolnej, a dla 52 tyg. okresu obserwacji różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Także dobry stan zdrowia tj.

ASAS HI ≤ 5 pkt z wynikiem początkowym >5 odnotowano w badaniu istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej zarówno po 16 jak i po 52 tygodniach obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASAS 40*										
<i>COAST-X (Deodhar 2020)</i>	16 tydz.	Ogólna^	34 (35,4)	96	20 (19,0)	105	2,33 (1,23; 4,43)	0,16 (0,04; 0,29)	7 (4; 25)	TAK
		Populacja zgodna z protokołem leczenia^	31 (35,6)	87	17 (18,3)	93	2,47 (1,25; 4,91)	0,17 (0,05; 0,30)	6 (4; 20)	TAK
		Chorzy z MRI-/CRP+	10 (33,3)**	30	5 (19,2)**	26	2,10 (0,61; 7,23)	0,14 (-0,09; 0,37)	n/d	NIE
		Chorzy z MRI+/CRP-	11 (30,6)**	36	7 (17,5)**	40	2,07 (0,70; 6,11)	0,13 (-0,06; 0,32)	n/d	NIE
		Chorzy z MRI+/CRP+	13 (43,3)**	30	8 (21,1)**	38	2,87 (0,99; 8,30)	0,22 (0,003; 0,44)	5 (3; 334)	TAK
<i>COAST-X (Deodhar 2020)</i>	52 tydz.	Ogólna^	29 (30,2)	96	14 (13,3)	105	2,81 (1,38; 5,73)	0,17 (0,06; 0,28)	6 (4; 17)	TAK
		Populacja zgodna z protokołem leczenia^	24 (28,9)	83	13 (14,1)	92	2,47 (1,16; 5,26)	0,15 (0,03; 0,27)	7 (4; 34)	TAK
<i>COAST-X (EMA 2020)</i>		Populacja, która kontynuowała leczenie	29 (54,7)	53	14 (41,2)	34	1,73 (0,72; 4,13)	0,14 (-0,08; 0,35)	n/d	NIE
Odpowiedź ASAS20										
<i>COAST-X (EMA 2020)</i>	16 tydz.	Ogółem	52 (54,2)	96	41 (39,0)	105	1,84 (1,05; 3,23)	0,15 (0,01; 0,29)	7 (4; 100)	TAK
Poprawa ASAS-HI o ≥3 pkt względem wartości początkowych										
<i>COAST-X (Walsh 2020)</i>	16 tyg.	Ogółem	38^ (40,4)	94	32 (31,7)	101	1,46 (0,81; 2,63)	0,09 (-0,05; 0,22)	n/d	NIE
	52 tydz.		31 (33,0)		19 (18,8)		2,12 (1,10; 4,10)	0,14 (0,02; 0,26)	8 (4; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	16 tydz.	Chorzy z odpowiedzią ASAS40	23 (69,7)	33	13 (68,4)	19	1,06 (0,31; 3,59)	0,01 (-0,25; 0,27)	n/d	NIE
		Chorzy bez odpowiedzi ASAS40	15 (24,6)	61	19 (24,7)	77	1,00 (0,46; 2,17)	-0,0009 (-0,15; 0,14)	n/d	NIE
Dobry stan zdrowia (ASAS HI ≤5 pkt z wynikiem początkowym >5)										
COAST-X (Walsh 2020)	16 tydz.	Ogółem (populacja ITT)	29 (37,2)	78	19 (22,1)	86	2,09 (1,05; 4,14)	0,15 (0,01; 0,29)	7 (4; 100)	TAK
	52 tydz.		21 (26,9)		11 (12,8)		2,51 (1,12; 5,63)	0,14 (0,02; 0,26)	8 (4; 50)	TAK
	16 tydz.	Chorzy z odpowiedzią ASAS40	19 (79,2)	24	7 (46,7)	15	4,34 (1,06; 17,86)	0,32 (0,02; 0,63)	NNT=4 (2; 50)	TAK
		Chorzy bez odpowiedzi ASAS40	10 (18,5)	54	12 (17,9)	67	1,04 (0,41; 2,64)	0,01 (-0,13; 0,14)	n/d	NIE

*odpowiedź ASAS40 dla początkowej dawki IKS 80 mg w 16 tyg. wystąpiła u 18 (38,3%) z 47 chorych, a w 52 tyg. u 15 (31,9%) z 47 chorych. Natomiast dla początkowej dawki wynoszącej 160 mg odpowiedź wystąpiła u 16 (32,7%) z 49 chorych w 16 tyg. i u 14 (28,6%) z 49 chorych w 52 tyg.

**odsetki na podstawie danych odczytanych z wykresu, liczba n została obliczona samodzielnie na podstawie dostępnych danych. Badanie nie miało mocy statystycznej aby osiągnąć istotność statystyczną dla przedstawionych podgrup.

^analiza NRI (ang. *non-responder imputation*), w której chorych, którzy przeszli do fazy otwartej badania lub dla których dane nie były dostępne, uznawano za chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na terapię

^liczba n została obliczona samodzielnie na podstawie dostępnych danych

4.1.1.2. Zmiana wartości komponentów ASAS

Zmiany wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych zostały obliczone metodą najmniejszych kwadratów. W przypadku ogólnej zmiany oceny wyniku oraz zmiany poziomu bólu kręgosłupa wg chorego, większa średnia zmiana od wartości początkowych została zaobserwowana w grupie IKS niż w grupie PLC. W obu przypadkach różnice między grupami po 16 tygodniach leczenia były istotne statystycznie (na korzyść grupy badanej).

W przypadku zmiany nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych oraz zmiany wyniku ASAS-HI wykazano dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji większą zmianę w grupie badanej niż kontrolnej, ale w obu przypadkach różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Ogólna zmiana aktywności choroby według chorego względem wartości początkowych								
<i>COAST-X (EMA 2020, Deodhar 2020a)</i>	16 tydz.	Ogółem	-2,32 (0,251)	96	-1,30 (0,246)	99	-1,02** (b/d)	TAK; p<0,01
<i>COAST-X (Deodhar 2020a)</i>	52 tydz.		-2,8 (0,32)	53	-1,8 (0,38)	34	-1,0** (b/d)	NIE*
Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa względem wartości początkowych								
<i>COAST-X (EMA 2020, Deodhar 2020a)</i>	16 tydz.	Ogółem	-2,35 (0,248)	96	-1,45 (0,244)	99	-0,9** (b/d)	TAK; p<0,05
<i>COAST-X (Deodhar 2020a)</i>	52 tydz.		-2,9 (0,31)	53	-2,3 (0,35)	34	-0,6** (b/d)	NIE*
Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych								
<i>COAST-X (Deodhar 2020a)</i>	16 tydz.	Ogółem	-2,4 (0,27)	96	-1,7 (0,26)	99	-0,7** (b/d)	NIE*
	52 tydz.		-3,0 (0,31)	53	-2,3 (0,36)	34	-0,7** (b/d)	NIE*
Zmiana wyniku ASAS-HI względem wartości początkowych								
<i>COAST-X (Walsh 2020)</i>	16 tydz.	Ogółem	-2,7^ (b/d)	96	-1,75^ (b/d)	105	-0,95** (b/d)	NIE
	52 tydz.		-3,2 (b/d)		-2,6 (b/d)		-0,6** (b/d)	NIE
	16 tydz.	Chorzy z odpowiedzią ASAS40	-4,7 (0,5)	34	-4,5 (0,6)	20	-0,2** (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Podgrupa	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
		Chorzy bez odpowiedzi ASAS40	-1,3 (0,3)	62	-1,3 (0,3)	79	0,0** (b/d)	b/d

*dane podane przez autorów

**na podstawie obliczeń własnych

^na podstawie danych odczytanych z wykresu

4.1.2. Wynik w skali ASDAS

4.1.2.1. Odpowiedź w skali ASDAS

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych osiągających niską aktywność choroby ASDAS (ASDAS <2,1). Dla obu okresów obserwacji odpowiedź była znacząco wyższa w grupie IKS niż PLC. Zarówno po 16 jak i po 52 tygodniach obserwacji różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej IKS, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania odpowiedzi ASDAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASDAS <2,1 (niska aktywność choroby)										
COAST-X (Deodhar 2020)	16 tydz.	Ogólna*	26 (27,1)	96	13 (12,4)	105	2,63 (1,26; 5,48)	0,15 (0,04; 0,26)	7 (4; 25)	TAK
	52 tydz.		28 (29,2)	96	9 (8,6)	105	4,39 (1,95; 9,90)	0,21 (0,10; 0,31)	5 (4; 10)	TAK

*analiza NRI (ang. *non-responder imputation*), w której chorych, którzy przeszli do fazy otwartej badania lub dla których dane nie były dostępne, uznawano za chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na terapię

4.1.2.2. Zmiana wyniku w skali ASDAS

Średnia zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji była zdecydowanie większa w grupie IKS w stosunku do grupy PLC. W obu przypadkach różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek. Zmiana wyniku w grupie badanej była zatem klinicznie istotna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)*	N	LSM (SE)*	N		
Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych								
COAST-X (Deodhar 2020)	16 tydz.	Ogólna	-1,12 (0,10)	96	-0,58 (0,10)	105	-0,54 (-0,81; -0,28)	TAK; p<0,0001
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tydz.		-1,39 (0,12)	96	-0,78 (0,14)	105	-0,61 (-0,96; -0,26)	TAK; p=0,0008

*dane podane przez autorów

4.1.3. BASDAI

4.1.3.1. Odpowiedź w skali BASDAI

Odpowiedź w skali BASDAI w 16. tygodniu obserwacji uzyskało około 31% chorych z grupy IKS i jedynie 14,3% z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Częstość występowania odpowiedzi BASDAI

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź BASDAI50										
<i>COAST-X (EMA 2020)</i>	16 tydz.	Ogólna	30 (31,3)	96	15 (14,3)	105	2,73 (1,36; 5,47)	0,17 (0,06; 0,28)	NNT=6 (4; 17)	TAK; p<0,01

*dane podane przez autorów

4.1.3.2. Zmiana wyniku w skali BASDAI

Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych była większa w grupie IKS niż w grupie PLC dla obu ocenianych okresów obserwacji. Również redukcja sztywności stawów względem wartości początkowych w skali BASDAI była większa w grupie IKS niż w grupie PLC. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej dla obu podanych punktów końcowych. Najmniejszą zmianę istotną klinicznie zdefiniowano jako zmianę o dwie jednostki, więc zmiana wyniku w grupie badanej jest istotna klinicznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.

Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych								
<i>COAST-X (Deodhar 2020)</i>	16 tydz.	Ogólna	-2,18 (0,22)	96	-1,51 (0,22)	105	-0,67 (-1,28; -0,06)	TAK; p=0,0306
<i>COAST-X (Deodhar 2020)</i>	52 tydz.		-2,89 (0,27)	96	-1,76 (0,31)	105	-1,13 (-1,92; -0,33)	TAK; p=0,0058
Zmiana sztywności stawów względem wartości początkowych**								
<i>COAST-X (EMA 2020, Deodhar 2020a)</i>	16 tydz.	Ogólna	-2,44 (0,246)	96	-1,44 (0,242)	99	-1,0*** (b/d)	TAK; p<0,01
<i>COAST-X (Deodhar 2020a)</i>	52 tydz.		-3,2 (0,29)	53	-1,9 (0,33)	34	-1,3*** (b/d)	TAK; p<0,01

*dane podane przez autorów

**w skali BASDAI pytanie 5 i 6

***na podstawie obliczeń własnych

4.1.4. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych

Na podstawie wyniku w skali BASFI oceniano funkcjonowanie chorych. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie IKS niż w grupie PLC. Minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 0,6, więc zmiana wyniku w obu grupach była klinicznie istotna.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych								
<i>COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a)</i>	16 tydz.	Ogólna	-2,01 (0,23)	96	-1,34 (0,23)	99	-0,67 (-1,31; -0,03)	TAK; p=0,0401
<i>COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a)</i>	52 tydz.		-2,63 (0,29)	53	-1,57 (0,33)	34	-1,06 (-1,93; -0,18)	TAK; p=0,0180

*dane podane przez autorów

4.1.5. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych

Średnia zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych po 16 tygodniach leczenia była nieznacznie większa w grupie IKS niż w grupie PLC. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych

Badanie	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)	IS
		LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych							
<i>COAST-X (EMA 2020)</i>	16 tydz.	-0,43 (0,079)	96	-0,24 (0,079)	105	-0,19* (b/d)	NIE**

*na podstawie obliczeń własnych

**według danych podanych przez autorów

4.1.6. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych

Średnia zmiana stężenia hs-CRP (białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości) względem wartości początkowych w grupie IKS wynosiła ok -8,1 mg/l w 16 tyg. i -8,6 mg/l w 52 tyg. i była o około połowę wyższa niż dla grupy PLC. Podane różnice nie są istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana stężenia hs-CRP [mg/l]								
<i>COAST-X</i> (<i>Deodhar 2020</i>)	16 tydz.	Ogólna	-8,07 (1,93)	96	-4,80 (1,89)	105	-3,27 (-8,58; 2,04)	NIE p=0,23
<i>COAST-X</i> (<i>Deodhar 2020</i>)	52 tydz.		-8,61 (2,00)	96	-4,80 (2,04)	105	-3,81 (-9,42; 1,80)	NIE; p=0,18

*dane podane przez autorów

4.1.7. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych

Zmiana wyników kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych w grupie IKS była wyższa w 52 tyg. niż w 16 tyg. (odpowiednio 8,92 i 8,06 pkt), natomiast w grupie PLC wyższa zmiana była w tyg. 16 w stosunku do tyg. 52 (odpowiednio 5,21 i 4,72 pkt). Różnice między grupami dla zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych są istotne statystycznie na korzyść grupy badanej dla obu okresów obserwacji. Zmiana wyniku między 2,5 a 5,0 punktów w wyniku komponentu fizycznego uważana jest za istotną klinicznie, w związku z powyższym zmiany odnotowane w badaniu można uznać za klinicznie istotne.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych								
COAST-X (Deodhar 2020)	16 tydz.	Ogólna	8,06 (0,81)	96	5,21 (0,80)	105	2,85 (0,61; 5,09)	TAK p=0,0129
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tydz.		8,92 (1,08)	96	4,72 (1,25)	105	4,20 (0,95; 7,45)	TAK p=0,0115
COAST-X (Walsh 2020)	16 tydz.	Chorzy z odpowiedzią ASAS40	13,6 (1,1)	34	14,4 (1,4)	20	-0,8^ (b/d)	b/d
		Chorzy bez odpowiedzi ASAS40	4,4 (0,8)	62	3,8 (0,7)	79	0,6^ (b/d)	b/d

*dane podane przez autorów

^na podstawie obliczeń własnych

4.1.8. Zmiana wyniku EQ-5D-5L

W badaniu COAST-X zarówno po 16 jak i 52 tygodniach leczenia zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie stosującej IKS niż w grupie kontrolnej. Zmiana wyniku w grupie IKS była także istotna klinicznie.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 40.

Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD^ (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku EQ-5D-5L względem wartości początkowych								
COAST-X (Walsh 2020)	16 tydz.	Ogólna	0,19 (b/d)	96	0,11 (b/d)	105	0,08 (b/d)	TAK p=0,011
	52 tydz.		0,18 (b/d)	96	0,12 (b/d)	105	0,06 (b/d)	TAK p=0,041
	16 tydz.	Chorzy z odpowiedzią ASAS40	0,29 (0,03)	34	0,31 (0,04)	20	-0,02 (b/d)	b/d
		Chorzy bez odpowiedzi ASAS40	0,11 (0,02)	62	0,09 (0,02)	79	0,02(b/d)	b/d

*dane podane przez autorów

^na podstawie obliczeń własnych

4.1.9. Zmiana wyniku SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych

Zmiana wyniku SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych zwiększała się w obu grupach wraz z wydłużeniem czasu obserwacji. Dla grupy IKS obie zmiany były znacząco wyższe w stosunku do wyników dla grupy PLC. W przypadku obu analizowanych okresów obserwacji odnotowano między grupami różnice istotne statystycznie (na korzyść grupy stosującej IKS). Wartość najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wynosi 2,5 jednostki. Zmiana wyniku w grupie IKS była istotna klinicznie. Stosowanie IKS jest więc związane z istotną redukcją stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych ocenianego na podstawie wyniku SPARCC MRI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Zmiana wyniku SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych

Badanie	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana oceny stawów biodrowo-krzyżowych w skali SPARCC względem wartości początkowych								
COAST-X (Deodhar 2020)	16 tydz.	Ogólna	-3,38 (0,55)	96	-0,31 (0,54)	105	-3,07 (-4,58; -1,57)	TAK p<0,0001
	52 tydz.**		-4,40 (0,73)	96	-1,92 (0,87)	105	-2,48 (-4,70; -0,25)	TAK p=0,0294

*dane podane przez autorów

**oceniono w ramach dodatkowych punktów końcowych, ponieważ punktacja SPARCC w 52 tyg. była częścią wyników skorygowanych o wielokrotność

4.1.10. Ocena zmęczenia

W badaniu COAST-X zarówno w przypadku oceny zmęczenia na podstawie wyniku w skali NRS jak i wg BASDAI (pytanie 1) wykazano iż zmiana wyniku względem wartości początkowej była większa w grupie stosującej IKS niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami dla zmiany nasilenia zmęczenia w skali NRS względem wartości początkowych po 16 tygodniach leczenia była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Zmiana oceny zmęczenia względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD* (95% CI)	IS**
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana nasilenia zmęczenia w skali NRS względem wartości początkowych								
COAST-X (Deodhar 2020a)	16 tydz.	Ogólna	-2,1 (0,24)	96	-1,4 (0,24)	99	-0,7 (b/d)	TAK p<0,05
	52 tydz.		-2,6 (0,32)	53	-2,1 (0,38)	34	-0,5 (b/d)	NIE
Zmiana nasilenia zmęczenia wg BASDAI (pytanie 1) względem wartości początkowych								
COAST-X (Deodhar 2020a)	16 tydz.	Ogólna	-2,2 (0,24)	96	-1,7 (0,23)	99	-0,5 (b/d)	NIE
	52 tydz.		-2,7 (0,29)	53	-1,9 (0,34)	34	-0,8 (b/d)	NIE

