



IGNORANTIA NOCET

# Bimzelx<sup>®</sup> (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza kliniczna  
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:  
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 16.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszko**

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

**Michał Jachimowicz**

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

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

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/11

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 16 sierpnia 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.31.2022.KDe.8 z dnia 28 lipca 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 kwietnia 2022 r.

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

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

**Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.



---

3.7.3. [REDACTED] .....	59
3.7.4. Dodatkowe publikacje .....	73
3.8. Ekstrakcja danych .....	74
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	75
3.9.1. Zasady ogólne.....	75
3.9.2. [REDACTED] .....	79
<b>4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem komparatorów – porównania bezpośrednie.....</b>	<b>82</b>
4.1. Ocena skuteczności bimekizumabu względem adalimumabu .....	82
4.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	84
4.1.2. Wynik w skali IGA .....	94
4.1.3. Wynik kwestionariusza DLQI.....	97
4.1.4. Ocena skuteczności u chorych leczonych ADA, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni.....	100
4.2. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem adalimumabu – porównanie bezpośrednie .....	101
4.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....	101
4.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	104
4.2.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	106
4.2.4. Zestawienie wyników bezpieczeństwa BIM Q4W -> BIM Q4W, BIM Q4W -> BIM Q8W oraz ADA Q2W -> BIM Q4W w tygodniach 24-56.....	109
4.3. Ocena skuteczności bimekizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie .....	114

---



---

4.3.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	116
4.3.2. Wynik w skali IGA .....	125
4.3.3. Wynik kwestionariusza DLQI.....	128
4.4. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie .....	130
4.4.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....	130
4.4.2. Zdarzenia niepożądane.....	133
4.4.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.....	135
4.4.4. Zestawienie wyników bezpieczeństwa BIM Q4W -> BIM Q4W i BIM Q4W -> BIM Q8W, okres leczenia podtrzymującego .....	139
4.5. Ocena skuteczności bimekizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie .....	143
4.5.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	145
4.5.2. Wynik w skali IGA .....	154
4.5.3. Odpowiedź na leczenie w skali P-SIM.....	161
4.5.4. Wynik kwestionariusza DLQI.....	163
4.6. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie .....	165
4.6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....	166
4.6.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	168
4.6.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniałe w trakcie leczenia .....	170
<b>5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM [REDACTED] [REDACTED] .....</b>	<b>173</b>

---



---

<b>8. Ograniczenia</b> .....	<b>210</b>
<b>9. Podsumowanie i wnioski końcowe</b> .....	<b>212</b>
9.1. Ocena skuteczności .....	212
9.1.1. BIM względem ADA, SEK i UST – wyniki porównań bezpośrednich.....	212
9.1.2. [REDACTED] .....	217
9.1.3. Długookresowa ocena skuteczności BIM .....	219
9.2. Ocena bezpieczeństwa .....	219
9.2.1. BIM względem ADA, SEK i UST – wyniki porównań bezpośrednich.....	219
9.2.2. Długookresowa ocena bezpieczeństwa BIM .....	224
9.2.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka .	224
9.3. Wnioski .....	226
<b>10. Dyskusja</b> .....	<b>228</b>
<b>11. Załączniki</b> .....	<b>238</b>
11.1. Ocena skuteczności BIM względem SEK – analiza w podgrupach.....	238
11.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w czasie 48 tyg.....	238
11.1.2. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w czasie 48 tyg.....	239
11.2. Ocena skuteczności BIM względem z UST – analiza w podgrupach .....	240
11.2.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w czasie 16 tyg.....	240
11.2.2. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w czasie 52 tyg.....	241
11.2.3. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w czasie 16 tyg.....	242
11.2.4. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w czasie 52 tyg.....	243



---

---

11.3. ██████████	244
11.3.1. PASI 90 na podstawie badania <i>BE SURE</i>	244
11.3.2. IGA 0/1 na podstawie badania <i>BE SURE</i>	245
11.3.3. PASI 100 na podstawie badania <i>BE RADIANT</i>	247
11.3.4. PASI 90 na podstawie badania <i>BE VIVID</i>	249
11.3.5. IGA 0/1 na podstawie badania <i>BE VIVID</i>	251
11.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	253
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	255
11.5.1. Porównanie bezpośrednie	255
11.5.2. Porównanie pośrednie ██████████	255
11.6. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	257
11.7. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	258
11.8. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	261
11.9. Przegląd systematyczny ██████████	263
11.9.1. Przegląd systematyczny	263
11.9.2. ██████████	268
11.10. Charakterystyka badań pierwotnych ██████████	270
11.10.1. <i>BE RADIANT</i>	270
11.10.2. <i>BE SURE</i>	274
11.10.3. <i>BE VIVID</i>	279
11.10.4. <i>BE BRIGHT</i>	284

---

---

11.11.		286
11.12.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	391
11.12.1.	Porównanie bezpośrednie	391
11.12.2.	Porównanie 	394
11.13.	Skale oceny jakości badań	399
11.14.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	404
11.15.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań	404
<b>12.</b>	<b>Spis tabel</b>	<b>406</b>
<b>13.</b>	<b>Spis rysunków</b>	<b>412</b>
<b>14.</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>416</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ALP	fosfataza zasadowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BIM	bimekizumab
BIW	dwa razy w tygodniu
BRO	brodalumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – skala do oceny powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CERT	certolizumab pegol
CHMP	ang. <i>Committee on Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – Wspólne Kryteria Terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik oceniający jakość życia osób z chorobami dermatologicznymi
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
EIAR	ang. <i>exposure-adjusted incidence rates</i> - wskaźnik zachorowalności skorygowany o ekspozycję
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna populacja
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GUS	guselkumab
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny

Skrót	Rozwinięcie
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IGA	ang. <i>Investigator's Gobal Assessment</i> – globalna ocena badacza
IGRA	ang. <i>interferon-γ release assays</i> – testy wydzielania interferonu gamma
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda ostatniej obserwacji przeniesionej dalej
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MCMC	ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> – metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MI	ang. <i>multiple imputation</i> – technika wielokrotnych imputacji
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
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
NNT/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
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi
OBS	okres obserwacji
OLE	ang. <i>open label extension</i> – przedłużona, otwarta faza badania
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans

Skrót	Rozwinięcie
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych
PBRER	ang. <i>periodic benefit-risk evaluation report</i> – okresowy raport oceniający stosunek korzyści do ryzyka
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i> – skala oceny w łuszczycy, ocena dokonana przez lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PPS	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
P-SIM	ang. <i>Psoriasis Symptoms and Impacts Measure</i> – skala oceny bólu, świądu i łuszczenia się skóry w przebiegu łuszczycy plackowatej
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PY	ang. <i>patient-years</i> - pacjentolata
Q2W	ang. <i>every 2 week</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 week</i> – co 4 tygodnie
Q8W	ang. <i>every 8 week</i> – co 8 tygodni
QW	ang. <i>once a week</i> – raz na tydzień
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIS	ryzankizumab
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEK	sekukinumab
TIL	tyldrakizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TYK2	ang. <i>Tyrosine Kinase 2</i> – kinaza tyrozynowa 2
ULN	ang. <i>upper limit of normal</i> – górna granica normy
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego



## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, 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 6.2.

<p>POPULACJA</p>	<p>Łuszczycza (ICD-10: L.40.0) jest przewlekłą, zapalną, nawracającą chorobą skóry o podłożu autoimmunologicznym oraz trudnym do przewidzenia przebiegu. Łuszczycza w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Jako przewlekła ogólnoustrojowa choroba zapalna związana jest z występowaniem chorób współistniejących (np. depresji, ŁZS, zespołu metabolicznego, otyłości). Co więcej, każde zaostrzenie występujące w przebiegu łuszczycy wiąże się u takich chorych również z pogorszeniem chorób współistniejących.</p> <p>Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze zmiany mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy. Obecność zmian skórnych negatywnie wpływa na psychikę chorych, jak również ich funkcjonowanie w społeczeństwie.</p> <p>Populację docelową stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Bimzelx®.</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p><b>Bimekizumab</b> w dawce zgodnej ChPL Bimzelx®, tj. 320 mg s.c. (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0., 4., 8., 12. i 16., a następnie co osiem tygodni.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>W przypadku niektórych pacjentów o masie ciała <math>\geq 120</math> kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16.</p> <p>U chorych w podeszłym wieku <math>\geq 65</math>lat dostosowanie dawki nie jest wymagane.</p>
<p>KOMPARATORY</p>	<p>[Redacted content]</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [REDACTED]</li> <li>• [REDACTED]</li> <li>• [REDACTED]</li> <li>• [REDACTED]</li> <li>• [REDACTED]</li> </ul>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• aktywność choroby;</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)</li> <li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</li> <li>• Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe</li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>
<p>WYNIKI PRZEGLĄDÓW</p>	<p><b>Porównanie bezpośrednie</b></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania BIM względem wybranych komparatorów, jak również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji oraz danych służących dodatkowej analizie bezpieczeństwa.</p> <p>W wyniku tego przeglądu do analizy klinicznej zakwalifikowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 przeglądy systematyczne (<i>Armstrong 2022, Sbidian 2021 oraz Xu 2021</i>);</li> <li>• 3 badania RCT dotyczące bezpośredniego porównania BIM względem ADA, SEK oraz UST (odpowiednio badania: <i>BE SURE, BE RADIANT, BE VIVID</i>);</li> <li>• badanie dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa BIM - <i>BE BRIGHT</i>;</li> <li>• dane umożliwiające przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa BIM, tj. ChPL Bimzelx®, EMA EPAR 2021, EMA RMP 2021, ADR 2022, WHO UMC 2022.</li> </ul> <p>Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem wszystkich komparatorów dla BIM, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego, którego celem było zidentyfikowanie badań umożliwiających pośrednią ocenę BIM względem [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p><b>Porównanie pośrednie</b></p> <p>Przeprowadzono przegląd systematyczny, w którym poszukiwano badań spełniających poniższe kryteria:</p> <p><u>Interwencja</u></p> <p>[REDACTED]</p>

	<p><u>Komparatory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC</li> <li>• Lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej)</li> </ul> <p><u>Punkty końcowe</u></p> <p>Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90 i PASI 100) oceniana w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie.</p> <p><u>Metodyka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną.</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe.</li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>
<p>OPRACOWANIA WTÓRNE</p>	<p>Włączono 3 przeglądy systematyczne. Wykazano, że przegląd <i>Sbidian 2021</i> jest przeglądem wysokiej jakości, a pozostałe (<i>Armstrong 2022</i> oraz <i>Xu 2021</i>) są bardzo niskiej jakości. W przeglądach <i>Sbidian 2021</i> oraz <i>Xu 2021</i> wskazano, że w porównaniu względem placebo m.in. bimekizumab, jak również INF, IKS, RIS, SEK oraz GUS są lekami o najwyższej skuteczności w odniesieniu do częstości występowania u chorych PASI 90. W przeglądzie <i>Armstrong 2022</i> wykazano, że w okresie obserwacji wynoszącym 48-56 tygodni BIM i RIS cechują się najwyższą skutecznością spośród wszystkich ocenianych w ramach tej NMA interwencji w zakresie PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100.</p>
<p>WYNIKI SKUTECZNOŚCI</p>	<p><b>Porównanie bezpośrednie</b></p> <p>Bezpośrednie porównanie skuteczności dla bimekizumabu przeprowadzono względem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumabu (badanie <i>BE SURE</i>);</li> <li>• sekukinumabu (badanie <i>BE RADIANT</i>);</li> <li>• ustekinumabu (badanie <i>BE VIVID</i>).</li> </ul> <p><u>Odpowiedź na leczenie – PASI 100</u></p> <p>We wszystkich badaniach dotyczących bezpośredniego porównania BIM względem komparatorów odpowiedź PASI 100 chorzy uzyskiwali szybciej, odsetek chorych z PASI 100 w grupach BIM był wyższy w porównaniu z komparatorami a uzyskany efekt kliniczny był trwały.</p> <p>Wyniki dla częstości występowania odpowiedzi PASI 100 dla porównania BIM względem ADA wskazują, że zastosowanie BIM w czasie zarówno 16., jak i 24. tyg. prowadzi do uzyskania tak korzystnego efektu zdrowotnego u znamienne wyższego odsetka chorych niż w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem. Co więcej, odsetek chorych leczonych BIM, u których odnotowywano odpowiedź PASI 100 w kolejnych tygodniach leczenia utrzymywał się na stałym poziomie a w 56. tygodniu był wyższy niż w 24. tygodniu. U chorych, u których po 24 tygodniach terapii ADA dokonano zmiany na BIM w kolejnych tygodniach nastąpił szybki i znaczący wzrost liczby chorych z PASI 100, który osiągnął w 56. tygodniu ok. 67%.</p> <p>Analiza danych pochodzących z badania <i>BE RADIANT</i> wykazała, że terapia BIM była związana z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania odpowiedzi PASI 100 w porównaniu z SEK. Znamienne statystycznie różnice odnotowano zarówno w czasie 16 tygodni, jak i w dłuższym okresie obserwacji, tj. w czasie 48 tygodni, co wynika z faktu poprawy uzyskanego w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie efektu zdrowotnego w grupie BIM i jego utrzymania się na względnie stałym poziomie w grupie SEK.</p> <p>Dane uzyskane z porównania bezpośredniego BIM względem UST wskazują na znamienne statystycznie przewagę w zakresie częstości występowania odpowiedzi PASI 100 wśród chorych poddanych terapii BIM, zarówno w czasie 16., jak i 52 tygodni. Dodatkowo należy wskazać, iż efekt zdrowotny uzyskany w grupie BIM w czasie 16 tygodni uległ dalszej poprawie w czasie do 52 tygodni.</p>

#### Odpowiedź na leczenie – PASI 90

We wszystkich badaniach dotyczących bezpośredniego porównania BIM względem komparatorów odpowiedź PASI 90 chorzy uzyskiwali szybciej, odsetek chorych z PASI 90 w grupach BIM był wyższy w porównaniu z komparatorami a uzyskany efekt kliniczny był trwały.

W wyniku porównania BIM względem ADA wykazano, że chorzy poddani terapii BIM znamienne statystycznie częściej w porównaniu z grupą kontrolną osiągają odpowiedź PASI 90. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie zarówno w czasie 16 tyg., jak i 24 tygodni. Efekt zdrowotny uzyskany przez chorych leczonych BIM w czasie 24 tygodni utrzymywał się do 56. tygodnia na względnie stałym, wysokim poziomie. Co więcej, chorzy, u których dokonano zmiany terapii z ADA na BIM w 24. tyg. uzyskiwali odpowiedź na PASI 90 z częstością ok. 82%.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 u chorych poddanych terapii BIM była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do chorych, u których zastosowano SEK w czasie zarówno 16, jak i 48 tygodni. Wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego przez chorych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymywała się do 48. tygodnia na relatywnie stałym, wysokim poziomie.

W przypadku porównania BIM względem UST także wykazano znamienne statystycznie przewagę BIM zarówno w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie, jak również w czasie 52 tygodni. Wyniki dla BIM w okresie od 16. do 52. tygodnia utrzymywały się na zbliżonym poziomie.

#### Odpowiedź na leczenie – PASI 75

Leczenie BIM było związane z uzyskaniem PASI 75 u istotnie statystycznie wyższych odsetków chorych w porównaniu względem każdego z komparatorów (ADA, SEK, UST) już po 4 tygodniach leczenia.

Wyniki analizy wskazują, że BIM jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w zakresie częstości występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 16 tygodni względem ADA i UST. Wyniki dla porównania BIM względem SEK wskazują natomiast, że ich skuteczność jest porównywalna.

Wysoka skuteczność BIM w badaniu *BE SURE* utrzymywała się na stałym wysokim poziomie do 56. tygodnia. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, iż u chorych, u których w 24 tygodniu dokonano zmiany terapii z ADA na BIM odpowiedź PASI 75 w 56 tygodniu odnotowano u ok. 84% z nich. Ze względu na zmianę terapii w grupie kontrolnej porównanie BIM z ADA możliwe było wyłącznie do 24 tygodnia.

W badaniu *BE RADIANT* porównanie BIM względem SEK było możliwe do 48. tygodnia. O ile w czasie 16 tyg. różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie, o tyle w czasie 48 tygodni różnica pomiędzy BIM i SEK była istotna statystycznie na korzyść BIM dla obydwu schematów BIM (BIM Q4W -> BIM Q8W oraz BIM Q4W -> BIM Q4W). Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 w czasie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymywał się na względnie stałym, wysokim poziomie do 48 tygodnia.

Z kolei w badaniu *BE VIVID* ocena porównawcza dla BIM względem UST była możliwa do 52. tygodnia. Wyniki analizy wskazują, że skuteczność BIM w zakresie odpowiedzi PASI 75 w czasie 52 tygodni była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z UST.

#### Odpowiedź na leczenie – IGA

Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie IGA w postaci wyniku 0 lub 1 oznacza odpowiednio „brak zmian łuszczycowych” lub „prawie całkowity brak zmian łuszczycowych”.

Wyniki analiz przeprowadzonych dla BIM w porównaniu względem ADA wskazują, że zarówno w czasie 16., jak i 24. tygodni odsetek chorych, którzy uzyskali w skali IGA wynik 0 lub 1 był znamienne statystycznie wyższy w grupie badanej. Co więcej, wynik uzyskany przez chorych leczonych BIM w czasie 24 tygodni utrzymywał się przez kolejne tygodnie na względnie niezmiennym poziomie i uległ niewielkiej redukcji w czasie 56. tygodni. U chorych leczonych przez pierwsze 24 tygodnie ADA, u których dokonano zmiany terapii na BIM, odsetek chorych z IGA 0/1 z czasem wzrastał osiągając w czasie 56. tygodni poziom zbliżony do chorych leczonych BIM od początku trwania badania.

Wykazano również znamienne statystycznie przewagę BIM nad SEK w stosunku do odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w czasie zarówno 16., jak i 48. tygodni. Istotne jest, iż odsetek chorych, którzy uzyskali ten efekt zdrowotny w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymywał się do 48 tygodnia na relatywnie niezmiennym, wysokim poziomie.

W wyniku porównania BIM względem UST wykazano istotną statystycznie przewagę analizowanej interwencji zarówno w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie, jak również w czasie 52 tygodni. Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w czasie 16 tyg. uległ redukcji, jednak pomimo tego należy uznać, że nadal pozostawał na poziomie istotnie statystycznie wyższym niż w grupie UST. W badaniu *BE VIVID* analizowano również częstość występowania odpowiedzi IGA 0 w czasie 16 i 52 tygodni oraz IGA 0/1 w obrębie skóry głowy w czasie 16 tygodni. W odniesieniu do obydwu punktów końcowych wykazano wyraźną, znamiennej statystycznie przewagę BIM.

#### Odpowiedź na leczenie w skali P-SIM

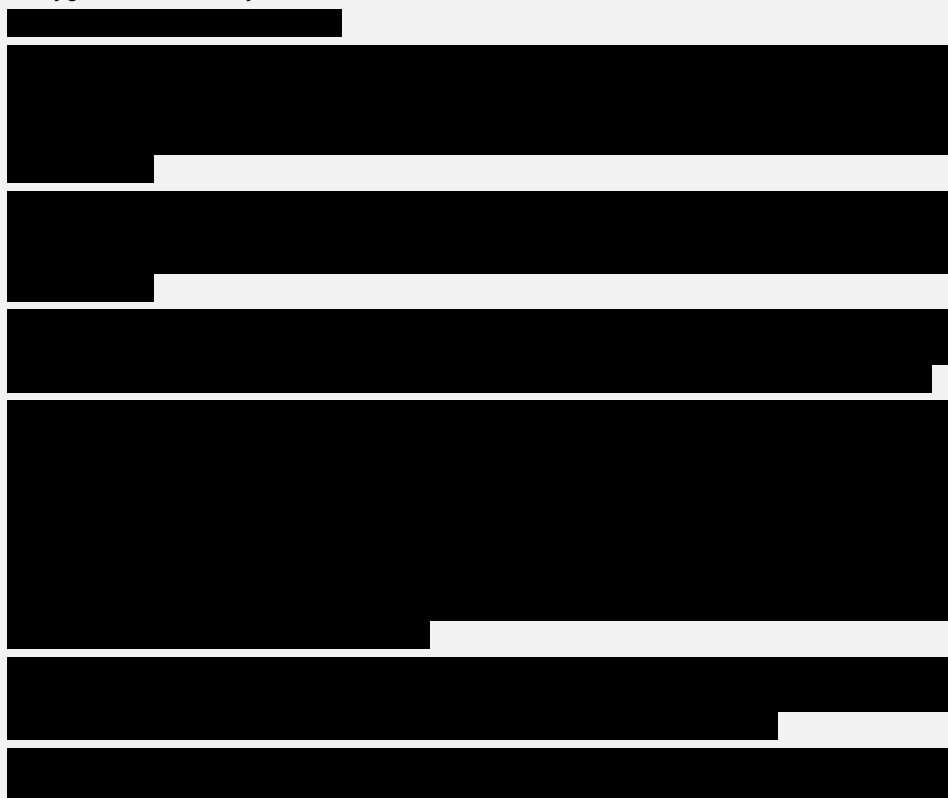
Skala P-SIM, która umożliwia ocenę nasilenia takich objawów łuszczycy jak ból, świąd oraz łuszczenie się skóry, posłużyła do oceny skuteczności BIM względem UST w badaniu *BE VIVID* w czasie 16 tygodni. W każdej z analizowanych domen skali odnotowano wyższe odsetki chorych w grupie BIM, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w porównaniu z grupą UST, jednak istotność statystyczną różnic pomiędzy tymi grupami wykazano wyłącznie dla oceny świądu oraz łuszczenia się skóry.

#### Jakość życia wg kwestionariusza DLQI

W kwestionariuszu DLQI uzyskanie przez chorych wyniku 0 lub 1 oznacza brak wpływu choroby na jakość życia. We wszystkich analizowanych badaniach był to eksploracyjny punkt końcowy.

Wyniki badania *BE SURE* wskazują, że odsetek chorych, u których odnotowano wynik DLQI 0/1 w czasie 24 tygodni był znamiennej statystycznie wyższy wśród chorych poddanych terapii BIM w porównaniu do chorych poddanych terapii ADA. W czasie od 24. tygodnia w grupie BIM obserwowano dalszy wzrost odsetków chorych, którzy osiągnęli wynik DLQI świadczący o braku wpływu łuszczycy na ich jakość życia. Podobny trend zaobserwowano u chorych z grupy kontrolnej od 24. tygodnia, kiedy dokonano zmiany stosowanej terapii z ADA na BIM.

Znamiennej statystycznie wyższą skuteczność BIM w zakresie częstości osiągnięcia przez chorych wyniku DLQI wynoszącego 0 lub 1 wykazano również w porównaniu względem SEK w czasie 48 tygodni oraz względem UST w czasie 16 i 52 tygodni. W przypadku porównania względem UST obserwowano wzrost odsetków chorych w okresie od 16. do 52. tygodnia obserwacji.

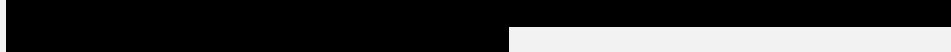




#### Ocena skuteczności w długim okresie obserwacji

Długookresowej oceny skuteczności BIM dokonano na podstawie wyników badania *BE BRIGHT*, którego uczestnikami byli chorzy uprzednio biorący udział w badaniach *BE SURE*, *BE VIVID* lub *BE READY*. Ocenie poddano odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź w skali IGA wynoszącą 0 lub 1, wskaźnik BSA wynoszący  $\leq 1\%$  oraz odpowiedź PASI 100.

Wyniki zostały przedstawione w czasie od 16. do 100. tygodnia, 



W odniesieniu do wszystkich punktów końcowych poddanych analizie wykazano, że wielkość efektów zdrowotnych odnotowanych w 16. tygodniu utrzymuje się w całym okresie obserwacji, tj. do 100 tygodnia na względnie stałym, bardzo wysokim poziomie.

#### Porównanie bezpośrednie

Bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa dla bimekizumabu przeprowadzono względem ADA, SEK i UST.

##### BIM vs ADA

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i ADA w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni. W okresie 24-56 tygodni zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie stosującej BIM stosowanym co 8 tygodni niż co 4 tygodnie. W przypadku grupy chorych, u których nastąpiła zmiana leczenia z ADA na BIM odsetki chorych z ww. zdarzeniami wynosiły kolejno 4,7% i 6%. Z kolei zdarzenia niepożądane ogółem, działania niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano najczęściej w grupie stosującej BIM po poprzednim leczeniu ADA.

W czasie 24. tygodni obserwacji w badaniu *BE SURE* do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie między grupami w przypadku wszystkich tych zdarzeń z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej wśród chorych leczonych BIM w porównaniu z grupą ADA. Podobnie jak do 24. tyg. obserwacji, w tygodniach 0-56 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie.

W badaniu *BE SURE* do 24. tyg. obserwacji większość zdarzeń sklasyfikowanych jako zdarzenia specjalnego zainteresowania nie wystąpiło w żadnej z analizowanych grup.



Raportowano wystąpienie podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, nowotworów ogółem, nieczerniakowych nowotworów skóry i ciężkich zakażeń. Najczęściej występujące AE specjalnego zainteresowania – podwyższony poziom enzymów wątrobowych – odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie ADA względem grupy stosującej BIM Q4W. W okresie od 24. do 54. tygodnia nie raportowano wystąpienia następujących zdarzeń zdefiniowanych jako AE specjalnego zainteresowania: aktywna gruźlica, ciężkie reakcje nadwrażliwości, myśli i skłonności samobójcze ogółem, MACE oraz IBD ogółem. Najczęściej występującym zdarzeniem był podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Najwięcej przypadków odnotowano w grupie stosującej BIM po uprzednim leczeniu ADA – odsetek ten wynosił 4%, w grupie BIM Q4W → BIM Q4W wynosił 0,7%, natomiast w grupie BIM Q4W → BIM Q8W był równy 1,3%. Pozostałe AE specjalnego zainteresowania raportowano u pojedynczych chorych.

#### BIM vs SEK

W czasie 48. tygodni w badaniu *BE RADIANT* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i SEK w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, jak również w stosunku do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. W grupie BIM odnotowano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu do grupy SEK. W okresie od 16. do 48. tygodnia ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały częściej w grupie BIM Q4W → BIM Q8W względem chorych z grupy BIM Q4W → BIM Q4W. Odsetki chorych, u których raportowano ww. zdarzenia w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie były zbliżone w obydwu grupach chorych otrzymujących BIM do tych odnotowanych w okresie leczenia podtrzymującego. Odwrotną tendencję zaobserwowano w zakresie zdarzeń niepożądanych, tj. AE ogółem, AE prowadzących do przerwania i działań niepożądanych. Raportowano je częściej w grupie chorych kontynuujących stosowanie BIM co 4 tygodnie.

W czasie 48. tygodni obserwacji w badaniu *BE RADIANT* do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej oraz zakażenie dróg moczowych. Częstość występowania kandydozy jamy ustnej była istotnie statystycznie wyższa wśród chorych przyjmujących BIM. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia podtrzymującego – analogicznie do porównania BIM i SEK w okresie 0-48 tyg. zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej i zakażenie dróg moczowych.

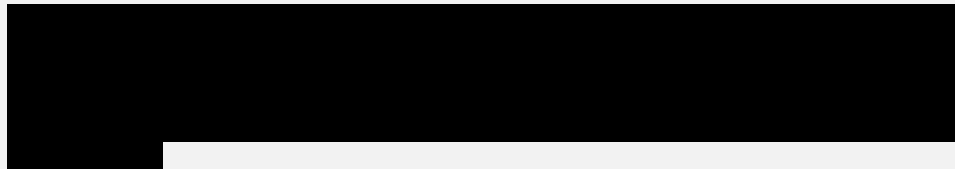

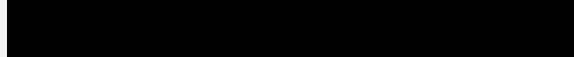

Spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w czasie 48. tyg. najczęściej obserwowano zakażenia grzybami z rodziny *Candida* ogółem oraz kandydozę jamy ustnej. Częstość ich występowania wśród chorych z grupy BIM była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną. W czasie leczenia podtrzymującego (16-48 tyg.) w badaniu *BE RADIANT* większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wystąpiła u pojedynczych chorych. Natomiast do najczęściej obserwowanych AE specjalnego zainteresowania zaliczono zakażenia grzybami z rodziny *Candida* ogółem, kandydozę jamy ustnej, gruźlicę utajoną i podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

#### BIM vs UST

W badaniu *BE VIVID* wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano jako zaistniałe w trakcie leczenia. Nie odnotowano różnic pomiędzy BIM i UST w zakresie częstości występowania ogółem ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń o ciężkim stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych zarówno analizowanych w czasie 0-16 tygodni, jak i w okresie od 0 do 52 tygodnia.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia były zapalenie nosogardzieli, kandydoza jamy ustnej oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obydwu okresach obserwacji odnotowano w przypadku kandydozy jamy ustnej, która występowała częściej w grupie chorych przyjmujących BIM (tylko w przypadku 1 chorego wystąpiła ona w ciężkim stopniu nasilenia, pozostałe przypadki oceniono jako łagodne lub umiarkowane). Nie wykazano różnic w odniesieniu do pozostałych zaburzeń.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w trakcie leczenia w czasie 52 tygodni zaliczono zdarzenia związane z wątrobą (2,5%), ciężkie zakażenia (1,3%) oraz MACE (1,3%), przy czym różnice między grupami BIM i UST nie były znamienne statystycznie.