*na podstawie obliczeń własnych

**według danych podanych przez autorów

4.2. Ocena bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa IKS (stosowanego co 4 tygodnie) względem PLC²⁹ przeprowadzono u chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-X. W obu grupach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. NLPZ, konwencjonalne LMPCh, glikokortykoidy doustnie, opioidowe leki przeciwbólowe. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Deodhar 2020* i dokumencie *EMA 2020*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

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

Dane dotyczące bezpieczeństwa podsumowano przy użyciu populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa, zdefiniowanej jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia podsumowano

²⁹ 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

przy użyciu MeDRA (v. 21.1) dla 52-tygodniowego okresu dawkowania, przed zmianą na IKS w otwartej próbie.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Zgony

W czasie całego badania (do 52 tyg. obserwacji) nie odnotowano żadnego zgonu w obu analizowanych grupach.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 43.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon								
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE

4.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W czasie 16 tygodni odnotowano 1 (1,0%) przypadek ciężkiego zdarzenia niepożądanego w grupie kontrolnej, natomiast do 52. tygodnia zaobserwowano ogółem 3 chorych z ciężkim zdarzeniem niepożądanym: 2 (2,1%) w grupie IKS oraz 1 (1,0%) w grupie PLC. Dodatkowo w 52. tygodniu zakażenie jako ciężkie TEAE szczególnego zainteresowania zaobserwowano u jednego chorego w grupie stosującej IKS. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	96	1 (1,0)	104	0,15 (0,003; 7,39)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Ogółem	2 (2,1)	96	1 (1,0)	104	2,19 (0,20; 24,56)	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
		Zakażenie – ciężkie TEAE szczególnego zainteresowania	1 (1,0)	96	0 (0,0)	104	8,03 (0,16; 406,02)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE

4.2.3. Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W czasie 16 tygodni ogółem TEAE zaobserwowano u 52 (54,2%) w grupie IKS oraz u 52 (50,0%) w grupie PLC, natomiast w 52. tygodniu odpowiednio u 63 (65,6%) oraz 60 (57,7%). Wśród tych TEAE w 16. tygodniu tylko u 4 (3,8%) w grupie PLC wystąpiły zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia (w grupie badanej brak takich zdarzeń), a w 52. tyg. zaobserwowano TEAE o ciężkim stopniu nasilenia u 1 (1,0%) chorego w grupie IKS i 4 (3,8%) chorych w PLC. Z powodu zdarzeń niepożądanych w 16. tyg. tylko 1 (1,0%) chory w grupie PLC przerwał leczenie, a w 52. tyg. 1 (1,0%) chory w grupie IKS oraz 2 (1,9%) w grupie PLC. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na niekorzyść grupy badanej) odnotowano w odniesieniu do częstości występowania TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia które odnotowano u 11,5% chorych w grupie kontrolnej i 22,9% w grupie badanej.

W 16. tyg. najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia – AESI³⁰ (27,1% w IKS i 22,1% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI (15,6% w IKS i 6,7% w PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (13,5% w IKS i 6,7% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (10,4% w IKS i 3,8% w PLC), nadciśnienie (4,2% w IKS i 2,9% w PLC) oraz ból głowy (4,2% w IKS i 1,9% w PLC). Dla większości zdarzeń niepożądanych w 16 tyg. obserwacji nie było różnic istotnych statystycznie. Wyjątek stanowiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI, gdzie różnica była istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej. Należy jednak podkreślić iż zgodnie z treścią *ChPL Taltz*[®] u chorych stosujących IKS 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[®] [ChPL Taltz[®]].

³⁰ Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

W 52. tyg. najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenie TEAE szczególnego zainteresowania (39,6% w IKS i 28,8% w PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (18,8% w IKS i 7,7% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia TEAE szczególnego zainteresowania (18,8% w IKS i 6,7% w PLC), neutropenia 1. stopnia (11,5% w IKS i 7,8% w PLC) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (11,5% w IKS i 3,8% w PLC). Większość różnic pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Wyjątek stanowiły: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcja w miejscu wstrzyknięcia – TEAE szczególnego zainteresowania oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie różnice były na niekorzyść grupy badanej. Należy jednak podkreślić iż zgodnie z treścią *ChPL Taltz®* u chorych stosujących IKS 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® [ChPL Taltz®].

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 45.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
Zdarzenia niepożądane ogółem											
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	TEAE	52 (54,2)	96	52 (50,0)	104	1,18 (0,68; 2,06)	0,04 (-0,10; 0,18)	n/d	NIE	
		TEAE	Łagodny stopień	30 (31,3)	96	36 (34,6)	104	0,86 (0,48; 1,55)	-0,03 (-0,16; 0,10)	n/d	NIE
			Umiarkowany stopień	22 (22,9)	96	12 (11,5)	104	2,28 (1,06; 4,91)	0,11 (0,01; 0,22)	9 (4; 100)	TAK
			Ciężki stopień	0 (0,0)	96	4 (3,8)	104	0,14 (0,02; 1,02)	-0,04 (-0,08; 0,003)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	96	2 (1,9)	104	0,14 (0,01; 2,34)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE	
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	TEAE	63 (65,6)	96	60 (57,7)	104	1,40 (0,79; 2,48)	0,08 (-0,05; 0,21)	n/d	NIE	
		TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	1 (1,0)	96	4 (3,8)	104	0,26 (0,03; 2,40)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE	
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (1,0)	96	2 (1,9)	104	0,54 (0,05; 6,02)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Zakażenie – AESI	26 (27,1)	96	23 (22,1)	104	1,31 (0,69; 2,50)	0,05 (-0,07; 0,17)	n/d	NIE	
		Opryszczka jamy ustnej	4 (4,2)	96	3 (2,9)	104	1,46 (0,32; 6,72)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE	
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Zakażenie – TEAE szczególnego zainteresowania	38 (39,6)	96	30 (28,8)	104	1,62 (0,90; 2,91)	0,11 (-0,02; 0,24)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
		Półpasiec – TEAE szczególnego zainteresowania	2 (2,1)	96	1 (1,0)	104	2,19 (0,20; 24,56)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE	
		Reaktywowana gruźlica – TEAE szczególnego zainteresowania	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Nowotwory – AESI	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Nowotwory – TEAE szczególnego zainteresowania	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Cytopenia – AESI ^{^^}	1 (1,0)	96	1 (1,0)	104	1,08 (0,07; 17,58)	0,0008 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE	
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Neutropenia – TEAE szczególnego zainteresowania ^{^^^}	1.stopnia	11 (11,5)	96	8 (7,8)	102	1,52 (0,58; 3,96)	0,04 (-0,05; 0,12)	n/d	NIE
			2.stopnia	1 (1,0)	96	0 (0,0)	102	7,87 (0,16; 397,12)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
			3.stopnia	0 (0,0)	96	0 (0,0)	102	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
			4.stopnia	0 (0,0)	96	1 (1,0)	102	0,14 (0,003; 7,25)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego											
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Reakcja alergiczna/nadwrażliwość – AESI	1 (1,0)	96	3 (2,9)	104	0,35 (0,04; 3,47)	-0,02 (-0,06; 0,02)	n/d	NIE	
		Reakcja alergiczna inna niż reakcja anafilaktyczna – AESI	1 (1,0)	96	2 (1,9)	104	0,54 (0,05; 6,02)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	
		Potencjalna reakcja anafilaktyczna – AESI	0 (0,0)	96	1 (1,0)	104	0,15 (0,003; 7,39)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE	

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Reakcja alergiczna – TEAE szczególnego zainteresowania	4 (4,2)	96	4 (3,8)	104	1,09 (0,26; 4,47)	0,003 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
		Potencjalna reakcja anafilaktyczna – TEAE szczególnego zainteresowania	0 (0,0)	96	1 (1,0)	104	0,15 (0,003; 7,39)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Depresja – AESI	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Samobójstwo – AESI	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Depresja – TEAE szczególnego zainteresowania	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Ból głowy	4 (4,2)	96	2 (1,9)	104	2,22 (0,40; 12,39)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe – AESI	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Ból głowy	7 (7,3)	96	4 (3,8)	104	1,97 (0,56; 6,94)	0,03 (-0,03; 0,10)	n/d	NIE
		Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe – TEAE szczególnego zainteresowania [^]	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego – TEAE	1 (1,0)	96	2 (1,9)	104	0,54 (0,05; 6,02)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Zapalenie przedniej błony naczyniowej oka – TEAE szczególnego zainteresowania [§]	1 (1,0)	96	2 (1,9)	104	0,54 (0,05; 6,02)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Nadciśnienie	4 (4,2)	96	3 (2,9)	104	1,46 (0,32; 6,72)	0,01 (-0,04; 0,06)	n/d	NIE
		Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe – AESI	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Nadciśnienie	6 (6,3)	96	3 (2,9)	104	2,24 (0,55; 9,24)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	13 (13,5)	96	7 (6,7)	104	2,17 (0,83; 5,69)	0,07 (-0,02; 0,15)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (3,1)	96	2 (1,9)	104	1,65 (0,27; 10,06)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Zapalenie gardła	2 (2,1)	96	2 (1,9)	104	1,09 (0,15; 7,86)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Katar	1 (1,0)	96	0 (0,0)	104	8,03 (0,16; 406,02)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Śródmiąższowe zapalenie płuc – AESI	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	18 (18,8)	96	8 (7,7)	104	2,77 (1,14; 6,71)	0,11 (0,02; 0,20)	9 (5; 50)	TAK
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (4,2)	96	4 (3,8)	104	1,09 (0,26; 4,47)	0,003 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Biegunka – TEAE	2 (2,1)	96	2 (1,9)	104	1,09 (0,15; 7,86)	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Nieswoiste zapalenie jelit – AESI	1 (1,0)	96	1 (1,0)	104	1,08 (0,07; 17,58)	0,0008 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Biegunka – AESI	1* (1,0)	96	0 (0,0)	104	8,03 (0,16; 406,02)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Specyficzne nieswoiste zapalenie jelit – AESI**	0 (0,0)	96	1 (1,0)	104	0,15 (0,003; 7,39)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
		Ból jamy ustnej i gardła	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Niespecyficzne nieswoiste zapalenie jelit – AESI***	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Zapalna choroba jelit – TEAE szczególnego zainteresowania ^{\$\$}	1 (1,0)	96	1 (1,0)	104	1,08 (0,07; 17,58)	0,0008 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Kandydoza jamy ustnej – TEAE szczególnego zainteresowania	0 (0,0)	96	1 (1,0)	104	0,15 (0,003; 7,39)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Zdarzenia wątrobowe – AESI	1 (1,0)	96	5 (4,8)	104	0,21 (0,02; 1,82)	-0,04 (-0,08; 0,01)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Zdarzenia wątrobowe – TEAE szczególnego zainteresowania ^{\$\$\$}	3 (3,1)	96	6 (5,8)	104	0,53 (0,13; 2,17)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Ból stawów	1 (1,0)	96	0 (0,0)	104	8,03 (0,16; 406,02)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI	15 (15,6)	96	7 (6,7)	104	2,57 (1,00; 6,60)	0,09 (0,002; 0,18)	11 (5; 500)	TAK
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	10 (10,4)	96	4 (3,8)	104	2,91 (0,88; 9,60)	0,07 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	3 (3,1)	96	1 (1,0)	104	3,32 (0,34; 32,50)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
		Ból w miejscu wstrzyknięcia	1 (1,0)	96	1 (1,0)	104	1,08 (0,07; 17,58)	0,0008 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
COAST-X (Deodhar 2020)	52 tyg.	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia – TEAE szczególnego zainteresowania	18 (18,8)	96	7 (6,7)	104	3,20 (1,27; 8,04)	0,12 (0,03; 0,21)	8 (4; 33)	TAK
		Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	11 (11,5)	96	4 (3,8)	104	3,24 (0,99; 10,53)	0,08 (0,003; 0,15)	12 (6; 333)	TAK
		Reakcje w miejscu wstrzyknięcia – TEAE szczególnego zainteresowania o ciężkim stopniu nasilenia	0 (0,0)	96	0 (0,0)	104	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
COAST-X (EMA 2020)	16 tyg.	Zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej we krwi	3 (3,1)	96	0 (0,0)	104	8,20 (0,84; 79,91)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE

*jeden przypadek biegunki ostatecznie zdefiniowano jako chorobę Leśniowskiego-Crohna

**zaliczono do tego: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, nieswoiste zapalenie jelit i wrzodziejące zapalenie odbytnicy

***zaliczono do tego: zapalenie jelita grubego

^ocenione przez zewnętrzną komisję

^^obejmuje neutropenię, leukopenię i zmniejszenie liczby monocytów

^^^w neutropenii odsetki obliczono dla chorych z podaną wartością wyjściową i co najmniej jedną wartością po wizycie początkowej: PLC N=102, IKS Q4W N=96

§u wszystkich chorych zdarzenie wystąpiło już wcześniej

§§choremu z grupy kontrolnej, u którego rozpoznano zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego podano mesalazynę i steroidy, natomiast u chorego z grupy badawczej wystąpił epizod choroby Leśniowskiego-Crohna z istniejącą wcześniej biegunką, który ustąpił samoczynnie. Chorzy z obu grup zakończyli badanie i kontynuowali udział w przedłużeniu badania

§§§chorzy z co najmniej jednym TEAE związanym z wątrobą. Większość zdarzeń była spowodowana podwyższeniem transaminaz

5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS w leczeniu ŁZS

Spondyloartropatie to grupa chorób do których zalicza się m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i łuszczykowe zapalenie stawów. W chorobach tych dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach [MP 2020].

Populacja docelowa dla IKS rozpatrywana w niniejszym wniosku dotyczy chorych na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona zapisami *Programu lekowego B.82*.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mogą być włączeni chorzy z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej ale także chorzy z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS.

W postaci osiowej dominują objawy ze strony kręgosłupa, z kolei w postaci obwodowej zajęte są głównie stawy obwodowe. Jednocześnie kliniczna manifestacja objawów jednej z postaci nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów, co stanowi także zagrożenie długotrwałym uszkodzeniem pomimo braku ewidentnych objawów klinicznych. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę. Potwierdza to opinia praktyka dr n. med. Marcina Stajszczyka, kierownika Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu oraz przewodniczącego Komisji ds. Programów Lekowych i Polityki Zdrowotnej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, zapytanego czy leki z grupy inhibitorów IL-17 mogą stanowić skuteczną opcję leczenia jeśli u chorego występują tylko objawy obwodowe: „*Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. Dysponując lekami skutecznymi wobec różnych objawów SpA możemy efektywnie hamować aktywność choroby przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę*

heterogeny przebieg kliniczny SpA istotna jest znajomość wpływu leku na inne niż osiowe manifestacje choroby, takie jak zapalenie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców, łuszczycowe zmiany skórne i paznokci, zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie jelit.” [Stajszczyk 2021].

Należy także zauważyć że w *Stanowisku PTR* przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego* wskazano: „*etanercept, należący do grupy inhibitorów TNF alfa, od 1 września 2020 r. jest dostępny dla chorych z nieradiograficzną postacią spondyloartropatii we wszystkich liniach leczenia, zarówno pierwszej, jak i drugiej po nieskuteczności certolizumabu pegol refundowanego dotychczas w programie, ale tylko w przypadku chorych z postacią osiową choroby (lub osiowo-obwodową) lecz nie dla chorych z izolowaną postacią obwodową spondyloartropatii. Decyzja ministra zdrowia dot. pozycjonowania leku w programie lekowym jest zgodna z wnioskiem o objęcie refundacją, jaki podmiot odpowiedzialny złożył do oceny przez AOTMiT kilka lat temu. W tamtym czasie projekt programu lekowego obejmował wyłącznie postać osiową, co uległo zmianie w 2017 r. po uwagach ekspertów. Z medycznego punktu widzenia i zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii nie ma uzasadnienia dla takiego umiejscowienia leku w programie. Mamy nadzieję, że w przyszłości, zarówno ten lek, jak i inne, które zostaną objęte refundacją w tej populacji pacjentów będą dostępne w pełnym zakresie wskazań” [PTR 2021].*

W związku z powyższym uznano iż w ramach niniejszego wniosku dla leku Taltz® populacja docelowa powinna obejmować również chorych u których występuje postać obwodowa spondyloartropatii. W związku z tym zasadnym jest przedstawienie danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IKS w pełnym zakresie wskazań tzn. również dla postaci obwodowej spondyloartropatii.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (dla porównania bezpośredniego) dla iksekizumabu odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne, które dotyczyło jedynie spondyloartropatii osiowej. Należy jednak zauważyć, iż dane literaturowe wskazują iż do spondyloartropatii przeważnie obwodowych należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). ŁZS jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy SpA, odznaczającą się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych [Świerkot].

W 2019 roku dla iksekizumabu złożono wniosek refundacyjny we wskazaniu "*Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1,*

M07.2, M07.3)" [AOTMiT 2019]. Iksekizumab u chorych z aktywną postacią ŁZS został objęty refundacją w ramach Programu lekowego B.35 od 1 stycznia 2021 roku. Lek ten w ramach programu jest dostępny zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach terapii po nieskuteczności lub nietolerancji innych leków.