	<p><b>Ocena bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji</b></p> <p>Długookresowej oceny bezpieczeństwa BIM dokonano na podstawie wyników badania <i>BE BRIGHT</i>, którego uczestnikami byli chorzy uprzednio biorący udział w badaniach <i>BE SURE</i>, <i>BE VIVID</i> lub <i>BE READY</i>.</p> <p>Dane wskazują, że częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałych w trakcie leczenia na 100 pacjentolat były zbliżone w grupach otrzymujących BIM co 8 oraz co 4 tygodnie.</p> <p>Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej oraz zapalenie górnych dróg oddechowych. Odnotowano je z niższą częstością w grupie stosującej BIM co 8 tygodni w porównaniu do grupy stosującej BIM co 4 tygodnie.</p>
<p>OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA</p>	<p><b>W dokumencie EMA 2021 określono, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Bimzelx® oceniono jako pozytywny.</b></p> <p>Zwrócono uwagę, że stosowanie bimekizumabu związane jest z uzyskaniem szybkiej odpowiedzi na leczenie a osiągnięte efekty zdrowotne uznano za wysoce istotne klinicznie. Profil bezpieczeństwa określono jako podobny do innych inhibitorów IL-17.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W zakresie dodatkowej analizy bezpieczeństwa wykorzystano dane pochodzące z ChPL Bimzelx® oraz baz ADRReports 2022 i WHO UMC 2022 oraz dane pochodzące z planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bimzelx®.</p> <p>Zgodnie z ChPL Bimzelx® specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczyły zachowania szczególnej ostrożności m.in. w przypadku nieswoistego zapalenia jelit, występowania reakcji nadwrażliwości, przyjmowania żywych szczepionek</p> <p>Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC określono jako spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia bimekizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.</p> <p>W dokumencie EMA RMP w ramach istotnych zagrożeń wskazano ciężkie reakcje nadwrażliwości a w ramach zagrożeń potencjalnych – ciężkie reakcje nadwrażliwości, choroby zapalne jelit, MACE oraz nowotwory złośliwe.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p></p> <p>Wyniki porównań bezpośrednich wskazują na wyraźnie wyższą skuteczność bimekizumabu nad ADA, SEK oraz UST w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych odnoszących się do oceny odpowiedzi na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100), odpowiedzi w skali IGA czy jakości życia ocenianej w skali DLQI. </p> <p> Długookresowe wyniki skuteczności wskazują na utrzymywanie się uzyskanych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie efektów zdrowotnych na stałym, wysokim poziomie. </p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa bimekizumabu wykazała, że BIM jest lekiem dobrze tolerowanym a częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami w odniesieniu do większości analizowanych zaburzeń jest porównywalna. Zidentyfikowano obszary zwiększonego ryzyka występowania takich zdarzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych oraz kandydoza jamy ustnej, jednak należy podkreślić, że zaburzenia te występowały w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego, poddawały się leczeniu, nie wpływały na zakłócenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz najczęściej nie prowadziły do przerwania leczenia.</p> <p>W porównaniu do innych leków biologicznych, bimekizumab cechuje się unikalnym mechanizmem działania a jego przewaga w skuteczności widoczna jest już po pierwszym podaniu leku (ocena po 4 tygodniach dla porównań względem SEK, UST i ADA). Od 16. tygodnia większość chorych poddana terapii BIM nie odczuwała już wpływu choroby na ich jakość życia. Należy ponadto podkreślić, iż uzyskane efekty zdrowotne utrzymywały się</p>



przez co najmniej 2 lata a utrzymanie tego efektu było możliwe przy zastosowaniu BIM raz na 8 tygodni, co również stanowi przewagę nad pozostałymi lekami z grupy IL-17 (SEK i IKS), które podaje się co 4 tygodnie.

Bimekizumab niewątpliwie stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych na łuszczycę plackowatą. Wynika to z możliwości uzyskania u wyższych odsetków chorych skóry całkowicie wolnej od zmian chorobowych, jak również z faktu, iż korzyści kliniczne uzyskiwane są przez zdecydowaną większość chorych szybko i utrzymują się w długim okresie obserwacji.

---

## 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 Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego 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, zgodnej 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 6.2.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku ich 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

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

### 3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Ovid),
- Embase (przez Ovid),
- 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 bimekizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

---

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

---

---

## 3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

## 3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996] a badania jednoramienne w skali NICE [Formularz NICE].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2021].

W załączniku 11.13 przedstawiono wzory skal.

## 3.4. Strategia wyszukiwania

### 3.4.1. Porównanie bezpośrednie

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (łuszczycza plackowata) oraz interwencji badanej (bimekizumab).

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 deskryptory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

Na stronach 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 bimekizumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku oraz do populacji docelowej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami 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 eksperymentalna, praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.6.

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*). W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo zawężenie do [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/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 słów stanowiących synonimy, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH) i *EmTree* – *Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora. 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. Poszukiwano wyłącznie badań randomizowanych z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), w związku z czym zastosowano filtr dotyczący metodyki.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne [REDACTED]



## 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

### 3.5.1. Porównanie bezpośrednie

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:


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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;</li> <li>• chorzy, u których:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub</li> <li>• występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.</li> </ul> </li> </ul>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycza plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycza inna niż plackowata, dzieci

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p> <p>Kryteria zostały szczegółowo doprecyzowane zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p>	
Interwencja	<p><b>Bimekizumab</b> w dawce zgodnej ChPL Bimzelx®, tj. 320 mg s.c. (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy po 16 tygodniach leczenia nie wykazują poprawy, należy rozważyć przerwanie leczenia.</p> <p>W przypadku niektórych pacjentów o masie ciała <math>\geq 120</math> kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16.</p> <p>U chorych w podeszłym wieku <math>\geq 65</math>lat dostosowanie dawki nie jest wymagane.</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
Komparatory <sup>2</sup>		Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.	n/d
	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"> <li>• jakość życia;</li> <li>• odpowiedź na leczenie;</li> <li>• aktywność choroby;</li> <li>• profil bezpieczeństwa</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	

<sup>2</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>3</sup> )	
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: w przypadku badań dla interwencji badanej dopuszczano możliwość włączenia dowodów opublikowanych w formie doniesienia konferencyjnego, w celu uzupełnienia danych	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
<b>Populacja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Interwencja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Komparator</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
<b>Metodyka</b>	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
<b>Populacja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Interwencja</b>	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
<b>Komparator</b>	n/d	n/d
<b>Punkty końcowe</b>	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.

<sup>3</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.

[REDACTED]

W ramach Analizy problemu decyzyjnego [APD Bimzelx®] wskazano, że komparatorami dla bimekizumabu są leki biologiczne stosowane obecnie w ramach *Programu lekowego*.

W ramach przeglądu systematycznego, którego celem było zidentyfikowanie badań klinicznych dla porównania BIM względem komparatorów odnaleziono doniesienia dotyczące porównań względem ADA, SEK i UST (odpowiednio badania *BE SURE*, *BE RADIANT*, *BE VIVID*).

Wyniki pochodzące z tych badań stanowią podstawę do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie bimekizumabu w populacji docelowej i w niniejszej analizie będą traktowane jako źródła danych o najwyższej wiarygodności.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Celem niniejszej analizy jest porównanie bimekizumabu względem wyłącznie leków biologicznych wyznaczonych jako komparatory w APD Bimzelx®. [REDACTED]

[REDACTED]

Celem takiego postępowania było dokonanie oceny skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu względem wszystkich leków biologicznych zdefiniowanych jako komparatory tak, aby następnie było możliwe na ich podstawie przeprowadzenie odpowiedniego modelowania w ramach analizy ekonomicznej.

Do analizy klinicznej na tym etapie przeglądu systematycznego włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniami dla BIM, włączonymi we wcześniejszym etapie przeglądu systematycznego<sup>4</sup>.

**Tabela 2.**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>dorośli</u>;</li> <li>• <u>łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u>;</li> <li>• chorzy, u których:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub</li> <li>• występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC.</li> </ul> </li> </ul> <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycą plackowatą o łagodnym nasileniu, łuszczycą inna niż plackowata
Interwencje		Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC</li> <li>• Lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej)</li> </ul>	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<p>Odpowiedź na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 75,</li> <li>• PASI 90,</li> <li>• PASI 100.</li> </ul> <p>Do metaanalizy włączano badania z okresem obserwacji 10-16 tygodni. Okresy te odpowiadają indukcji odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej w Programie lekowym dla poszczególnych leków biologicznych.</p>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	<p>Badania randomizowane, eksperymentalne z grupą kontrolną. Publikacje pełnotekstowe. Publikacje w językach: polskim i angielskim</p>	<p>Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania pogładowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne, abstrakty konferencyjne</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski i angielski</p>

---

## 3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

### 3.6.1. Porównanie bezpośrednie

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 162 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 50 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji, w tym 3 przeglądy systematyczne, 7 publikacji dotyczących badań pierwotnych (w tym 1 errata), 5 publikacji do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka oraz dokument od Wnioskodawcy opisujący NMA.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA<sup>5</sup> (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.12.

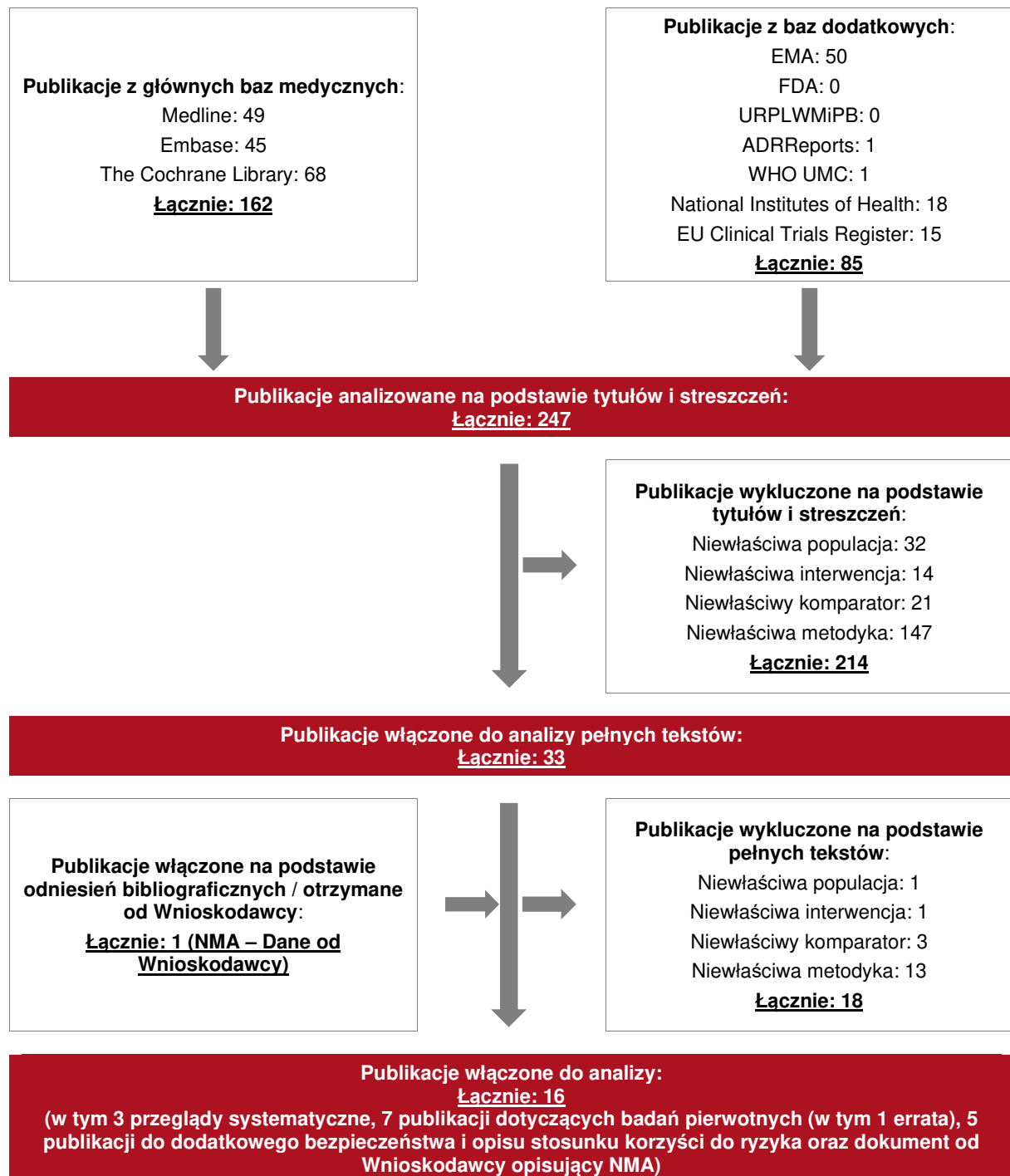
---

<sup>5</sup> preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

---



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



---

[REDACTED]

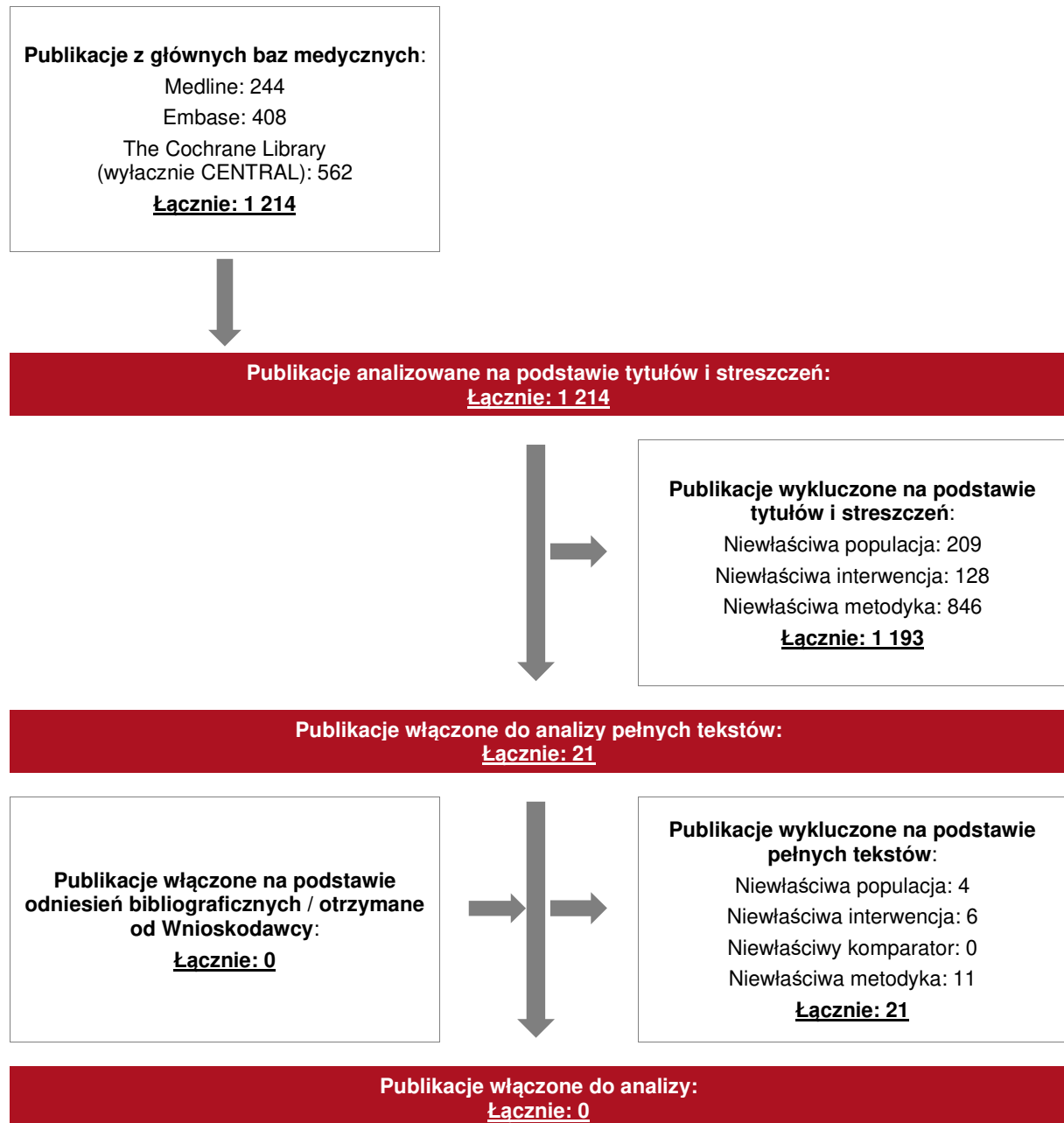
W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 214 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

[REDACTED]

[REDACTED]

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku.

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



---

## 3.7. Publikacje włączone do analizy

### 3.7.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy systematyczne (publikacje *Armstrong 2022*, *Sbidian 2021* oraz *Xu 2021*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Celem niniejszych przeglądów była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Na podstawie publikacji *Armstrong 2022* dokonano oceny długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych i eksperymentalnych metod leczenia łuszczycy oraz scharakteryzowano ich korzyści w stosunku do ryzyka w dłuższych okresach obserwacji.

Przegląd systematyczny *Sbidian 2021* dotyczył oceny skuteczności i bezpieczeństwa klasycznych leków systemowych, małych cząsteczek, inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów IL12/23, inhibitorów IL-17 i inhibitorów IL-23. Wynikiem NMA przedstawionej w publikacji *Sbidian 2021* było sporządzenie rankingu tych metod leczenia według ich skuteczności i bezpieczeństwa.

Z kolei w ramach przeglądu systematycznego *Xu 2021* dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w populacji chorych na łuszczycę plackowatą.

Publikacje *Sbidian 2021* oceniono jako przegląd wysokiej jakości, natomiast przegląd *Armstrong 2022*, jak i *Xu 2021* są przeglądami bardzo niskiej jakości wg oceny AMSTAR 2. We wszystkich odnalezionych przeglądach systematycznych wskazano przede wszystkim na wysoką skuteczność bimekizumabu w indukowaniu odpowiedzi na leczenie w skali PASI u chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w porównaniu do wszystkich komparatorów.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 11.7 i 11.8..

---

## 3.7.2. Badania pierwotne – porównanie bezpośrednie

### 3.7.2.1. Charakterystyka badań dla bimekizumabu i ocena homogeniczności

W wyniku pierwszego etapu przeglądu systematycznego do analizy włączono 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badania pierwotne:

1. *BE RADIANT* (publikacja *Reich 2021*), dotyczące porównania bezpośredniego BIM względem SEK;
2. *BE SURE* (publikacja *Warren 2021*), dotyczące porównania bezpośredniego BIM względem ADA;
3. *BE VIVID* (publikacja *Reich 2021a*), dotyczące porównania bezpośredniego BIM względem UST.

Zidentyfikowano również badanie *BE BRIGHT* (publikacja *Strober 2021\_poster long-term*) będące długookresową kontynuacją badań *BE VIVID*, *BE SURE* wskazanych powyżej oraz badania *BE READY*, które ze względu na fakt, iż dotyczy porównania BIM względem PLC nie zostało włączone do głównej części analizy

Okres obserwacji wynosił od 48 tygodni w badaniu *BE RADIANT*, przez 52 tygodnie w badaniu *BE VIVID* do 56 tygodni w badaniu *BE SURE*.

We wszystkich badaniach pierwotnych populację chorych stanowili dorośli chorzy na przewlekłą postać łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W części analizy dotyczącej porównań bezpośrednich BIM względem ADA, SEK i UST nie dokonywano analizy homogeniczności, gdyż ze względu na 3 różne komparatory nie rozważano przeprowadzania metaanaliz tych badań.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.9.

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy**

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy IIIb; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> <sup>6</sup> oraz <i>superiority</i> <sup>7</sup>	Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia)	Łącznie 48 tyg.: • etap I (od 0. do 16. tyg.); • etap II (od 16. do 48. tyg.) <sup>8</sup>	Dorośli chorzy na przewlekłą postać łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Grupa BIM Q4W → BIM Q4W lub BIM Q8W: N= 373 Grupa SEK Q4W: N= 370	<u>Etap I (do 16. tyg.):</u> <u>BIM Q4W</u> s.c. w dawce 320 mg w 0., 4., 8., 12., 16. tyg. leczenia. <u>Etap II (od 16. tyg.)<sup>9</sup>:</u> <u>BIM Q4W</u> s.c. w dawce 320 mg do tyg. 48. BIM Q8W do tyg. 48.	<u>SEK Q4W</u> s.c. w dawce 300 mg w 0., 1., 2., 3., 4. tyg. leczenia, a następnie co 4 tyg. do tygodnia 48.
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe,	Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia) <sup>12</sup>	Łącznie 56 tyg. <sup>13</sup> : • skryning: 2-5 tyg.;	Dorośli chorzy na przewlekłą postać łuszczycy	Grupa BIM Q4W → BIM Q8W: N= 161	<u>Do 16. tyg.<sup>14</sup></u> <u>BIM Q4W</u> s.c. w dawce 320 mg..	<u>Do 16. tyg.<sup>15</sup></u> <u>ADA Q2W</u> s.c. w dawce 80 mg

<sup>6</sup> dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PASI100 w 16. tyg., oceniany z marginesem -10 punktów procentowych)

<sup>7</sup> dla PASI100 oraz drugorzędowych punktów końcowych

<sup>8</sup> chorzy, którzy ukończyli 48 tyg. badania mogli zostać włączeni do trwającej fazy otwartej badania, trwającej 96 tyg.

<sup>9</sup> w celu utrzymania zaślepienia ze względu na różnice w schematach dawkowania między grupami, chorzy z grupy BIM Q8W otrzymywali PLC

<sup>12</sup> autorzy badania wskazali jedynie, że w celu zapewnienia zaślepienia uczestnicy badania otrzymywali pozorowane iniekcje (redukcja różnic pomiędzy schematami leczenia)

<sup>13</sup> po ukończeniu badania trwającego 56 tyg. chorzy mogli zostać włączeni do otwartego badania *BE BRIGHT*. Chorzy, którzy nie zostali włączeni do otwartego badania, odbyli dodatkową wizytę oceniającą bezpieczeństwo 20 tyg. od ostatniej dawki podanej w czasie badania.

<sup>14</sup> w celu utrzymania zaślepienia chorzy ze wszystkich grup otrzymywali pozorowane iniekcje (redukcja różnic pomiędzy schematami)

<sup>15</sup> w celu utrzymania zaślepienia chorzy ze wszystkich grup otrzymywali pozorowane iniekcje (redukcja różnic pomiędzy schematami)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> <sup>10</sup> oraz <i>superiority</i> <sup>11</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>początkowy okres leczenia: 16 tyg.;</li> <li>leczenie podtrzymujące: 40 tyg.</li> </ul>	plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	Grupa BIM Q4W: N= 158 Grupa ADA Q2W→BIM Q4W: N= 159	od 16. do 24. tyg.: BIM Q4W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg. BIM Q4W→BIM Q8W s.c. w dawce 320 mg. po 24. tyg. do 56 tyg.: BIM Q4W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg. BIM Q4W→BIM Q8W s.c. w dawce 320 mg.	podany w tyg. 0., tydzień później w dawce 40 mg od 16. do 24. tyg.: ADA Q2W s.c. w dawce 40 mg. po 24. tyg. do 56. tyg.: ADA Q2W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg.
<b>BE VIVID</b> (Reich 2021a)	RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy:	Jadad: 5/5	Łącznie 52 tyg. <sup>18</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>skryning: 2-5 tyg.;</li> <li>początkowy okres leczenia: 16 tyg.;</li> <li>leczenie podtrzymujące: 32 tyg.</li> </ul>	Dorośli chorzy na przewlekłą postać łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Grupa BIM Q4W: N= 321 Grupa UST Q12W: N= 163 Grupa PLC→BIM Q4W: N= 83	BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg do 52. tyg. włącznie BIM był podawany w ampułkostrzykawce o pojemności 1ml i stężeniu 160 mg/ml.	Do 16. tyg.: PLC Q4W PLC było podawane w ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml zawierającej 0,9% wodny roztwór chlorku sodu.

<sup>10</sup> dla pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. PASI 90 w 16. tyg. badania oraz wyniku IGA 0 lub 1 w 16. tyg. badania

<sup>11</sup> dla pozostałych pierwszorzędowych i innych punktów końcowych

<sup>18</sup> po ukończeniu badania trwającego 52 tygodni chorzy mogli zostać włączeni do otwartego badania *BE BRIGHT*, trwającego 144 tygodnie. Chorzy, którzy nie zostali włączeni do otwartego badania, odbyli dodatkową wizytę oceniającą bezpieczeństwo 20 tyg. od ostatniej dawki podanej w czasie badania

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	<i>superiority<sup>16</sup> oraz non-inferiority<sup>17</sup></i>						<p>UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała &gt;100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg. UST był podawany w ampułko-strzykawce o pojemności 0,5 ml i stężeniu 45 mg/0,5 ml.</p> <p>po 16. tyg. do 52. tyg. łącznie:  <u>PLC→BIM Q4W</u>  s.c. w dawce 320 mg.  UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg.</p>
<b>BE BRIGHT (Strober 2021_poster)</b>	Badanie jednoramienne (otwarta kontynuacja leczenia BIM chorych biorących uprzednio	NICE: 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno)	2 lata (od 16 tygodnia trwania badań pierwotnych do 100	Dorośli chorzy na przewlekłą postać łuszczycy plackowatej o nasileniu	Grupa chorych z odpowiedzią wg IGA (wynik 0/1: N=685	Chorzy otrzymujący wcześniej BIM w dawce 320 mg co 4 tygodnie (Q4W), u których wystąpiła	<u>n/d</u>

<sup>16</sup> BIM w porównaniu z PLC dla odpowiedzi PASI 90 i IGA w 16. tyg.;

<sup>17</sup> do oceny porównania BIM względem UST



Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	udział w badaniach RCT) Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d		tygodnia (otwarte przedłużenie))	umiarkowanym do ciężkiego <sup>19</sup> .	Grupa chorych z odpowiedzią wg BSA (BSA ≤1%): N=597 Grupa chorych z odpowiedzią wg PASI (PASI 100): N=503	odpowiedź w 16. tygodniu badania pierwotnego, otrzymywali BIM w dawce 320 mg Q4W lub co 8 tygodni (Q8W) w dawce podtrzymującej od tygodnia 16.	

<sup>19</sup> którzy ukończyli jedno z trzech badań III fazy (*BE VIVID*, *BE SURE*, *BE READY*)

---

### 3.7.2.2. Punkty końcowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy. W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych.

Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

W sytuacji, kiedy punkt końcowy nie był analizowany w badaniu lub nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających określenie istotności statystycznej dla analizowanych porównań, nie był on uwzględniany w analizie, punkty końcowe z badań nieuwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 11.9.

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

W poniższej tabeli (Tabela 4) przedstawiono zestawienie analizowanych punktów końcowych wraz z ich definicjami oraz interpretacją i określeniem istotności klinicznej.