W ramach wniosku złożonego dla iksekizumabu stosowanego w leczeniu ŁZS w 2019 roku do analizy włączono m.in. 2 randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepiene badania kliniczne porównujące iksekizumab z BSC³¹ u chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (≥3 stawy obrzęknięte i ≥3 stawy bolesne) tj.:

- badanie *SPIRIT-P1* w którym przedstawiono wyniki leczenia IKS vs PLC±BSC u dorosłych chorych nieleczonych wcześniej biologicznymi LMPCh (bLMPCh) [Mease 2016];
- badanie *SPIRIT-P2* opisujące wyniki leczenia IKS vs PLC±BSC u chorych po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh (1 lub 2 inhibitory TNF) [Nash 2017].

U chorych uczestniczących we wskazanych powyżej badaniach rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych łuszczycowego zapalenia stawów (CASPAR).

W badaniu *SPIRIT-P1* uczestniczyło łącznie 417 chorych, 94% chorych stanowiły osoby rasy białej, a średnia wieku wynosiła 49,5 lat. Zapalenie palców występowało u około 38% chorych ogółem a zapalenie przyczepów ścięgniastych u 58,0%. Ogółem u około 21% odnotowano zastosowanie klasycznych LMPCh w przeszłości, a 64,0% chorych stosowało je w czasie trwania badania (54% chorych stosowało jednocześnie metotreksat (MTX) w czasie trwania badania).

W badaniu *SPIRIT-P2* uczestniczyło łącznie 363 chorych, średnia wieku chorych wynosiła ponad 51 lat, a większość stanowiły osoby rasy białej (około 92%). Obecne stosowanie klasycznych LMPCh odnotowano u około 49% chorych stosujących IKS oraz u około 44% w grupie kontrolnej. Nieodpowiednią odpowiedź na 1 lub 2 inhibitory TNF stwierdzono w grupie IKS u odpowiednio około 58% i 34% chorych, a w grupie kontrolnej u około 58% i 35% chorych,

³¹ badaniach opisywano grupę kontrolną jako placebo (PLC), 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

nietolerancję wykazano zaś u około 8% chorych w obu grupach. Wśród chorych uczestniczących w badaniu zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgniastych stwierdzono odpowiednio u około 23% i 56% chorych w grupie badanej oraz u 12% i 58% chorych w grupie kontrolnej.

W obu badaniach u chorych, u których po 16 tygodniach stwierdzono niedostateczną odpowiedź, zastosowano leczenie „ratunkowe”. W zależności od odpowiedzi na leczenie po 16 lub 24 tygodniach chorych otrzymujących adalimumab albo placebo randomizowano powtórnie w stosunku 1:1 do grupy leczonej IKS Q2W lub Q4W.

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*.

Tabela 46.
Skrócona charakterystyka badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2

Nazwa	Populacja	Interwencja	Metodyka	Okres obserwacji
SPIRIT-P1 (Mease 2016)	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; ŁZS zgodnie z kryteriami CASPAR, trwające ≥ 6 miesięcy; ≥ 3 z 68 bolesnych stawów i ≥ 3 z 66 obrzękniętych stawów; ≥ 1 erozja stawu dłoni lub stopy związana z ŁZS na obrazie rentgenowskim odczytywanym centralnie lub stężenie białka C-reaktywnego > 6 mg/l; udokumentowana łuszczyca skóry (obecnie lub w wywiadzie). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroba nowotworowa (inna niż rak skóry niebędący czerniakiem lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, leczony skutecznie i bez nawrotów w ciągu ostatnich 5 lat w wywiadzie); niedawne zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami; pozytywne wyniki testu na WZW (wirusowe zapalenie wątroby) typu B, WZW typu C lub obecność wirusa HIV (ludzki wirus niedoboru odporności); nieprawidłowe wyniki dot. czynności wątroby lub hematologiczne; uprzednie leczenie bLMPCh łuszczycy plackowatej lub ŁZS. 	<p><u>Interwencja badana:</u></p> <p>IKS 160 mg w tyg. 0, a później Q2W 80 mg co 2 tyg. lub Q4W 80 mg co 4 tyg.</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PLC; ADA (40 mg co 2 tyg.).³² <p><u>Leczenie wspomagające:</u></p> <p>Stabilne dawki klasycznych LMPCh, kortykosteroidy doustne, opiaty, NLPZ, inhibitory cyklooksygenazy-2</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IKS Q4W: N=107 IKS Q2W: N=103 PLC: N=106 ADA: N=101 	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo i adalimumabem (ADA)³³, III fazy</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i> dla porównań IKS vs PLC ($p < 0,05$)</p> <p>Sponsor: Eli Lilly</p> <p>Ocena jakości wg kryteriów <i>Cochrane Handbook</i>:</p> <p>Niskie ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem i z raportowaniem oraz niskie ryzyko dla błędów innego rodzaju.</p>	<p>24 tyg. – faza podwójnie zaślepienia</p>

³² ADA stanowił aktywną referencję dla porównania z PLC, badanie nie było zaprojektowane na porównanie IKS z ADA

³³ ADA stanowił aktywną referencję dla porównania z PLC, badanie nie było zaprojektowane na porównanie IKS z ADA

<p><i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; ŁZS wg kryteriów CASPAR, trwające ≥ 6 miesięcy; ≥ 3 z 68 bolesnych stawów i ≥ 3 z 66 obrzękniętych stawów; nieskuteczne leczenie 1 lub 2 inhibitorami TNF lub brak tolerancji inhibitorów TNF; wcześniejsze leczenie co najmniej 1 klasycznym LMPCh (metotreksatem, sulfasalazyną, leflunomidem lub hydroksychlorochiną); aktywne zmiany o charakterze łuszczycy plackowatej lub łuszczycy plackowata w wywiadzie; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroba nowotworowa (inna niż rak skóry niebędący czerniakiem, leczony skutecznie i z ograniczonymi nawrotami w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania w wywiadzie); obecne, przewlekłe lub nawracające zakażenia w wywiadzie; obecne wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna. 	<p><u>Interwencja badana:</u> IKS 160 mg w tyg. 0, a później Q2W 80 mg co 2 tyg. lub Q4W 80 mg co 4 tyg.</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PLC <p><u>Leczenie wspomagające:</u> klasyczne LMPCh, miejscowe łagodne kortykosteroidy, doustne kortykosteroidy, opiaty, NLPZ, inhibitory cyklooksygenazy-2</p> <p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IKS Q4W: N=118 IKS Q2W: N=122 PLC: N=123 	<p>Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, III fazy</p> <p>Hipoteza: <i>superiority</i> dla porównań IKS vs PLC ($p < 0,05$); Sponsor: Eli Lilly</p> <p>Ocena jakości wg kryteriów <i>Cochrane Handbook</i>: Niskie ryzyko błędu wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych, z wykluczeniem i z raportowaniem oraz niskie ryzyko dla błędów innego rodzaju.</p>	<p>24 tyg. – faza podwójnie zaślepiena</p>
---	---	--	---	--

Źródło: opracowanie własne

W rozdziałach poniżej, w celach poglądowych przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych z badań *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*. Uwzględniono jedynie dane dla IKS stosowanego w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie³⁴ oraz dane dla grupy kontrolnej stosującej PLC.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje dla głównych punktów końcowych z badań *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*.

Tabela 47.
Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniach *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian
ACR ³⁵	Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>SPIRIT-P1</i> i <i>SPIRIT-P2</i> : ACR20 po 24 tyg. ACR20 – zmniejszenie o $\geq 20\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów: OB, ogólnej aktywności choroby ocenianej przez chorego i przez lekarza, natężenia bólu, sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza HAQ. ACR50 – zmniejszenie o $\geq 50\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 wskazanych powyżej parametrów. ACR70 – zmniejszenie o $\geq 70\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 wskazanych powyżej parametrów.	Im większa częstość występowania odpowiedzi ACR, tym skuteczniejsze leczenie.
BSA ³⁶	Wskaźnik który określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczykowe. Ocena w zakresie od 0 do 100.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby
DAS ³⁷ 28-CRP	Wskaźnik oceniający aktywność choroby. Remisja ŁZS: DAS 28 <2,6.	Im wyższy wynik, tym mniejsza skuteczność leczenia
HAQ-DI ³⁸	Wskaźnik, w ramach którego chorzy określają stopień trudności w wykonywaniu następujących czynności: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, sięganie, chwytanie, codzienne czynności. Każda odpowiedź jest punktowana w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza, że czynności mogą być wykonywane bez żadnych trudności, a 3 oznacza niemożność wykonania danej czynności.	Im wyższy wynik, tym mniejsza skuteczność leczenia
LDI-B ³⁹	LDI-B oceniano u chorych z zapaleniem palców w chwili rozpoczęcia badania. Zapalenie palca oznacza co najmniej 10% wzrost obwodu palca (A) w stosunku przeciwległego (B), mierzy się stosunek (A/B) obwodu dotkniętego palca do obwodu palca na przeciwnej dłoni lub stopie. Jeśli uważa się, że chodzi o te same	Im wyższy wynik, tym mniejsza skuteczność leczenia

³⁴ Zgodnie z treścią *ChPL Taltz*® w ŁZS zalecana dawka IKS to 160 mg podana we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0., a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie

³⁵ wskaźnik Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego

³⁶ powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe

³⁷ wskaźnik oceny aktywności choroby

³⁸ kwestionariusz służący do oceny upośledzenia stanu zdrowia

³⁹ wskaźnik do oszacowania rozmiaru i tkliwości zapalenia palców

	palce na każdej dłoni lub stopie, do porównania stosuje się tabelę wartości normatywnych. Obliczony współczynnik (A/B) jest następnie odejmowany od 1, mnożony przez 100, a następnie mnożony przez punktację czułości (C) wynoszącą 0 (brak bolesności) lub 1 (bolesność). Wyniki każdego palca są następnie dodawane w celu uzyskania całkowitego wyniku LDI-B.	
LEI ⁴⁰	LEI oceniano u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w chwili rozpoczęcia badania. W ramach LEI ocenia się zapalenie przyczepów ścięgniętych w 6 miejscach (lewy i prawy boczny nadkłykieć, lewy i prawy kłykieć przyśrodkowy kości udowej oraz lewy i prawy przyczep ścięgna Achillesa). Każde miejsce ocenia się w zakresie od 0 (brak) do 1 (obecne). Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 6.	Im wyższy wynik, tym mniejsza skuteczność leczenia
MDA ⁴¹	Spełnienie 5 z 7 kryteriów: liczba bolesnych stawów $\leq 1/68$, liczba obrzękniętych stawów $\leq 1/66$, PASI (wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy) ≤ 1 lub BSA ≤ 3 , zapalenie przyczepów ścięgniętych ≤ 1 , PGA aktywności choroby (VAS 1–100) ≤ 20 , PGA bólu (VAS 1–100) ≤ 15 , HAQ $\leq 0,5$.	Im większa częstość występowania MDA, tym skuteczniejsze leczenie
mTSS ⁴²	Miara strukturalnej progresji choroby na podstawie radiograficznej oceny nadżerek kostnych i zwężenia szpar stawowych dłoni i stóp.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby
NAPSI ⁴³	U chorych z łuszczycą paznokci na początku badania oceniano zmodyfikowaną wersję NAPSI. W ramach oceny paznokcie jest podzielony na ćwiartki. Każdy paznokieć otrzymuje punktację za łuszczycę łożyska paznokcia (od 0 do 4) i łuszczycę macierzy paznokcia (od 0 do 4) w zależności od obecności (1) lub braku (0) jakiegokolwiek cechy łuszczycy paznokci w każdym kwadrancie. Punktacja NAPSI dla paznokcia to suma wyników w łożysku paznokcia i macierzy paznokcia z każdego kwadrantu (więc maksymalnie 8). Suma wszystkich paznokci jest sumą punktów NAPSI (skala 0-80).	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby
NRS	Numeryczna skala do oceny świądu oraz zmęczenia która obejmuje punktację z zakresu od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak świądu/zmęczenia, natomiast 10 – najgorszy wyobraźalny świąd/największe wyobraźalne zmęczenie.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby
PASI ⁴⁴	Określa rozległość i nasilenie zmian skórnych. Ocenie w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) podlega rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski. Ocenia się także od 0 (<10%) do 6 (90–100%) zajęta powierzchnię w czterech miejscach - głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne.. PASI 75/90/100 – odsetek chorych, u których osiągnięto 75/90/100% poprawę w stosunku do wyjściowego wyniku w skali PASI.	Im większa częstość występowania odpowiedzi PASI, tym skuteczniejsze leczenie
SF-36	Kwestionariusz składający się z 36 pytań w 11 kategoriach z ośmiu aspektów jakości życia. Ocena w zakresie 0-100 punktów. W ramach oceny komponentu fizycznego można uzyskać 103 punkty, w ramach oceny komponentu psychicznego można uzyskać 68 punktów.	Im wyższy wynik, tym skuteczniejsze leczenie

⁴⁰ wskaźnik do oszacowania zapalenia przyczepów ścięgniętych

⁴¹ najmniejsza aktywność choroby

⁴² zmodyfikowana całkowita skala Sharp

⁴³ wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci

⁴⁴ wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy

sPGA	Ocenę prowadzono u chorych z łuszczycą plackowatą. Ogólne zmiany zostały podzielone na kategorie według opisu stwardnienia, rumienia i łuszczenia. Do analizy odpowiedzi chorego ocenia się w danym punkcie czasowym na 6-punktowej skali, w której 0 = brak, 1 = minimalne, 2 = łagodne, 3 = umiarkowane; 4 = ciężkie, 5 = bardzo ciężkie zmiany.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby
VAS	Wizualna skala analogowa, na której chory ocenia aktywność swojej choroby lub swój ogólny stan zdrowia w wartościach od 0 do 100 mm (0 – brak bólu, 100 – ból trudny do zniesienia).	Im wyższy wynik, tym mniejsza skuteczność leczenia
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania	Cytopenia, zmiany w testach czynności wątroby / zwiększenie aktywności enzymów, zakażenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwość, zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe, nowotwory, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis</i> / śródmiąższową chorobę płuc, depresja i choroba Leśniowskiego-Crohna / wrzodziejące zapalenie jelita grubego.	

Źródło: opracowanie własne

5.1.1. Ocena skuteczności

W badaniach *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2* wykazano istotny korzystny wpływ IKS na poprawę objawów i oznak ŁZS w tym częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70. Wykazano także, że IKS wpływa korzystnie na poprawę sprawności fizycznej raportowanej przez chorych na podstawie wyniku HAQ-DI i zapobiega procesowi destrukcji kości. W badaniach *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2* u chorych leczonych IKS stwierdzono poprawę jakości życia zależną od stanu zdrowia na podstawie sumarycznego wyniku uzyskanego w skali SF-36 PCS.

Należy zauważyć, iż w badaniu *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2* u chorych z HAQ-DI $\geq 0,35$ w chwili rozpoczęcia badania po 24 tygodniach leczenia minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku wystąpiła u odpowiednio 49% i 43% chorych w grupie IKS oraz jedynie u około 26% i około 17% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami w przypadku obu badań była statystycznie istotna. Niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Co ważne, w badaniu *SPIRIT-P1* u chorych z zapaleniem palców w chwili rozpoczęcia badania i stosujących IKS po 24 tygodniach leczenia całkowite ustąpienie objawów zapalenia palców wystąpiło aż u około 80% chorych stosujących IKS w porównaniu do jedynie 25% chorych w grupie kontrolnej. Zbliżone wyniki wykazano w badaniu *SPIRIT-P1*.

Podobnie objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w badaniu *SPIRIT-P1* ustąpiły całkowicie po 24 tygodniach leczenia u około 43% chorych w grupie badanej i jedynie u 19% chorych w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W badaniu *SPIRIT-P1* odnotowano również zahamowanie procesu postępowania uszkodzeń struktury stawów wyrażonego jako zmiana wyniku oceny całkowitej w zmodyfikowanej skali Sharpa (mTSS) oraz jej składowych po 24 tygodniach leczenia w porównaniu ze stanem początkowym.

W badaniach *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2* wykazano istotnie statystycznie większą zmianę wyniku HAQ-DI, SF-36 (PCS i MCS), wskaźnika DAS28-CRP czy wskaźnika NAPSI w grupie stosującej IKS niż w grupie kontrolnej.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

5.1.1.1. Zmienne dychotomiczne

Tabela 48.