---

**Tabela 4.**

**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań *BE RADIANT*, *BE SURE*, *BE VIVID* oraz *BE BRIGHT***

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Skuteczność</b>				
<b>PASI 100</b>	<i>BE RADIANT</i>	Współczynnik całkowitego oczyszczenia skóry, definiowany jako 100% redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 100) względem wartości początkowych oceniany w 16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) oraz 48. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy badania) leczenia.	Im większa częstość występowania PASI 100 tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie</p>
	<i>BE SURE</i>	Współczynnik całkowitego oczyszczenia skóry, definiowany jako 100% redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 100) względem wartości początkowych oceniany w 16. oraz 24. tygodniu (drugorzędowe punkt końcowy badania) leczenia. Odpowiedź PASI 100 oceniana w 56. tygodniu (u chorych, którzy zmienili leczenie z ADA na BIM i nie uzyskali odpowiedzi PASI 90 lub wyniku DLQI = 0 lub 1 w 24. tygodniu) była eksploracyjnym punktem końcowym badania.		
	<i>BE VIVID</i>	Współczynnik całkowitego oczyszczenia skóry, definiowany jako 100% redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 100) względem wartości początkowych oceniany w 16. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy badania) oraz w 52. tygodniu (eksploracyjny punkt końcowy badania) leczenia.		
	<i>BE BRIGHT</i>	Współczynnik całkowitego oczyszczenia skóry, definiowany jako 100% redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 100) w czasie 2 lat (48. tydzień) leczenia, oceniany wśród chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu badania, którzy otrzymywali ciągłe leczenie podtrzymujące BIM.		
<b>PASI 90</b>	<i>BE RADIANT</i>	Współczynnik $\geq 90\%$ redukcji nasilenia łuszczycy (PASI 90) względem wartości początkowych oceniany w 16. tygodniu był dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym badania.	Im większa częstość występowania PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<i>BE SURE</i>	Współczynnik $\geq 90\%$ redukcji nasilenia łuszczycy (PASI 90) względem wartości początkowych oceniany w 16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy badania), w 24. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy badania) oraz w 56. tygodniu u chorych, którzy zmienili leczenie z ADA na BIM i nie uzyskali odpowiedzi PASI 90 lub wyniku DLQI = 0 lub 1 w 24. tygodniu (eksploracyjny punkt końcowy badania).		Wynik PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
		<i>BE VIVID</i>	Współczynnik $\geq 90\%$ redukcji nasilenia łuszczycy (PASI 90) względem wartości początkowych oceniany w 16. tygodniu (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) oraz w 12. i 52. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy badania) leczenia.		
PASI 75		<i>BE RADIANT</i>	Współczynnik $\geq 75\%$ redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 75) względem wartości początkowych oceniany w 4. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym badania.	Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  W przypadku chorych z ciężką postacią łuszczycy, lekarze zazwyczaj uznają odpowiedź na leczenie PASI 75 za klinicznie istotną poprawę świadczącą o sukcesie terapii, pomimo, że chorzy ze znacznie mniejszą poprawą wyniku PASI, również mogą mieć klinicznie istotną poprawę stanu zdrowia [Feldman 2005].
		<i>BE SURE</i>	Współczynnik $\geq 75\%$ redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 75) względem wartości początkowych oceniany w 4. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym badania.		
		<i>BE VIVID</i>	Współczynnik $\geq 75\%$ redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 75) względem wartości początkowych oceniany w 4. tygodniu (drugorzędowy punkt końcowy badania) oraz w 52. tygodniu (eksploracyjny punkt końcowy badania).		
Skala IGA (ang. <i>Investigator's Global Assessment Scale</i> )	Odpowiedź na leczenie w obrębie skóry głowy	<i>BE VIVID</i>	Odpowiedź na leczenie wg skali IGA w obrębie skóry głowy oceniona w 16. tygodniu u chorych z łuszczycą skóry głowy na początku badania była drugorzędowym punktem końcowym.	Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali IGA w obrębie skóry głowy tym skuteczniejsze leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  5-punktowa skala IGA jest ważną miarą ciężkości

Punkt końcowy		Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wynik 0/1		<i>BE RADIANT</i>	Odpowiedź na leczenie wg skali IGA (wynik 0 lub 1, z poprawą w co najmniej 2 kategoriach w stosunku do wartości wyjściowych) oceniana w 16. tygodniu była dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym badania.	Im wyższa częstość występowania wyniku 0 lub 1 w skali IGA tym skuteczniejsze leczenie.	choroby i odpowiada na potrzebę kliniczną oceny skuteczności leczenia w badaniach nad leczeniem łuszczycy [Langley 2015].  Skala IGA ma m.in. następujące zalety: jest stosunkowo prosta i łatwa w użyciu, wykazuje dobrą korelację z odpowiedzią PASI oraz z innymi miarami nasilenia choroby. Ponadto istnieje umiarkowana zgodność dotycząca interpretacji wyników wśród wielu oceniających. Ograniczeniami skali są m.in.: brak możliwości zmierzenia stopnia zaawansowania łuszczycy, potencjalny brak możliwości ocenienia małych zmian skórnych, brak uwzględnienia objawów nieskórnych [CADTH 2018].
		<i>BE SURE</i>	Odpowiedź wg IGA (wynik 0: czysta skóra lub 1: prawie czysta skóra, z poprawą w co najmniej 2 kategoriach w stosunku do wartości wyjściowych) oceniana w 16. tygodniu badania była pierwszorzędnym punktem końcowym.  Częstość występowania wyniku 0 lub 1 w skali IGA oceniana w 24. tygodniu była drugorzędowym punktem końcowym.		
		<i>BE VIVID</i>	Częstość występowania odpowiedzi wg IGA (wynik 0: czysta skóra lub 1: prawie czysta skóra, z poprawą w co najmniej 2 kategoriach w stosunku do wartości wyjściowych) oceniana w 16. tygodniu badania była pierwszorzędnym punktem końcowym.  Częstość występowania odpowiedzi wg IGA (wynik 0, z poprawą w co najmniej 2 kategoriach w stosunku do wartości wyjściowych) oceniana w 16. tygodniu badania była drugorzędowym punktem końcowym.  Odpowiedź wg IGA oceniana w 12. i 52. tygodniu badania była drugorzędowym punktem końcowym.		
		<i>BE BRIGHT</i>	Utrzymywanie częstości występowania wyniku IGA równego 0 lub 1 w czasie 2 lat (48. tydzień) leczenia, oceniany wśród chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu badania, którzy otrzymywali ciągłe leczenie podtrzymujące BIM.		
Wynik 0		<i>BE VIVID</i>	Częstość występowania odpowiedzi IGA (wynik 0, z poprawą w co najmniej 2 kategoriach w stosunku do wartości wyjściowych) oceniana w 16. tygodniu była drugorzędowym punktem końcowym badania.  Częstość występowania odpowiedzi IGA (wynik 0) ocenianej w 52. tygodniu była eksploracyjnym punktem końcowym badania.	Im wyższa częstość występowania wyniku 0 w skali IGA tym skuteczniejsze leczenie.	

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Powierzchnia ciała objęta zmianami łuszczycowymi, BSA (ang. <i>body surface area</i> )	BE BRIGHT	Częstość utrzymania powierzchni ciała objętej zmianami łuszczycowymi $\leq 1\%$ w czasie 2 lat (48. tydzień) leczenia, oceniany wśród chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu badania, którzy otrzymywali ciągłe leczenie podtrzymujące BIM.	Im wyższa częstość utrzymania BSA $\leq 1\%$ tym skuteczniejsze leczenie.	Odpowiedź na leczenie powinna być udokumentowana jako różnica między wartością początkową i po leczeniu zarówno w powierzchni ciała dotkniętej łuszczycą, jak i wśród trzech głównych objawów skórnych (rumień, łuszczenie się i uwypuklenie skóry). Do oceny odpowiedzi na leczenie można wykorzystać m.in. pomiar BSA (oszacowanie BSA dotkniętego łuszczycą można wykonać za pomocą obszaru dłoni, który stanowi około 1% całkowitej powierzchni ciała) [EMA 2004].
Wynik kwestionariusza DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> )	BE RADIANT	Ocena wpływu choroby skóry na jakość życia chorych została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza DLQI (wyniki w zakresie od 0 do 30 punktów). Częstość występowania wyniku wynoszącego 0 lub 1 była eksploracyjnym punktem końcowym badania.	Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.	Badanie określające MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> ) zostało przeprowadzone na populacji 192 chorych na różne zapalne schorzenia skóry. Poprzednio oszacowano wartość MCID w zakresie od 3 do 5. Pomimo tego, że badanie wykazało wartość MCID równą 3,3, zalecane jest przyjęcie wartości MCID w zapalnych chorobach skóry, na poziomie 4 [Basra 2015].
	BE SURE	Ocena wpływu choroby skóry na jakość życia chorych została przeprowadzona z wykorzystaniem kwestionariusza DLQI (wyniki w zakresie od 0 do 30 punktów). Częstość występowania wyniku wynoszącego 0 lub 1 oceniana w 24 tygodniu była eksploracyjnym punktem końcowym badania.		
	BE VIVID	Częstość występowania całkowitego wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1 oceniana od 16. do 52. tygodnia była eksploracyjnym punktem końcowym badania.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				Wynik dotyczący jakości życia jest istotny klinicznie.
Odpowiedź w skali PASI 90 oraz wynik kwestionariusza DLQI	BE SURE	Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1 oceniana w 56. tygodniu badania (u chorych, którzy zmienili leczenie z ADA na BIM i nie uzyskali odpowiedzi PASI 90 lub wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1 w 24. tygodniu badania) była eksploracyjnym punktem końcowym.	Im niższy wynik w skali DLQI, oraz wyższa częstość występowania odpowiedzi PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.	Istnieje korelacja między pomiarami jakości życia i zmianami w bardziej obiektywnych narzędziach oceny stanu chorego, takich jak PASI i PGA, jednak korelacja jest znacznie mniejsza niż 1:1 [Feldman 2005].
Odpowiedź w skali P-SIM (ang. <i>Psoriasis Symptoms and Impacts Measure</i> )	BE VIVID	Ocena bólu, świądu i łuszczenia się skóry w skali P-SIM przeprowadzona w 16. tygodniu była drugorzędowym punktem końcowym badania.  Dla każdego z elementów skali P-SIM odpowiedź zdefiniowano jako odsetek chorych z wcześniej określoną poprawą punktową w 16. tygodniu. Próg odpowiedzi dla bólu wyniósł 1,98, dla świądu 2,39, a dla łuszczenia się skóry 2,86 (analiza była ograniczona do chorych z wyjściową odpowiedzią równą lub wyższą niż wartości progowe).  Wynik w skali P-SIM, składającej się z 14 pozycji, które są punktowane w skali od 0 (brak objawów) do 10 (bardzo ciężkie nasilenie objawów), zgłaszane przez chorych, która służy ocenie nasilenia kluczowych objawów i skutków łuszczycy, były zbierane codziennie do 16. tygodnia badania wyłącznie za pomocą elektronicznego urządzenia do rejestrowania odpowiedzi w czasie ostatnich 24 godzin przy użyciu 11-punktowej numerycznej skali ocen.	Niższe wyniki w skali P-SIM wskazują na mniejsze nasilenie objawów i skutków łuszczycy a tym samym skuteczniejsze leczenie.	Klinicznie istotną odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku oceny bólu, świądu i łuszczenia się skóry w skali od 0 do 10 o $\geq 4$ punkty w tygodniu 16. względem wartości początkowych [EMA EPAR 2021].  EMA potwierdza, że skala P-SIM jest odpowiednią miarą dla wyników zgłaszanych przez chorych w kontekście oceny wpływu leczenia BIM na jakość życia u chorych z łuszczycą na określone objawy bólu, swędzenia i łuszczenia się skóry [EMA EPAR 2021].
<b>Bezpieczeństwo</b>				
Profil bezpieczeństwa	BE RADIANT	Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest	Wzrost liczby zdarzeń/działań	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania
	BE SURE			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	BE VIVID	<p>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>niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2009]</p>
	BE BRIGHT	<p><b>Związek z badanym lekiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem</li> <li>• związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem</li> <li>• możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem</li> <li>• prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem</li> <li>• definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.</li> </ul> <p><b>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>)</b> zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);</li> <li>• 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);</li> <li>• 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);</li> </ul>		



Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);</li> <li>• 5 - śmiertelny.</li> </ul> <p><b>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>)</b> definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);</li> <li>• umiarkowane;</li> <li>• łagodne.</li> </ul> <p>W badaniach <i>BE RADIANT</i> oraz <i>BE SURE</i> punktami końcowymi dotyczącymi bezpieczeństwa były zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły w okresie leczenia. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie leczenia, zdefiniowano jako każde zdarzenie niepożądane, które miało początek w lub po pierwszej dawce leczenia do 140 dni po ostatniej dawce. Ciężkie zdarzenia niepożądane zdefiniowano jako każde zdarzenie niepożądane, które doprowadziło do co najmniej jednego z poniższych: zgonu, zdarzenia zagrażającego życiu, znacznej lub trwałej niepełnosprawności lub niezdolności do funkcjonowania, wada wrodzona (w tym występująca u płodu) lub hospitalizacji lub przedłużenia hospitalizacji.</p> <p>Zdarzeniami niepożądanymi szczególnego zainteresowania w badaniach <i>BE RADIANT</i> i <i>BE SURE</i> były m.in.: zakażenia (ciężkie, oportunistyczne i grzybicze oraz gruźlica), neutropenia, nadwrażliwość, myśli i zachowania samobójcze, depresja, poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE).</p> <p>W badaniu <i>BE VIVID</i> oceniono występowanie działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych. Działania niepożądane ogółem zdefiniowano jako wszelkie zdarzenia niepożądane, które miały początek w czasie lub</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>po pierwszej dawce badanego leku oraz do 140 dni po ostatniej dawce.</p> <p>Poważne działania niepożądane zdefiniowano jako spełniające co najmniej jedno z następujących kryteriów: zgon, zagrożenie życia, klinicznie istotna lub trwała niepełnosprawność lub niezdolność do pracy, wada wrodzona, istotne zdarzenie medyczne, które może narazić chorego na niebezpieczeństwo i wymagać interwencji medycznej lub chirurgicznej oraz hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji.</p> <p>Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania obejmowały: zakażenia (ciężkie zakażenia, zakażenia oportunistyczne, zakażenie grzybicze i gruźlica), neutropenia, nadwrażliwość, myśli i zachowania samobójcze, depresja, poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar), zdarzenia wątrobowe, nowotwory złośliwe i choroby zapalne jelit.</p> <p>Myśli i zachowania samobójcze oraz poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe były oceniane przez komisję zewnętrzną.</p> <p>W badaniu <i>BE BRIGHT</i> bezpieczeństwo w czasie 2 lat oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę BIM w pierwotnych badaniach fazy III lub w przedłużonej otwartej fazie badania.</p>		

---

### 3.7.2.3. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.13.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji, związanego z losowym przydziałem do grupy oraz związanego z utajeniem kodu randomizacji oceniono jako niskie dla wszystkich ocenianych badań. Wystąpienie błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych również oceniono jako niskie dla ocenianych badań, w związku z zastosowaniem podwójnego zaślepienia oraz oceny wyników skuteczności przez oceniających zaślepionych na przydział leczenia.

Ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykluczeniem również oceniono jako niskie, gdyż przedstawiono informacje na temat utraty chorych z każdego z ocenianych badań.

W przypadku każdego z badań (*BE RADIANT*, *BE SURE*, *BE VIVID*) ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 5.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *BE RADIANT*, *BE SURE* oraz *BE VIVID* wg zaleceń Cochrane**

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>BE RADIANT</i>		<i>BE SURE</i>		<i>BE VIVID</i>	
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Tak, po zakończeniu badania skryningowego (trwającego od 2 do 5 tyg.) chorych przydzielano losowo do grup BIM i SEK w stosunku 1:1. Następnie po 16 tygodniach leczenia, część chorych została poddana ponownej randomizacji w stosunku 1:2 w celu podania dawki podtrzymującej; stratyfikację przeprowadzono względem regionu (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Środkowa i Wschodnia, Azja lub Australia) oraz wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne (tak vs nie).	Niskie ryzyko błędu	Tak, po zakończeniu badania skryningowego chorych zrandomizowano do grup BIM Q4W, BIM Q4W→BIM Q8W, ADA Q2W→BIM Q4W, w stosunku 1:1:1; stratyfikację przeprowadzono względem regionu (Ameryka Północna, Europa Wschodnia, Środkowa i Zachodnia lub Azja i Australia) oraz wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne (tak vs nie).	Niskie ryzyko błędu	Tak, chorych przydzielano losowo do grup BIM, UST, PLC w stosunku 4:2:1, stratyfikację przeprowadzono względem regionu (Ameryka Północna, Europa Wschodnia, Zachodnia, Środkowa lub Azja i Australia) oraz wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne (tak vs nie).	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>BE RADIANT</i>		<i>BE SURE</i>		<i>BE VIVID</i>	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizacja przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Chorzy przydzieleni do grupy otrzymującej BIM co 8 tygodni, otrzymywali PLC podczas odpowiednich wizyt w ramach badania, aby uwzględnić różnice w schemacie dawkowania między grupami otrzymującymi lek co 4 tygodnie. Chorzy, sponsor oraz personel badawczy pozostawali zaślepieni względem terapii.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy przydzieleni do każdej z grup otrzymywali PLC podczas odpowiednich wizyt w ramach badania, aby uwzględnić różnice w schemacie dawkowania między tymi grupami. Chorzy, badacze, personel ośrodka biorącego udział w badaniu oraz sponsor (z wyjątkiem personelu odpowiedzialnego za przygotowanie i podawanie leków oraz bioanalizę próbek) pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy leczeni UST otrzymywali PLC, aby uwzględnić różnice w schemacie dawkowania między grupą leczoną BIM. Chorzy, badacze oraz sponsorzy pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania, z wyjątkiem personelu ośrodka odpowiedzialnego za przygotowywanie, podawanie oraz monitorowanie bezpieczeństwa badanego leczenia lub bioanalizę próbek.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	BE RADIANT		BE SURE		BE VIVID	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Wyniki skuteczności zastosowanych terapii były oceniane przez badaczy, lekarzy lub odpowiednio wykwalifikowanych pracowników medycznych, którzy nie byli świadomi, która terapia została zastosowana u danego chorego, z wyjątkiem personelu odpowiedzialnego za przygotowanie i podanie leków oraz za bioanalizę próbek.	Niskie ryzyko błędu	Wyniki skuteczności zastosowanych terapii były oceniane przez badaczy, lekarzy lub odpowiednio wykwalifikowanych pracowników medycznych, którzy nie byli świadomi, która terapia została zastosowana u danego chorego.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy, badacze oraz sponsorzy pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania, z wyjątkiem personelu ośrodka odpowiedzialnego za przygotowywanie, podawanie oraz monitorowanie bezpieczeństwa badanego leczenia lub bioanalizę próbek.	Niskie ryzyko błędu
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>BE RADIANT</i>		<i>BE SURE</i>		<i>BE VIVID</i>	
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	W publikacji przedstawiono wyniki dla wszystkich kluczowych punktów końcowych badania.	Niskie ryzyko błędu
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>						
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu	Nie stwierdzono.	Niskie ryzyko błędu









[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.7.2.4. Charakterystyka badań pierwotnych i ocena homogeniczności

Tabele zawierające charakterystyki wszystkich badań włączonych [REDACTED]

Autorzy dokumentu [REDACTED] wskazali, że [REDACTED] [REDACTED] w oparciu o zgromadzone dane, przeprowadzono studium wykonalności. Miało ono na celu zapewnienie wystarczająco wysokiej homogeniczności oraz porównywalności [REDACTED]. W tym celu opracowano szczegółowe zestawienia badań [REDACTED] zawierające dane dotyczące ich metodyki, podgrup analizowanych w badaniach, danych demograficznych uczestników badań, jak również czasu trwania choroby, współwystępowania ŁZS czy wcześniej stosowanego leczenia.

Spośród [REDACTED] badań włączonych do niniejszej analizy większość była badaniami fazy III. Pierwszorzędowe punkty końcowe oceniano najczęściej po 12 tygodniach lub 16 tygodniach oraz rzadziej po 10 i 14 tygodniach.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

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

---

---

### 3.7.2.5. Punkty końcowe

████████████████████ analizie poddano kluczowe z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu względem leków biologicznych punkty końcowe:

- odpowiedź na leczenie PASI 75;
- odpowiedź na leczenie PASI 90;
- odpowiedź na leczenie PASI 100.

Definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w rozdziale 3.7.2.2, w którym szczegółowo przedstawiono analogiczne dane dla badań dotyczących bimekizumabu. Jako że we wszystkich badaniach dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej ocena odsetków chorych uzyskujących odpowiedź w skali PASI jest definiowana w taki sam sposób, odstąpiono od powtórnej ich prezentacji w ramach niniejszego rozdziału.

---

---

### 3.7.2.6. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.13.

W przypadku 4 badań ( [REDACTED] ) w pojedynczych zakresach oceny ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako wysokie. Z kolei w przypadku 9 badań ( [REDACTED] ) ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niejasne. Należy jednak podkreślić, że [REDACTED] zidentyfikowane ograniczenia mają niewielki wpływ na całościową ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, utajenia kodu randomizacji, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników w przypadku pozostałych badań włączonych do analizy NMA ogólne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 6.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane**

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



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

Badanie	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green
[REDACTED]	Yellow	Green	Red	Green	Yellow
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Yellow	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Yellow	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Yellow	Green	Green
[REDACTED]	Green	Green	Green	Green	Green

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

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

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

Badanie	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i> )	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i> )	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i> )	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i> )
██████████	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony
████	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony
████	Żółty	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony
████	Żółty	Czerwony	Czerwony	Zielony	Zielony
██████████	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony
██████████	Zielony	Zielony	Żółty	Zielony	Zielony
██████████	Żółty	Zielony	Żółty	Zielony	Zielony
██████████	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony	Zielony

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

---

### 3.7.3. Dodatkowe publikacje

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

- 2 publikacje EMA [ChPL Bimzelx® i EMA RMP 2021];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka opisano na podstawie danych zidentyfikowanych na stronie EMA w dokumencie EMA EPAR 2021.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 3 publikacje opisujące badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), 1 aktywne nierekrutujące i 1 rekrutujące. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 11.3.

---

### 3.8. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Bimzelx®] 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 11.14);
- uwzględniano wyniki zarówno dla najdłuższych okresów obserwacji, jak również dla pośrednich okresów obserwacji, określonych protokołem badania do oceny skuteczności leczenia, tj. dla okresu indukcji odpowiedzi na leczenie (wyniki dla okresu obserwacji krótszego niż okres indukcji odpowiedzi na leczenie prezentowano wyłącznie w przypadku wyników dla BIM, jeśli znajdowały się w hierarchii testowania punktów końcowych przedstawionych przez autorów badań, np. wynik dla odpowiedzi PASI 75 po 4 tyg.);
- dane przedstawione na rysunkach/wykresach ekstrahowano wyłącznie w przypadku przedstawienia ich przez autorów publikacji w sposób umożliwiający ich jak najdokładniejsze odczytanie;
- przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku);
- w przypadku, kiedy wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej, nie ekstrahowano takich danych do tabel a tylko zamieszczano w częściach opisowych;
- w przypadku zaistnienia niespójności w prezentacji wyników pochodzących z różnych źródeł, jako nadrzędne źródło informacji traktowano publikacje pełnotekstowe wraz załącznikami uznając je za źródła o najwyższej wiarygodności;



- w przypadku danych przedstawionych w badaniu w postaci odsetka chorych, dokonano przeliczenia na liczbę chorych (n), a następnie na jej podstawie ponownie obliczano wartość procentową, z dokładnością do jednego miejsca po przecinku;
- w badaniu *BE SURE* chorzy byli randomizowani do 2 grup leczonych BIM, tj. BIM Q4W i BIM Q4W -> BIM Q8W, przy czym do 16. tygodnia obydwie grupy przyjmowały tę samą dawkę leku w takim samym schemacie, tj. co 4 tygodnie. W związku z tym przyjęto zasadę, zgodnie z którą wyniki badania *BE SURE* do 16 tyg. prezentowano łącznie dla obydwu grup chorych (autorzy publikacji zastosowali tożsame podejście a dodatkowo dane dla obydwu grup rozdzielnie zaprezentowano w postaci graficznej). Następnie prezentowano wynik po 24 tyg. dla BIM ogółem vs ADA (zgodnie z ich prezentacją przez autorów publikacji), a dodatkowo w podziale, ponieważ po 16 tyg. chorzy otrzymywali BIM w dawce 320 mg co 8 tygodni lub co 4 tygodnie;
- w przypadku badania *BE VIVID* do raportu zaimplementowano wartości parametrów OR i RD, które zostały przedstawione przez autorów publikacji. W pozostałych przypadkach (np. gdy autorzy badania podali tylko wartość parametru RD lub nie podali wartości żadnego z ww. parametrów) dokonywano obliczeń własnych;
- w publikacji do badania *BE VIVID* przedstawiono wartości RD wyrażone w postaci procentowej, np. RD=80%. W celu ujednoczenia jednostek dla wszystkich wyników w raporcie przedstawiono wartość RD jako stosunek ryzyka, ale nie wyrażony w ułamku dziesiętnym, np. RD=0,8;
- w głównej części analizy prezentowano wyłącznie wyniki porównań bezpośrednich BIM z aktywnymi komparatorami, stąd nie ekstrahowano m.in. wyników dotyczących porównania z PLC z badania *BE VIVID* (wyniki te zostały wykorzystane na potrzeby przeprowadzenia NMA).

## 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

### 3.9.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie

było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)<sup>20</sup> w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

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

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

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

---

<sup>20</sup> Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 7.**  
**Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje**

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

---

## Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,23 (95% CI: -0,42; -0,04), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 23% niższe w grupie

---

---

leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

Z kolei dla pozytywnego punktu końcowego, wartość HR powyżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Na podstawie wartości parametru HR, który dla takiego punktu wyniósł 2,14 (95% CI: 1,18; 3,90), należy wnioskować, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego negatywnego punktu końcowego w grupie badanej jest 2,14 razy większe niż prawdopodobieństwo w grupie kontrolnej określonym w badaniu okresie obserwacji.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

---

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla analizy częstościowej 95% przedział ufności może być często mylnie uważany za przedział, w którym jest 95% prawdopodobieństwo występowania rzeczywistego zdarzenia. Ścisła interpretacja opiera się na koncepcji, że uwzględniane są wyniki, które można by uzyskać, gdyby badanie kliniczne było powtórzone wielokrotnie. Przykładowo więc, jeśli badanie byłoby powtórzone 1 000 razy i za każdym razem obliczono by 95% CI, wtedy rzeczywiste zdarzenie mogłoby występować w jednym z 950 punktów pomiaru.

[REDACTED]

---

[Redacted text block]

---

---

## 4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem komparatorów – porównania bezpośrednie

Porównania bezpośrednie dla bimekizumabu zostały przeprowadzone względem ADA, SEK oraz UST na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych.

Wyniki tych badań stanowią w niniejszym opracowaniu źródło danych najwyższej wiarygodności i umożliwiają wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie BIM względem leków o różnych mechanizmach działania.

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich dla analizowanej interwencji względem 3 spośród wybranych w ramach APD komparatorów.

### 4.1. Ocena skuteczności bimekizumabu względem adalimumabu

Ocena skuteczności bimekizumabu (BIM) względem adalimumabu (ADA) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została przeprowadzona na podstawie wyników wysokiej jakości badania randomizowanego *BE SURE* przedstawionych w publikacji *Warren 2021*.

W ramach badania chorych przydzielono do trzech grup otrzymujących odpowiednio:

- BIM w dawce 320 mg co 4 tygodnie (BIM Q4W), a następnie kontynuujących stosowanie BIM w takim samym schemacie dawkowania do 56. tygodnia leczenia (BIM Q4W);
- BIM w dawce 320 mg, co 4 tygodnie do 16. tygodnia (BIM Q4W), a następnie BIM co 8 tygodni do 56. tygodnia leczenia (BIM Q4W -> BIM Q8W);
- otrzymujących ADA w dawce 40 mg, co 2 tygodnie do 24. tygodnia leczenia następnie otrzymujących BIM w dawce 320 mg, co 4 tygodnie do 56. tygodnia leczenia.

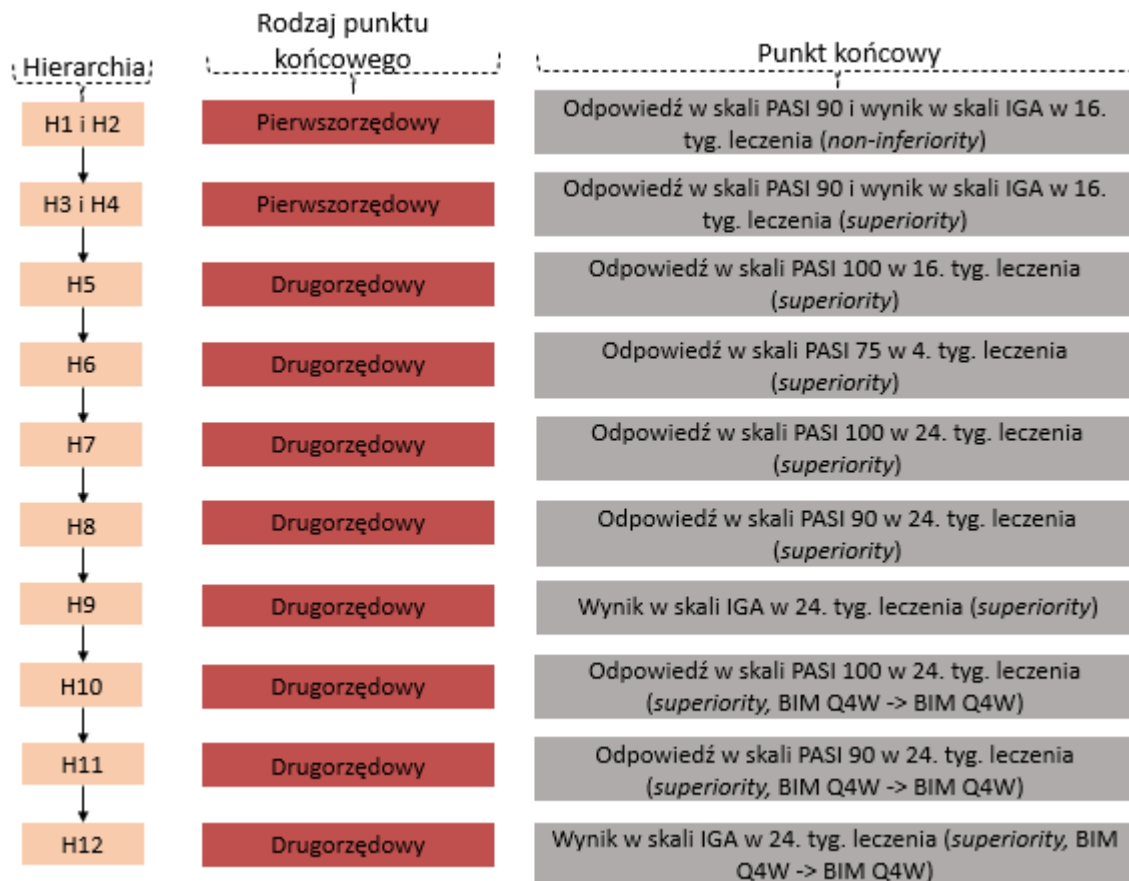
Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) obejmującej wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji. Zgodnie z zasadami analizy

---



statystycznej przyjętej przez autorów publikacji, w badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne. Na poniższym schemacie przedstawiono kolejność testowania hierarchicznego w badaniu *BE SURE*.

**Rysunek 3.**  
**Testowanie hierarchiczne w badaniu *BE SURE***



Źródło: *BE SURE* (Warren 2021)

Oceny skuteczności BIM w porównaniu do ADA dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie w skali PASI:**
  - PASI 90 w 16. i 24. tyg. leczenia;
  - PASI 100 w 16. i 24. tyg. leczenia;
  - PASI 75 w 16. tyg. leczenia;
- **wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 16. i 24. tyg. leczenia;**
- **wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 w 24. tyg. leczenia.**

Dodatkowo, analizowano także odsetek chorych z PASI 75, 90, 100 i wynikiem w skali IGA wynoszącym 0 lub 1 w 56. tygodniu leczenia, jak również odsetek chorych z odpowiedzią PASI 100 oraz wynikiem kwestionariusza DLQI równym 0 lub 1 w 56. tygodniu leczenia w grupie chorych, którzy rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim leczeniu ADA, i którzy nie uzyskali odpowiedzi w skali PASI 90 lub wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 w 24. tygodniu obserwacji.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki analizy skuteczności BIM względem ADA. Jako że BIM stosowany w schemacie zalecanym w ChPL Bimzelx®, tj. BIM Q4W przez pierwszych 16 tygodni a następnie BIM Q8W stanowi schemat standardowy a wyniki dla chorych przyjmujących BIM po 16 tygodniu co 4 tygodnie dotyczą jedynie podgrupy chorych, należy wyniki dla BIM Q4W-> BIM Q8W traktować jako wyniki podstawowe.

## **4.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI**

### **4.1.1.1. PASI 90**

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *BE SURE* była odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (redukcja nasilenia łuszczycy plackowatej względem wartości początkowych o co najmniej 90%) w 16. tyg. leczenia. Zgodnie z zasadami analizy statystycznej dotyczącej testowania hierarchicznego, BIM i ADA porównywano w podejściu *non-inferiority*, a następnie *superiority*<sup>21</sup>. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 odnotowano u ok. 86% chorych z grupy BIM oraz u ok. 47% chorych z grupy ADA. Różnica między grupami była statystycznie istotna, a niska wartość parametru NNT świadczy o wysokiej sile interwencji badanej a dodatkowo uzyskany wynik należy uznać za klinicznie istotny.

W ramach oceny PASI 90 w czasie 24 tygodni wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy BIM i ADA zarówno dla chorych przyjmujących BIM od 16 tygodnia co 8 tygodni, jak również dla chorych leczonych BIM niezależnie od częstości jego podawania oraz dla podgrupy chorych przyjmujących BIM co 4 tygodnie.

---

<sup>21</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego były to odpowiednio pierwszy i trzeci analizowany punkt końcowy (H1, H3). H1 analizowano przy zastosowaniu marginesu *non-inferiority* wynoszącym - 10 punktów procentowych. Wykazano, że BIM nie jest mniej skuteczny niż ADA (przy zastosowaniu 95%CI). W ramach H3 analizowano, czy BIM jest bardziej skuteczny niż ADA

Należy podkreślić, iż wielkość uzyskanego efektu można uznać również za istotny klinicznie.

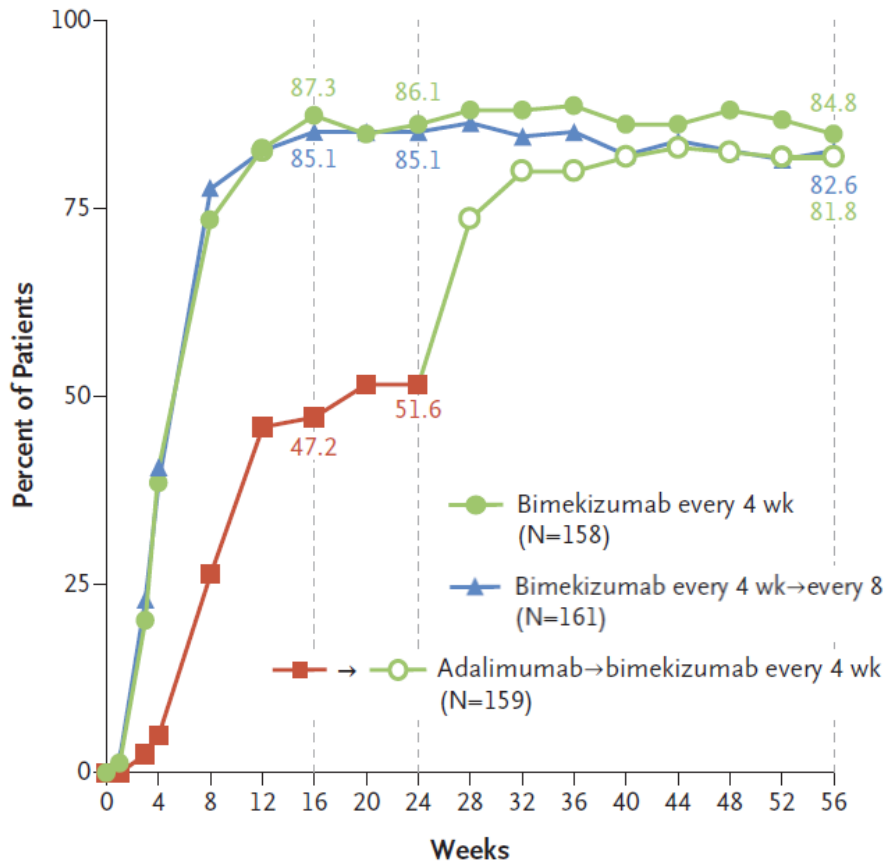
Co więcej, warto zauważyć, że spośród chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi PASI 90 w 24. tygodniu leczenia, 40 spośród 65 chorych (62%) uzyskało odpowiedź PASI 100 po zmianie leczenia na BIM.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla PASI 90 z wykorzystaniem innych metod statystycznych wykazała wyniki zbieżne z tymi uzyskanymi w analizie podstawowej zaprezentowanych poniżej (dane przedstawiono w załączniku 11.3).

Na wykresie poniżej zaprezentowano zmianę odsetka chorych z PASI 90 w czasie do 56. tygodnia obserwacji badania *BE SURE*. Widoczna jest tendencja wskazująca na przewagę BIM niezależnie od stosowanego schematu leczenia. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku chorych stosujących BIM od początku trwania badania raportowano wysokie współczynniki występowania odpowiedzi PASI 90 już w okresie pierwszych czterech tygodni leczenia. W czasie kolejnych tygodni terapii widoczna jest kontynuacja tego trendu – w 8. tyg. odsetek chorych z PASI 90 przekroczył 75% (w grupie stosującej ADA wynosił wówczas ok. 25%), a już od 16. tyg. utrzymywał się on na wysokim poziomie, oscylującym wokół 80%. W momencie zakończenia okresu obserwacji odsetek chorych z odpowiedzią PASI 90 wynosił 82,6% w grupie chorych BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 84,8% w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W. Wyniki te świadczą o długookresowej skuteczności interwencji badanej. Dodatkowo należy podkreślić, że w grupie chorych ADA Q2W -> BIM Q4W w 24. tygodniu leczenia od momentu zmiany terapii na BIM widoczny jest wyraźny i gwałtowny wzrost odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90. Zmiana ta jest szczególnie znacząca biorąc pod uwagę niskie współczynniki występowania ww. punktu końcowego podczas terapii ADA oraz fakt, iż ich wzrost wystąpił już w pierwszych tygodniach terapii BIM. Faza najbardziej dynamicznego przyrostu odpowiedzi w skali PASI 90 w tej grupie chorych trwała do 40. tygodnia leczenia, po czym ustabilizowała

się, utrzymując na zbliżonym poziomie w porównaniu do grup BIM Q4W -> BIM Q8W oraz BIM Q4W -> BIM Q4W.

**Rysunek 4.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 56. tygodnia badania BE SURE**



Źródło: BE SURE (Warren 2021)

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 8.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	16	BIM Q4W	<b>275 (86,2)*</b>	<b>319</b>	<b>75 (47,2)</b>	<b>159</b>	<b>7,00 (4,48; 10,93)</b>	<b>0,39 (0,30; 0,48)**</b>	<b>3 (3; 4)</b>	<b>TAK (p&lt;0,001)#</b>
	24	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	273 (85,6)	319	82 (51,6)	159	5,57 (3,59; 8,66)	0,34 (0,25; 0,43)***	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q4W	136 (86,1)	158	82 (51,6)	159	5,80 (3,36; 10,03)	0,35 (0,25; 0,44)^	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>137 (85,1)^^</b>	<b>161</b>	<b>82 (51,6)</b>	<b>159</b>	<b>5,36 (3,14; 9,14)</b>	<b>0,34 (0,24; 0,43)</b>	<b>3 (3; 5)</b>	<b>TAK</b>

\*z czego 137 (85,1%) (N=161) w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 136 (86,1%) (N=158) w grupie BIM Q4W (dane odczytane z wykresu)

\*\* autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 39,3 (30,9; 47,7)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 33,9 (25,4; 42,4)

^ autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 34,3 (25,2; 43,5)

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (85,1%)

#p-wartość dla *non-inferiority* i *superiority*

#### 4.1.1.2. PASI 100

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE SURE* stanowiła odpowiedź na leczenie PASI 100 (całkowita redukcja łuszczycowych zmian skórnych) w 16. oraz 24. tygodniu leczenia<sup>22</sup>.

W czasie 16 tyg. odpowiedź w skali PASI 100 wystąpiła u 60,8% chorych z grupy BIM oraz u 23,9% chorych z grupy ADA. Różnica między grupami była statystycznie istotna i wskazuje na przewagę interwencji badanej. Uzyskane wyniki są także istotne klinicznie.

W ramach oceny PASI 100 w czasie 24 tygodni wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy BIM i ADA zarówno dla chorych przyjmujących BIM od 16 tygodnia co 8 tygodni, jak również dla chorych leczonych BIM niezależnie od częstości jego podawania oraz dla podgrupy chorych przyjmujących BIM co 4 tygodnie.

Należy podkreślić, że niskie wartości parametru NNT w każdym z ww. opisywanych porównań (tj. wynoszące 3) wskazują na istotną przewagę BIM względem ADA. Uzyskane wyniki są także istotne klinicznie.

Analiza danych przedstawiających zmianę występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie wskazuje na przewagę BIM Q4W -> BIM Q8W oraz BIM Q4W -> BIM Q4W względem chorych zmieniających terapię z ADA na BIM Q4W w 24. tygodniu obserwacji. W 56. tygodniu leczenia pomiędzy grupami widoczne są kilkuprocentowe różnice – odsetki chorych z PASI 100 wynoszą odpowiednio: 70,2%, 72,2% oraz 66,7%. Faza dynamicznego przyrostu odpowiedzi na leczenie w grupach stosujących BIM widoczna jest już od pierwszych tygodni leczenia i utrzymywała się do końca okresu obserwacji, z ustabilizowaniem tempa wzrostu w końcowych tygodniach terapii. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w czasie pierwszych czterech tygodni stosowania BIM po uprzednim otrzymywaniu ADA raportowano gwałtowny wzrost występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100. Świadczy to o skuteczności badanej interwencji, występującej zarówno wśród chorych stosujących BIM podawany co 8 lub co 4 tygodnie, jak i wśród chorych zmieniających leczenie na BIM.

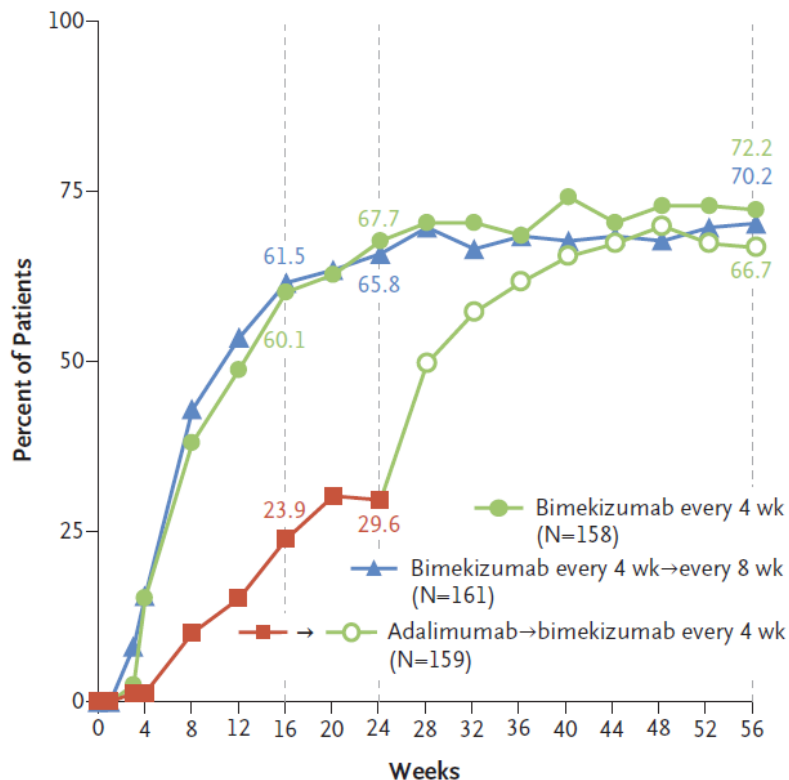
---

<sup>22</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego odpowiedź PASI 100 raportowana w 16. tygodniu leczenia stanowiła piąty analizowany punkt końcowy (H5), a w 24. tygodniu leczenia dla grupy BIM ogółem (niezależnie od schematu dawkowania) siódmy analizowany punkt końcowy (H7), natomiast w 24. tygodniu leczenia dla grupy BIM stosującej lek co 4 tygodnie przez cały okres trwania badania stanowiła dziesiąty analizowany punkt końcowy (H10)

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 5.**

**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 56. tygodnia badania BE SURE**



Źródło: BE SURE (Warren 2021)

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 9.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	16	BIM Q4W	<b>194 (60,8)*</b>	<b>319</b>	<b>38 (23,9)</b>	<b>159</b>	<b>4,94 (3,22; 7,58)</b>	<b>0,37 (0,28; 0,45)**</b>	<b>3 (3; 4)</b>	<b>TAK (p&lt;0,001)</b>
	24	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	213 (66,8)	319	47 (29,6)	159	4,79 (3,17; 7,23)	0,37 (0,28; 0,46)***	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q4W	107 (67,7)	158	47 (29,6)	159	5,00 (3,10; 8,05)	0,38 (0,28; 0,48)^	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>106 (65,8)^^</b>	<b>161</b>	<b>47 (29,6)</b>	<b>159</b>	<b>4,59 (2,87; 7,36)</b>	<b>0,36 (0,26; 0,46)</b>	<b>3 (3; 4)</b>	<b>TAK</b>

\*z czego 99 (61,5%) (N=161) w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 95 (60,1%) (N=158) w grupie BIM Q4W (dane odczytane z wykresu)

\*\* autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 37,0 (28,6; 45,3)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 37,1 (28,5; 45,7)

^ autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 37,9 (28,1; 47,7)

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (65,8%)



#### **4.1.1.3. PASI 75**

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *BE SURE* oceniano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (75% redukcja nasilenia łuszczycy względem wartości początkowych) w 4 tyg. leczenia<sup>23</sup>.

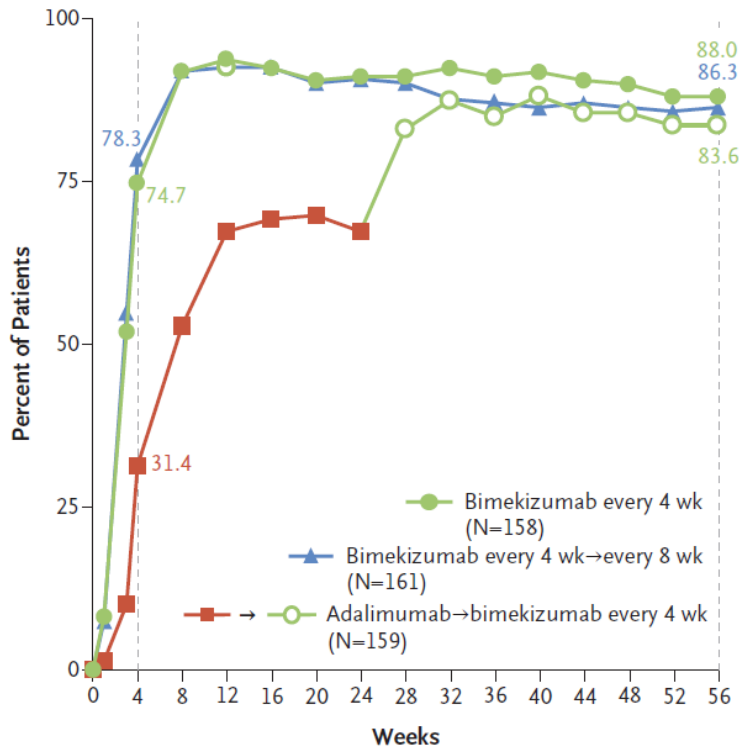
Uzyskanie przez chorego adekwatnej odpowiedzi na leczenie definiowanej jako odpowiedź PASI 75 jest zgodnie z zapisami Programu lekowego warunkiem niezbędnym do kontynuacji leczenia. W związku z tym na potrzeby niniejszej analizy zdecydowano o przeprowadzeniu odpowiednich obliczeń dla tego punktu końcowego w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie (16 tyg.). Uzyskane wyniki wskazują na znamiennej statystycznie wyższą skuteczność BIM względem ADA. Uzyskane wyniki są także istotne klinicznie.

Podobnie jak w przypadku odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 i PASI 90, analiza występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 75 w czasie wskazuje na wysoką skuteczność BIM – odsetek chorych z PASI 75 w 56. tygodniu leczenia wynosił 86,3% w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W, 88% w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W oraz 83,6% w grupie ADA Q2W -> BIM Q4W. Odnotowano gwałtowny wzrost występowania odpowiedzi na leczenie od momentu zmiany terapii z ADA na BIM. Wzrost ten najszybszy był w tygodniach 24 – 28, po czym utrzymywał się na stabilnym poziomie około 80%. Należy podkreślić, że w przypadku chorych stosujących BIM wysokie odsetki chorych z odpowiedzią PASI 75 raportowano już w pierwszych czterech tygodniach leczenia. Omawiane wyżej zależności przedstawiono na wykresie poniżej.

---

<sup>23</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego był to szósty analizowany punkt końcowy (H6)

**Rysunek 6.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 56. tygodnia badania BE SURE**



Źródło: BE SURE (Warren 2021)

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	4	BIM Q4W	244 (76,5)	319	50 (31,4)	159	7,09 (4,65; 10,83)	0,45 (0,36; 0,54)*	3 (2; 3)	TAK (p<0,001)
	16	BIM Q4W	295 (92,5)**	319	110 (69,2)	159	5,48 (3,21; 9,35)	0,23 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK

\* autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 44,8 (36,3; 53,4)

\*\*z czego 149 (92,3%) (N=161) w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 146 (92,3%) (N=158) w grupie BIM Q4W (dane odczytane z wykresu)

### 4.1.2. Wynik w skali IGA

Wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 16. tyg. leczenia stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE SURE*. Wynik ten odnotowano u 85,3% chorych z grupy BIM oraz u 57,2% chorych z grupy ADA. Różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na przewagę interwencji badanej. Zgodnie z zasadami analizy statystycznej dotyczącej testowania hierarchicznego, BIM i ADA porównywano w podejściu *non-inferiority*, a następnie *superiority*<sup>24</sup>. Wynik jest ponadto istotny klinicznie.

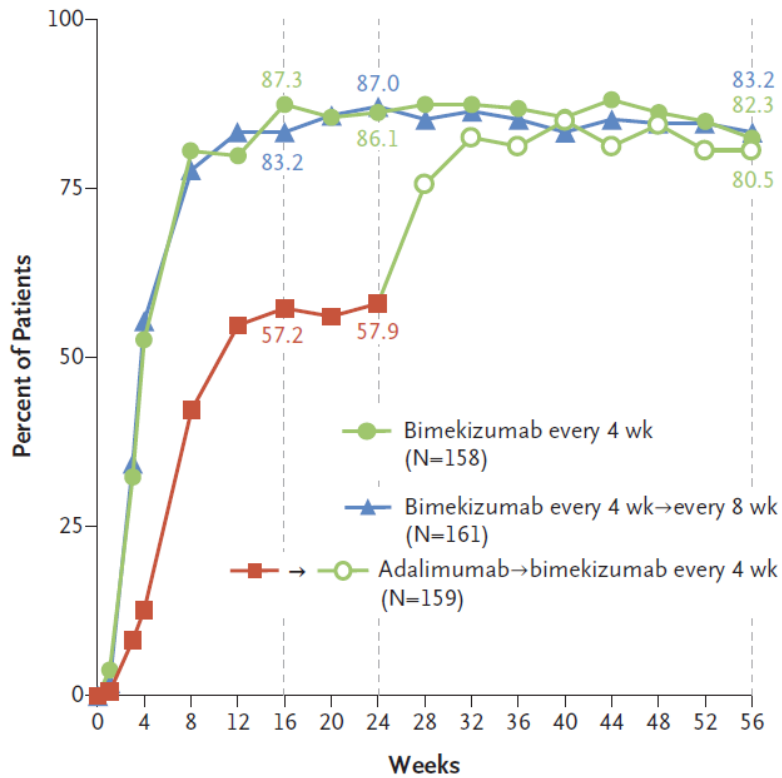
W ramach oceny IGA 0/1 w czasie 24 tygodni wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy BIM i ADA zarówno dla chorych przyjmujących BIM od 16 tygodnia co 8 tygodni, jak również dla chorych leczonych BIM niezależnie od częstości jego podawania oraz dla podgrupy chorych przyjmujących BIM co 4 tygodnie. Wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego można również uznać za istotną klinicznie.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla IGA 0/1 z wykorzystaniem innych metod statystycznych wykazała wyniki zbieżne z tymi uzyskanymi w analizie podstawowej zaprezentowanych poniżej (dane przedstawiono w załączniku 11.3).

Analiza częstości występowania wyniku IGA wynoszącego 0 lub 1 wskazuje na wysoką skuteczność BIM raportowaną od pierwszych tygodni leczenia – w okresie do 12. tyg. terapii raportowano najbardziej dynamiczny przyrost chorych osiągających ww. punkt końcowy (już w 4. tygodniu terapii odsetek chorych stosujących BIM z wynikiem w skali IGA równym 0 lub 1 wynosił ponad 50%, podczas gdy w grupie chorych stosujących ADA plasował się na poziomie kilku procent). Od 16. aż do 56. tygodnia terapii raportowano utrzymywanie się wysokiego odsetka chorych z wynikiem w skali IGA równym 0 lub 1 – na koniec okresu obserwacji wynosił on 82,3% w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 83,2% w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W. Dodatkowo, wynosił on 80,5% w grupie chorych, którzy w 24. tyg. leczenia zmienili terapię z ADA na BIM. Odnotowano natychmiastowy wzrost skuteczności leczenia w pierwszych tygodniach stosowania BIM. Omawiane dane zaprezentowano na poniższym wykresie.

<sup>24</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego były to odpowiednio drugi i czwarty analizowany punkt końcowy (H2, H4). H2 analizowano przy zastosowaniu marginesu *non-inferiority* wynoszącym - 10 punktów procentowych. Wykazano, że BIM nie jest mniej skuteczny niż ADA (przy zastosowaniu 95%CI). W ramach H4 analizowano, czy BIM jest bardziej skuteczny niż ADA

**Rysunek 7.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 56. tygodnia badania BE SURE**



Źródło: BE SURE (Warren 2021)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 11.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	16	BIM Q4W	272 (85,3)*	319	91 (57,2)	159	4,32 (2,78; 6,72)	0,28 (0,19; 0,37) **	4 (3; 6)	TAK (p<0,001)#
	24	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	276 (85,6)	319	92 (57,9)	159	4,67 (2,98; 7,33)	0,29 (0,20; 0,37)***	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q4W	136 (86,1)	158	92 (57,9)	159	4,50 (2,60; 7,80)	0,28 (0,19; 0,38)^	4 (3; 6)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q8W	140 (87,0)^^	161	92 (57,9)	159	4,86 (2,78; 8,47)	0,29 (0,20; 0,38)	4 (3; 5)	TAK

\*z czego 134 (83,2%) (N=161) w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 138 (87,3%) (N=158) w grupie BIM Q4W (dane odczytane z wykresu)

\*\* autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 28,2 (19,7; 36,7)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 28,7 (20,2; 37,1)

^ autorzy analizy do badania *BE SURE* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 28,3 (19,1; 37,5)

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (87,0%)

#p-wartość *non-inferiority* i *superiority*

### 4.1.3. Wynik kwestionariusza DLQI

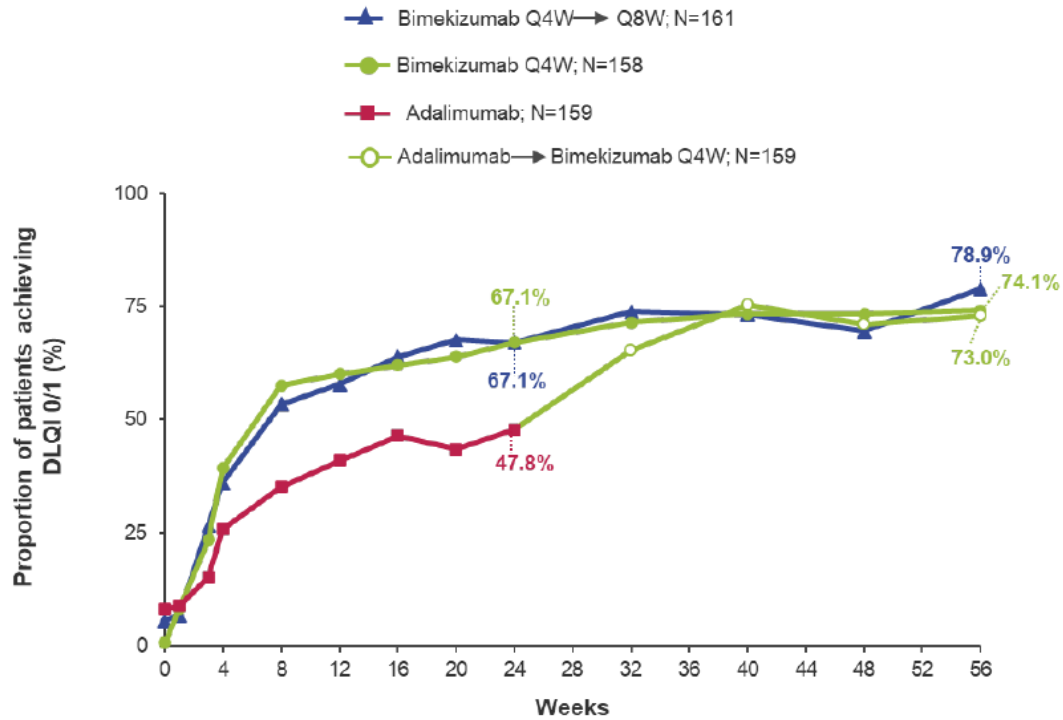
Wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 w 24. tygodniu obserwacji stanowił w badaniu *BE SURE* eksploracyjny punkt końcowy.