Porównawcza ocena skuteczności IKS vs PLC na podstawie wyników badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 – zmienne dichotomiczne

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS [§]
				n (%)	N	n (%)	N				
ACR											
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)	24 tyg.	ACR20	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	62 (57,9)	107	32 (30,2)	106	3,19 (1,81; 5,61)	0,28 (0,15; 0,41)	4 (3; 7)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	65 (53,3)	122	23 (19,5)	118	4,71 (2,64; 8,39)	0,34 (0,22; 0,45)	3 (3; 5)	TAK p<0,0001
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		ACR50	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	43 (40,2)	107	16 (15,1)	106	3,78 (1,96; 7,29)	0,25 (0,14; 0,37)	4 (3; 8)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	43 (35,2)	122	6 (5,1)	118	10,16 (4,13; 25,03)	0,30 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)	TAK p<0,0001
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		ACR70	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	25 (23,4)	107	6 (5,7)	106	5,08 (1,99; 12,98)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	27 (22,1)	122	0 (0,0)	118	9,09 (4,09; 20,22)	0,22 (0,15; 0,30)	5 (4; 7)	TAK p<0,0001
HAQ-DI[^]											
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)	24 tyg.	HAQ-DI MCID	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	49 (49,0)	100	24 (26,1)	92	2,72 (1,48; 5,00)	0,23 (0,10; 0,36)	5 (3; 10)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	45 (43,3)	104	18 (16,8)	107	3,77 (1,99; 7,14)	0,26 (0,15; 0,38)	4 (3; 7)	TAK p<0,0001
LDI-B											
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016) ^^	24 tyg.	LDI-B (0) [#]	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	31 (79,5)	39	7 (25,0)	28	11,63 (3,66; 36,93)	0,54 (0,34; 0,75)	2 (2; 3)	TAK p≤0,001

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS [§]
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	21 (75,0)	28	3 (21,4)	14	11,00 (2,37; 51,14)	0,54 (0,27; 0,80)	2 (2; 4)	TAK p=0,002
LEI											
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016) ^^	24 tyg.	LEI (0) ^{##}	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	29 (42,6)	68	11 (19,3)	57	3,11 (1,38; 7,02)	0,23 (0,08; 0,39)	NNT=5 (3; 13)	TAK p≤0,01
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	24 (35,3)	68	15 (21,7)	69	1,96 (0,92; 4,19)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE p=0,08
PASI*											
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)	24 tyg.	PASI75	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	52 (71,2)	73	7 (10,4)	67	21,22 (8,35; 53,93)	0,61 (0,48; 0,73)	NNT=2 (2; 3)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	38 (55,9)	68	10 (14,9)	67	7,22 (3,16; 16,48)	0,41 (0,26; 0,56)	NNT=3 (2; 4)	TAK p<0,0001
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		PASI90	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	41 (56,2)	73	4 (6,0)	67	20,18 (6,64; 61,31)	0,50 (0,37; 0,63)	NNT=2 (2; 3)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	30 (44,1)	68	8 (11,9)	67	5,82 (2,41; 14,04)	0,32 (0,18; 0,46)	NNT=4 (3; 6)	TAK p<0,0001
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		PASI100	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	31 (42,5)	73	2 (3,0)	67	23,99 (5,45; 105,55)	0,39 (0,27; 0,52)	NNT=3 (2; 4)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	24 (35,3)	68	3 (4,5)	67	11,64 (3,30; 41,03)	0,31 (0,18; 0,43)	NNT=4 (3; 6)	TAK p=0,0001
MDA											

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS [§]
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SPiRiT-P2 (Nash 2017)</i>	24 tyg.	MDA	Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	34 (27,9)	122	4 (3,4)	118	11,01 (3,77; 32,19)	0,24 (0,16; 0,33)	NNT=5 (4; 7)	TAK p<0,0001
sPGA											
<i>SPiRiT-P1 (Mease 2016)</i>	24 tyg.	sPGA (0,1) ^{###}	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	34 (65,4)	52	7 (17,1)	41	9,17 (3,40; 24,79)	0,48 (0,31; 0,66)	NNT=3 (2; 4)	TAK p≤0,001
<i>SPiRiT-P1 (Mease 2016)</i>	24 tyg.	sPGA (0) ^{###}	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	20 (38,5)	52	1 (2,4)	41	25,00 (3,18; 196,44)	0,36 (0,22; 0,50)	NNT=3 (2; 5)	TAK p≤0,01
<i>SPiRiT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	22 (36,7)	60	1 (1,8)	55	31,26 (4,04; 242,01)	0,35 (0,22; 0,48)	NNT=3 (3; 5)	TAK p<0,0001
NAPSI											
<i>SPiRiT-P1 (Mease 2016)</i>	24 tyg.	NAPSI (0) ^{**}	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	18 (25,7)	70	14 (18,9)	74	1,48 (0,67; 3,27)	0,07 (-0,07; 0,20)	n/d	NIE
<i>SPiRiT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	18 (20,2)	89	5 (6,8)	73	3,45 (1,21; 9,81)	0,13 (0,03; 0,24)	NNT=8 (5; 34)	TAK p=0,02
mTSS											
<i>SPiRiT-P1 (Mease 2016)</i>	24 tyg.	Zmiana mTSS ≤0	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	89 (83,2)	107	76 (71,7)	106	1,95 (1,01; 3,78)	0,11 (0,004; 0,23)	NNT=10 (5; 250)	TAK
		Zmiana mTSS ≤0,5		95 (88,8)	107	82 (77,4)	106	2,32 (1,09; 4,92)	0,11 (0,01; 0,21)	NNT=10 (5; 100)	TAK p<0,05
		Zmiana mTSS ≤0,95		101 (94,4)	107	89 (84,0)	106	3,22 (1,21; 8,51)	0,10 (0,02; 0,19)	NNT=10 (6; 50)	TAK p≤0,025

*wśród chorych ze zmianami zajmującymi ≥3% pola powierzchni ciała

**dane przedstawione dla chorych z łuszczyką paznokci (według oceny badacza) w chwili rozpoczęcia badania

^dane przedstawione dla chorych z początkowym wynikiem HAQ-DI ≥0,35. MCID dla HAQ-DI oznacza poprawę o ≥0,35 względem wartości początkowych

^analiza *post-hoc*

#dane raportowane dla chorych z zapaleniem palców (według oceny badacza) w chwili rozpoczęcia badania i wynikiem LDI-B >0 w chwili rozpoczęcia badania

##dane raportowane dla chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (według oceny badacza) w chwili rozpoczęcia badania i wynikiem LEI >0 w chwili rozpoczęcia badania

###dane przedstawione dla chorych z sPGA ≥ 3 w chwili rozpoczęcia badania

§wartości p podane przez autorów publikacji

5.1.1.2. Zmienne ciągle

Tabela 49.

Porównawcza ocena skuteczności IKS vs PLC na podstawie wyników badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 – zmienne ciągle

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI) [§]	IS [¶]
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana względem wartości początkowych									
SPIRIT-P1 (Mease 2016)	24 tyg.	HAQ-DI	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	-0,44 (0,05)	107	-0,18 (0,05)	106	-0,26 (b/d)	TAK p≤0,001
SPIRIT-P2 (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	-0,60 (0,1)	122	-0,20 (0,1)	118	-0,40 (b/d)	TAK p<0,0001
SPIRIT-P1 (Mease 2016)		SF-36 PCS	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	7,50 (0,9)	107	2,90 (1,0)	106	4,60 (b/d)	TAK p≤0,001
SPIRIT-P2 (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	8,90 (1,3)	122	3,30 (1,4)	118	5,60 (b/d)	TAK p<0,0001
SPIRIT-P2 (Nash 2017)		SF-36 MCS	Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	3,6 (1,2)	122	0,9 (1,3)	118	2,7 (b/d)	TAK p=0,02
SPIRIT-P1 (Mease 2016)		DAS28-CRP	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	-1,96 (0,12)	107	-0,84 (0,13)	106	-1,12 (b/d)	TAK p≤0,001
SPIRIT-P2 (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	-2,10 (0,2)	122	-0,80 (0,2)	118	-1,30 (b/d)	TAK p<0,0001
SPIRIT-P1 (Mease 2016) ^{^^}		LDI-B [#]	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	-75,4 (8,1)	39	-33,7 (9,7)	28	-41,7 (b/d)	TAK p≤0,001

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		MD (95% CI)*	IS**
				LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	-34,7 (6,7)	28	-36,2 (8,4)	14	1,5 (b/d)	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)**		LEI	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	-1,3 (0,21)	70	-0,8 (0,26)	57	-0,5 (b/d)	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)##			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	-1,1 (0,3)	68	-1,0 (0,4)	69	-0,1 (b/d)	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		BSA [%]***	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	-12,0 (1,3)	100	-2,7 (1,4)	102	-9,3 (b/d)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		NAPSI*	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	-14,0 (1,5)	70	-2,4 (1,7)	74	-11,6 (b/d)	TAK p≤0,001
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	-10,5 (2,1)	89	1,0 (2,4)	73	-11,5 (b/d)	TAK p<0,0001
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		mTSS^	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	0,17 (0,08)	107	0,49 (0,09)	106	-0,32 (b/d)	TAK p≤0,01
		TJC (liczba bolesnych stawów)		-11,9 (1,1)		-4,7 (1,1)		-7,2 (b/d)	TAK p≤0,001
		SJC (liczba obrzękniętych stawów)		-7,0 (0,6)		-3,5 (0,6)		-3,5 (b/d)	TAK p≤0,001
		Ból w skali VAS		-29,6 (2,5)		-14,0 (2,7)		-15,6 (b/d)	TAK p≤0,001
		PatGA VAS (ocena wg chorego)		-33,8 (2,5)		-14,8 (2,7)		-19,0 (b/d)	TAK p≤0,001
		PGA VAS (ocena wg lekarza)		-38,5 (2,1)		-24,2 (2,1)		-14,3 (b/d)	TAK p≤0,001
		hs-CRP (mg/l)		-8,8 (1,3)		-3,9 (1,4)		-4,9 (b/d)	TAK p≤0,01

¥na podstawie obliczeń własnych

¥¥określono na podstawie danych przedstawionych przez autorów publikacji

*dane przedstawione dla chorych z łuszczycą paznokci (według oceny badacza) w chwili rozpoczęcia badania

**dane przedstawione dla chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (według oceny badacza) w chwili rozpoczęcia badania

***dane przedstawione dla chorych z łuszczycą (według oceny badacza) w chwili rozpoczęcia badania

^wyższy wynik mTSS oznacza większe uszkodzenie stawów. Średnia zmiana względem wartości początkowych w 24 tyg. była oceniona przy poziomie istotności statystycznej $p < 0,025$ w testowaniu hierarchicznym (inne punkty oceniono dla $p < 0,05$)

^^analiza *post-hoc*

#dane raportowane dla chorych z zapaleniem palców (według oceny badacza) w chwili rozpoczęcia badania i wynikiem LDI-B > 0 w chwili rozpoczęcia badania

##dane raportowane dla chorych z wynikiem LEI > 0 w chwili rozpoczęcia badania

5.1.2. Ocena bezpieczeństwa

W badaniach *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i ciężkich zakażeń.

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem w badaniu *SPIRIT-P1* odnotowano u większego odsetka chorych w grupie IKS niż w grupie kontrolnej. Większość odnotowanych zdarzeń miała jednak nasilenie łagodne lub umiarkowane. W badaniu *SPIRIT-P2* częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem była zbliżona w obu grupach. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia w obu badaniach występowały ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej.

W zakresie najczęstszych zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia istotne statystycznie różnice między grupami (na niekorzyść grupy stosującej IKS) odnotowano w przypadku reakcji w miejscu wkłucia (badanie *SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*), rumienia w miejscu wkłucia (badanie *SPIRIT-P1*), bólu jamy ustnej i gardła (badanie *SPIRIT-P2*). Artropatia łuszcycowa w badaniu *SPIRIT-P2* występowała znamienne statystycznie rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania które odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie badanej niż kontrolnej obejmowały reakcje w miejscu wkłucia (oba badania), reakcje alergiczne/ nadwrażliwość (badanie *SPIRIT-P2*). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania znamienych statystycznie różnic nie wykazano m.in. dla zakażeń ogółem, zaburzeń wątrobowych, depresji, zdarzeń mózgowo-sercowo-naczyniowych, nowotworów złośliwych.

W tabeli poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 50.

Porównawcza ocena bezpieczeństwa IKS vs PLC na podstawie wyników badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>	24 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	6 (5,6)	107	2 (1,9)	106	3,09 (0,61; 15,67)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	3 (2,5)	122	4 (3,4)	118	0,72 (0,16; 3,28)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Ciężkie zakażenia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	1 (0,9)	107	0 (0,0)	106	7,32 (0,15; 368,94)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	0 (0,0)	122	0 (0,0)	118	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane											
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>	24 tyg.	Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	71 (66,4)	107	50 (47,2)	106	2,21 (1,27; 3,84)	0,19 (0,06; 0,32)	NNH=5 (3; 16)	TAK
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	83 (68,0)	122	76 (64,4)	118	1,18 (0,69; 2,01)	0,04 (-0,08; 0,16)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia o łagodnym stopniu nasilenia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	43 (40,2)	107	27 (25,5)	106	1,97 (1,10; 3,52)	0,15 (0,02; 0,27)	NNH=6 (3; 50)	TAK
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	48 (39,3)	122	32 (27,1)	118	1,74 (1,01; 3,01)	0,12 (0,004; 0,24)	NNH=8 (4; 250)	TAK
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	24 (22,4)	107	21 (19,8)	106	1,17 (0,61; 2,26)	0,03 (-0,08; 0,14)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>		trwania leczenia o umiarkowanym stopniu nasilenia	Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	31 (25,4)	122	42 (35,6)	118	0,62 (0,35; 1,07)	-0,10 (-0,22; 0,01)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia o ciężkim stopniu nasilenia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	4 (3,7)	107	2 (1,9)	106	2,02 (0,36; 11,27)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	4 (3,3)	122	2 (1,7)	118	1,97 (0,35; 10,94)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	2 (1,9)	107	2 (1,9)	106	0,99 (0,14; 7,16)	-0,0002 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	5 (4,1)	122	6 (5,1)	118	0,80 (0,24; 2,69)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE
Najczęstsze zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia*											
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>	24 tyg.	Reakcje w miejscu wkłucia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	13 (12,1)	107	0 (0,0)	106	8,25 (2,69; 25,27)	0,12 (0,06; 0,19)	NNH=8 (5; 16)	TAK
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	8 (6,6)	122	1 (0,8)	118	8,21 (1,01; 66,70)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Rumień w miejscu wkłucia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	7 (6,5)	107	0 (0,0)	106	7,76 (1,73; 34,87)	0,07 (0,02; 0,12)	NNH=14 (8; 50)	TAK
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	2 (1,6)	122	0 (0,0)	118	7,21 (0,45; 115,99)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Zapalenie nosogardzieli	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	7 (6,5)	107	5 (4,7)	106	1,41 (0,43; 4,60)	0,02 (-0,04; 0,08)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	8 (6,6)	122	4 (3,4)	118	2,00 (0,59; 6,83)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Ból głowy	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	4 (3,7)	107	1 (0,9)	106	4,08 (0,45; 37,10)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	5 (4,1)	122	3 (2,5)	118	1,64 (0,38; 7,01)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	5 (4,7)	107	7 (6,6)	106	0,69 (0,21; 2,26)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	11 (9,0)	122	9 (7,6)	118	1,20 (0,48; 3,01)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Wzrost ALAT	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	3 (2,8)	107	0 (0,0)	106	7,46 (0,77; 72,50)	0,03 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Biegunka	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	2 (1,9)	107	3 (2,8)	106	0,65 (0,11; 3,99)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	5 (4,1)	122	3 (2,5)	118	1,64 (0,38; 7,01)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Skurcz mięśni	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	3 (2,8)	107	1 (0,9)	106	3,03 (0,31; 29,59)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Zapalenie oskrzeli	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	3 (2,8)	107	3 (2,8)	106	0,99 (0,20; 5,02)	-0,0003 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	1 (0,8)	122	4 (3,4)	118	0,24 (0,03; 2,14)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Wzrost AspAT	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	2 (1,9)	107	0 (0,0)	106	7,39 (0,46; 118,92)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Nudności	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	0 (0,0)	107	2 (1,9)	106	0,13 (0,01; 2,14)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Artropatia tłuszczycowa	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	3 (2,8)	107	1 (0,9)	106	3,03 (0,31; 29,59)	0,02 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE	
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	2 (1,6)	122	8 (6,8)	118	0,23 (0,05; 1,10)	-0,05 (-0,10; -0,0008)	NNT=50 (10; 1250)	TAK	
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Ból pleców	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	2 (1,9)	107	0 (0,0)	106	7,39 (0,46; 118,92)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE	
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	5 (4,1)	122	2 (1,7)	118	2,48 (0,47; 13,03)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE	
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)		Zapalenie zatok	Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	7 (5,7)	122	2 (1,7)	118	3,53 (0,72; 17,36)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE	
		Zakażenie dróg moczowych		6 (4,9)		3 (2,5)		1,98 (0,48; 8,12)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE	
		Kaszel		4 (3,3)		3 (2,5)		1,30 (0,28; 5,93)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE	
		Ból jamy ustnej i gardła		7 (5,7)		0 (0,0)		7,52 (1,68; 33,74)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK	
		Nadciśnienie		2 (1,6)		3 (2,5)		0,64 (0,10; 3,89)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE	
		Nadwrażliwość w miejscu wkłucia		1 (0,8)		0 (0,0)		7,15 (0,14; 360,57)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE	
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania												
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016) [^]		24 tyg.	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania ogółem	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	52 (48,6)	107	36 (34,0)	106	1,84 (1,06; 3,19)	0,15 (0,02; 0,28)	NNH=6 (3; 50)	TAK
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)	Zakażenia ogółem		Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	30 (28,0)	107	27 (25,5)	106	1,14 (0,62; 2,09)	0,03 (-0,09; 0,14)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017) ^{^^}			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	47 (38,5)	122	35 (29,7)	118	1,49 (0,87; 2,54)	0,09 (-0,03; 0,21)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Zakażenie <i>Candida</i>	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	1 (0,9)	107	0 (0,0)	106	7,32 (0,15; 368,94)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017) ^{^^}			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	2 (1,6)	122	0 (0,0)	118	7,21 (0,45; 115,99)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Aktywna lub reaktywowana gruźlica	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	0 (0,0)	107	0 (0,0)	106	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017) ^{^^}			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	0 (0,0)	122	0 (0,0)	118	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Reakcje w miejscu wkłucia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	26 (24,3)	107	5 (4,7)	106	6,48 (2,38; 17,64)	0,20 (0,11; 0,29)	NNH=5 (3; 9)	TAK
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	14 (11,5)	122	5 (4,2)	118	2,93 (1,02; 8,41)	0,07 (0,01; 0,14)	NNH=14 (7; 100)	TAK
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Zaburzenia wątrobowe	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	5 (4,7)	107	7 (6,6)	106	0,69 (0,21; 2,26)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	2 (1,6)	122	2 (1,7)	118	0,97 (0,13; 6,98)	-0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Reakcje alergiczne/nadwrażliwość	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	2 (1,9)	107	3 (2,8)	106	0,65 (0,11; 3,99)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2</i> (Nash 2017)			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	8 (6,6)	122	1 (0,8)	118	8,21 (1,01; 66,70)	0,06 (0,01; 0,10)	NNH=16 (10; 100)	TAK
<i>SPIRIT-P1</i> (Mease 2016)		Cytopenia ogółem	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	1 (0,9)	107	6 (5,7)	106	0,16 (0,02; 1,33)	-0,05 (-0,09; 0,0004)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Populacja	IKS Q4W±BSC		PLC±BSC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Neutropenia	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	0 (0,0)	107	0 (0,0)	106	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Depresja	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	2 (1,9)	107	0 (0,0)	106	7,39 (0,46; 118,92)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	2 (1,6)	122	3 (2,5)	118	0,64 (0,10; 3,89)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Zdarzenia mózgowo-sercowo-naczyniowe	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	0 (0,0)	107	0 (0,0)	106	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	0 (0,0)	122	2 (1,7)	118	0,13 (0,01; 2,09)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2016)</i>		Nowotwór złośliwy	Chorzy nieleczeni uprzednio bLMPCh	0 (0,0)	107	1 (0,9)	106	0,13 (0,003; 6,76)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>			Chorzy po uprzednim niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh	2 (1,6)	122	0 (0,0)	118	7,21 (0,45; 115,99)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

*zdarzenia niepożądane raportowane zgodnie z MedDRA; przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 2,0\%$ chorych w gr. IKS

^zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania które nie były raportowane w żadnej z grup obejmowały zapalenie płuc wywołane przez grzyba *Pneumocystis*, chorobę Leśniowskiego-Crohna / wrzodziejące zapalenie jelita grubego i śródmiąższową chorobę płuc

^^zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania które nie były raportowane w żadnej z grup obejmowały: cytopenię, śródmiąższową chorobę płuc, chorobę Leśniowskiego-Crohna / wrzodziejące zapalenie jelita grubego

5.1.3. Badanie IV fazy

Według informacji przedstawionych w *ChPL Taltz®* skuteczność i bezpieczeństwo IKS u chorych na ŁZS oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu *SPIRIT-H2H* prowadzonym metodą otwartej próby w grupach równoległych. Ocenę przeprowadzono w porównaniu z ADA. W badaniu wzięło udział 566 chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy nie stosowali wcześniej bLMPCh.