Zarówno w grupie stosującej BIM Q4W -> BIM Q8W, jak i BIM Q4W -> BIM Q4W odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 względem grupy otrzymującej ADA (odpowiednio: 67,1% vs 61,7% vs 47,8%). Uzyskane wyniki są również znamienne pod względem klinicznym.

Zmiana częstości uzyskiwania wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1 w czasie wskazuje na wzrostową tendencję występowania ww. punktu końcowego w miarę upływu czasu trwania leczenia. W przypadku chorych stosujących BIM od początku trwania badania *BE SURE*, niezależnie od schematu dawkowania interwencji, tendencja ta była najbardziej dynamiczna do 8. tyg. terapii, po czym pozostała stabilna do 56. tyg. leczenia z nieznacznymi wahaniami w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W w 48. tyg. terapii. W grupie chorych zmieniających leczenie z ADA na BIM raportowano szybki wzrost odsetka chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 już od pierwszych tygodni stosowania BIM. W 56. tygodniu obserwacji wystąpienie tego punktu końcowego odnotowano u 78,9% chorych stosujących BIM co 8 tygodni po uprzedniej terapii podawanej co 4 tygodnie, u 74,1% chorych stosujących BIM co 4 tygodnie przez cały okres trwania badania, oraz u 73% chorych, którzy zmienili leczenie ADA na BIM.

Na poniższym wykresie zaprezentowano omawiane dane.

**Rysunek 8.**  
**Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 do 56. tygodnia badania BE SURE**



Źródło: BE SURE (Warren 2021)

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.



**Tabela 12.**  
**Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	24	BIM Q4W -> BIM Q4W	106 (67,1)	158	76 (47,8)	159	2,23 (1,41; 3,51)	0,19 (0,09; 0,30)	6 (4; 12)	TAK
		BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>108 (67,1)</b>	<b>161</b>	<b>76 (47,8)</b>	<b>159</b>	<b>2,23 (1,42; 3,50)</b>	<b>0,19 (0,09; 0,30)</b>	<b>6 (4; 12)</b>	<b>TAK</b>

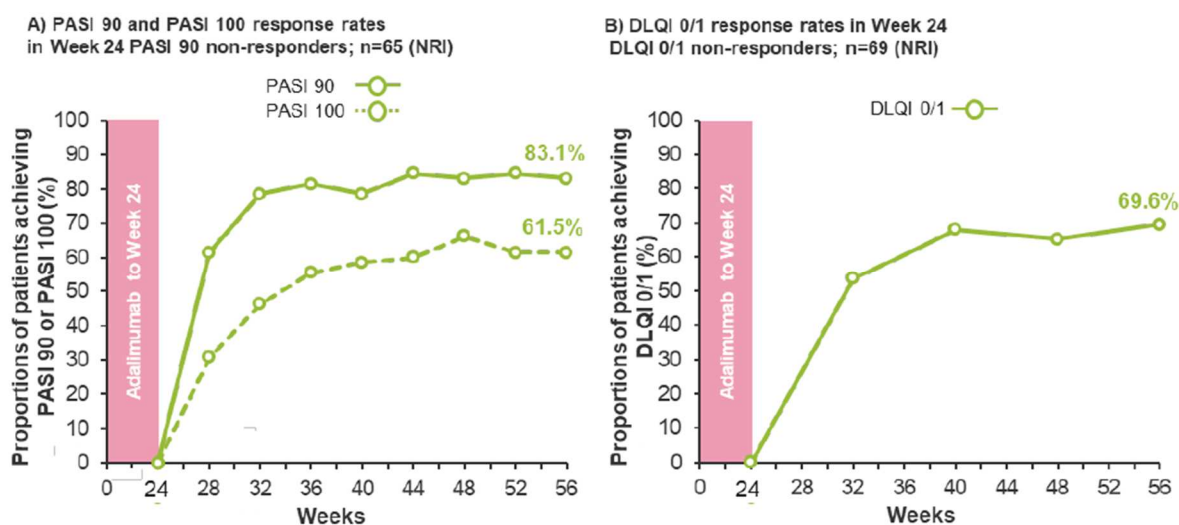
#### 4.1.4. Ocena skuteczności u chorych leczonych ADA, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni

Eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu *BE SURE* było także uzyskanie odpowiedzi w skali PASI 100 oraz wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 w 56. tygodniu leczenia w grupie chorych, którzy rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim leczeniu ADA, i którzy nie uzyskali odpowiedzi w skali PASI 90 lub wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 do momentu zakończenia terapii ADA (24 tygodnie).

W 56. tygodniu u 54 spośród 65 chorych (ok. 83%) bez PASI 90 w 24. tyg. leczenia raportowano osiągnięcie odpowiedzi na leczenie mierzone tą skalą, natomiast wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 odnotowano u 48 spośród 69 chorych (ok. 70%), którzy nie uzyskali tego wyniku w 24. tyg. terapii. Wśród 65 chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi PASI 90 w 24. tygodniu, u 40 chorych (ok. 62%) raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 po zmianie leczenia z ADA na BIM. Wartości te przedstawiono na schemacie poniżej.

##### Rysunek 9.

**Częstość występowania odpowiedzi w skali PASI 100 oraz wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 wśród chorych, którzy rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim leczeniu ADA, i którzy nie uzyskali odpowiedzi w skali PASI 90 lub wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 w 24. tygodniu obserwacji**



Źródło: *BE SURE* (Warren 2021)

NRI, ang. *non-responder imputation* – imputacja braku odpowiedzi

## 4.2. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem adalimumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu (BIM) względem adalimumabu (ADA) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *BE SURE* przedstawionych w publikacji *Warren 2021*.

Ocenę bezpieczeństwa do 24. tyg. terapii przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BIM lub ADA w trakcie trwania badania (ang. *safety set*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;
- zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 4.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 24. tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek **zgonu** w grupach stosujących BIM niezależnie od schematu leczenia, odnotowano natomiast jeden przypadek zgonu w grupie otrzymującej ADA (0,6%). Zgon wystąpił u 50-letniego mężczyzny z nowotworem płaskonabłonkowym języka, rozpoznany 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia ADA.

**Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu oraz ciężkie zdarzenia niepożądane** raportowano częściej w grupie chorych otrzymujących ADA względem grup stosujących BIM w obydwu schematach dawkowania. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu wystąpiły odpowiednio u 1,2% chorych z grupy BIM Q4W -> BIM Q8W, u 1,9% chorych z grupy BIM Q4W -> BIM Q4W oraz u 3,1% chorych z grupy ADA. W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych było to odpowiednio: 0,6%, 2,5% oraz 3,1%.

---

**Zdarzenia niepożądane ogółem** odnotowano nieznacznie częściej u chorych stosujących BIM co 4, a następnie co 8 tygodni oraz BIM Q4W przez cały okres trwania leczenia względem chorych otrzymujących ADA (72,0%, 70,9% vs 69,8%).

**Działania niepożądane ogółem** wystąpiły u 28,6% w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W, u 25,9% w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W, oraz 23,9% w grupie ADA. Odsetki te były więc zbliżone we wszystkich trzech analizowanych grupach.

Nie odnotowano różnic pomiędzy BIM oraz ADA w zakresie częstości występowania **zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**.

W odniesieniu do wszystkich analizowanych wyżej punktów końcowych różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 13.**  
**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *BE SURE***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Zgon	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	1 (0,6)	159	0,14 (0,00; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>0 (0,0)</b>	<b>161</b>	<b>1 (0,6)*</b>	<b>159</b>	<b>0,13 (0,00; 6,74)</b>	<b>-0,01 (-0,02; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim	BIM Q4W -> BIM Q4W	3 (1,9)	158	5 (3,1)	159	0,60 (0,14; 2,54)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>2 (1,2)</b>	<b>161</b>	<b>5 (3,1)</b>	<b>159</b>	<b>0,39 (0,07; 2,03)</b>	<b>-0,02 (-0,05; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Ciężkie zdarzenia niepożądane	BIM Q4W -> BIM Q4W	4 (2,5)	158	5 (3,1)	159	0,80 (0,21; 3,04)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>1 (0,6)</b>	<b>161</b>	<b>5 (3,1)</b>	<b>159</b>	<b>0,19 (0,02; 1,67)</b>	<b>-0,03 (-0,05; 0,00)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Zdarzenia niepożądane ogółem	BIM Q4W -> BIM Q4W	112 (70,9)	158	111 (69,8)	159	1,05 (0,65; 1,71)	0,01 (-0,09; 0,11)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>116 (72,0)</b>	<b>161</b>	<b>111 (69,8)</b>	<b>159</b>	<b>1,11 (0,69; 1,81)</b>	<b>0,02 (-0,08; 0,12)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
		Działania niepożądane	BIM Q4W -> BIM Q4W	41 (25,9)	158	38 (23,9)	159	1,12 (0,67; 1,86)	0,02 (-0,07; 0,12)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>46 (28,6)</b>	<b>161</b>	<b>38 (23,9)</b>	<b>159</b>	<b>1,27 (0,77; 2,10)</b>	<b>0,05 (-0,05; 0,14)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	BIM Q4W -> BIM Q4W	3 (1,9)	158	5 (3,1)	159	0,60 (0,14; 2,54)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>6 (3,7)</b>	<b>161</b>	<b>5 (3,1)</b>	<b>159</b>	<b>1,19 (0,36; 3,99)</b>	<b>0,01 (-0,03; 0,05)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>

\*zgon wystąpił u 50-letniego mężczyzny z nowotworem płaskonabłonkowym języka, rozpoznany 6 tygodni po rozpoczęciu leczenia ADA. Mężczyzna zmarł 5 miesięcy później. Podczas badania przesiewowego stwierdzono owrzodzenia w jamie ustnej. Nie odnotowano palenia tytoniu w wywiadzie

### 4.2.2. Zdarzenia niepożądane

W czasie 24. tygodni obserwacji w badaniu *BE SURE* do **najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych** (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie.

Należy podkreślić, że zakażenia górnych dróg oddechowych oraz nadciśnienie występowały częściej w grupie stosującej ADA w porównaniu do grup stosujących BIM niezależnie od schematu leczenia. W przypadku biegunki i kandydozy jamy ustnej zaobserwowano zależność odwrotną. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie między grupami w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% chorych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W względem ADA (11,8% vs 0%) oraz w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W względem ADA (9,5% vs 0%).

W publikacji do badania *BE SURE* podano informację, zgodnie z którą odnotowano łącznie 76 przypadków kandydozy jamy ustnej podczas stosowania BIM, spośród których stopień nasilenia był zazwyczaj łagodny lub umiarkowany. Dwa przypadki oceniono jako ciężkie. Nie raportowano przerwania leczenia z powodu wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego. Częstość występowania kandydozy jamy ustnej była podobna do częstości obserwowanej w innych badaniach fazy 3 oceniających BIM. Prawdopodobnie ma to związek z działaniem interleukiny 17 chroniącym gospodarza przed zarażeniem kandydozą.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *BE SURE***

3	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;5% chorych</b>											
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	BIM Q4W -> BIM Q4W	48 (30,4)	158	55 (34,6)	159	0,83 (0,52; 1,32)	-0,04 (-0,15; 0,06)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>45 (28,0)</b>	<b>161</b>	<b>55 (34,6)</b>	<b>159</b>	<b>0,73 (0,46; 1,18)</b>	<b>-0,07 (-0,17; 0,03)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
		Kandydoza jamy ustnej	BIM Q4W -> BIM Q4W	15 (9,5)	158	0 (0,0)	159	8,16 (2,90; 22,98)	0,09 (0,05; 0,14)	NNH=11 (7; 20)	TAK
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>19 (11,8)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>8,22 (3,26; 20,74)</b>	<b>0,12 (0,07; 0,17)</b>	<b>NNH=8 (5; 14)</b>	<b>TAK</b>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Nadciśnienie	BIM Q4W -> BIM Q4W	6 (3,8)	158	13 (8,2)	159	0,44 (0,16; 1,20)	-0,04 (-0,10; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>9 (5,6)</b>	<b>161</b>	<b>13 (8,2)</b>	<b>159</b>	<b>0,66 (0,28; 1,60)</b>	<b>-0,03 (-0,08; 0,03)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Biegunka	BIM Q4W -> BIM Q4W	8 (5,1)	158	4 (2,5)	159	2,07 (0,61; 7,01)	0,03 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>5 (3,1)</b>	<b>161</b>	<b>4 (2,5)</b>	<b>159</b>	<b>1,24 (0,33; 4,71)</b>	<b>0,01 (-0,03; 0,04)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>

\* zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, zapalenie zatok, ostre zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie krtani, ropień okołomigdałkowy i zespół zatokowo-oskrzelowy

---

### **4.2.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania**

Do 24. tyg. obserwacji większość zdarzeń sklasyfikowanych jako zdarzenia specjalnego zainteresowania nie wystąpiło w żadnej z analizowanych grup.

Raportowano wystąpienie podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, nowotworów ogółem, nieczerniakowych nowotworów skóry i ciężkich zakażeń. Najczęściej występujące AE specjalnego zainteresowania – podwyższony poziom enzymów wątrobowych – odnotowano częściej w grupie ADA względem zarówno BIM stosowanym co 4, jak i BIM stosowanym co 8 tygodni. Różnica pomiędzy ADA a BIM stosowanym co 4 tygodnie była istotna statystycznie na korzyść BIM (6,9% vs 1,9%).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---



Tabela 15.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania *BE SURE*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Ciężkie zakażenia*	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	1 (0,6)	159	0,14 (0,00; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>1 (0,6)</b>	<b>161</b>	<b>1 (0,6)</b>	<b>159</b>	<b>0,99 (0,06; 15,93)</b>	<b>-0,00 (-0,02; 0,02)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
		Gruźlica aktywna	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>0 (0,0)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
		Gruźlica utajona	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>0 (0,0)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Nowotwory ogółem**	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	1 (0,6)	159	0,14 (0,00; 6,86)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>4 (2,5)</b>	<b>161</b>	<b>1 (0,6)</b>	<b>159</b>	<b>4,03 (0,44; 36,42)</b>	<b>0,02 (-0,01; 0,05)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
		Nieczerniakowy nowotwór skóry	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>3 (1,9)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>7,39 (0,76; 71,55)</b>	<b>0,02 (-0,01; 0,04)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>											
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	0-24	Ciężkie reakcje nadwrażliwości	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>0 (0,0)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>											

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
BE SURE (Warren 2021)	0-24	Myśli i skłonności samobójcze ogółem	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>0 (0,0)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zaburzenia serca</b>											
BE SURE (Warren 2021)	0-24	MACE	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>0 (0,0)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
BE SURE (Warren 2021)	0-24	IBD ogółem	BIM Q4W -> BIM Q4W	0 (0,0)	158	0 (0,0)	159	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>0 (0,0)</b>	<b>161</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>159</b>	<b>Nieemożliwe do obliczenia</b>	<b>0,00 (-0,01; 0,01)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>											
BE SURE (Warren 2021)	0-24	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych***	BIM Q4W -> BIM Q4W	3 (1,9)	158	11 (6,9)	159	0,26 (0,07; 0,95)	-0,05 (-0,10; -0,01)	NNT=20 (10; 100)	TAK
			BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>4 (2,5)</b>	<b>161</b>	<b>11 (6,9)</b>	<b>159</b>	<b>0,34 (0,11; 1,10)</b>	<b>-0,04 (-0,09; 0,00)</b>	<b>n/d</b>	<b>NIE</b>

\* w okresie do 24. tyg. terapii w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W odnotowano 1 przypadek zapalenia tkanki łącznej, natomiast w grupie ADA odnotowano 1 przypadek zakażenia cystą skórną

\*\* w okresie do 24. tyg. terapii w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W odnotowano 3 przypadki nowotworu podstawnokomórkowego i 1 przypadek nowotworu kolczystokomórkowego odbytu, natomiast w grupie ADA odnotowano 1 przypadek nowotworu kolczystokomórkowego języka

\*\*\* za zdarzenia niepożądane definiowano podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny we krwi, γ-glutamylotransferazy, aminotransferazy alaninowej lub aminotransferaz lub pozostałych badań czynności wątroby

#### 4.2.4. Zestawienie wyników bezpieczeństwa BIM Q4W -> BIM Q4W, BIM Q4W -> BIM Q8W oraz ADA Q2W -> BIM Q4W w tygodniach 24-56

W badaniu *BE SURE* oceniano także bezpieczeństwo w podziale na grupy BIM Q4W -> BIM Q4W, BIM Q4W -> BIM Q8W oraz ADA Q2W -> BIM Q4W, a więc uwzględniając zmianę leczenia z ADA na BIM w 24. tygodniu okresu obserwacji. W związku z tym zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników.

Ocenę bezpieczeństwa w tygodniach 24 – 56 przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BIM<sup>25</sup> (*bimekizumab week-24 set*).

Analogicznie do porównania bezpośredniego BIM i ADA, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;
- zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Zestawienie wyników zostało zaprezentowane w poniższych podrozdziałach.

##### 4.2.4.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W okresie między 24. a 56. tygodniem obserwacji nie wystąpił żaden przypadek **zgonu** we wszystkich analizowanych grupach.

**Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu i ciężkie zdarzenia niepożądane** występowały częściej w grupie stosującej BIM co 8 tygodni niż co 4 tygodnie (odpowiednio: 5,4% vs 3,3%

---

<sup>25</sup> od 24. tygodnia badania wszyscy chorzy otrzymywali BIM

oraz 5,4% vs 1,3%). W przypadku grupy chorych, u których nastąpiła zmiana leczenia z ADA na BIM odsetki chorych z ww. zdarzeniami wynosiły kolejno 4,7% i 6%.

**Zdarzenia niepożądane ogółem, działania niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** raportowano najczęściej w grupie stosującej BIM po uprzednim leczeniu ADA (odpowiednio: 74,5% w porównaniu do 66,4% w grupie BIM Q4W i 69,8% w grupie BIM Q8W; 30,2% w porównaniu do 26,3% w grupie BIM Q4W i 23,5% w grupie BIM Q8W oraz 3,4% w porównaniu do 2% w grupie BIM Q4W i 1,3% w grupie BIM Q8W).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 16.**  
**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *BE SURE***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W		ADA Q2W -> BIM Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zgon</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Zgon	0 (0,0)	152	<b>0 (0,0)</b>	<b>149</b>	0 (0,0)	149
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim	5 (3,3)	152	<b>8 (5,4)</b>	<b>149</b>	7 (4,7)	149
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Ciężkie zdarzenia niepożądane	2 (1,3)	152	<b>8 (5,4)</b>	<b>149</b>	9 (6,0)	149
<b>Zdarzenia niepożądane</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Zdarzenia niepożądane ogółem	101 (66,4)	152	<b>104 (69,8)</b>	<b>149</b>	111 (74,5)	149
		Działania niepożądane	40 (26,3)	152	<b>35 (23,5)</b>	<b>149</b>	45 (30,2)	149
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (2,0)	152	<b>2 (1,3)</b>	<b>149</b>	5 (3,4)	149

#### 4.2.4.2. Zdarzenia niepożądane

Podobnie jak do 24. tyg. obserwacji, w tygodniach 0-56 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie. Spośród nich najczęściej raportowanym AE było zakażenie górnych dróg oddechowych (23,7% w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W, 24,2% w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 28,2% w grupie ADA Q2W -> BIM Q4W) oraz kandydoza jamy ustnej (13,2% w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W, 8,7% w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W oraz 17,4% w grupie ADA Q2W -> BIM Q4W).

Dodatkowo, w publikacji *BE SURE (Warren 2021)* podano informację, że od tygodnia 0 do 56. odnotowano łącznie 76 przypadków kandydozy jamy ustnej wśród chorych przyjmujących BIM, spośród których 36 przypadków sklasyfikowano jako umiarkowane, a 2 przypadki oceniono jako ciężkie, natomiast żaden przypadek kandydozy nie doprowadził do przerwania leczenia.

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 17.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *BE SURE***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W		ADA Q2W -> BIM Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;5% chorych</b>								
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>								
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	24-56	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	36 (23,7)	152	<b>36 (24,2)</b>	<b>149</b>	42 (28,2)	149
		Kandydoza jamy ustnej	20 (13,2)	152	<b>13 (8,7)</b>	<b>149</b>	26 (17,4)	149
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>								
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	24-56	Nadciśnienie	2 (1,3)	152	<b>3 (2,0)</b>	<b>149</b>	3 (2,0)	149
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>								
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	24-56	Biegunka	2 (1,3)	152	<b>3 (2,0)</b>	<b>149</b>	2 (1,3)	149

\* zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie migdałków, zapalenie zatok, ostre zapalenie zatok, przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie krtani, ropień okołomigdałkowy i zespół zatokowo-oskrzelowy

#### 4.2.4.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W okresie od 24. do 54. tygodnia nie odnotowano wystąpienia następujących zdarzeń zdefiniowanych jako AE specjalnego zainteresowania: aktywna gruźlica, ciężkie reakcje nadwrażliwości, myśli i skłonności samobójcze ogółem, MACE oraz IBD ogółem.

Do najczęściej występującego zdarzenia zaliczono podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Najwięcej przypadków odnotowano w grupie stosującej BIM po uprzednim leczeniu ADA – odsetek ten wynosił 4%, natomiast w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W wynosił 0,7%, a w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W był równy 1,3%.

Pozostałe AE specjalnego zainteresowania raportowano u pojedynczych chorych spośród trzech analizowanych grup.

Dane szczegółowe znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania **BE SURE**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W		ADA Q2W -> BIM Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Ciężkie zakażenia*	1 (0,7)	152	<b>2 (1,3)</b>	<b>149</b>	4 (2,7)	149
		Gruźlica aktywna	0 (0,0)	152	<b>0 (0,0)</b>	<b>149</b>	0 (0,0)	149
		Gruźlica utajona	1 (0,7)	152	<b>3 (2,0)</b>	<b>149</b>	1 (0,7)	149
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Nowotwory ogółem**	0 (0,0)	152	<b>2 (1,3)</b>	<b>149</b>	1 (0,7)	149
		Nieczerniakowy nowotwór skóry	0 (0,0)	152	<b>0 (0,0)</b>	<b>149</b>	1 (0,7)	149
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)	152	<b>0 (0,0)</b>	<b>149</b>	0 (0,0)	149
<b>Zaburzenia psychiczne</b>								
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	24-56	Myśli i skłonności samobójcze ogółem	0 (0,0)	152	<b>0 (0,0)</b>	<b>149</b>	0 (0,0)	149

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W		ADA Q2W -> BIM Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N
<b>Zaburzenia serca</b>								
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	24-56	MACE	0 (0,0)	152	<b>0 (0,0)</b>	<b>149</b>	0 (0,0)	149
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>								
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	24-56	IBD ogółem	0 (0,0)	152	<b>0 (0,0)</b>	<b>149</b>	0 (0,0)	149
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>								
<i>BE SURE (Warren 2021)</i>	24-56	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych***	1 (0,7)	152	<b>2 (1,3)</b>	<b>149</b>	6 (4,0)	149

\* w okresie od 24. do 56 tyg. terapii w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W odnotowano 1 przypadek ropnia podskórnego, w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W odnotowano 1 przypadek zapalenia wyrostka robaczkowego i 1 przypadek róży (ang. *erysipelas*), natomiast w grupie ADA -> BIM Q4W odnotowano 2 przypadki zapalenia tkanki łącznej, 1 przypadek ropnia odbytu i 1 przypadek zakażenia bakterią *helicobacter*

\*\* w okresie od 24. do 56 tyg. terapii w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W odnotowano 1 przypadek nowotworu jelita grubego i 1 przypadek nowotworu kolczystokomórkowego, natomiast w grupie ADA -> BIM Q4W odnotowano 1 przypadek nowotworu podstawnokomórkowego

\*\*\* za zdarzenia niepożądane definiowano podwyższone stężenia enzymów wątrobowych, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny we krwi,  $\gamma$ -glutamylotransferazy, aminotransferazy alaninowej lub aminotransferaz lub pozostałych badań czynności wątroby

### 4.3. Ocena skuteczności bimekizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności bimekizumabu (BIM) względem sekukinumabu (SEK) w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *BE RADIANT* przedstawionych w publikacji Reich 2021.

W ramach badania chorych podzielono do następujących grup:

- otrzymujących BIM w dawce 320 mg podawany co 4 tygodnie do 16. tygodnia leczenia, następnie, po powtórnej randomizacji, kontynuujących stosowanie BIM w takim samym schemacie dawkowania do 48. tygodnia leczenia;
- otrzymujących BIM w dawce 320 mg podawany co 4 tygodnie do 16. tygodnia leczenia, następnie, po powtórnej randomizacji, otrzymujących BIM co 8 tygodni do 48. tygodnia leczenia ;
- otrzymujących SEK w dawce 300 mg podawany co 4 tygodnie<sup>26</sup> do 48. tygodnia leczenia.

Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów publikacji, w badaniu *BE RADIANT* zastosowano testowanie hierarchiczne. Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) obejmującej wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji, dla czterech punktów końcowych o najwyższej hierarchii, tj.: odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w 16. tygodniu leczenia (odpowiednio *non-inferiority* i *superiority*, H1 oraz H2), odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 w 4. tygodniu leczenia (*superiority*, H3) oraz odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w 48. tygodniu leczenia (*superiority*, H4). Ocenę skuteczności przeprowadzono także w populacji chorych ponownie zrandomizowanych w 16. tygodniu terapii (*maintenance set*) do grupy kontynuującej przyjmowanie BIM co 4 tygodnie

---

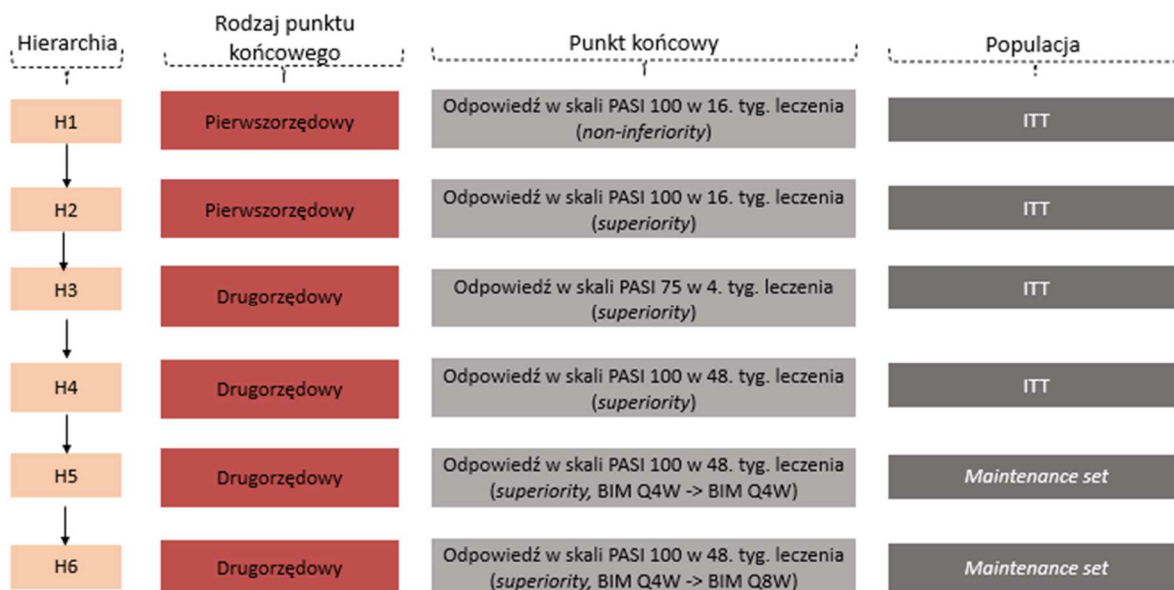
<sup>26</sup> do 4. tygodnia leczenia chorzy zrandomizowani do grupy SEK otrzymywali ten lek co tydzień, natomiast od 4. tygodnia lek ten podawany był w schemacie co 4 tygodnie



oraz grupy stosującej BIM podawany co 8 tygodni w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 48. tyg. leczenia względem SEK (*superiority*, H5 i H6)<sup>27</sup>.