W badaniu wykazano:

- przewagę IKS wobec ADA pod względem osiągnięcia głównego celu badania tj. jednoczesne uzyskanie odpowiedzi ACR 50 i PASI 100 po 24 tygodniach (IKS 36,0% vs. ADA 27,9%; $p=0,036$);
- równoważność IKS wobec ADA pod względem osiągnięcia odpowiedzi ACR 50 (populacja ITT: IKS 50,5% vs. ADA 46,6%; różnica 3,9% vs. ADA; CI 95% [-4,3%; 12,1%]);
- przewagę pod względem uzyskania odpowiedzi PASI 100 po 24 tygodniach (60,1% dla IKS vs. 46,6% dla ADA, $p=0,001$);
- odpowiedź na leczenie była spójna w przypadku stosowania IKS w monoterapii i w skojarzeniu z metotreksatem, co ma szczególne znaczenie w przypadku nietolerancji MTX przez chorego [ChPL Taltz®].

5.1.4. Wnioski

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że stosowanie IKS jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących aktywności ŁZS w porównaniu z BSC. Wykazano skuteczność iksekizumabu w leczeniu zapalenia przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*) w populacji pacjentów z ŁZS. Profil bezpieczeństwa IKS w leczeniu ŁZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w innych wskazaniach.

Iksekizumab u chorych z aktywną postacią ŁZS został objęty refundacją w leczeniu ŁZS w ramach *Programu lekowego B.35* od 1 stycznia 2021 roku. Zgodnie z danymi literaturowymi ŁZS jest jednym z typów spondyloartropatii obwodowych. Na zasadność ekstrapolacji danych wskazują także eksperci kliniczni [Stajszczyk 2021]. Tym samym zasadne jest uznanie dowodów naukowych dostępnych dla iksekizumabu za komplementarne względem siebie i zapewniające holistyczny obraz działania leku w spondyloartropatiach.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje uznano iż w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia dla objęcia leku Taltz® we wnioskowanym wskazaniu zasadnym jest objęcie finansowaniem IKS także w postaci obwodowej spondyloartropatii. Należy szczególnie podkreślić iż jest to zgodne z aktualnym ze stanowiskiem ekspertów klinicznych [*Stanowisko PTR*] nowe leki w leczeniu spondyloartropatii powinny być dostępne w pełnym zakresie wskazań (tzn. w spondyloartropatii osiowej i obwodowej).

6. 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® 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 dodatku wykazano znamienne klinicznie wpływy IKS w leczeniu chorych z nr-axSpA [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® jest pozytywny w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź na terapię konwencjonalną i w leczeniu dorosłych chorych z aktywną nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia na które wskazują podwyższone

stężenie CRP as i/lub wynik badania MRI, wykazujących niedostateczną odpowiedź na NLPZ [EMA 2020].

6.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *PRAC*⁴⁵ 2017;
- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz*[®];
- *FDA 2020*;
- dane z bazy ADRReports;
- dane z bazy WHO UMC.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa przedstawiono szczegółowo w poniższych rozdziałach.

6.1.1. 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.

⁴⁵ 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®*.

6.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

6.1.2.1. 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® 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® 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®, jeśli chory nie odpowiada na standardowe leczenie lub jeśli zakażenie przybiera ciężką postać. Nie należy wznowiać leczenia lekiem Taltz®, dopóki zakażenie nie ustąpi.

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

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”.

6.1.2.2. 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 51.

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Taltz®

6.1.2.3. 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 łuszczyicy plackowatej, poza częstotścią występowania działań niepożądanych takich, jak grypa i zapalenie spojówek, częstych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Laboratoryjna ocena neutropenii i małopłytkowości

W badaniach dotyczących łuszczyicy plackowatej u 9% chorych przyjmujących lek Taltz® wystąpiła neutropenia. W większości przypadków liczba granulocytów obojętnochłonnych we krwi wynosiła ≥ 1000 komórek/mm³. 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/mm³. 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/mm³ do $\geq 75\,000$ płytek krwi/mm³. 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 łuszczyicy plackowatej.

Immunogenność

U około 9-17% dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą leczonych produktem Taltz® w zalecanych dawkach doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwlękowych, 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. Jednak 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 przeciwlękowych, 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 przeciwlękowych, 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 przeciwlękowych, 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 przeciwlękowych, przy czym u wszystkich miano przeciwciał było niskie; u żadnego chorego nie stwierdzono przeciwciał neutralizujących i nie obserwowano oczywistego związku między obecnością przeciwciał przeciwlękowych a stężeniem leku, skutecznością, czy też bezpieczeństwem leczenia.

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

6.1.3. 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 przeciwlkowe, 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.

6.1.4. 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 52.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
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.

6.1.5. 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 53.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
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
Badania diagnostyczne	760
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1992
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.

7. Ograniczenia

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

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy, w których przedstawiono by bezpośrednio porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS względem wskazanych aktywnych komparatorów. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki randomizowanego badania *COAST-X* w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS±BSC względem PLC±BSC⁴⁶ przedstawiono także dodatkowo w ramach analizy;

- przedmiotem niniejszej analizy jest także populacja chorych po niepowodzeniu inhibitorów TNF-alfa objętych obecnie refundacją w programie B.82 lub z ich nietolerancją oraz chorzy z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa – ci pacjenci nie mają obecnie innej alternatywny leczenia biologicznego o mechanizmie działania odmiennym niż inhibitory TNF-alfa. W związku z powyższym komparatorem dla IKS w tej populacji jest BSC rozumiane jako zastosowanie klasycznych LMPCh, NLPZ czy kortykosteroidów. W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono opublikowanych badań dla IKS w populacji chorych stosujących uprzednio leki biologiczne. Niemniej w związku z istniejącą niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w tej populacji pacjentów wynikającą z braku innych opcji terapeutycznych dostępnych w programie lekowym i wspomnianym faktem, że wówczas komparatorem jest BSC, zdecydowano o wykorzystaniu w analizie wyników badania *COAST-X*, w którym przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IKS vs BSC. Dane te należy rozpatrywać z ostrożnością, gdyż populacja uczestnicząca w badaniu nie stosowała uprzednio terapii biologicznych. Niemniej dane z badania *COAST-X* stanowią najlepsze dostępne źródło danych dla porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa IKS vs BSC i mimo wskazanego ograniczenia odnoszenie ich do populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych oraz chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa wydaje się uzasadnione. Co więcej dane z badań klinicznych dla IKS w innych zarejestrowanych wskazaniach tj. w leczeniu ZZSK (badania *COAST-V* i *COAST-W*) lub łuszczycowego zapalenia stawów (*SPIRIT-P1*, *SPIRIT-P2*)⁴⁷ jednoznacznie wskazują że skuteczność terapii IKS wykazana w przypadku chorych niestosujących

⁴⁶ 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

⁴⁷ Omówiono szczegółowo w rozdziale 7

uprzednio terapii biologicznej jest utrzymana także u chorych leczonych uprzednio terapią biologiczną. W związku z tym, pomimo braku opublikowanych danych dotyczących skuteczności terapii IKS w leczeniu nr-axSpA u chorych stosujących uprzednio terapię biologiczną brak jest podstaw do stwierdzenia że lek nie będzie skuteczny także u chorych stosujących uprzednio leki biologiczne;

- wniosek refundacyjny dla IKS dotyczy pełnego zakresu wskazań wymienionych w *Programie lekowym B.82*, a więc także i chorych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej. Jest to zgodne ze *Stanowiskiem PTR* w którym „*wyrażano nadzieję, że w przyszłości nowe leki w Programie lekowym B.82 będą dostępne w pełnym zakresie wskazań*”. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono dla wnioskowanej interwencji opublikowanych badań klinicznych dotyczących populacji chorych ze spondyloartropatią obwodową. Należy jednak zauważyć iż dane literaturowe wskazują iż do spondyloartropatii przeważnie obwodowych należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów. W postaci osiowej dominują objawy ze strony kręgosłupa, z kolei w postaci obwodowej zajęte są głównie stawy obwodowe. Jednocześnie kliniczna manifestacja objawów jednej z postaci nie wyklucza bezobjawowego zapalenia pozostałych stawów, co stanowi także zagrożenie długotrwałym uszkodzeniem pomimo braku ewidentnych objawów klinicznych. Z tego powodu wyniki badań przeprowadzonych w podtypach spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę. Potwierdza to opinia praktyka dr n. med. Marcina Stajszczyka, kierownika Oddziału Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności w Ustroniu oraz przewodniczącego Komisji ds. Programów Lekowych i Polityki Zdrowotnej Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, zapytanego czy leki z grupy inhibitorów IL-17 mogą stanowić skuteczną opcję leczenia jeśli u chorego występują tylko objawy obwodowe: „*Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest bardzo często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców. Dysponując lekami skutecznymi wobec różnych objawów SpA możemy efektywnie hamować aktywność choroby przyczyniając się jednocześnie do poprawy jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę heterogenny przebieg kliniczny SpA istotna jest znajomość wpływu leku na inne niż osiowe manifestacje choroby, takie jak zapalenie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, zapalenie palców,*

łuszczycowe zmiany skórne i paznokci, zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie jelit.” [Stajszczyk 2021]. Iksekizumab u chorych z aktywną postacią ŁZS został objęty refundacją w ramach Programu lekowego B.35 od 1 stycznia 2021 roku.

Lek ten w ramach programu jest dostępny zarówno w pierwszej, jak i kolejnych liniach terapii po nieskuteczności lub nietolerancji innych leków. W ramach wniosku złożonego dla iksekizumabu stosowanego w leczeniu ŁZS w 2019 roku do analizy włączono m.in. 2 randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione badania kliniczne porównujące iksekizumab z BSC⁴⁸ u chorych z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (*SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*). W raporcie w celach poglądowych przedstawiono wyniki dla głównych punktów końcowych z badań *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2*. W badaniach *SPIRIT-P1* i *SPIRIT-P2* wykazano istotny korzystny wpływ IKS na poprawę objawów i oznak ŁZS w tym częstość występowania odpowiedzi ACR, poprawę sprawności fizycznej raportowanej przez chorych na podstawie wyniku HAQ-DI i poprawę jakości życia zależną od stanu zdrowia na podstawie sumarycznego wyniku uzyskanego w skali SF-36 PCS;

- w badaniu *COAST-X* 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. Należy jednak zauważyć iż spośród 96 chorych z grupy IKS Q4W dawkę początkową wynoszącą 160 mg otrzymało 49 (51,0%) chorych;
- w badaniu *COAST-X* uwzględniono wyniki także dla 52 tygodni obserwacji. Należy jednak pamiętać iż jedynie 34 (32,4%) z 105 chorych w grupie PLC i 52 (54,2%) chorych z grupy IKS Q4W, ukończyło 52.-tygodniowy okres obserwacji stosując pierwotnie przydzielone leczenie. Pozostali chorzy między 16. a 24. tygodniem badania zmienili terapię na IKS Q2W. To sprawia że liczba chorych w grupach którzy kontynuowali leczenie dla okresu od 16 tyg. jest mniejsza niż liczba chorych w pierwszej fazie badania, co może wpływać na wiarygodność analizy istotności statystycznej dla różnic między grupami. Co więcej kryteria zmiany terapii nie zostały wcześniej ustalone i decyzja zależała od badacza;

⁴⁸ badaniach opisywano grupę kontrolną jako placebo (PLC), 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

- populacja chorych uczestnicząca w badaniu *COAST-X* jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do *Programu lekowego B.82*. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie wszystkim kryteriom włączenia do *Programu lekowego* dlatego włączono badanie dla populacji szerszej. Należy jednak zauważyć iż w badaniu *COAST-X* uczestniczyli chorzy dorośli z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI (wg kryteriów ASAS/OMERACT) i co najmniej 1 cechą spondyloartropatii LUB z pozytywnym wynikiem HLA-B27 i co najmniej 2 dodatkowymi cechami SpA, zgodnie z kryteriami ASAS; z bólem pleców ≥ 3 mies. występujący < 45 r.ż. w wywiadzie, z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych definiowaną jako wskaźnik BASDAI ≥ 4 i całkowity ból pleców ≥ 4 w skali NRS w badaniu przesiewowym i w chwili kwalifikacji do badania i z niewystarczającą odpowiedzią według badacza na ≥ 2 NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tyg. LUB nietolerancją NLPZ w wywiadzie;
- część wyników z badania *COAST-X* nie została opublikowana w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono 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 badania *COAST-X* a danymi przedstawionymi np. w dokumencie *EMA 2020*. Przyczyna rozbieżności jest nieznaną;

- na istotność zmiany wyniku oceny zmęczenia na podstawie NRS i brak istotności dla kwestionariusza BASDAI w badaniu COAST-X mogły wpłynąć różne okresy odpowiedzi w ocenie zmęczenia na podstawie skali NRS i kwestionariusza BASDAI.

[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.1. Porównanie IKS względem PLC±BSC

Ocenę przedstawiono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-X. W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *Deodhar 2020* i dokumencie *EMA 2020*. Przedstawiono także dodatkowe dane dotyczące punktów końcowych raportowanych przez chorych z badania COAST-X z publikacji *Deodhar 2020a* oraz dane dotyczące stanu zdrowia i funkcjonowania przedstawione w publikacji *Walsh 2020*.

Ocena skuteczności

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu COAST-X stanowił odsetek chorych uzyskujących **odpowieź ASAS40**. W populacji ogółem odnotowano wyższy wskaźnik odpowiedzi ASAS40 w grupie IKS w porównaniu z PLC w obu rozpatrywanych okresach obserwacji – 16 i 52 tygodnie (odpowiednio u 35% i 30% chorych w grupie badanej i u 19% i 13% chorych w grupie PLC). Różnica między grupami w obu przypadkach była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji. Dawka początkowa (80 mg lub 160 mg w tygodniu 0.) nie wpłynęła znacząco na odpowiedź w 16. i 52. tyg. badania. Podobne wyniki uzyskano w populacji zgodnej z protokołem leczenia. **Odpowiedź ASAS20** była częstsza o około 15 punktów

procentowych w grupie IKS niż w grupie PLC. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W badaniu odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść grupy badanej, w odniesieniu do średniej zmiany względem wartości początkowych oceny ASAS według chorego, bólu kręgosłupa, wyniku **ASDAS**, wyniku **BASDAI**, wyniku **BASFI**, wyniku w kwestionariuszu **SF-36 PCS** i wyniku **SPARCC MRI** dla stawów biodrowo-krzyżowych. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano natomiast w przypadku zmiany wyniku **BASMI** i zmiany stężenia **hs-CRP**.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych osiągających **niską aktywność choroby ASDAS** (ASDAS <2,1). Dla obu okresów obserwacji odpowiedź była znacząco wyższa w grupie IKS niż PLC. Zarówno po 16 jak i po 52 tygodniach obserwacji różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej IKS, a niskie wartości parametru NNT wskazują na dużą siłę badanej interwencji.

Odpowiedź w skali **BASDAI** w 16. tygodniu obserwacji uzyskało około 31% chorych z grupy IKS i jedynie 14,3% z grupy PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wynosząca 6 wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Ocena bezpieczeństwa

W czasie całego badania (do 52 tyg. obserwacji) nie odnotowano żadnego **zgonu** w obu analizowanych grupach. W czasie 16 tygodni obserwacji odnotowano tylko 1 (1,0%) przypadek **ciężkiego zdarzenia niepożądanego** – w grupie kontrolnej. Do 52. tygodnia zaobserwowano ogółem 3 chorych z ciężkim zdarzeniem niepożądanym: 2 (2,1%) w grupie IKS oraz 1 (1,0%) w grupie PLC. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

W czasie 16 tygodni ogółem **TEAE** zaobserwowano u 54,2% chorych w grupie IKS oraz u 50,0% chorych w grupie PLC, natomiast w 52. tygodniu odpowiednio u 65,6% chorych oraz 57,7%. Wśród tych TEAE w 16. tygodniu tylko u 4 (3,8%) chorych w grupie PLC wystąpiły zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia (w grupie badanej brak takich zdarzeń), a w 52 tyg. zaobserwowano TEAE o ciężkim stopniu nasilenia u 1 (1,0%) chorego w grupie IKS i 4 (3,8%) chorych w PLC. Istotną statystycznie różnicę między grupami (na niekorzyść grupy badanej) odnotowano w odniesieniu do częstości występowania TEAE o umiarkowanym stopniu nasilenia które odnotowano u 11,5% chorych w grupie kontrolnej i 22,9% w grupie badanej.

W 16. tyg. najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia – AESI (27,1% w IKS i 22,1% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI (15,6% w IKS i 6,7% w PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (13,5% w IKS i 6,7% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia (10,4% w IKS i 3,8% w PLC), nadciśnienie (4,2% w IKS i 2,9% w PLC) oraz ból głowy (4,2% w IKS i 1,9% w PLC). Dla większości zdarzeń niepożądanych w 16 tyg. obserwacji nie było różnic istotnych statystycznie. Wyjątek stanowiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI, gdzie różnica była istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej.

W 52 tyg. najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenie TEAE szczególnego zainteresowania (39,6% w IKS i 28,8% w PLC), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (18,8% w IKS i 7,7% w PLC), reakcja w miejscu wstrzyknięcia TEAE szczególnego zainteresowania (18,8% w IKS i 6,7% w PLC), neutropenia 1. stopnia (11,5% w IKS i 7,8% w PLC) oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia (11,5% w IKS i 3,8% w PLC). Większość różnic pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Wyjątek stanowiły: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, reakcja w miejscu wstrzyknięcia – TEAE szczególnego zainteresowania oraz reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Wszystkie różnice były na niekorzyść grupy badanej.

8.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa IKS w leczeniu ŁZS

W ramach niniejszego wniosku dla leku Taltz® populacja docelowa obejmuje również chorych u których występuje postać obwodowa spondyloartropatii. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego (dla porównania bezpośredniego) dla iksekizumabu odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne które dotyczyło jedynie spondyloartropatii osiowej. Należy jednak zauważyć iż dane literaturowe wskazują iż do spondyloartropatii przeważnie obwodowych należy m.in. łuszczycowe zapalenie stawów. ŁZS jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy SpA, odznaczającą się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniowych.

Iksekizumab u chorych z aktywną postacią ŁZS został objęty refundacją w leczeniu ŁZS w ramach *Programu lekowego B.35* od 1 stycznia 2021 roku. Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że stosowanie IKS jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących aktywności ŁZS w porównaniu z BSC. Profil bezpieczeństwa IKS w leczeniu ŁZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w innych wskazaniach.

8.3. 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).

8.4. Ocena stosunku korzyści do zagrożeń

Jak wskazano w dokumencie *EMA 2020*, wykazano znamienne klinicznie wpływy IKS w leczeniu chorych z nr-axSpA [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® jest pozytywny w leczeniu dorosłych chorych z aktywną nr-axSpA z obiektywnymi objawami zapalenia na które wskazują podwyższone stężenie CRP as i/lub wynik badania MRI, wykazujących niedostateczną odpowiedź na NLPZ.

8.5. Wnioski



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane przedstawione na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania COAST-X wskazują na skuteczność terapii IKS w odniesieniu do zmniejszenia aktywności choroby i bólu kręgosłupa, poprawy funkcjonowania, zmniejszenia sztywności stawów i zmęczenia, obniżenia stanu zapalnego i poprawy ruchomość kręgosłupa.

Przedstawione w raporcie dane wskazują także że stosowanie IKS w porównaniu z BSC jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących aktywności w należącym do spondyloartropatii obwodowym łuszczykowym zapaleniu stawów.

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.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż **zasadnym jest stosowanie leku Taltz® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną metodę leczenia spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.**

9. Dyskusja

Osiowa spondyloartropatia jest przewlekłą chorobą zapalną, która dotyczy głównie szkieletu osiowego (stawy krzyżowo-biodrowe i kręgosłup). W ramach axSpA wyróżnia się m.in. spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych. Typowe objawy axSpA, 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. Wielu chorych zgłasza, że wykonywanie prostych czynności, takich jak zajmowanie się rodziną lub spędzanie czasu z przyjaciółmi, udział w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie samochodu, praca i rodzicielstwo jest trudne lub niemożliwe [CADTH 2020].

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. Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby tj. MTX czy sulfasalazyna nie są skuteczne w przypadku postaci osiowej. Leczenie biologicznymi LMPCh jest zalecane u chorych z aktywną chorobą pomimo leczenia konwencjonalnego. 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.

Jak podkreślono w rekomendacji CADTH chorzy na axSpA 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* również podkreślono 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 ograniczanie pośrednich kosztów choroby [PTR 2021].

Przedmiotem niniejszej analizy jest iksekizumab. Jest to przeciwciało monoklonalne należące do podklasy 4 immunoglobuliny G, które z wysokim powinowactwem i swoistością wiąże się z interleukiną 17A. Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa 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. Iksekizumab moduluje odpowiedź biologiczną indukowaną lub regulowaną przez IL-17A. Wykazano, że lek Taltz® zmniejsza stężenie białka C-reaktywnego, czyli markera odczynu zapalnego [ChPL Taltz®].

W wyniku przeszukiwania głównych medycznych baz danych odnaleziono dla wnioskowanej interwencji 1 wysokiej jakości, duże, randomizowane, podwójnie zaślepienie międzynarodowe badanie kliniczne III fazy (COAST-X).


Zgodnie z kryteriami włączenia do wnioskowanego *Programu lekowego B.82* w przypadku postaci osiowej do programu włączani są chorzy z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz z aktywną⁴⁹ i ciężką postacią choroby która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce [Obwieszczenie MZ].














Do badania COAST-X włączano chorych dorosłych z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z niewystarczającą odpowiedzią według badacza na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancją NLPZ w wywiadzie. W badaniu COAST-X uczestniczyli chorzy w większości rasy białej i poniżej 50 r.ż. Średni czas trwania objawów choroby wynosił około 10-11 lat. Aktywność

⁴⁹ Aktywną postać choroby stwierdza się gdy:

- 1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm

choroby w chwili rozpoczęcia badań była wysoka lub bardzo wysoka na co wskazuje początkowy wynik BASDAI (średni wynik około 7 w badaniu COAST-X) i ASDAS (średni wynik około 4 w badaniu COAST-X). Dane demograficzne były zbliżone w porównywanych grupach z wyjątkiem wyniku dla stawów krzyżowo-biodrowych w MRI wg SPARCC, który był niższy w grupie IKS Q4W niż w grupie kontrolnej. Należy zauważyć iż do badania COAST-X włączono chorych z wielu regionów świata. Liczebność grup w badaniu była znaczna, dzięki czemu badanie dostarcza wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa IKS w leczeniu nr-axSpA.

Porównawczą ocenę IKS stosowanego w dawce 80 mg co 4 tygodnie wykonano w badaniu COAST-X względem grupy PLC⁵⁰. W wyniku I etapu przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych w których porównywano by skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem komparatorów, zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. 

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych badanie COAST-X dla analizowanej

⁵⁰ 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

interwencji jest poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną z randomizacją (podtyp IIA). Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. W przypadku badań dla komparatorów, wszystkie sklasyfikowano jako podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad we wszystkich przypadkach na 4-5 punktów. Wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, w związku z czym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest stosunkowo wysoka. Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako niska, ponieważ w raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z badania eksperymentalnego. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją opublikowane odpowiednie badania obserwacyjne.

Należy zauważyć, iż punkty końcowe analizowane w ramach niniejszej analizy są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych leczenia axSpA i w dokumencie wydanym przez EMA. 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. Wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [EMA 2017, CADTH 2020]. Analizowane punkty odpowiadają także kryteriom odpowiedzi na leczenie w *Programie lekowym* (w analizie oceniono m.in. zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$).

W ramach odpowiedzi ASAS ocenie podlegają 4 domeny oparte na wynikach raportowanych przez chorych tj. ogólna ocena według chorego, ból kręgosłupa, funkcjonowanie (według wskaźnika BASFI) i stan zapalny (sztywność). W przypadku chorych z rozpatrywanej populacji ważne jest także określenie wpływu terapii na zmęczenie chorego czy możliwość snu w nocy.

Chorzy axSpA wykazują różnorodne cechy kliniczne, w tym zapalny ból pleców, ograniczoną sprawność fizyczną i aktywność (stanie, chodzenie, sięganie itp.), 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 axSpA.

W badaniu *COAST-X* 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 z czynną osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych. 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. Należy zauważyć iż u chorych stosujących IKS istotną klinicznie poprawę odnotowano w odniesieniu do zmiany aktywności choroby wg wyniku w skali ASDS i w skali BASDAI, poprawy funkcjonowania chorych (tj. wyniku w skali BASFI), redukcji stanu zapalnego stawów krzyżowo-biodrowych (wynik SPARCC MRI) oraz poprawy jakości życia chorych na podstawie wyniku SF-36 PCS i EQ-5D-5L.

Analiza odpowiedzi ASAS40 w odniesieniu do wyników MRI i CRP uzyskanych podczas badania przesiewowego pokazały, że w każdym przypadku (MRI+/CRP-, MRI-/CRP+, MRI+/CRP+) odpowiedź w grupie IKS była częstsza niż w grupie PLC. Oznacza to, że IKS jest skuteczny niezależnie od początkowego nasilenia stanu zapalnego określanego na podstawie stężenia białka C-reaktywnego lub wyniku rezonansu magnetycznego.

Chociaż w badaniu *COAST-X* zmiany stężeń CRP między badanymi grupami nie różniły się istotnie w 16. lub 52. tygodniu obserwacji, zaobserwowano istotny wpływ leczenia na stan zapalny, oceniany za pomocą badania MRI stawów krzyżowo-biodrowych, zarówno w tygodniu 16., jak i 52.

Ograniczeniem badania *COAST-X* jest jednak brak określonych, predefiniowanych kryteriów leczenia ratunkowego, które kierowałyby zmianami w badanym leczeniu. Znaczny odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ASAS40 lub mieli niską aktywność choroby ASDAS, przeszli z zaślepionego leczenia IKS do leczenia otwartego, a zatem uznano ich za nieodpowiadających na leczenie. Mogło to wpłynąć na wielkość efektu leczenia, chociaż dawało to chorym ze wszystkich grup terapeutycznych możliwość zmiany leczenia, a

konserwatywna metoda imputacji braku odpowiedzi na leczenie zapewniała solidne i wiarygodne wyniki.

Wpływ IKS na jakość życia chorych oceniano we włączonym badaniu 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. W badaniu COAST-Xu chorych w chwili rozpoczęcia badania występowało upośledzenie funkcjonowania i stanu zdrowia, zwłaszcza w zakresie domen fizycznych SF-36 w porównaniu do norm populacyjnych dostosowanych względem wieku i płci. W badaniu odnotowano istotną poprawę wyniku PCS w SF-36 dla IKS w porównaniu do PLC dla większości ocenianych punktów czasowych. PCS służy do oceny stanu zdrowia fizycznego (funkcjonowanie fizyczne, witalność, ból). MCS służy do oceny jakości życia chorych w aspekcie mentalnym (zdrowie psychiczne, funkcjonowanie emocjonalne). W badaniu wykazano większą poprawę wyniku MCS dla IKS niż PLC. Co ważne istotna poprawa wyniku PCS (czyli poprawa domeny zdrowia fizycznego) wystąpiła w badaniu szybko, już po 4 tygodniach. Poprawa wyniku ASAS HI wymagała dłuższego czasu trwania leczenia, ale jak wskazują autorzy badania może to być związane z faktem iż w ramach oceny ASAS-HI uwzględnia się aspekty emocjonalne i finansowy wpływ choroby które wymagają dłuższego czasu by odnotować zmianę. Dla wyniku ASAS-HI wykazano dla obu rozpatrywanych okresów obserwacji większą zmianę w grupie badanej niż kontrolnej (w obu przypadkach różnice między grupami nie były jednak znamienne statystycznie) [Walsh 2020].

Wyniki dotyczące oceny bezpieczeństwa IKS wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16 tygodni nie wystąpiły u żadnego chorego stosującego IKS, podobnie jak zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia. Oceniano w badaniu także zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania tj. reakcje w miejscu iniekcji, manifestacje pozastawowe np. IBD, zapalenie błony naczyniowej oka i łuszczycę. Zdarzenia te odnotowano głównie u zbliżonego odsetka chorych w grupie badanej i kontrolnej. Wyjątek stanowiła reakcja w miejscu wstrzyknięcia – AESI, gdzie różnica była istotna statystycznie na niekorzyść grupy badanej. Zakażenia w większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. W badaniach nie wykazano przypadków samobójstwa lub zdarzeń niepożądanych związanych z samobójstwem u chorych stosujących IKS. Nie odnotowano też przypadków zgonu lub nowotworów złośliwych. Należy także podkreślić iż zgodnie z treścią *ChPL Taltz®* nasilenie działań niepożądanych (m.in. odczynów w miejscu wstrzyknięcia i zakażeń) było u chorych stosujących IKS głównie łagodne lub umiarkowane.

Chociaż wyniki dla IKS są ograniczone gdyż pochodzą tylko z 1 badania klinicznego to informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa dla IKS mogą być ekstrapolowane z innych zatwierdzonych wskazań dla IKS np. z ŁZS.

W raporcie przedstawiono również dane dotyczące wyników leczenia IKS do 52. tygodnia obserwacji. 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.

W toku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno opracowanie wtórne, które włączono do analizy (*Benucci 2020*). Jak wskazano w przeglądzie dane z badania *COAST-X* wskazują na skuteczność IKS u chorych z nr-axSpA m.in. w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi ASAS40, ASAS20 czy odpowiedzi BASDAI50. 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 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.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono korzystny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Taltz® w rozpatrywanej populacji docelowej. W dokumencie *EMA 2020* wskazano, że zidentyfikowane zagrożenia związane ze stosowaniem leku Taltz® obejmują ciężkie zakażenia, nieswoiste zapalenie jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego), poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe, nowotwory złośliwe i długoterminowe bezpieczeństwo (np. zdarzenia o niskiej częstości występowania i / lub długim opóźnieniu). Należy zauważyć iż producent leku zamieścił szczegółowe informacje w ChPL, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zdarzeń.

W celu zapewnienia bezpieczeństwa i skutecznego stosowania leku Taltz® w ChPL zawarto zalecenia i środki ostrożności kierowane zarówno do personelu medycznego jak i chorych (zalecono m.in. monitorowanie chorych pod kątem rozwoju zakażeń i reakcji nadwrażliwości). Co ważne dane na temat stosowania leku Taltz® są stale monitorowane. Zgłaszane zdarzenia niepożądane związane z lekiem Taltz® są starannie oceniane i podejmowane są czynności konieczne do zapewnienia bezpieczeństwa chorych [ChPL Taltz®]. Co więcej, lek Taltz® ma

być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego co oznacza systematyczne monitorowanie leczenia.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii IKS u chorych na nr-axSpA. 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.

W rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do skutecznych opcji terapeutycznych. W przedstawionym w APD *Stanowisku PTR* podkreślono iż 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. Obecnie chorzy na SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK ramach *Programu lekowego B.82.* mają dostęp jedynie do 2 leków, przy czym należy zauważyć iż certolizumab pegol i etanercept należą do leków o tym samym mechanizmie działania. W związku z tym obecnie zarówno chorzy wykazujący nieskuteczność obu dostępnych w programie inhibitorów TNF jak i chorzy z przeciwwskazaniami do terapii z zastosowaniem inhibitorów TNF wykazują wysoce niezaspokojoną potrzebę medyczną gdyż nie mają oni dostępu do innej, skutecznej terapii w ramach Programu lekowego.

Produkt leczniczy Taltz® może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych. Iksekizumab wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej.

10. Załączniki

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

Tabela 54

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, 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 czasu 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.

Data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2021 r.

10.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 55.

Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie bezpośrednie

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 prospectives 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 trial 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.

10.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 56.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	ixekizumab	61
	Taltz	40
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Taltz OR ixekizumab	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Taltz OR ixekizumab	2
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	ixekizumab	49
	Taltz	50
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Taltz OR ixekizumab) AND ("Axial Spondyloarthritis")	5
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Taltz OR ixekizumab) AND ("Axial Spondyloarthritis")	4
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Iksekizumab	0
	Taltz	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 11.03.2021 r.

10.4. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Tabela 57.
Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
Benucci 2020	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). Wyniki wskazują na skuteczność IKS u chorych z nr-axSpA 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 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.