Schemat przedstawiający kolejność testowania hierarchicznego przedstawiono na poniżej.

**Rysunek 10.**  
**Testowanie hierarchiczne w badaniu *BE RADIANT***



Źródło: *BE RADIANT* (Reich 2021)

Oceny skuteczności BIM dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie w skali PASI:**
  - PASI 100 w 16. i 48. tyg. leczenia;
  - PASI 75 w 4., 16. i 48. tyg. leczenia;
  - PASI 90 w 16. i 48. tyg. leczenia;
- **wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 16. i 48. tyg. leczenia;**
- **wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 w 48. tyg. leczenia.**

<sup>27</sup> Zgodnie z pierwotną hierarchią, drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 oraz odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w 16. tygodniu leczenia. Przed ujawnieniem kodu randomizacji zmieniono zapisy protokołu, zgodnie z którymi odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w 48. tyg. terapii analizowana w grupie chorych z grupy BIM Q4W -> BIM Q4W oraz BIM Q4W -> BIM Q8W została uznana jako drugorzędowy punkt końcowy. Wyniki porównań dla punktów końcowych nieujętych w hierarchii zostały przedstawione w postaci wartości RD i przedziałów ufności – w związku z tym, że przedziały ufności nie zostały uwzględnione w hierarchii testów statystycznych nie powinny być wykorzystane do wnioskowania

Jako że BIM stosowany w schemacie zalecanym w ChPL Bimzelx®, tj. BIM Q4W przez pierwszych 16 tygodni a następnie BIM Q8W stanowi schemat standardowy a wyniki dla chorych przyjmujących BIM po 16 tygodniu co 4 tygodnie dotyczą jedynie podgrupy chorych, należy wyniki dla BIM Q4W-> BIM Q8W traktować jako wyniki podstawowe.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

### 4.3.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

#### 4.3.1.1. PASI 100

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE RADIANT* stanowił współczynnik całkowitego oczyszczenia skóry, definiowany jako 100% redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 100) względem wartości początkowych w 16. tygodniu leczenia. Zgodnie z zasadami analizy statystycznej dotyczącej testowania hierarchicznego, w pierwszej kolejności BIM i SEK porównywano w podejściu *non-inferiority*, a następnie *superiority*<sup>28</sup>. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 odnotowano u większego odsetka chorych stosujących BIM względem chorych otrzymujących SEK (odpowiednio 61,7% oraz 48,9%). Różnica między grupami była statystycznie istotna i wskazuje na korzyść interwencji badanej.

W ramach oceny PASI 100 w czasie 48 tygodni wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy BIM i SEK zarówno dla chorych przyjmujących BIM od 16 tygodnia co 8 tygodni, jak również dla chorych leczonych BIM niezależnie od częstości jego podawania oraz dla podgrupy chorych przyjmujących BIM co 4 tygodnie. Uzyskane wyniki są także istotne klinicznie.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla PASI 90 z wykorzystaniem innych metod statystycznych wykazała wyniki zbieżne z tymi uzyskanymi w analizie podstawowej zaprezentowanych poniżej (dane przedstawiono w załączniku 11.3).

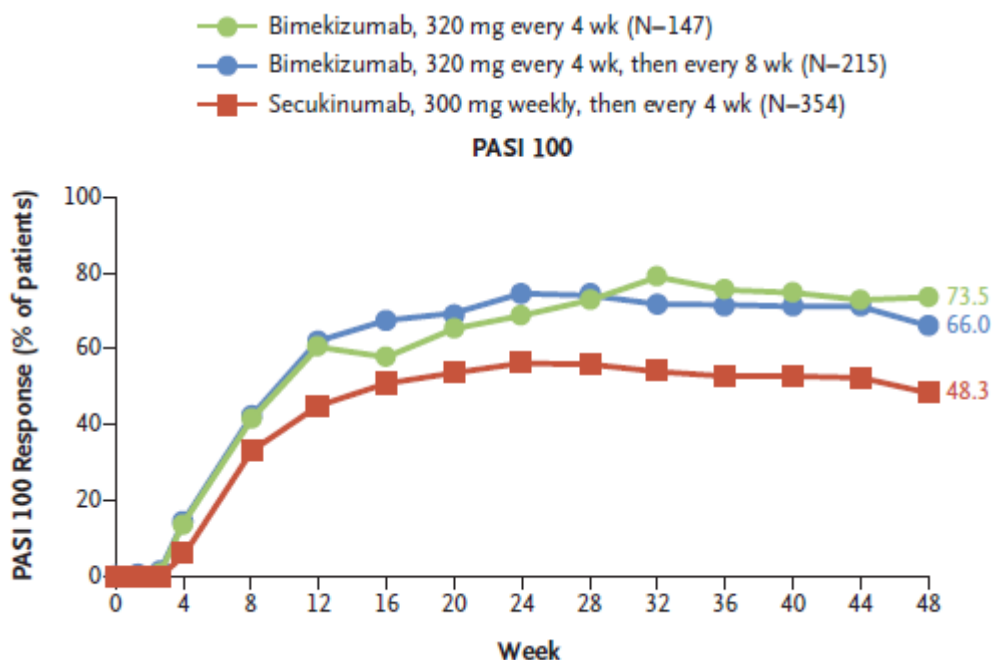
Na schemacie poniżej zaprezentowano zmianę uzyskiwania odpowiedzi PASI 100 w czasie. Zgodnie z wykresem, zaobserwowano wzrostową tendencję osiągania całkowitego oczyszczenia skóry w miarę wzrostu długości leczenia. Tendencję tą raportowano we

---

<sup>28</sup> były to odpowiednio pierwszy i drugi analizowany punkt końcowy (H1 i H2). H1 analizowano na podstawie odpowiedzi PASI 100 w 16. tygodniu przy zastosowaniu marginesu *non-inferiority* wynoszącym -10 punktów procentowych. Wykazano, że BIM nie jest mniej skuteczny niż SEK (przy zastosowaniu 95%CI). W ramach H2 analizowano, czy BIM jest bardziej skuteczny niż SEK

wszystkich trzech analizowanych grupach chorych (tj. BIM Q4W -> BIM Q8W, BIM Q4W -> BIM Q4W oraz SEK), przy czym w obydwu grupach otrzymujących interwencję badaną, niezależnie od częstości podawania dawek, odsetek chorych osiągających PASI 100 był znacznie wyższy niż w przypadku interwencji kontrolnej we wszystkich analizowanych punktach czasowych.

**Rysunek 11.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 48. tygodnia badania *BE RADIANT***



Źródło: *BE RADIANT* (Reich 2021)

Dodatkowe wyniki w podgrupach dotyczące odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w czasie 48 tyg. przedstawiono w Załączniku 11.1.1. Potwierdzają one wyniki przedstawione w głównej części analizy.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16	BIM Q4W	<b>230</b> (61,7)	<b>373</b>	<b>181 (48,9)</b>	<b>370</b>	<b>1,68 (1,25; 2,25)</b>	<b>0,13 (0,06; 0,20)<sup>*^</sup></b>	<b>8 (5; 17)</b>	<b>TAK</b> ( <b>p&lt;0,001</b> ) <sup>^</sup>
	48	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	250 (67,0)	373	171 (46,2)	370	2,37 (1,76; 3,18)	0,21 (0,14; 0,28) <sup>**</sup>	5 (4; 8)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q4W	108 (73,5)	147	171 (48,3)	354	2,96 (1,94; 4,52)	0,25 (0,16; 0,34) <sup>***</sup>	4 (3; 7)	TAK (p<0,001)
		BIM Q4W -> BIM Q8W	<b>142</b> (66,0)	<b>215</b>	<b>171 (48,3)</b>	<b>354</b>	<b>2,08 (1,47; 2,96)</b>	<b>0,18 (0,10; 0,26)<sup>****</sup></b>	<b>6 (4; 10)</b>	<b>TAK</b> ( <b>p&lt;0,001</b> )

\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 12,7 (5,8; 19,6)

\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 20,9 (14,1; 27,7)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 26,5 (17,9; 35,1)

\*\*\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 17,3 (9,3; 25,3)

<sup>^</sup> w publikacji *BE RADIANT (Reich 2021)* podano także informację, zgodnie z którą takie same wartości RD (95% CI) oraz IS otrzymano w *testowaniu non-inferiority* oraz *superiority*

#### 4.3.1.2. PASI 75

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (75% redukcja nasilenia łuszczycy względem wartości początkowych) w 4 tyg. leczenia<sup>29</sup>. Odsetek chorych z PASI 75 wynosił 71% w grupie BIM Q4W oraz ok. 47% w grupie SEK. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść BIM.

W badaniu *BE RADIANT* oceniano także odsetek chorych, u których występowała odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 w 16. oraz 48. tygodniu leczenia. W 16. tyg. leczenia wyższy odsetek chorych uzyskał odpowiedź PASI 75 w grupie BIM Q4W niż w grupie SEK (ok.93% vs ok. 91%), przy czym różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Istotność statystyczną zaobserwowano również w 48. tyg. zarówno dla porównania BIM Q4W -> BIM Q8W, jak BIM Q4W -> BIM Q4W względem SEK. Uzyskane wyniki można uznać również za istotne klinicznie.

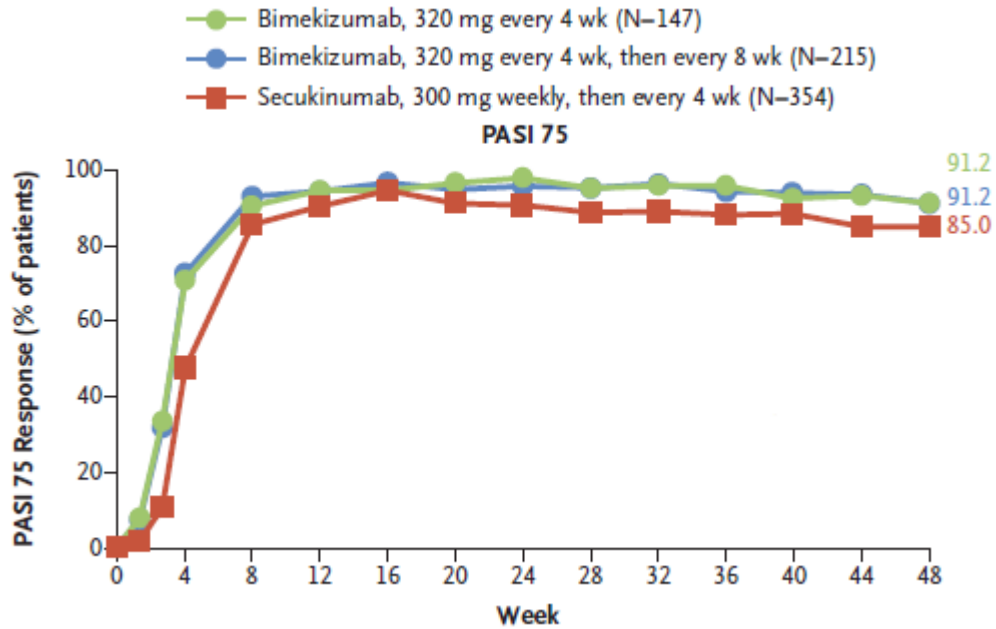
Zgodnie z wykresem przedstawionym poniżej, do 8. tyg. leczenia raportowano gwałtowny wzrost odsetka chorych z PASI 75 u wszystkich badanych chorych, następnie wynik utrzymywał się na stabilnym poziomie do 48 tyg. terapii. Niezależnie od schematu dawkowania, w grupie BIM u większego odsetka chorych występowała odpowiedź na leczenie PASI 75 w porównaniu do grupy SEK, co świadczy o długookresowej i utrzymującej się skuteczności interwencji badanej.

---

<sup>29</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego był to trzeci analizowany punkt końcowy (H3)

**Rysunek 12.**

**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 48. tygodnia badania *BE RADIANT***



Źródło: *BE RADIANT* (Reich 2021)

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 20.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	4	BIM Q4W	265 (71,0)	373	175 (47,3)	370	2,73 (2,02; 3,70)	0,24 (0,17; 0,31)*	5 (4; 6)	TAK (p<0,001)
	16	BIM Q4W	348 (93,3)	373	337 (91,1)	370	1,36 (0,79; 2,34)	0,02 (-0,02; 0,06)**	n/d	NIE
	48	BIM Q4W -> BIM Q4W	134 (91,2)^	147	301 (85,0)^^	354	1,81 (0,96; 3,44)	0,06 (0,0022; 0,12)***	17 (9; 46)	TAK
		BIM Q4W -> BIM Q8W	196 (91,2)^^^	215	301 (85,0)^^	354	1,82 (1,04; 3,16)	0,06 (0,01; 0,11)****	17 (10; 100)	TAK

\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 23,7 (17,0; 30,4)

\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 2,3 (-1,5; 6,1)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 6,6 (0,7; 12,5)

\*\*\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 5,8 (0,6; 11,0)

^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (91,2%)

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (85,0%)

^^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (91,2%)

#### **4.3.1.3. PASI 90**

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE RADIANT* stanowiła odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (90% redukcja nasilenia łuszczycy względem wartości początkowych) w 16. tyg. leczenia.

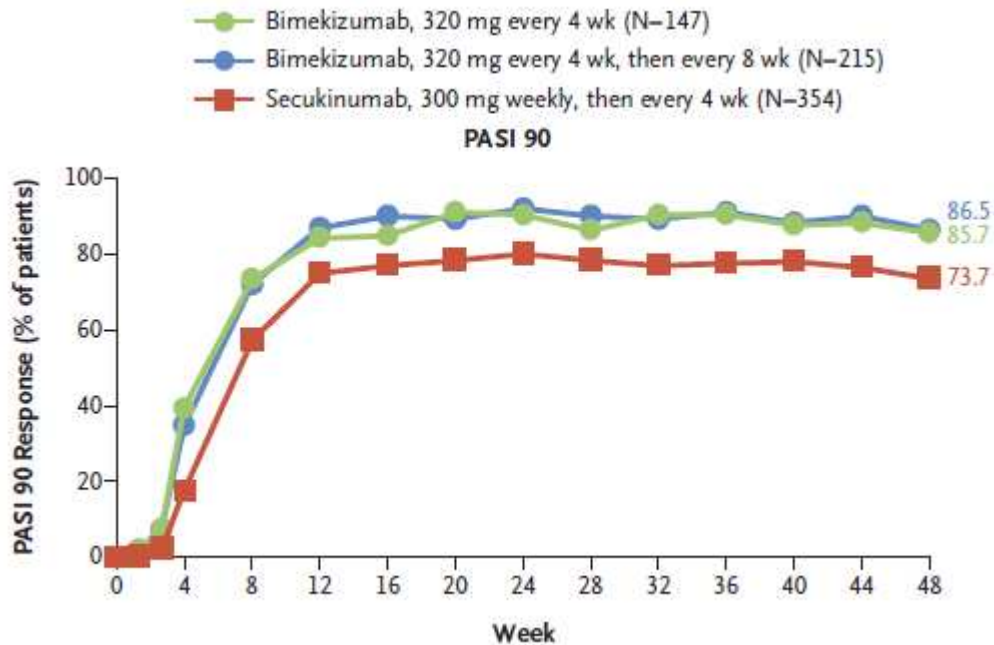
Odsetek chorych z PASI 90 w 16. tyg. był wyższy w grupie BIM w porównaniu z grupą SEK (85,5% vs 74,3%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji badanej. Wynik można uznać również za istotny klinicznie.

W badaniu *BE RADIANT* oceniano także odsetek chorych, u których występowała odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w 48. tygodniu leczenia. W przypadku obydwu grup stosujących BIM (zarówno przyjmujących BIM co 8 tygodni, jak i kontynuujących przyjmowanie BIM co 4 tygodnie w ramach leczenia podtrzymującego) u wyższego odsetka chorych wystąpiła odpowiedź na leczenie PASI 90 względem interwencji kontrolnej (odpowiednio: 86,5% vs 73,7% oraz 85,7% vs 73,7%). Uzyskane różnice między grupami były znamienne statystycznie i wskazywały na przewagę BIM. Uzyskane wyniki są także istotne klinicznie.

Dodatkowo, analiza zmiany występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 48. tygodnia wskazała, że częstość raportowania PASI 90 była wyższa w grupie chorych stosujących BIM niż w grupie stosującej SEK, niezależnie od schematu dawkowania. Należy podkreślić, że przez cały okres leczenia obserwowano wzrost odsetka chorych z PASI 90 względem wartości początkowych – wzrost ten był gwałtowny do tygodnia 12, po czym utrzymywał się (z nieznacznymi wahaniami) na wysokim, zbliżonym poziomie do tygodnia 48. Wykres przedstawiający omawiane zależności przedstawiono poniżej.



**Rysunek 13.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 48. tygodnia badania BE RADIANT**



Źródło: BE RADIANT (Reich 2021)

Dodatkowe wyniki w podgrupach dotyczące odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w czasie 48 tyg. przedstawiono w Załączniku 11.1.2. Są one spójne w wynikami analizy podstawowej.

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16	BIM Q4W	319 (85,5)	373	275 (74,3)	370	2,04 (1,41; 2,96)	0,11 (0,05; 0,17)*	10 (6; 20)	TAK
	48	BIM Q4W -> BIM Q4W	126 (85,7) <sup>^</sup>	147	261 (73,7) <sup>^^</sup>	354	2,14 (1,27; 3,59)	0,12 (0,05; 0,19)**	9 (6; 20)	TAK
		BIM Q4W -> BIM Q8W	186 (86,5) <sup>^^^</sup>	215	261 (73,7) <sup>^^</sup>	354	2,29 (1,45; 3,61)	0,13 (0,06; 0,19)***	8 (6; 17)	TAK

\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 11,3 (5,8; 16,8)

\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 12,8 (5,7; 19,9)

\*\*\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 12,3 (5,9; 18,6)

<sup>^</sup> n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (85,7%)

<sup>^^</sup> n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (73,7%)

<sup>^^^</sup> n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (86,5%)

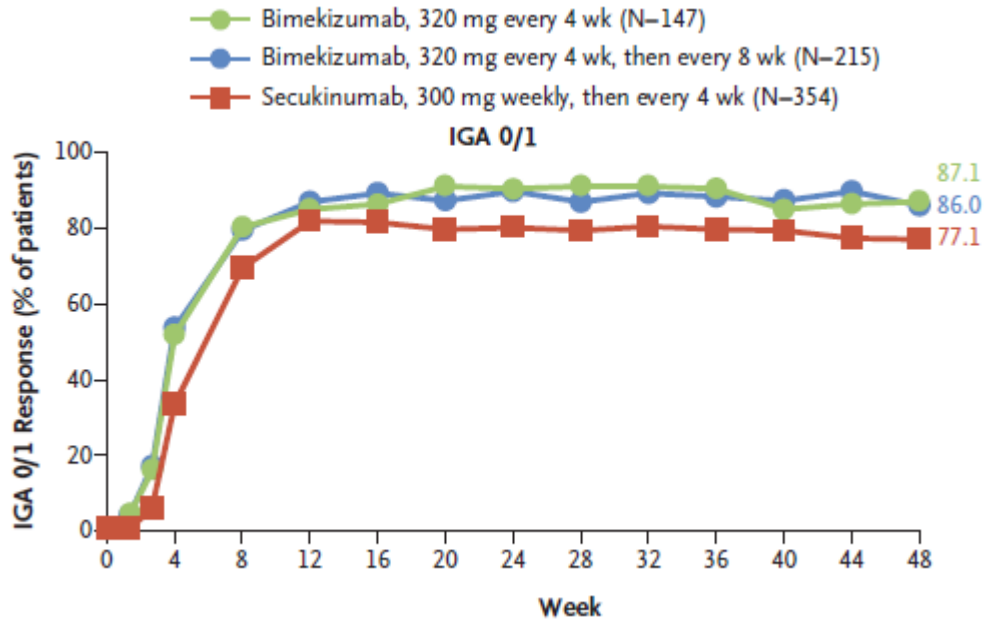
### 4.3.2. Wynik w skali IGA

Wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 16. tyg. leczenia stanowił drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE RADIANT*. Wynik ten odnotowano u 85,5% chorych z grupy BIM oraz u 78,6% chorych z grupy SEK. Różnica między grupami była istotna statystycznie i wskazywała na przewagę interwencji badanej. Uzyskany wynik można również uznać za istotny klinicznie.

W badaniu *BE RADIANT* oceniano także częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 w 48. tygodniu leczenia. Raportowano wyższy odsetek chorych osiągających ww. punkt końcowy zarówno w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W, jak i BIM Q4W -> BIM Q4W względem SEK (86% vs 77,1% oraz 87,1% vs 77,1%). W obydwu przypadkach różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść BIM. Wyniki są również istotne klinicznie.

Co istotne, zaobserwowano utrzymywanie się w czasie wysokiego odsetka chorych z ww. wynikiem, które do 12. tyg. terapii poprzedzone było szybkim wzrostem. Niezależnie od schematu dawkowania, wyższe odsetki chorych z wynikiem w skali IGA wynoszącym 0 lub 1 raportowano w obydwu grupach BIM, zarówno kontynuujących stosowanie BIM co 8 tygodni, jak i otrzymujących badany lek co 4 tygodnie w ramach leczenia podtrzymującego. Wyniki te wskazują na długookresową skuteczność interwencji badanej. Wykres przedstawiający omawiane zależności przedstawiono poniżej.

**Rysunek 14.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 48. tygodnia badania BE RADIANT**



Źródło: BE RADIANT (Reich 2021)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16	BIM Q4W	319 (85,5)	373	291 (78,6)	370	1,60 (1,10; 2,35)	0,07 (0,01; 0,12)*	15 (9; 100)	TAK
	48	BIM Q4W -> BIM Q4W	128 (87,1) <sup>^</sup>	147	273 (77,1) <sup>^^</sup>	354	2,00 (1,16; 3,44)	0,10 (0,03; 0,17)**	10 (6; 34)	TAK
		BIM Q4W -> BIM Q8W	185 (86,0) <sup>^^^</sup>	215	273 (77,1) <sup>^^</sup>	354	1,83 (1,16; 2,89)	0,09 (0,03; 0,15)***	12 (7; 34)	TAK

\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 7,0 (1,6 do 12,4)

\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 11,0 (4,1; 17,9)

\*\*\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 8,3 (2,1; 14,5)

<sup>^</sup> n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (87,1%)

<sup>^^</sup> n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (77,1%)

<sup>^^^</sup> n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji (86,0%)

---

### 4.3.3. Wynik kwestionariusza DLQI

Wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 stanowił w badaniu *BE RADIANT* eksploracyjny punkt końcowy.

W 48. tygodniu leczenia wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 odnotowano w grupie chorych stosujących BIM w porównaniu do chorych otrzymujących SEK (77,7% vs 70,3%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść analizowanej interwencji. Uzyskane wyniki można także uznać za istotne klinicznie.

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

---

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	48	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	290 (77,7)	373*	260 (70,3)	370**	1,48 (1,06; 2,06)	0,07 (0,01; 0,14)	15 (8; 100)	TAK

\*wyniki kwestionariusza DLQI w 48. tyg. leczenia zgromadzono dla 335 chorych, w przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie odnotowano wyniku DLQI 0/1)

\*\* wyniki kwestionariusza DLQI w 48. tyg. leczenia zgromadzono dla 318 chorych, w przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie odnotowano wyniku DLQI 0/1)

## 4.4. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu (BIM) względem sekukinumabu (SEK) w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *BE RADIANT* przedstawionych w publikacji *Reich 2021*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BIM lub SEK w trakcie trwania badania (*safety population*) do 48. tygodnia terapii (łącznie dla wszystkich chorych przyjmujących BIM, niezależnie od schematu) oraz w tygodniach od 16. do 48., w podziale zgodnym ze schematem dawkowania bimekizumabu w ramach leczenia podtrzymującego.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;
- zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 4.4.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 48. tygodni obserwacji wystąpiły dwa przypadki **zgonu**, jeden w grupie otrzymującej BIM (0,3%) oraz jeden w grupie stosującej SEK (0,3%). Obydwa zgony wystąpiły w czasie leczenia podtrzymującego. Chory z grupy BIM Q4W -> BIM Q8W zginął na skutek wypadku samochodowego, natomiast u chorego z grupy SEK zgon nastąpił w ok. 23 tyg. leczenia z powodu wystąpienia asfiksji i aspiracji (asfiksja została uznana jako MACE, ang. *major adverse cardiovascular events* – poważne niekorzystne zdarzenie sercowo-naczyniowych).



---

W grupie badanej wystąpiło 22 (5,9%) **ciężkich zdarzeń niepożądanych**, natomiast w grupie kontrolnej – 21 (5,7%). **Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu** wystąpiły u 7% chorych z grupy BIM oraz 4,1% chorych z grupy SEK. Różnica między grupami w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu nie była istotna statystycznie.

**Zdarzenia niepożądane** ogółem odnotowano u ok. 86% chorych w grupie BIM i ok. 81% chorych w grupie SEK. Zdarzenia niepożądane **prowadzące do przerwania leczenia** również raportowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie BIM i SEK (kolejno u 3,5% i 2,7% chorych). Z kolei **działania niepożądane ogółem** odnotowano u 42,9% chorych w grupie BIM i 31,6% w grupie SEK. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji kontrolnej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 24.**  
**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *BE RADIANT***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>											
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	0-48	Zgon	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	1 (0,3)	373	1 (0,3)	370	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>											
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	0-48	Ciężkie zdarzenia niepożądane	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	22 (5,9)	373	21 (5,7)	370	1,04 (0,56; 1,93)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>											
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	0-48	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	26 (7,0)	373	15 (4,1)	370	1,77 (0,92; 3,41)	0,03 (-0,00; 0,06)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane</b>											
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	0-48	Zdarzenia niepożądane	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	321 (86,1)	373	301 (81,4)	370	1,42 (0,96; 2,10)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE
		Działania niepożądane ogółem	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	160 (42,9)	373	117 (31,6)	370	1,62 (1,20; 2,19)	0,11 (0,04; 0,18)	NNH=9 (5; 25)	TAK
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	13 (3,5)	373	10 (2,7)	370	1,30 (0,56; 3,00)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

---

#### 4.4.2. Zdarzenia niepożądane

W czasie 48. tygodni obserwacji w badaniu *BE RADIANT* do **najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych** (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej oraz zakażenie dróg moczowych. Nie odnotowano znamiennej różnicy między grupami w odniesieniu do zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia dróg moczowych (odpowiednio 38,9% vs 41,6% oraz 6,7% vs 5,6% w grupie BIM i SEK).

Kandydozę jamy ustnej odnotowano częściej wśród chorych z grupy BIM względem chorych z grupy SEK (19,3% vs. 3,0%). W publikacji do badania *BE RADIANT* podano informację, zgodnie z którą stopień nasilenia kandydozy jamy ustnej raportowanej w grupie BIM był łagodny lub umiarkowany (50% i 47,2%) – nie raportowano kandydozy o ciężkim nasileniu, a także przerwania leczenia z powodu wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego. Spośród chorych, u których wystąpiła kandydoza jamy ustnej, u 43,1% chorych z grupy BIM oraz u 36,4% chorych z grupy SEK odnotowano więcej niż jeden przypadek zakażenia. Większość przypadków kandydozy jamy ustnej (ponad 85%) ustąpiła w trakcie trwania badania w rezultacie leczenia przeciwgrzybiczego.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 25.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *BE RADIANT***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane występujące u >5% chorych											
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	0-48	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	145 (38,9)	373	154 (41,6)	370	0,89 (0,67; 1,20)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE
		Kandydoza jamy ustnej**	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	72 (19,3)	373	11 (3,0)	370	7,81 (4,06; 14,99)	0,16 (0,12; 0,21)	NNH=6 (4; 8)	TAK
		Zakażenie dróg moczowych	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	25 (6,7)	373	22 (5,9)	370	1,14 (0,63; 2,05)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE

\* zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, ropień gardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków i zakażenie górnych dróg oddechowych

\*\* spośród chorych, u których wystąpiła kandydoza jamy ustnej, u 31 chorych (43,1%) z grupy BIM oraz u 4 chorych (36,4%) z grupy SEK odnotowano więcej niż jeden przypadek zakażenia

---

### 4.4.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w czasie 48. tyg. obserwacji w badaniu *BE RADIANT* zaliczono: zakażenia grzybami z rodziny *candida* ogółem (21,2% vs 4,6% odpowiednio w grupie BIM i SEK, różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji kontrolnej), kandydozę jamy ustnej (19,3% vs 3,0% odpowiednio w grupie BIM i SEK, różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść interwencji kontrolnej) oraz ciężkie zakażenia ogółem (2,2% vs 2,2% odpowiednio w grupie BIM i SEK, różnica między grupami nie była istotna statystycznie). W przypadku wszystkich pozostałych zdarzeń także nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

Tabela 26.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania *BE RADIANT*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>											
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	0-48	Ciężkie zakażenia	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	8 (2,1)	373	8 (2,2)	370	0,99 (0,37; 2,67)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Gruźlica aktywna	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	0 (0,0)	373	0 (0,0)	370	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Gruźlica utajona	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	5 (1,3)	373	4 (1,1)	370	1,24 (0,33; 4,67)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenia grzybami z rodziny <i>candida</i> ogółem	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	79 (21,2)	373	17 (4,6)	370	5,58 (3,23; 9,64)	0,17 (0,12; 0,21)	NNH=5 (4; 8)	TAK
		Kandydoza jamy ustnej		72 (19,3)	373	11 (3,0)	370	7,81 (4,06; 14,99)	0,16 (0,12; 0,21)	NNH=6 (4; 8)	TAK
		Kandydoza skóry		4 (1,1)	373	2 (0,5)	370	1,99 (0,36; 10,96)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Kandydoza narządów płciowych*		3 (0,8)	373	5 (1,4)	370	0,59 (0,14; 2,49)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
		Kandydoza jamy ustnej i gardła		2 (0,5)	373	1 (0,3)	370	1,99 (0,18; 22,03)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>											
<i>BE RADIANT</i>	0-48	Nowotwory ogółem**	BIM Q4W -> BIM Q4W /	5 (1,3)	373	3 (0,8)	370	1,66 (0,39; 7,01)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM			SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
(Reich 2021)		Nieczerniakowy nowotwór skóry***	BIM Q8W	3 (0,8)	373	3 (0,8)	370	0,99 (0,20; 4,95)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>											
BE RADIANT (Reich 2021)	0-48	Ciężkie reakcje nadwrażliwości	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	0 (0,0)	373	0 (0,0)	370	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne</b>											
BE RADIANT (Reich 2021)	0-48	Myśli i skłonności samobójcze ogółem	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	1 (0,3)	373	0 (0,0)	370	7,33 (0,15; 369,41)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Próba samobójcza^		1 (0,3)	373	0 (0,0)	370	7,33 (0,15; 369,41)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>											
BE RADIANT (Reich 2021)	0-48	MACE	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	0 (0,0)	373	2 (0,5)	370	0,13 (0,01; 2,14)	-0,01 (-0,01; 0,00)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>											
BE RADIANT (Reich 2021)	0-48	IBD ogółem	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	1 (0,3)	373	1 (0,3)	370	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		WZJG		1 (0,3)	373	1 (0,3)	370	0,99 (0,06; 15,92)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>											
BE RADIANT (Reich 2021)	0-48	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych^^	BIM Q4W -> BIM Q4W / BIM Q8W	21 (5,6)	373	19 (5,1)	370	1,10 (0,58; 2,09)	0,00 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE

\*w tygodniach od 0 do 48 w grupie otrzymującej bimekizumab wystąpiły 3 przypadki kandydozy sromu i pochwy, natomiast w grupie otrzymującej sekukinumab wystąpiły 3 przypadki kandydozy sromu i pochwy, 1 przypadek kandydozy narządów płciowych i 1 przypadek zapalenia żołądka i napletka wywołane grzybem z rodzaju *candida*. W tygodniach od 16. do 48. wystąpiły 2 przypadki kandydozy sromu i pochwy w grupie otrzymującej bimekizumab co 8 tygodni

\*\*w tygodniach od 0 do 48 odnotowano wystąpienia 1 przypadku nowotworu kolczystokomórkowego, 1 przypadku czerniaka złośliwego *in situ* i 3 przypadki nowotworu podstawnokomórkowego w grupie otrzymującej BIM oraz 3 przypadki nowotworu podstawnokomórkowego w grupie otrzymującej SEK. W tygodniach od 16 do 48 w grupie otrzymującej BIM Q4W raportowano wystąpienie 1 przypadku nowotworu podstawnokomórkowego, natomiast w grupie BIM Q8W 1 przypadek nowotworu kolczystokomórkowego i 1 przypadek nowotworu podstawnokomórkowego

\*\*\*wszystkie przypadki nieczerniakowych nowotworów skóry obejmowały nowotwory podstawnokomórkowe

^zgłoszono jedną próbę samobójczą u 50-letniej chorej 70 dni po podaniu pierwszej dawki bimekizumabu. Zdarzenie to zostało uznane przez badacza jako niezwiązane z leczeniem – chora miała depresję w wywiadzie i przeprowadziła dwie próby samobójcze w okresie ponad 5 lat przed badaniem przesiewowym, co nie zostało ujawnione badaczowi podczas rejestracji do badania

^^analizowano wyniki następujących badań: stężenie aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny we krwi,  $\gamma$ -glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych i aminotransferazy wątrobowej lub pozostałych badań czynności wątroby



#### 4.4.4. Zestawienie wyników bezpieczeństwa BIM Q4W -> BIM Q4W i BIM Q4W -> BIM Q8W, okres leczenia podtrzymującego

W badaniu *BE RADIANT* oceniano także bezpieczeństwo w podziale na grupy BIM Q4W -> BIM Q4W i BIM Q4W -> BIM Q8W, dlatego zdecydowano o wykonaniu zestawienia wyników.

Ocenę punktów końcowych przeprowadzono dla okresu od 16. do 48. tygodnia leczenia.

Analogicznie do porównania bezpośredniego BIM i SEK, ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;
- zdarzenia niepożądane;
- działania niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Zestawienie wyników zostało zaprezentowane w poniższych podrozdziałach.

##### 4.4.4.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 48. tygodni obserwacji wystąpił jeden przypadek **zgonu** w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W. Jak opisano wcześniej, chory z grupy BIM Q4W -> BIM Q8W zginął na skutek wypadku samochodowego.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu** występowały częściej w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W względem chorych z grupy BIM Q4W -> BIM Q4W (odpowiednio 4,2% vs 2,7% oraz 5,1% vs 3,4%). Odsetki chorych, u których raportowano ww. zdarzenia były więc zbliżone w obydwu grupach chorych otrzymujących BIM w okresie leczenia podtrzymującego.

Odwrotną tendencję zaobserwowano w zakresie zdarzeń niepożądanych, tj. **AE ogółem, AE prowadzących do przerwania i działań niepożądanych**. Raportowano je częściej w grupie chorych kontynuujących stosowanie BIM co 4 tygodnie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27.**  
**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *BE RADIANT***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zgon</b>						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Zgon	0 (0,0)	147	<b>1 (0,5)</b>	<b>215</b>
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (2,7)	147	<b>9 (4,2)</b>	<b>215</b>
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	5 (3,4)	147	<b>11 (5,1)</b>	<b>215</b>
<b>Zdarzenia niepożądane</b>						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Zdarzenia niepożądane	119 (81,0)	147	<b>162 (75,3)</b>	<b>215</b>
		Działania niepożądane	46 (31,3)	147	<b>72 (33,5)</b>	<b>215</b>
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (2,0)	147	<b>1 (0,5)</b>	<b>215</b>

#### 4.4.4.2. Zdarzenia niepożądane

Analogicznie do porównania BIM i SEK w okresie 0-48 tyg., do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia podtrzymującego w grupach chorych kontynuujących stosowanie BIM co 4 tyg. i otrzymujących go co 8 tyg., zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej i zakażenie dróg moczowych.

Należy podkreślić, że odsetki chorych, u których raportowano wystąpienie ww. zdarzeń były zbliżone w obydwu analizowanych grupach. Odsetek chorych z zakażeniem górnych dróg oddechowych, stanowiącym najczęstsze AE, był nieznacznie wyższy w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W niż w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W (28,8% vs 23,8%).

Dane zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 28.**
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *BE RADIANT***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;5% chorych</b>						
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	35 (23,8)	147	<b>62 (28,8)</b>	<b>215</b>
		Kandydoza jamy ustnej	19 (12,9)	147	<b>36 (16,7)</b>	<b>215</b>
		Zakażenie dróg moczowych	11 (7,5)	147	<b>10 (4,7)</b>	<b>215</b>

\* zakażenia górnych dróg oddechowych obejmują zapalenie krtani, zapalenie nosogardzieli, ropień gardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków i zakażenie górnych dróg oddechowych

**4.4.4.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania**

W czasie leczenia podtrzymującego (16-48 tyg.) w badaniu *BE RADIANT* większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wystąpiła u pojedynczych chorych. Natomiast do najczęściej obserwowanych AE specjalnego zainteresowania zaliczono zakażenia grzybami z rodziny *candida* ogółem, kandydozę jamy ustnej, gruźlicę utajoną i podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Zdarzenia te występowały częściej w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W niż w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W z wyjątkiem gruźlicy utajonej, którą to raportowano częściej w grupie kontynuującej stosowanie BIM co 4 tygodnie (2,7% w grupie BIM Q4W -> BIM Q4W i 0,5% w grupie BIM Q4W -> BIM Q8W).

Dane szczegółowe znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania *BE RADIANT***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W	
			n (%)	N	n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Ciężkie zakażenia	1 (0,7)	147	<b>6 (2,8)</b>	<b>215</b>
		Gruźlica aktywna	0 (0,0)	147	<b>0 (0,0)</b>	<b>215</b>
		Gruźlica utajona	4 (2,7)	147	<b>1 (0,5)</b>	<b>215</b>
		Zakażenia grzybami z rodziny <i>candida</i> ogółem	21 (14,3)	147	<b>38 (17,7)</b>	<b>215</b>
		Kandydoza jamy ustnej	19 (12,9)	147	<b>36 (16,7)</b>	<b>215</b>
		Kandydoza skóry	1 (0,7)	147	<b>1 (0,5)</b>	<b>215</b>

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM Q4W -> BIM Q4W		BIM Q4W -> BIM Q8W	
			n (%)	N	n (%)	N
		Kandydoza jamy ustnej i gardła	1 (0,7)	147	0 (0,0)	215
		Kandydoza narządów płciowych*	0 (0,0)	147	2 (0,9)	215
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Nowotwory ogółem**	1 (0,7)	147	2 (0,9)	215
		Nieczerniakowy nowotwór skóry***	1 (0,7)	147	1 (0,5)	215
Zaburzenia układu immunologicznego						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)	147	0 (0,0)	215
Zaburzenia psychiczne						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Myśli i skłonności samobójcze ogółem	0 (0,0)	147	0 (0,0)	215
		Próba samobójcza	0 (0,0)	147	0 (0,0)	215
Zaburzenia serca						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	MACE	0 (0,0)	147	0 (0,0)	215
Zaburzenia żołądka i jelit						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	IBD ogółem	0 (0,0)	147	0 (0,0)	215
		WZJG	0 (0,0)	147	0 (0,0)	215
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16-48	Podwyższony poziom enzymów wątrobowych^	3 (2,0)	147	7 (3,3)	215

\*w tygodniach od 16. do 48. wystąpiły 2 przypadki kandydozy sromu i pochwy w grupie otrzymującej bimekizumab co 8 tygodni

\*\*w tygodniach od 16 do 48 w grupie otrzymującej BIM Q4W raportowano wystąpienie 1 przypadku nowotworu podstawnkomórkowego, natomiast w grupie BIM Q8W 1 przypadek nowotworu kolczystokomórkowego i 1 przypadek nowotworu podstawnkomórkowego

\*\*\*wszystkie przypadki nieczerniakowych nowotworów skóry obejmowały nowotwory podstawnkomórkowe

^analizowano wyniki następujących badań: stężenie aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, bilirubiny we krwi, γ-glutamylotransferazy, enzymów wątrobowych i aminotransferazy wątrobowej lub pozostałych badań czynności wątroby

## 4.5. Ocena skuteczności bimekizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności bimekizumabu (BIM) względem ustekinumabu (UST) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *BE VIVID* przedstawionych w publikacji *Reich 2021a*.

W ramach badania chorych przydzielono do trzech grup:

- otrzymujących BIM w dawce 320 mg podawany co 4 tygodnie w ramach leczenia początkowego, następnie kontynuujących stosowanie BIM w takim samym schemacie dawkowania do 52. tygodnia leczenia;
- otrzymujących UST w dawce 45 mg lub 90 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni<sup>30</sup> w ramach leczenia początkowego, następnie kontynuujących stosowanie UST w takim samym schemacie dawkowania do 52. tygodnia leczenia;
- otrzymujących PLC podawane co 4 tygodnie do 16. tygodnia leczenia, następnie otrzymujących BIM w dawce 320 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia leczenia<sup>31</sup>.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (ang. *intention-to-treat*) obejmującej wszystkich chorych, którzy zostali poddani randomizacji. Zgodnie z zasadami analizy statystycznej przyjętej przez autorów publikacji, w badaniu zastosowano testowanie hierarchiczne. Na poniższym schemacie przedstawiono kolejność testowania hierarchicznego w badaniu *BE VIVID*.

---

<sup>30</sup> dawka UST uzależniona była od masy ciała chorego (45 mg dla chorych o masie ciała ≤100 kg lub 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg) i pozostała niezmienną przez cały czas trwania badania

<sup>31</sup> zgodnie z założeniami raportu odstąpiono od przedstawiania wyników porównań wnioskowanej interwencji z PLC (dostępne są wyniki porównań BIM z leczeniem aktywnym)

---

**Rysunek 15.**  
**Testowanie hierarchiczne w badaniu BE VIVID**

Hierarchia	Punkt końcowy
H1 i H2	Odpowiedź w skali PASI 90 i wynik w skali IGA 0/1 w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H3	Odpowiedź w skali PASI 100 w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H4	Wynik w skali IGA równy 0 w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H5	Odpowiedź w skali PASI 90 w 16. tyg. leczenia ( <i>non-inferiority</i> , BIM vs UST)
H6	Wynik w skali IGA 0/1 w 16. tyg. leczenia ( <i>non-inferiority</i> , BIM vs UST)
H7	Odpowiedź w skali PASI 90 w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs UST)
H8	Wynik w skali IGA 0/1 w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs UST)
H9	Odpowiedź w skali PASI 90 w 12. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs UST)
H10	Wynik w skali IGA 0/1 w 12. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs UST)
H11	Odpowiedź w skali PASI 75 w 4. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H12	Odpowiedź w skali PASI 75 w 4. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs UST)
H13	Odpowiedź w skali P-SIM (w obszarze bólu) w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H14	Odpowiedź w skali P-SIM (w obszarze świądów) w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H15	Odpowiedź w skali P-SIM (w obszarze łuszczenia) w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H16	Wynik w skali IGA 0/1 (skalp głowy) w 16. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs PLC)
H17	Odpowiedź w skali PASI 90 w 52. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs UST)
H18	Wynik w skali IGA 0/1 (skalp głowy) w 52. tyg. leczenia ( <i>superiority</i> , BIM vs UST)

Źródło: BE VIVID (Reich 2021a)

Oceny skuteczności BIM w porównaniu do UST dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie w skali PASI:**
  - PASI 90 w 12., 16. i 52. tyg. leczenia;
  - PASI 100 w 16. i 52. tyg. leczenia;
  - PASI 75 w 4., 16. i 52. tyg. leczenia;
- **wynik w skali IGA:**
  - wynoszący 0 lub 1 w 12., 16. i 52. tyg. leczenia;
  - wynoszący 0 lub 1 w obrębie skóry głowy w 16. tyg. leczenia;
  - wynoszący 0 w 16. i 52. tyg. leczenia;
- **odpowiedź na leczenie w skali P-SIM w 16. tyg. leczenia;**

- **wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1** w 16. i 52. tyg. leczenia.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

## 4.5.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

### 4.5.1.1. PASI 90

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *BE VIVID* była odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (90% redukcja nasilenia łuszczycy plackowatej względem wartości początkowych) w 16. tyg. leczenia. Zgodnie z zasadami analizy statystycznej dotyczącej testowania hierarchicznego, BIM i UST porównywano w podejściu *non-inferiority*, a następnie *superiority*<sup>32</sup>. Dowiedziono wyższej skuteczności BIM względem UST – odsetek chorych z PASI 90 wynosił odpowiednio 85% i 49,7% chorych. Różnica między grupami była statystycznie istotna na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT (tj. równa 3) świadczy o dużej sile BIM.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano także wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 12. tyg. i 52. tyg. leczenia<sup>33</sup>. W 12. tyg. obserwacji różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej w porównaniu do interwencji kontrolnej (85% vs ok. 44%). Dane zgromadzone w 52. tyg. terapii także wskazują na istotną statystycznie przewagę BIM względem UST (ok. 82% vs ok. 56%), co świadczy o długookresowej skuteczności interwencji badanej. Uzyskane wyniki cechują się również istotnością kliniczną.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla PASI 90 z wykorzystaniem innych metod statystycznych są zbieżne z tymi uzyskanymi w analizie podstawowej (dane przedstawiono w załączniku 11.3).

Zgodnie z wykresem przedstawiającym zmianę występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w czasie obserwowano szybki przyrost odsetka chorych z ww. punktem końcowym już w pierwszych tygodniach leczenia, który to następnie od 12. tyg. do 52. tyg. terapii

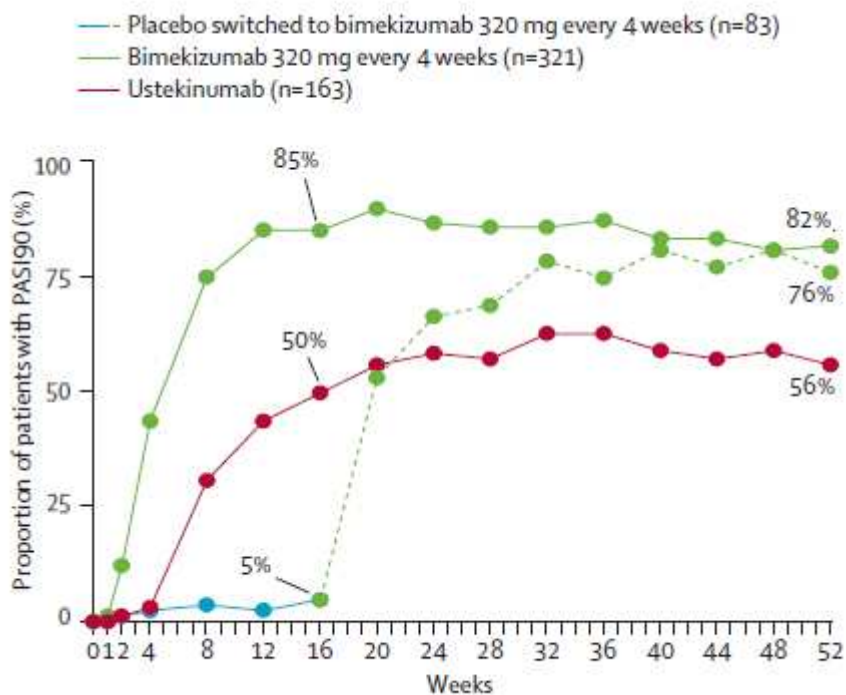
<sup>32</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego były to odpowiednio piąty i siódmy analizowany punkt końcowy (H5, H7). H6 analizowano przy zastosowaniu marginesu *non-inferiority* wynoszącym 10%

<sup>33</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego były to odpowiednio dziewiąty i siedemnasty analizowany punkt końcowy (H9 i H17)



utrzymywał się na zbliżonym poziomie. W przypadku UST tempo wzrostu odsetka chorych z PASI 90 było mniej dynamiczne i oscylowało wokół niższych wartości przez cały czas trwania badania. Dodatkowo, warto zauważyć, że w momencie zmiany PLC na BIM odnotowano natychmiastowy wzrost odsetka chorych z 90% redukcją nasilenia łuszczycy plackowatej. Omawiane zależności zaprezentowano na poniższym rysunku.

**Rysunek 16.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 52. tygodnia badania BE VIVID**



Źródło: BE VIVID (Reich 2021a)

Dodatkowe wyniki w podgrupach dotyczące odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 16. i 52. tyg. obserwacji przedstawiono w Załączniku 11.2.1 oraz 11.2.2. Są one spójne z wynikami przedstawionymi w części głównej dokumentu.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.



**Tabela 30.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	12	273 (85,0)	321	71 (43,6)	163	8,0 (5,1; 12,7)	0,41 (0,33; 0,49)*	3 (3; 4)	TAK (p <0,0001)
	16	273 (85,0)	321	81 (49,7)	163	6,1 (3,9; 9,5)	0,35 (0,27; 0,43)**	3 (3; 4)	TAK (p <0,0001)
	52	263 (81,9)	321	91 (55,8)	163	3,8 (2,4; 5,9)	0,26 (0,17; 0,34)***	4 (3; 6)	TAK (p <0,0001)

\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 41 (33;49)

\*\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 35 (27; 43)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 26 (17; 34)

#### **4.5.1.2. PASI 100**

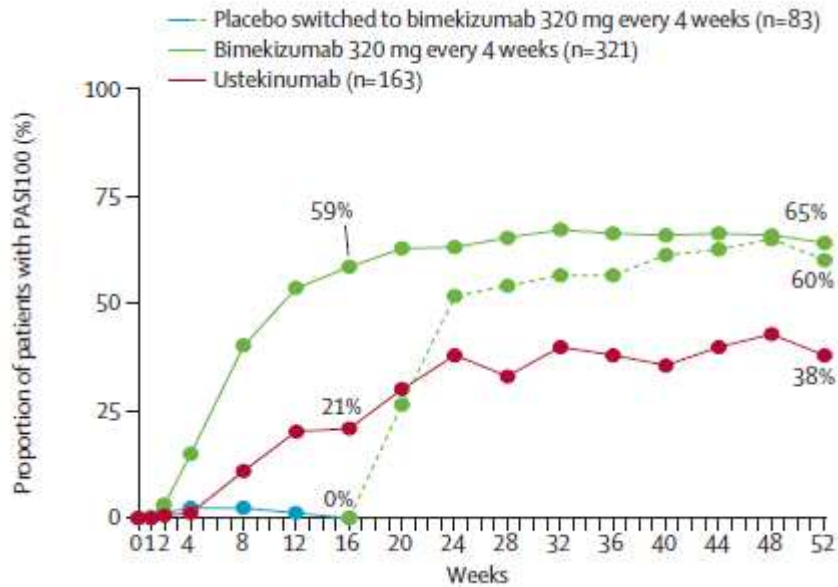
Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE VIVID* stanowił współczynnik całkowitego oczyszczenia skóry, definiowany jako 100% redukcja nasilenia łuszczycy (PASI 100) względem wartości początkowych w 16. tygodniu leczenia. W ramach eksploracyjnych punktów końcowych analizowano także odsetek chorych z PASI 100 w 52. tygodniu leczenia.

W czasie 16 tyg. odpowiedź w skali PASI 100 wystąpiła u 58,6% chorych z grupy BIM oraz u 20,9% chorych z grupy UST. Różnica między grupami była statystycznie istotna i wskazuje na przewagę interwencji badanej, a niska wartość parametru NNT (tj. wynosząca 3) świadczy o dużej sile badanej interwencji. Uzyskane wyniki można także uznać za istotne klinicznie.

Należy podkreślić, że w miarę wzrostu długości trwania leczenia BIM odnotowano również wzrost odsetka chorych z PASI 100 – w tygodniu 52. wyniósł on 64,8%, natomiast w grupie UST wyniósł 38% (różnica między grupami była znamienna statystycznie). Wskazuje to na długoterminową skuteczność BIM.

Zależność ta widoczna jest także na wykresie poniżej. Okres dynamicznego wzrostu odpowiedzi na leczenie PASI 100 wśród chorych przyjmujących BIM trwał od początku trwania leczenia, natomiast tempo wzrostu ustabilizowało się w końcowych tygodniach terapii, znacznie przewyższając odsetek chorych z PASI 100 stosujących UST. Warto także zauważyć gwałtowny wzrost występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 od 16. tygodnia obserwacji w grupie chorych, która zmieniła stosowaną terapię z PLC na BIM.

**Rysunek 17.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 52. tygodnia badania BE VIVID**



Źródło: BE VIVID (Reich 2021a)

Dodatkowe wyniki w podgrupach dotyczące odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 16. i 52. tyg. obserwacji przedstawiono w Załączniku 11.2.3 oraz 11.2.4. Wyniki te potwierdzają wnioski analizy podstawowej.

Szczegółowe dane podano w tabeli poniżej.

**Tabela 31.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	16	188 (58,6)	321	34 (20,9)	163	5,7 (3,6; 8,9)	0,38 (0,30; 0,46)*	3 (3; 4)	TAK (p <0,0001)**
	52	208 (64,8)^	321	62 (38,0)^^	163	3,0 (2,03; 4,43)***	0,27 (0,18; 0,36)***	4 (3; 6)***	TAK (p <0,0001)**

\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 38 (30; 46)

\*\* p-wartość stanowi wartość nominalną

\*\*\* obliczenia własne

^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 65%

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 38%

#### **4.5.1.3. PASI 75**

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *BE VIVID* oceniano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 (75% redukcja nasilenia łuszczycy względem wartości początkowych) w 4 tyg. leczenia<sup>34</sup>, natomiast eksploracyjny punkt końcowy stanowił odsetek chorych z PASI 75 w 52. tygodniu leczenia.

W 4. tygodniu obserwacji badania *BE VIVID* istotnie statystycznie wyższy odsetek osiągnął odpowiedź w skali PASI 75 w grupie otrzymującej BIM względem grupy stosującej UST (76,9% vs 15,3%). Warto zauważyć, że w przypadku tego porównania parametr NNT wyniósł 2, co świadczy o dużej sile interwencji badanej. Wynik ten wskazuje na fakt, iż efekt terapeutyczny BIM raportowany jest od pierwszych tygodni terapii i jest dużo wyższy niż w przypadku komparatora. Zaprezentowane wyniki można również uznać za wysoce istotne klinicznie.

Skuteczność ta była wyższa w 52. tygodniu leczenia, przy czym odnotowano mniejszą, choć istotną statystycznie różnicę między grupami – odsetek chorych z PASI 75 wyniósł 85% w grupie BIM oraz 74,2% w grupie UST.

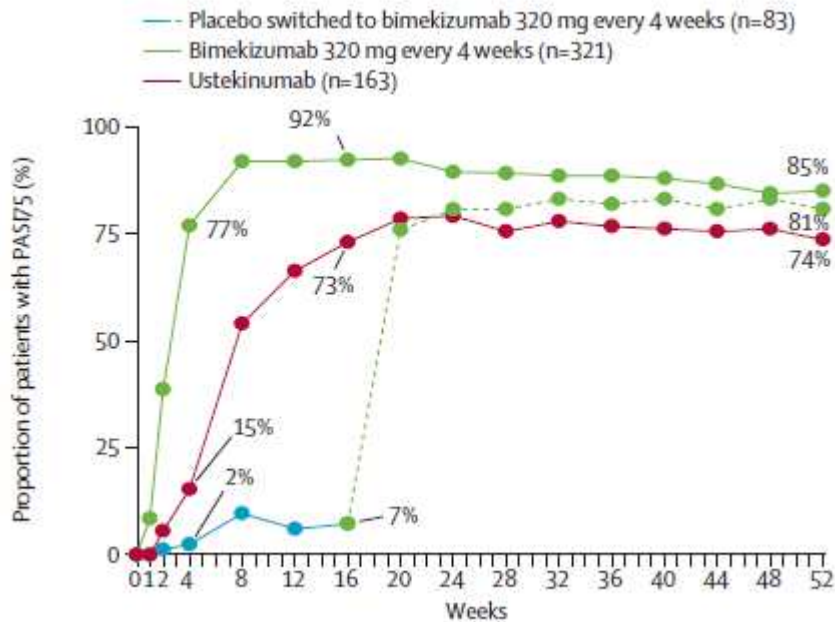
Opisane tendencje widoczne są na wykresie poniżej.

---

<sup>34</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego był to dwunasty analizowany punkt końcowy (H12)

---

**Rysunek 18.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 52. tygodnia badania BE VIVID**



Źródło: BE VIVID (Reich 2021a)

Szczegółowe dane znajdują się w tabeli poniżej.