10.5. Ocena jakości przeglądu systematycznego (AMSTAR 2)

Tabela 58.
Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		<i>Benucci 2020</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	n/d
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)	n/d
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja
		<i>Benucci 2020</i>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	Częściowo TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono 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

10.6. Charakterystyka badań włączonych do analizy

10.6.1. COAST-X

COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020)
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III⁵¹ (zgodnie z kryteriami włączenia do analizy w raporcie uwzględniono jedynie wyniki dla grupy stosującej IKS co 4 tygodnie i grupy PLC±BSC).</p> <p>Opis metody randomizacji: Chorzy zostali przydzieleni do grup na podstawie losowej sekwencji wygenerowanej komputerowo za pomocą systemu IWRS, ze stratyfikacją według kraju oraz statusu MRI i CRP w momencie badania przesiewowego (CRP+ i MRI+, MRI+ i CRP-, MRI- i CRP+). Chorzy zostali przydzieleni do grup w stosunku 1:1:1;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: Chorzy, badacze oraz cały zaangażowany personel medyczny byli zaślepieni w czasie fazy podwójnie zaślepieniej. W celu utrzymania zaślepienia badania chorzy otrzymali 2 iniekcje w tygodniu 0. i jedną iniekcję co 2 tygodnie przez cały okres badania. Iksekizumab oraz pasujące do niego placebo były identyczne. W przypadku chorych, którzy przeszli na otwarte leczenie iksekizumabem Q2W, personel medyczny, chorzy oraz zespół badawczy pozostawali zamaskowani do początkowej randomizacji;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, łącznie utracono 38 (12,5%) z 303 zrandomizowanych chorych w całym badaniu: 16 (15,2%) chorych w grupie placebo, 7 (7,3%) w grupie Q4W, 15 (14,7%) w grupie Q2W.</p> <p>W okresie do 16. tygodnia utracono 8 (7,6%) z 105 chorych w grupie placebo (6 (5,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 2 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych), 1 (1,0%) z 96 chorych z powodu wycofania zgody w grupie Q4W oraz 4 (3,9%) z 102 chorych w grupie Q2W (1 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,0%) z powodu utraty obserwacji i 2 (2,0%) z powodu wycofania zgody).</p> <p>W okresie obserwacji 16.-52. tygodnia w grupie placebo utracono 8 (8,2%) z 97 chorych, w tym 7 (11,3%) z 62 chorych z otwartej próby (3 (3,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,1%) z powodu braku skuteczności oraz 3 (3,1%) z powodu wycofania zgody), w grupie Q4W utracono 6 (6,3%) z 95 chorych, w tym 3 (7,5%) z 40 chorych z otwartej próby (1 (1,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,1%) z powodu braku skuteczności, 2 (2,1%) z powodu wycofania zgody oraz 1 (1,1%) z innego powodu) oraz w grupie Q2W utracono 11 (11,2%) z 98 chorych, w tym 7 (16,7%) z 42 chorych z otwartej próby (1 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (4,1%) z powodu braku skuteczności, 5 (5,1%) z powodu wycofania zgody przez chorego oraz 1 (1,0%) z powodu decyzji lekarza.</p> <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT): tak, wszyscy chorzy zrandomizowani do badania. Dodatkowo wykonano analizę ASAS40 w populacji zgodnej z protokołem, która została zdefiniowana jako wszyscy chorzy, którzy przestrzegali protokołu i nie mieli istotnych odchyień od niego;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Eli Lilly and Company;</p> <p>Liczba ośrodków: 107 ośrodków w 15 krajach w Europie, Azji, Ameryce Północnej, Ameryce Południowej;</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie;</p> <p>Analiza statystyczna: podstawowa metoda analizy stosowana w badaniu w celu oceny MRI SPARCC to ANCOVA z analizą obserwowanych przypadków. ANCOVA obejmowała leczenie, region geograficzny, status MRI i CRP podczas badania przesiewowego oraz wyjściowy wynik MRI. Metodą analizy większości wyników ciągłych był MMRM, czyli model mieszany dla powtarzanych pomiarów. Poziom istotności przyjęty w badaniu wynosił 0,05. W publikacji <i>Deodhar 2020a</i> wskazano, że analizę statystyczną wykonano dla danych dla populacji ITT z fazy podwójnie zaślepieniej przed zmianą terapii na IKS Q2W lub TNF. U chorych stosujących IKS Q2W po zmianie terapii w ramach fazy otwartej, uwzględniono jedynie dane do czasu zmiany terapii.</p>

⁵¹ Chorzy uczestniczący w badaniu mieli możliwość uczestnictwa w badaniu fazy przedłużonej (COAST-Y), w ramach którego kontynuowano stosowanie IKS przez kolejne 2 lata

COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020)

Podejście do testowania hipotezy: superiority

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ≥ 18 r.ż.;
- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI (wg kryteriów ASAS/OMERACT) i co najmniej 1 cecha spondyloartropatii (SpA) LUB są pozytywny wynik HLA-B27 i co najmniej 2 dodatkowe cechy SpA, zgodnie z kryteriami ASAS;
- ból pleców ≥ 3 mies. występujący < 45 r.ż. w wywiadzie;
- aktywna spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych definiowana jako wskaźnik BASDAI ≥ 4 i całkowity ból pleców ≥ 4 w skali NRS w badaniu przesiewowym i w chwili kwalifikacji do badania;
- obiektywne objawy zapalenia na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w MRI (zdefiniowane zgodnie z ASAS/OMERACT) i/lub obecność podwyższonego CRP ($> 5,00$ mg/l);
- niewystarczająca odpowiedź według badacza na ≥ 2 NLPZ w zakresie dawek terapeutycznych przez łączny okres co najmniej 4 tyg. LUB nietolerancja NLPZ w wywiadzie;
- terapia spondyloartropatii osiowej przynajmniej 12 tygodni przed badaniem przesiewowym w wywiadzie. Wcześniejsza terapia może obejmować fizjoterapię i leczenie NLPZ.
- stosowanie skutecznej antykoncepcji.

Kryteria wykluczenia:

- spełnienie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzonych radiologicznie w oparciu o odczyt centralny: ≥ 2 stopnia obustronnie lub 3-4. stopień jednostronnie;
- ogólnoustrojowe choroby zapalne, które mogą zakłócać oceny korzyści z leczenia iksekizumabem lub inne przewlekłe stany zapalne w wywiadzie. Uwaga, chorzy z łuszczycą, którzy nie wymagają leczenia ogólnoustrojowego tj. leki doustne lub terapie biologiczne, mogą być włączeni do badania;
- aktywna choroba Leśniowskiego-Crohna lub aktywne wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Uwaga, chorzy mogą być włączeni jeśli w wywiadzie mieli zapalną chorobę jelit, w tym chorobę Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego, ale nie mieli zaostrzenia przez ≥ 6 mies. przez rozpoczęciem leczenia, a jeśli są w trakcie leczenia to choroba musi być stabilna przez ≥ 6 mies. przed wizytą początkową;
- potwierdzone aktywne zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka w ciągu ostatnich 42 dni przed początkową randomizacją. Uwaga, chorzy mogą być poddani ponownej kontroli raz ≥ 4 tygodni po ustąpieniu ostrych objawów;
- choroba limfoproliferacyjna obecnie lub w wywiadzie lub objawy przedmiotowe lub podmiotowe w ciągu 5 lat przed początkową randomizacją lub czynna lub w wywiadzie złośliwa choroba nowotworowa w ciągu 5 lat przed randomizacją;
- jedna z chorób w wywiadzie: przeciążenie płynami, zawał mięśnia sercowego, niestabilizowana niewydolność serca lub udowodniona nowa choroba niedokrwienna serca lub inna poważna choroba serca w ciągu 12 tygodni przed randomizacją;
- obecność znaczących niekontrolowanych zdarzeń mózgowo-naczyniowych (np. niestabilna dławica piersiowa, niestabilne niedociśnienie tętnicze, umiarkowana do ciężkiej niewydolność serca wg klasyfikacji 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 chorób układu oddechowego, wątroby, nerek, przewodu pokarmowego, układu hormonalnego lub hematologicznego podczas badania przesiewowego, które w opinii badacza stanowią niedopuszczalne ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub zakłócania interpretacji danych;
- obecność jakichkolwiek zaburzeń neurologicznych lub neuropsychiatrycznych podczas badań przesiewowych, które w opinii badacza stanowią ryzyko dla chorego w przypadku udziału w badaniu lub ingerują w interpretację danych;
- obecność znaczącego niekontrolowanego zaburzenia neuropsychiatrycznego: próba samobójcza w przeciągu 30 dni od wizyty przesiewowej i dowolny okres między wizytą przesiewową a wizytą randomizacyjną lub uzyskanie wyniku 3/12 (myślenie o śmierci lub samobójstwie) w skali Szybkiego Wykazu Objawów Depresji – raport własny podczas badania przesiewowego lub początkowej randomizacji lub chorzy klinicznie oceniani przez badacza jako zagrożeni samobójstwem;
- Chorzy:

COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020)

- którzy w ciągu 12 tygodni przed randomizacją mieli poważną infekcję (np. zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej) LUB byli hospitalizowani z powodu infekcji LUB otrzymywali dożylnie antybiotyki z powodu infekcji,
- u których ciągu ostatnich 24 tygodni przed randomizacją wystąpiła poważna infekcja kości lub stawów,
- którzy w wywiadzie mieli: zakażenie sztucznego stawu, infekcje która występuje ze zwiększoną częstością u osób z obniżoną odpornością;
- niedobór odporności lub obniżona odporność w takim stopniu, że udział w badaniu stanowiłby dla chorego niedopuszczalne ryzyko;
- Półpasiec obecnie lub w wywiadzie lub inne klinicznie widoczne zakażenie wirusem ospy wietrznej-półpaśca w ciągu 12 tygodni od randomizacji;
- jakkolwiek aktywna lub świeża infekcja w ciągu 4 tygodni od randomizacji, która w opinii badacza udział w badaniu stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla chorego. Uwaga, chorzy mogą zostać poddani raz ponownej kontroli ≥ 4 tygodni po ustąpieniu objawów;
- alergia lub nadwrażliwość na jakąkolwiek terapię biologiczną, która stanowiłaby niedopuszczalne ryzyko dla chorego;
- leczenie chirurgiczne stawu, które ma być ocenione w ciągu 8 tygodni przed randomizacją lub będzie wymagane leczenie chirurgiczne stawu, które będzie ocenione w pierwszych 16 tygodniach badania;
- jakikolwiek poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 8 tygodni przed randomizacją lub będzie wymagana duża operacja w trakcie badania, która w opinii badacza i po konsultacjach ze sponsorem lub osobą przez niego wyznaczoną uznają, że udział w badaniu stanowiłby niedopuszczalne ryzyko dla chorego;
- stosowanie NLPZ lub innych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2) i nie stosowanie stałej dawki przez 2 tygodnie przed randomizacją;
- stosowanie konwencjonalnych LMPCh i/lub innych terapii takich jak: sole złota, cyklosporyna, azatiopryna, dapson, 6-merkaptopuryna, mykofenolan mofetylu lub jakiegokolwiek inne leki immunosupresyjne w ciągu 4 tygodni od randomizacji. Wyjątek stanowią: metotreksat (doustnie lub pozajelitowo do 25 mg/tydzień), sulfasalazyna (do 3g/dzień) lub hydroksychloranina (do 400mg/dzień) jeśli są stosowane w stałej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją oraz jeśli nie są w kombinacji z innymi konwencjonalnymi LMPCh;
- stosowanie doustnych kortykosteroidów w dawce większej niż 10mg/dzień prednizonu lub jego odpowiednika. Uwaga, jeśli prednizon jest stosowany w dawce ≤ 10 mg/dzień to dawka musi być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją;
- stosowanie obecnie lub w wywiadzie jakiegokolwiek leczenia biologicznego lub innymi środkami immunomodulującymi, w tym terapie badane tj inhibitory kinazy Janus, inhibitory TNF, IL-1, IL-6, IL-12/23, IL-17 (w tym iksekizumab), IL-17R, limfocyt T, terapie celowane na limfocyty B;
- uczestnictwo obecnie, w wywiadzie lub chęć uczestnictwa w badaniu klinicznym obejmującym badany produkt leczniczy lub niezatwierdzone użycie leku lub urządzenia w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem przesiewowym lub w okresie co najmniej 5 okresów półtrwania podanego leku (w zależności który okres jest dłuższy). Uwaga, leki biologiczne oraz inne środki immunostymulujące są niedozwolone niezależnie od okresu wypłukiwania;
- jakiegokolwiek inne badanie kliniczne z udziałem badanego produktu lub innego rodzaju badań medycznych uznanych za niezgodne naukowo lub medycznie z tym badaniem;
- leczenie denozumabem aktualnie lub w wywiadzie;
- stosowanie jakiegokolwiek glikokortykoidu pozajelitowo podawanego w zastrzyku dostawowym, domięśniowym lub dożylnym w ciągu 6 tygodni przed randomizacją, lub zaplanowane jest potrzymanie wstrzyknięcia pozajelitowego glikokortykosteroidów podczas okresu dawkowania w zaślepionej części badania;
- stosowanie jakiegokolwiek opioidowego leku przeciwbólowego w średnich dawkach >30 mg/dzień morfiny lub jej odpowiednika, lub stosowanie zmiennych dawek jakiegokolwiek opioidowego leku przeciwbólowego w ciągu 6 tygodni przed randomizacją;
- szczepienie żywą szczepionką w ciągu 12 tygodni przed randomizacją, chęć stosowania żywej szczepionki w trakcie trwania badania lub w ciągu 12 tygodni od zakończenia leczenia w tym badaniu, lub uczestnictwo w badaniu klinicznym szczepionki w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. Przyjmuje się, że szczepionki zabite/nieaktywne lub podjednostkowe są bezpieczne, jednakże ich skuteczność w trakcie przyjmowania iksekizumabu jest nieznaną;
- szczepienie BCG w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją lub chęć przyjęcia szczepionki BCG w trakcie trwania badania lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia w tym badaniu;
- temperatura ≥ 38 st. C podczas randomizacji. Uwaga, tacy chorzy mogą być poddani ponownemu badaniu przesiewowemu ≥ 4 tygodni po udokumentowanym ustąpieniu podwyższonej temperatury;
- udowodniona lub podejrzewana czynna lub utajona gruźlica;

COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020)

- pozytywny wynik testu na HIV;
- udowodniona obecność HBV lub pozytywny wynik testu na antygen powierzchniowy wirusa HBV (HBsAg+) lub na obecność przeciwciał rdzeniowych przeciw wirusowi HBV (HBcAb+) oraz dodatni wynik testu na obecność DNA HBV. Uwaga, do badania mogą zostać włączeni chorzy HBcAb+ oraz HBV DNA -;
- udowodniona obecność HCV lub pozytywny wynik testu na obecność HCV. Dodatni wynik testu na obecność HCV definiowany jest jako dodatni wynik w kierunku przeciwciał przeciw wirusowi HCV (anty-HCV Ab) oraz dodatni wynik testu potwierdzający obecność HCV (np. łańcuchowa reakcja polimerazy HCV);
- nieprawidłowości w EKG, które badacz uważa za istotne klinicznie i mogłyby stanowić niedopuszczalne ryzyko dla chorego;
- przeciwwskazania do MRI (np. klaustrofobia, rozruszniki serca, klipsy na tętniaki, wewnątrzgałkowe fragmenty metalu);
- liczba neutrofilii <1500 komórek/ μ l (<1,50x10³/ μ l lub <1,50 GI/L);
- liczba limfocytów <800 komórek/ μ l (<0,80x10³/ μ l lub <0,80 GI/L);
- liczba płytek krwi <100 000 komórek/ μ l (<100x10³/ μ l lub <100 GI/L);
- aminotransferaza asparaginianowa (AspAT) lub aminotransferaza alaninowa (AIAT) >2,5-krotność górnej granicy normy (GGN);
- całkowita liczba białych krwinek (WBC) <3000 komórek/ μ l (<3,00x10³/ μ l lub <3,00 GI/L);
- hemoglobina <8,5 g/dl (85,0 g/l) dla mężczyzn i <8,0 g/dl (80 g/l) dla kobiet;
- inne wyniki badań laboratoryjnych podczas badań przesiewowych, które są poza normami dla populacji i są uważane za klinicznie istotne według oceny badacza;
- chorzy, którzy oddali krew w ilości ponad 450 ml w ciągu ostatnich 4 tygodni przed badaniem przesiewowym lub zamierzają oddać krew w trakcie badania. Uwaga, chorzy którzy oddali krew mogą zostać poddani ponownemu badaniu przesiewowemu raz po upływie \geq 4 tygodni od poprzedniego badania przesiewowego;
- kobiety karmiące piersią lub w okresie laktacji;
- jakikolwiek związek lub pokrewieństwo z personelem ośrodka badawczego (najbliższa rodzina to współmałżonek, rodzic, dziecko lub rodzeństwo, czy to biologiczne czy adoptowane);
- osoby zatrudnione przez sponsora lub przez niego wyznaczone oraz pracownicy TPO;
- brak możliwości gromadzenia danych rejestrowanych przez chorego;
- jakikolwiek stan chorego niepodane powyżej, ale w ocenie badacza uniemożliwia choremu przestrzeganie i uzupełnianie protokołu.

Dane demograficzne (populacja FAS)

Parametr	Grupa badana (IKS Q4W)	Grupa badana (IKS Q2W)	PLC
Liczba chorych	96	102	105
Mężczyźni, n (%)	50 (52,1)	49 (48,0)	44 (41,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]	40,9 (14,5)	40,0 (12,0)	39,9 (12,4)
Rasa, n (%)	Biała	80 (83,3)	76 (72,4)
	Azjatycka	13 (13,5)	17 (16,2)
	Inna	3 (3,1)	11 (10,5)
Region geograficzny, n (%)	Północna i Południowa Ameryka	32 (33,3)	33 (31,4)
	Azja	12 (12,5)	15 (14,3)
	Europa	52 (54,2)	57 (54,3)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	79,5 (16,5)	77,3 (16,6)	75,8 (18,4)

COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020)				
BMI ⁵² , średnia (SD) [kg/m ²]		27,6 (5,4)	27,3 (5,7)	27,0 (5,8)
Pozytywny HLA-B27, n (%)		71 (74,0 ^{**})	73 (71,6)	77 (73,3)
Wiek w chwili wystąpienia axSpA, średnia (SD) [lata]		30,1 (9,7)	29,8 (9,5)	30,1 (9,8)
Czas trwania objawów, średnia (SD) [lata]		11,3 (10,7)	10,6 (10,1)	10,1 (8,3)
Czas od rozpoznania, średnia (SD) [lata]		4,2 (5,5)	3,4 (4,6)	3,1 (4,5)
Obwodowe zapalenie stawów ^{***} , n (%)		48 (50,0)	62 (60,8)	54 (51,4)
Zapalenie przyczepów ścięgnistych ^{***} , n (%)		47 (49,0)	48 (47,1)	50 (47,6)
Zapalenie palców ^{***} , n (%)		5 (5,2)	9 (8,8)	12 (11,4)
Zapalenie przedniej błony naczyniowej oka ^{***} , n (%)		14 (14,6)	8 (7,8)	12 (11,4)
IBD ^{***} , n (%)		0 (0,0)	1 (1,0)	3 (2,9)
CRP, średnia (SD) [mg/l]		12,4 (18,0)	12,1 (17,8)	14,3 (24,4)
Podwyższony poziom CRP na początku badania (powyżej >5,0 mg/l), n (%)		55 (57,3)	57 (55,9)	57 (54,3)
ASDAS, średnia (SD)		3,8 (0,8)	3,9 (0,8)	3,8 (0,9)
BASDAI, średnia (SD)		7,0 (1,5)	7,3 (1,3)	7,2 (1,5)
BASFI, średnia (SD)		6,4 (2,1)	6,5 (1,8)	6,7 (2,0)
Ocena aktywności choroby według chorego, średnia (SD)		7,1 (1,7)	7,6 (1,5)	7,4 (1,7)
Ból kręgosłupa wg NRS, średnia (SD)		7,3 (1,7)	7,4 (1,6)	7,4 (1,6)
Ból kręgosłupa w nocy wg NRS, średnia (SD)		7,0 (1,9)	7,5 (1,8)	7,3 (1,7)
Sztwywność stawów wg BASDAI 5/6, średnia (SD)		6,8 (2,0)	7,1 (1,5)	7,0 (1,9)
Zmęczenie wg NRS, średnia (SD)		7,2 (1,6)	7,2 (1,8)	7,1 (1,8)
Zmęczenie wg BASDAI, średnia (SD)		7,4 (1,6)	7,5 (1,6)	7,4 (1,6)
Stawy krzyżowo-biodrowe w MRI wg skali SPARCC, średnia (SD)		5,3 (8,3)	7,5 (10,8)	6,2 (9,1)
Stratyfikacja wg MRI i hsCRP*, n (%)	MRI+ i hsCRP+	30 (31,3)	39 (38,2)	38 (36,2)
	MRI+ i hsCRP-	36 (37,5)	34 (33,3)	40 (38,1)
	MRI- i hsCRP+	30 (31,3)	28 (27,5)	26 (24,8)
Leczenie wspomagające	NLPZ, n (%)	81 (84,4)	95 (93,1)	96 (91,4)
	Początkowy wynik w skali ASAS-NSAID, średnia [^] (SD)	69,9 (51,7)	75,9 (37,7)	81,7 (37,9)
	Metotreksat, n (%)	17 (17,7)	15 (14,7)	17 (16,2)
	Początkowa dawka, średnia (SD) [mg/tydzień]	17,6 (4,7)	17,2 (4,2)	15,2 (5,6)

⁵² Wskaźnik masy ciała

COAST-X (Deodhar 2020, Deodhar 2020a, Walsh 2020)				
	Sulfasalazyna	23 (24,0)	27 (26,5)	21 (20,0)
	Początkowa dawka , średnia (SD) [g/dzień]	1,8 (0,6)	1,6 (0,5)	1,6 (0,7)
	Glikokortykoidy	8 (8,3)	20 (19,6)	14 (13,3)
	Początkowa dawka , średnia (SD) [mg/dzień]	5,3 (3,4)	5,3 (2,6)	5,4 (2,3)
	Konwencjonalne LMPCh, w tym MTX	40 (41,7)	42 (41,2)	36 (34,3)
SF-36 PCS, średnia (SD)		33,5 (7,4)	31,9 (7,5)	32,6 (8,2)
SF-36, MCS, średnia (SD)		47,2 (11,8)	47,7 (12,8)	48,3 (11,7)
ASAS-HI, średnia (SD)		8,6 (3,4)	9,6 (3,4)	9,0 (3,7)
EQ-5D-5L, średnia (SD)		0,49 (0,23)	0,44 (0,25)	0,47 (0,22)
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: Dawka początkowa 80 mg lub 160 mg (w dwóch wstrzyknięciach) w tygodniu 0.</p> <p><u>Grupa 1:</u> iksekizumab w dawce 80 mg podskórnice co 4 tygodnie (Q4W);</p> <p><u>Grupa 2:</u> iksekizumab w dawce 80 mg podskórnice co 2 tygodnie (Q2W);</p> <p>Chorzy z grupy badanej otrzymywali początkową dawkę 80 mg iksekizumabu (47 chorych w Q4W i 50 chorych w Q2W) lub 160 mg iksekizumabu (49 chorych w grupie Q4W i 52 chorych w grupie Q2W). Chorym pozwolono przejść na terapie IKS co 2 tygodnie w ramach leczenia otwartego według uznania lekarza między 16. a 44. tygodniem badania. Późniejsza zmiana na inhibitor czynnika martwicy nowotworu, według uznania badacza, była dozwolona po minimum 8 tygodniach leczenia otwartą próbą IKS co 2 tygodnie.</p> <p>Od 16 tygodniach badania chorzy mogli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dostosować podstawowe leki nie-biologiczne stosowane w leczeniu axSpA; • przejść na otwarte leczenie iksekizumabem Q2W; • jeśli aktywność choroby wymagała eskalacji dawki, zastosować kolejne leczenie inhibitorem TNF w ramach badania (według decyzji badacza, bez predefiniowanych kryteriów leczenia ratunkowego). <p>W 16. tygodniu badania do otwartego leczenia IKS Q2W zostało włączonych: 62 ze 105 chorych z grupy placebo, 40 z 96 z grupy Q4W oraz 42 z 102 chorych z Q2W.</p> <p>W 52. tygodniu 34 (32,4%) ze 105 chorych w grupie placebo ukończyło pełny 52-tygodniowy okres w przypisanej pierwotnie grupie badanej, 52 (54,2%) z 96 chorych w grupie Q4W oraz 52 (51,0%) z 102 w grupie Q2W.</p> <p>Interwencja kontrolna: Placebo co 2 tygodnie;</p> <p>Leki podawano we wstępnie napełnionych strzykawkach ręcznych.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli kontynuować leczenie podstawowe takiej jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ (w tym inhibitor COX-2) – do maksymalnej zatwierdzonej dawki. Chory musi przyjmować stabilną dawkę ≥ 2 tygodnie przed tygodniem 0.; • konwencjonalne LMPCh – metotreksat ≤ 25 mg QW, sulfasalazyna ≤ 3 g QD, hydroksychlorochina ≤ 400mg QD. Chory musiał przyjmować stałą dawkę ≥ 4 tygodnie przed tygodniem 0., nie łączyć ze sobą konwencjonalnych LMPCh, stosować kwas foliowy lub folinowy z metotreksatem; • glikokortykoidy doustnie – dawka ≤ 10 mg QD. Chory musiał przyjmować stałą dawkę ≥ 4 tygodnie przed tygodniem 0.; • opioidowe leki przeciwbólowe – dawka ≤ 30 mg morfiny QD (lub jej odpowiednika). Chory musiał przyjmować stałą dawkę ≥ 6 tygodni przed tygodniem 0.. <p>Przez pierwsze 16 tygodni badania wymagane były stabilne dawki podanych powyżej leków.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS; • ASDAS; 				

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

56

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 59.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<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>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>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>San Koo 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd nie spełnia kryteriów systematyczności Cook.	San Koo B.; Kim T.-H., The role of ixekizumab in non-radiographic axial spondyloarthritis Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease (2021) 13. Date of Publication: 2021

<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>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.	Yeremenko 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

10.8. Skale oceny jakości badań

Tabela 60.
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 61.
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	TAK	Tak Częściowo tak

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?		Nie
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 62.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
---------	-------------------	---------------

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

Tabela 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

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

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

Tabela 64.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

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

Tabela 67.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3 (3.6.2), 4 (4.6)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1, 12.4, 12.5
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdział 5.2, 6, 7
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4, 12.2, 12.3, 4.4
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, rozdział 3.6, 4.6 i 12.7,
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 / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 12.6
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 12.6

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 12.6
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 12.6
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 12.6
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 12.6
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 12.6
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 12.6
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, rozdział 5.2, 6, 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

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji25

Tabela 2. Wstępna charakterystyka włączonego badania pierwotnego33

Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania *COAST-X*.....36

Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *COAST-X* wg zaleceń Cochrane47

[Redacted text block]

Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje50

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

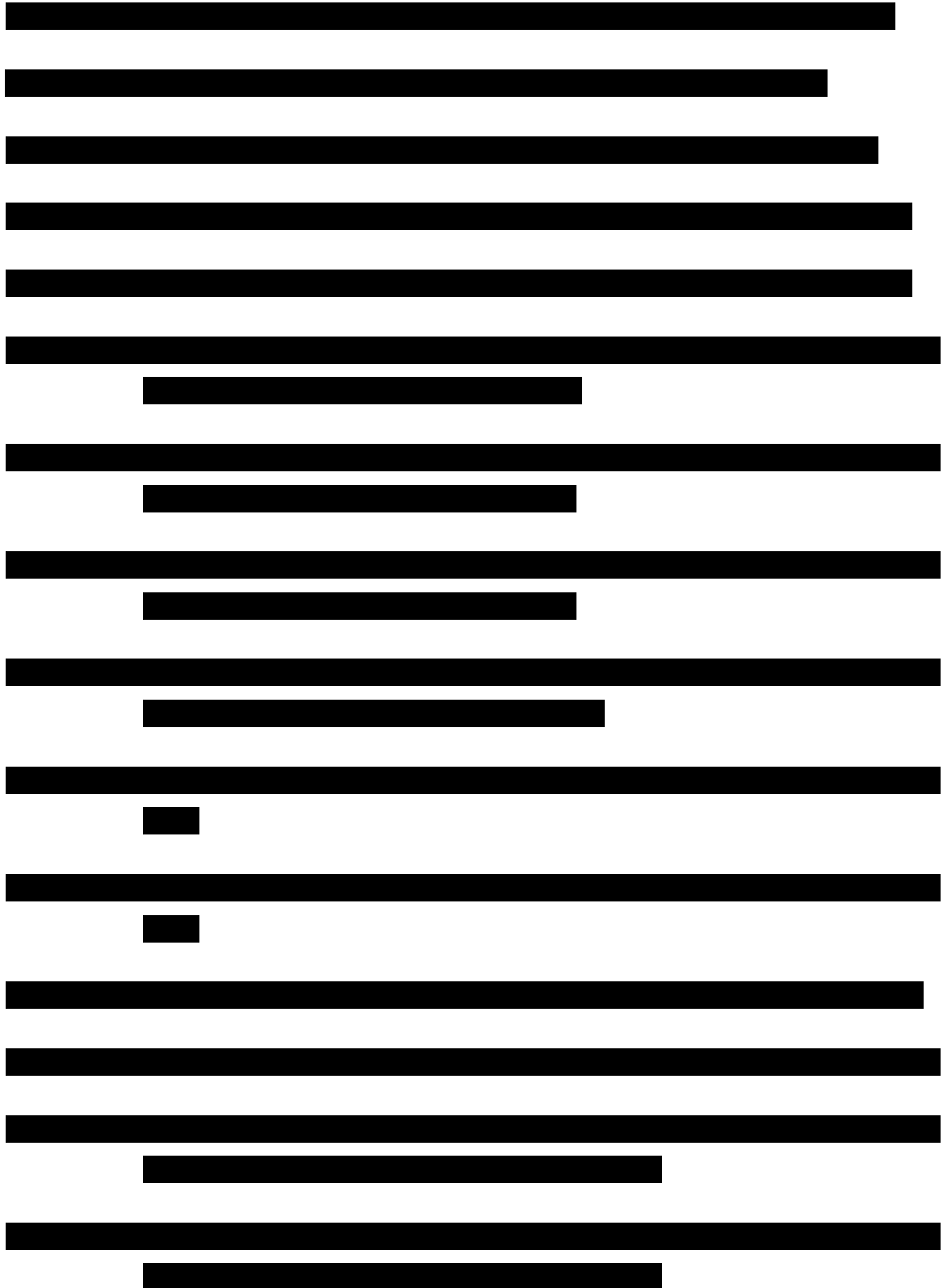


Tabela 31. Zmiana wartości komponentów ASAS względem wartości początkowych	94
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS	96
Tabela 33. Zmiana wyniku w skali ASDAS względem wartości początkowych	97
Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI	97
Tabela 35. Zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych	98
Tabela 36. Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych	99
Tabela 37. Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych	99
Tabela 38. Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych	100
Tabela 39. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych	100
Tabela 40. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L względem wartości początkowych	101
Tabela 41. Zmiana wyniku SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych	102
Tabela 42. Zmiana oceny zmęczenia względem wartości początkowych	103
Tabela 43. Częstość występowania zgonów	104
Tabela 44. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	104
Tabela 45. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia	107
Tabela 46. Skrócona charakterystyka badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2	117
Tabela 47. Definicje punktów końcowych analizowanych w badaniach SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2	119

Tabela 48. Porównawcza ocena skuteczności IKS vs PLC na podstawie wyników badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 – zmienne dichotomiczne.....	123
Tabela 49. Porównawcza ocena skuteczności IKS vs PLC na podstawie wyników badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 – zmienne ciągle	127
Tabela 50. Porównawcza ocena bezpieczeństwa IKS vs PLC na podstawie wyników badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2	131
Tabela 51. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu	143
Tabela 52. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych iksekizumabem	149
Tabela 53. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych lekiem Taltz®	150
Tabela 54. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla iksekizumabu w populacji docelowej.....	171
Tabela 55. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie bezpośrednie.....	172
Tabela 56. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	173
Tabela 57. Charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy	174
Tabela 58. Ocena jakości przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	175
Tabela 59. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	194
Tabela 60. Kryteria Cook.....	196
Tabela 61. Skala AMSTAR 2.....	196
Tabela 62. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	197



Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	198
Tabela 64. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	199
Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	201
Tabela 66. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	201
Tabela 67. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	202

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji	29
---	-----------

13. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Taltz® (iksekizumab) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, MAHTA, Warszawa 2021 r.
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Taltz, Ixekizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, EAN: 5909991282950 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. "Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)", https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6059-100-2019-zlc (data dostępu: 02.03.2021 r.)
CADTH 2020	CADTH, Clinical Review Report, Ixekizumab, May 2020, 1-120
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
CRD 2009	Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care. 2009
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 02.03.2021 r.)
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
Higgins 2011	Higgins J, Green S. <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. http://handbook.cochrane.org .2011. (data dostępu: 02.03.2021 r.)
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 6.1, The Cochrane Collaboration 2020, www.cochrane-handbook.org (data dostępu: 02.03.2021 r.)
Hutton 2015	Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, Cameron C, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. <i>Ann Intern Med.</i> 2015;162(11):777-84
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: complication-adjusted 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, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 02.03.2021 r.)
MP 2020	Medycyna praktyczna dla lekarzy, Spondyloartropatie, 10 sierpnia 2020 r., https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12 . (data dostępu: 02.03.2021 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
PRISMA	PRISMA Statement http://www.prisma-statement.org/statement.htm (data dostępu: 02.03.2021.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ (data dostępu: 11.03.2021 r.)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie 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 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
SPIRIT-P1 (Mease 2016)	Mease P., van der Heijde D., Ritchlin Ch., Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1, <i>Ann Rheum Dis</i> 2017;76:79–87
SPIRIT-P2 (Nash 2017)	Nash P, Kirkham B, Okada M. I in., Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. <i>Lancet</i> 2017
Stajszczyk 2021	Stajszczyk M., Nowe opcje terapeutyczne dla pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią, https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Nowe-opcje-terapeutyczne-dla-pacjentow-z-osiowa-i-obwodowa-spondyloartropatia,221283,1011.html
Świerkot	Świerkot J., Spondyloartropatie zapalne, https://www.edukacja.przegladreumatologiczny.pl/spondyloartropatie-zapalne (data dostępu: 02.03.2021 r.)
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
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Publikacje włączone do analizy	
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)
	
Deodhar 2019	Deodhar A., Gensler L., Kay J., A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis, <i>Arthritis & Rheumatology</i> Vol. 71, No. 7, July 2019, pp 1101–1111
Deodhar 2020	Deodhar A., van der Heijde D., Gensler L.S., i in., Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial., <i>The Lancet</i> 2020 395:10217 (53-64)
Deodhar 2020a	Deodhar A., Mease P., Rahman P. i in., Ixekizumab Improves Patient-Reported Outcomes in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Coast-X Trial, <i>Rheumatol Ther.</i> 2020
Dougados 2014	Dougados M., van der Heijde D., Sieper J. i in., Symptomatic Efficacy of Etanercept and Its Effects on Objective Signs of Inflammation in Early Nonradiographic Axial Spondyloarthritis, <i>ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY</i> Vol. 66, No. 8, August 2014, pp 2091–2102

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EMA 2020	EMA, Assessment report Taltz, 28 April 2020
Landewé 2014	Landewé R., Braun J., Deodhar A. i in., Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a doubleblind randomised placebo-controlled Phase 3 study, <i>Ann Rheum Dis</i> 2014;73:39–47
Walsh 2020	Walsh J., Magrey M., Baraliakos X. i in., Ixekizumab Improves Functioning and Health in the Treatment of Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results, COAST-X Trial, <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2020
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 11.03.2021 r.)
ChPL Taltz®	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.03.2021 r.)
FDA 2020	FDA, Highlights Of Prescribing Information TALTZ, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125521s020lbl.pdf (data dostępu: 11.03.2021 r.)
PRAC 2017	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), Minutes of the meeting on 25-29 September 2017, https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-29-september-2017_en.pdf (data dostępu: 11.03.2021 r.)
WHO UMC	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 11.03.2021 r.)