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	4	247 (76,9)	321	25 (15,3)	163	18,2 (11,0; 30,1)	0,62 (0,55; 0,69)*	2 (2; 2)	TAK (p <0,0001)
	16	296 (92,2)~	321	119 (73,0)~~	163	4,38 (2,56; 7,47) ***	0,19 (0,12; 0,27) ***	6 (4; 9)***	TAK (p <0,0001)**
	52	273 (85,0)^	321	121 (74,2)^^	163	1,97 (1,24; 3,15)***	0,11 (0,03; 0,19)***	10 (6; 34)***	TAK

\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 62 (55; 69)

\*\* p-wartość stanowi wartość nominalną

\*\*\* obliczenia własne

~ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 92%

~~ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 73%

^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 85%

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 74%

## 4.5.2. Wynik w skali IGA

### 4.5.2.1. Wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1

Wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 16. tyg. leczenia stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE VIVID*. Zgodnie z zasadami analizy statystycznej dotyczącej testowania hierarchicznego, BIM i UST porównywano w podejściu *non-inferiority*, a następnie *superiority*<sup>35</sup>. Raportowano wyższy odsetek chorych osiągających ww. punkt końcowy w grupie stosującej BIM względem grupy otrzymującej UST (ok. 84% vs ok. 53%). Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść BIM.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano także częstość występowania wyniku w skali IGA równego 0 lub 1 w 12. tyg. i 52. tyg. leczenia<sup>36</sup>. Wynik ten odnotowano u 81,9% chorych z grupy BIM oraz u 52,1% chorych z grupy UST w 12. tyg. leczenia, natomiast w czasie 52 tyg. odsetki te wynosiły odpowiednio 78,2% i 60,7%. Różnica między grupami w obydwu analizowanych punktach czasowych była istotna statystycznie i wskazywała na przewagę interwencji badanej. Uzyskane wyniki można także uznać za istotne klinicznie.

Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla IGA 0/1 z wykorzystaniem innych metod statystycznych w są zbieżne z tymi uzyskanymi w analizie podstawowej (dane przedstawiono w załączniku 11.3).

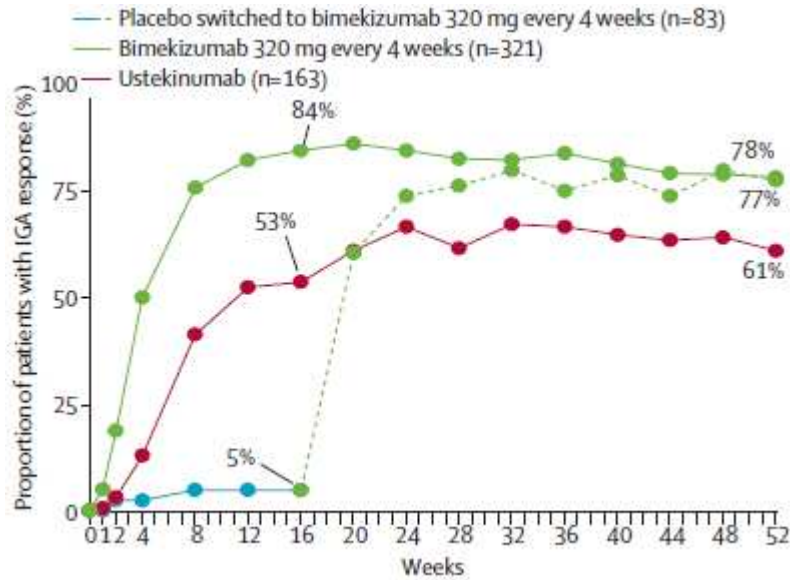
Analiza częstości występowania wyniku IGA wynoszącego 0 lub 1 wskazuje na wyższą skuteczność leczenia BIM względem UST obserwowaną od pierwszych tygodni terapii. Różnica ta jest najbardziej widoczna w tygodniach 8-20. Dodatkowo, należy podkreślić, że po zmianie leczenia z PLC na BIM odsetek chorych w wyniku w skali IGA równym 0 lub 1 gwałtownie wzrósł, osiągając wyższą wartość niż raportowaną w przypadku UST pomiędzy 20. a 24. tygodniem obserwacji. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie.

<sup>35</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego były to odpowiednio szósty i ósmy analizowany punkt końcowy (H6, H8). H6 analizowano przy zastosowaniu marginesu *non-inferiority* wynoszącym 10%

<sup>36</sup> zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego były to odpowiednio dziesiąty i osiemnasty analizowany punkt końcowy (H10 i H18)



**Rysunek 19.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 52. tygodnia badania BE VIVID**



Źródło: BE VIVID (Reich 2021a)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

**Tabela 33.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	12	263 (81,9)	321	85 (52,1)	163	4,4 (2,9; 6,7)	0,30 (0,22; 0,38)*	4 (3; 5)	TAK (p <0,0001)
	16	270 (84,1)	321	87 (53,4)	163	4,8 (3,1; 7,5)	0,30 (0,22; 0,39)**	4 (3; 5)	TAK (p <0,0001)
	52	251 (78,2)	321	99 (60,7)	163	2,4 (1,6; 3,7)	0,17 (0,09; 0,26)***	6 (4; 12)	TAK (p <0,0001)

\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 30 (22;38)

\*\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 30 (22; 39)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 26 (17; 34)

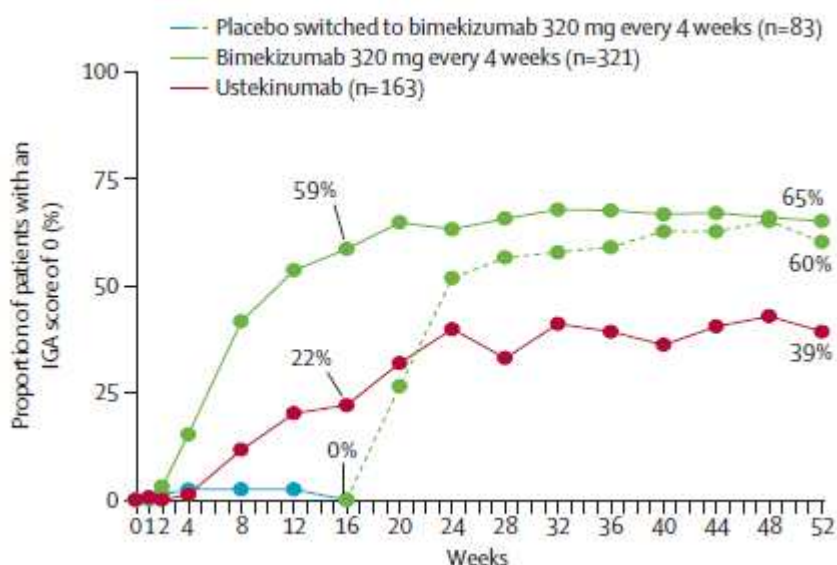
#### 4.5.2.2. Wynik w skali IGA wynoszący 0

Wynik w skali IGA wynoszący 0 w 16. tygodniu obserwacji stanowił w badaniu *BE VIVID* drugorzędowy punkt końcowy. Wynik ten odnotowano u ok. 59% chorych z grupy BIM oraz u ok. 22% chorych z grupy UST. Różnica między grupami była istotna statystycznie i na korzyść interwencji badanej.

Dodatkowo, eksploracyjny punkt końcowy w badaniu *BE VIVID* stanowił wynik w skali IGA równy 0 w 52. tyg. leczenia. Raportowano znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych osiągających ww. punkt końcowy w grupie BIM względem UST (ok. 65% vs ok. 39%). Uzyskane wyniki można także uznać za istotne klinicznie.

Na wykresie poniżej przedstawiono częstość występowania wyniku w skali IGA równego 0 w czasie. Widoczna jest wyraźny trend utrzymywania się znacząco wyższej skuteczności leczenia mierzonej ww. punktem końcowym w przypadku chorych otrzymujących BIM w porównaniu do chorych stosujących UST przez cały czas trwania badania (tj. do 52. tygodnia leczenia). Dodatkowo, po zmianie leczenia z PLC na BIM w 16. tyg. leczenia odsetek chorych z wynikiem w skali IGA wynoszącym 0 gwałtownie wzrósł, przekraczając poziom 50% w 24. tyg. leczenia.

**Rysunek 20.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 do 52. tygodnia badania *BE VIVID***



Źródło: *BE VIVID* (Reich 2021a)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe

**Tabela 34.**  
**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	16	188 (58,6)	321	36 (22,1)	163	5,2 (3,4; 8,1)	0,37 (0,29; 0,45)*	3 (3; 4)	TAK (p<0,0001)**
	52	208 (64,8)^	321	63 (38,7)^^	163	2,92 (1,98; 4,31)***	0,26 (0,17; 0,35)***	4 (3; 6)***	TAK (p <0,0001)

\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 37 (29; 45)

\*\* p-wartość stanowi wartość nominalną

\*\*\* obliczenia własne

^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 65%

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 39%

---

#### **4.5.2.3. Wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w obrębie skóry głowy**

Drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *BE VIVID* stanowił także wynik w skali IGA równy 0 lub 1 w obrębie skóry głowy analizowany u chorych, u których zmiany łuszczycowe na początku badania były zlokalizowane w obrębie skóry głowy.

W czasie 16 tyg. wynik w skali IGA równy 0 lub 1 analizujący obszar skalpu głowy wystąpił u 84,2% chorych z grupy BIM oraz u 70,5% chorych z grupy UST. Różnica między grupami była statystycznie istotna i wskazuje na przewagę interwencji badanej. Można również uznać, że wielkość efektu jest również istotna klinicznie.

Dane szczegółowe zaprezentowano w tabeli poniżej.

---

**Tabela 35.**

**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 w obrębie skóry głowy**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	16	240 (84,2)	285	103 (70,5)	146	2,4 (1,5; 3,9)	0,14 (0,06; 0,22)*	8 (5; 17)	TAK (p=0,0004)**

\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 14 (6; 22)

\*\* p-wartość stanowi wartość nominalną

### 4.5.3. Odpowiedź na leczenie w skali P-SIM

W badaniu *BE VIVID* w ramach drugorzędowych punktów końcowych odpowiedź na leczenie mierzono również za pomocą skali P-SIM<sup>37</sup>, analizującą nasilenie objawów łuszczycy w 16. tygodniu obserwacji. Oceniano stopień bólu, świądu i łuszczenia się skóry.

Największą różnicę między grupami raportowano w zakresie odpowiedzi na leczenie w skali P-SIM dotyczącej oceny stopnia nasilenia łuszczenia skóry. Odpowiedź tą odnotowano u 78,5% chorych z grupy BIM i 59,5% chorych z grupy UST. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej.

W zakresie oceny nasilenia bólu i świądu również wykazano wyższą skuteczność BIM względem UST, przy czym w przypadku oceny nasilenia bólu różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---

<sup>37</sup> ang. *Psoriasis Symptoms and Impacts Measure*

---

**Tabela 36.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali P-SIM**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź na leczenie w skali P-SIM w zakresie oceny bólu</b>									
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	16	177 (77,3)	229	73 (68,2)	107	1,6 (1,0; 2,7)	0,1 (0,0; 0,19)*	n/d	NIE <sup>^</sup>
<b>Odpowiedź na leczenie w skali P-SIM w zakresie oceny świądu</b>									
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	16	187 (76,6)	244	77 (65,8)	117	1,7 (1,0; 2,7)	0,11 (0,01; 0,20)**	10 (5; 100)	TAK (p=0,0353 <sup>^^</sup> )
<b>Odpowiedź na leczenie w skali P-SIM w zakresie oceny łuszczenia się skóry</b>									
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	16	193 (78,5)	246	69 (59,5)	116	2,4 (1,5; 3,9)	0,19 (0,10; 0,29)***	6 (4; 10)	TAK (p < 0,0001 <sup>^^</sup> )

\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 10 (0; 19)

\*\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 11 (1; 20)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 19 (10; 29)

<sup>^</sup>zgodnie z danymi zaprezentowanymi przed autorów publikacji różnica nie jest znamienna statystycznie (przeprowadzono obliczenia własne, które wskazują, że RD (95%CI)=0,09 (-0,01; 0,19), co potwierdza stanowisko autorów publikacji)

<sup>^^</sup>p-wartość stanowi wartość nominalną



#### 4.5.4. Wynik kwestionariusza DLQI

Wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 w 16. i 52. tygodniu obserwacji stanowił w badaniu *BE VIVID* eksploracyjny punkt końcowy.

Raportowano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 wśród chorych otrzymujących BIM względem grupy otrzymującej UST (odpowiednio: ok. 67% vs 42%) w 16. tyg. terapii.

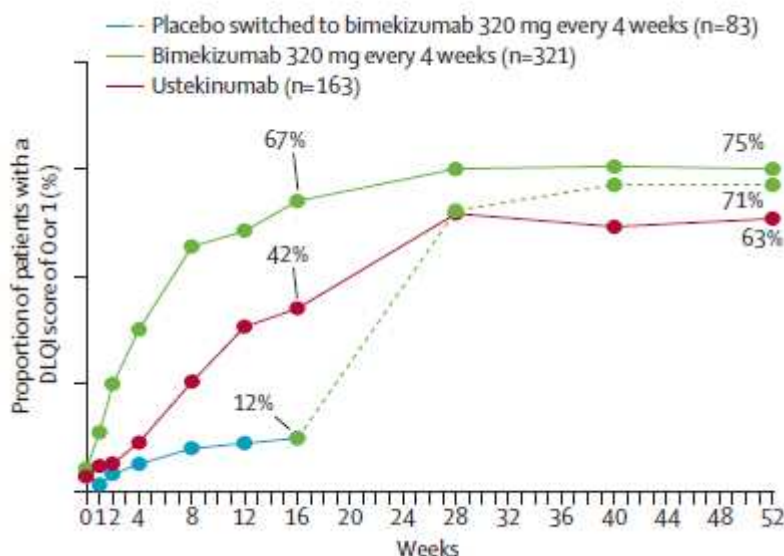
Odsetki te wzrastały do ok. 28. tyg. leczenia i utrzymywały się na stabilnym poziomie do 52. tygodnia terapii. Na koniec okresu obserwacji wynosiły 75% w grupie BIM i 63% w grupie UST.

Dodatkowo, warto zauważyć, że szybki wzrost odsetka chorych z wynikiem kwestionariusza DLQI wynoszącym 0 lub 1 wśród chorych z grupy PLC -> BIM obserwowano od momentu zmiany terapii. Przedstawione wyniki są również istotne pod względem klinicznym.

Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1 w czasie przedstawiono na poniższym wykresie.

##### Rysunek 21.

##### Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 do 56. tygodnia badania *BE VIVID*



Źródło: *BE VIVID* (Reich 2021a)

W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowe wyniki.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	16	216 (67,3)	321	69 (42,3)	163	2,80 (1,90; 4,13)**	0,25 (0,16; 0,34)**	4 (3; 7)**	TAK (p <0,0001)*
	52	241 (75,1)^	321	103 (63,2)^^	163	1,75 (1,17; 2,64)**	0,12 (0,03; 0,21)**	9 (5; 34)**	TAK (p <0,0074)*

\* p-wartość stanowi wartość nominalną

\*\* obliczenia własne

^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 75%

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 63%

## 4.6. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu (BIM) względem ustekinumabu (UST) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została przeprowadzona na podstawie wyników badania *BE VIVID* przedstawionych w publikacji *Reich 2021a*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w podziale na leczenie początkowe (do 16. tyg. terapii) oraz na leczenie początkowe i podtrzymujące łącznie (do 52. tyg. terapii, w ramach którego w ramach grupy chorych otrzymujących BIM analizowano także dane obejmujące chorych, którzy w 16. tyg. terapii rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim otrzymywaniu PLC<sup>38</sup>).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BIM lub UST w trakcie trwania badania.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia specjalnego zainteresowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

---

<sup>38</sup> dla tej grupy także dokonywano obliczeń statystycznych, co niesie za sobą ograniczenie związane z tym, że wyniki uzyskane w czasie 0-52 tyg. w grupie BIM obejmują również dane od części chorych, którzy w okresie do 16 tyg. otrzymywali PLC.

---

---

### 4.6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 52. tygodni obserwacji wystąpiły 2 przypadki **zgonu** w grupie stosującej BIM (po jednym zgodnie w okresie leczenia początkowego i podtrzymującego) i 1 przypadek zgonu w grupie otrzymującej UST (do 16. tyg. leczenia). Wszystkie zgony zostały uznane za niezwiązane z leczeniem.

**Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia** występowały częściej w grupie UST względem grupy BIM, zarówno w tygodniach 0-16, jak i przez cały czas trwania badania (odpowiednio: 3,1% vs 1,6% oraz 8% vs 6,1%). W przypadku **zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałych w trakcie leczenia** odnotowano taką samą tendencję wskazującą na korzyść interwencji badanej (odsetki chorych z poważnymi AE wyniosły 1,8% w grupie UST i 1,6% w grupie BIM w tygodniach 0-16 oraz odpowiednio 5,5% i 5,3% w tygodniach 0-52).

**Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia** raportowano u 56,4% chorych przyjmujących interwencję badaną i u 50,9% chorych otrzymujących interwencję kontrolną w ramach leczenia początkowego, natomiast przez cały okres obserwacji (0-52 tyg.) odsetki te wynosiły odpowiednio 81,8% i 79,8%. Z kolei **zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia** do 16. tyg. odnotowano u ok. 2% chorych z grupy BIM i UST, a do 52. tyg. leczenia u odpowiednio ok. 5% i 4%.

W przypadku wszystkich ww. punktów końcowych różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 38.**  
**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania BE VIVID**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Zgon*	1 (0,3)	321	1 (0,6)	163	0,51 (0,03; 8,15)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		2 (0,5)	395	1 (0,6)	163	0,82 (0,07; 9,16)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Ciężkie zdarzenia niepożądane	5 (1,6)	321	5 (3,1)	163	0,50 (0,14; 1,75)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		24 (6,1)	395	13 (8,0)	163	0,75 (0,37; 1,50)	-0,02 (-0,07; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	5 (1,6)	321	3 (1,8)	163	0,84 (0,20; 3,58)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
	0-52		21 (5,3)	395	9 (5,5)	163	0,96 (0,43; 2,14)	-0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia **</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Zdarzenia niepożądane	181 (56,4)	321	83 (50,9)	163	1,25 (0,85; 1,82)	0,05 (-0,04; 0,15)	n/d	NIE
	0-52		323 (81,8)	395	130 (79,8)	163	1,14 (0,72; 1,80)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
	0-16	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	6 (1,9)	321	3 (1,8)	163	1,02 (0,25; 4,12)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	0-52		21 (5,3)	395	7 (4,3)	163	1,25 (0,52; 3,00)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE

\*wśród chorych stosujących BIM jeden zgon do 16. tyg. leczenia zgon nastąpił z powodu zatrzymania krążenia, natomiast 1 zgon do 52. tyg. leczenia nastąpił z nieznanymi przyczynami 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki leku. Wśród chorych stosujących UST jeden zgon do 16. tyg. leczenia zgon nastąpił z powodu penetrującego urazu serca (ang. *penetrating cardiac trauma*), po którym wystąpiło zatrzymanie krążenia

\*\* w badaniu *BE VIVID* opisane jako *treatment emergent adverse events*. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia w badaniu *BE VIVID* zdefiniowano jako wszelkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dniu podania pierwszej dawki leku lub po podaniu pierwszej dawki leku w trakcie trwania badania i w okresie do 140 dni po podaniu ostatniej dawki leku, dlatego też w niniejszym raporcie zastosowano nazwę „zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia”

#### 4.6.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej i zakażenie górnych dróg oddechowych. Spośród nich u najwyższego odsetka chorych odnotowano zapalenie nosogardzieli, występujące u 21,8% chorych otrzymujących BIM i 22,1% otrzymujących UST w trakcie 52. tyg. obserwacji. Należy zwrócić uwagę, że odsetki chorych z ww. punktem końcowym były zbliżone w obydwu analizowanych grupach, z przewagą występowania w grupie chorych stosujących UST pomimo, iż w ramach grupy chorych otrzymujących BIM analizowane są także dane zgromadzone od chorych, którzy przyjmowali PLC na początku trwania badania.

Jedynym zdarzeniem niepożądanym, w przypadku którego odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami była kandydoza jamy ustnej, którą raportowano częściej w grupie chorych otrzymujących BIM w porównaniu do UST (8,7% vs 0% w tygodniach 0-16 i 15,2% vs 0,6% w tygodniach 0-52).

Dodatkowo, w publikacji *BE VIVID (Reich 2021a)* podano informację, zgodnie z którą 1 przypadek kandydozy jamy ustnej wśród chorych stosujących BIM przez cały czas trwania badania został sklasyfikowany jako zdarzenie o ciężkim stopniu nasilenia, pozostałe przypadki oceniono jako łagodne lub umiarkowane. U 3 chorych wystąpiła kandydoza jamy ustnej, która doprowadziła do przerwania leczenia.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 39.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *BE VIVID***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	0-16	Zapalenie nosogardzieli	30 (9,3)	321	14 (8,6)	163	1,10 (0,56; 2,13)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
	0-52		86 (21,8)	395	36 (22,1)	163	0,98 (0,63; 1,53)	-0,00 (-0,08; 0,07)	n/d	NIE
	0-16	Kandydoza jamy ustnej	28 (8,7)	321	0 (0,0)	163	4,94 (2,20; 11,06)	0,09 (0,06; 0,12)	NNH=11 (8; 16)	TAK
	0-52		60 (15,2)	395	1 (0,6)	163	29,01 (3,99; 211,22)	0,15 (0,11; 0,18)	NNH=6 (5; 9)	TAK
	0-16	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (2,8)	321	5 (3,1)	163	0,91 (0,30; 2,77)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
	0-52		36 (9,1)	395	18 (11,0)	163	0,81 (0,44; 1,47)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE

---

### **4.6.3. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania zaistniałe w trakcie leczenia**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w trakcie leczenia zaliczono zdarzenia związane z wątrobą, ciężkie zakażenia oraz MACE, przy czym różnice między grupami BIM i UST nie były znamienne statystycznie. W czasie 52. tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane związane z wątrobą odnotowano u 2,5% chorych z grupy BIM oraz z grupy UST, ciężkie zakażenia u odpowiednio 1,3% i 2,5%, natomiast MACE u 1,3% oraz 0%. Pozostałych zdarzeń nie raportowano w badaniu *BE VIVID* lub też występowały one u pojedynczych chorych.

Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

---



Tabela 40.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania *BE VIVID*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Ciężkie zakażenia	0 (0,0)	321	2 (1,2)	163	0,05 (0,00; 0,96)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		5 (1,3)	395	4 (2,5)	163	0,51 (0,14; 1,92)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
	0-16	Gruźlica aktywna	0 (0,0)	321	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		0 (0,0)	395	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	0-16	Gruźlica utajona	0 (0,0)	321	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		0 (0,0)	395	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	321	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			1 (0,3)*	395	1 (0,6)**	163	0,41 (0,03; 6,61)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	0-52	Nieczerśniakowy nowotwór skóry	0 (0,0)	321	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
			0 (0,0)	395	1 (0,6)**	163	0,03 (0,00; 2,43)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu immunologicznego zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)	321	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	0-52		0 (0,0)	395	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia psychiczne zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Myśli i skłonności samobójcze ogółem	0 (0,0)	321	0 (0,0)	163	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		1 (0,3) <sup>^^</sup>	395	1 (0,6) <sup>^^</sup>	163	0,41 (0,03; 6,61)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	MACE	1 (0,3)	321	0 (0,0)	163	4,52 (0,07; 285,69)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		5 (1,3) <sup>^</sup>	395	0 (0,0)	163	4,15 (0,60; 28,71)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	WZJG	1 (0,3)	321	0 (0,0)	163	4,52 (0,07; 285,69)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
	0-52		1 (0,3)	395	0 (0,0)	163	4,11 (0,06; 305,75)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych zaistniałe w trakcie leczenia</b>										
<i>BE VIVID (Reich 2021a)</i>	0-16	Zdarzenia związane z wątrobą (ang. <i>hepatic events</i> ) <sup>***</sup>	4 (1,2)	321	0 (0,0)	163	4,56 (0,57; 36,50)	0,01 (-0,00; 0,03)	n/d	NIE
	0-52		10 (2,5)	395	4 (2,5)	163	1,03 (0,32; 3,34)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

\* nowotwór żołądka

\*\* nowotwór podstawnokomórkowy

\*\*\* większość zdarzeń niepożądanych obejmowała podwyższone poziomy badań czynności wątroby (w tym w tym aminotransferaz wątrobowych, γ-glutamylotransferazy, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny), które były przemijające i ustępowały pod koniec badania bez konieczności zmiany wysokości przyjmowanej dawki leku

<sup>^</sup> u wszystkich 5 chorych, u których raportowano wystąpienie MACE, odnotowano także obecność co najmniej dwóch czynników ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych przed rozpoczęciem badania

<sup>^^</sup> żaden chory nie podjął próby samobójczej

## 5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM

[REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji została przeprowadzona [REDACTED] dla odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali PASI w czasie odpowiadającym indukcji na leczenie, tj. od 10 do 16 tygodni:

- PASI 75;
- PASI 90;
- PASI 100.

[REDACTED]

Na jej podstawie możliwa będzie porównawcza analiza skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem [REDACTED] komparatorów stosowanych w *Programie lekowym*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

---

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

---









Dokonano analizy efektów względnych dla porównania bimekizumabu w porównaniu do komparatorów.

[Redacted text]

Z kolei w przypadku PASI 90 i PASI 100 wykazano przewagę BIM nad wszystkimi rozpatrywanymi komparatorami.

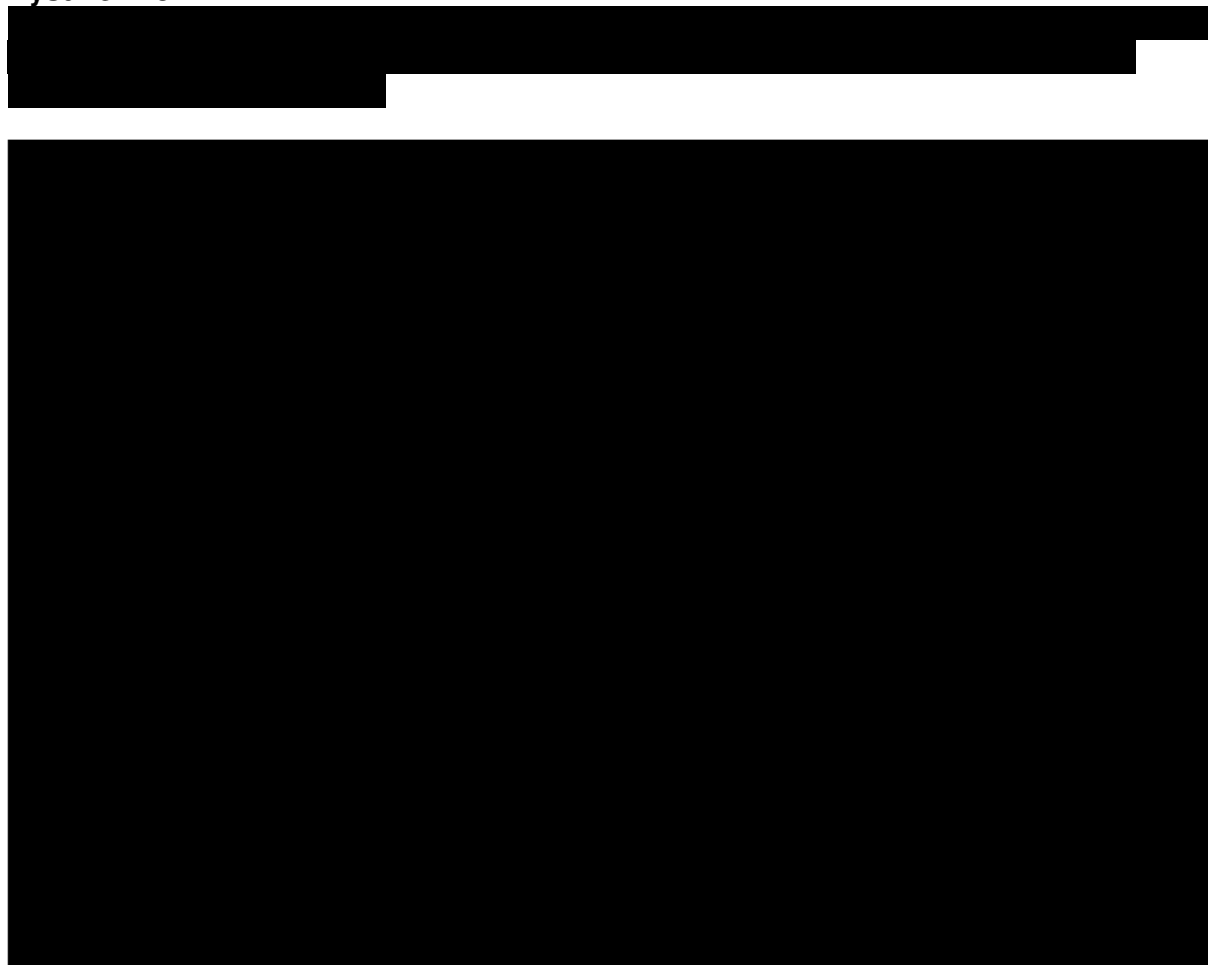
Zestawienie wyników przedstawiono na poniższych rysunkach.

[Redacted text]

[Redacted text]

---

**Rysunek 23.**



**Rysunek 24.**



---

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

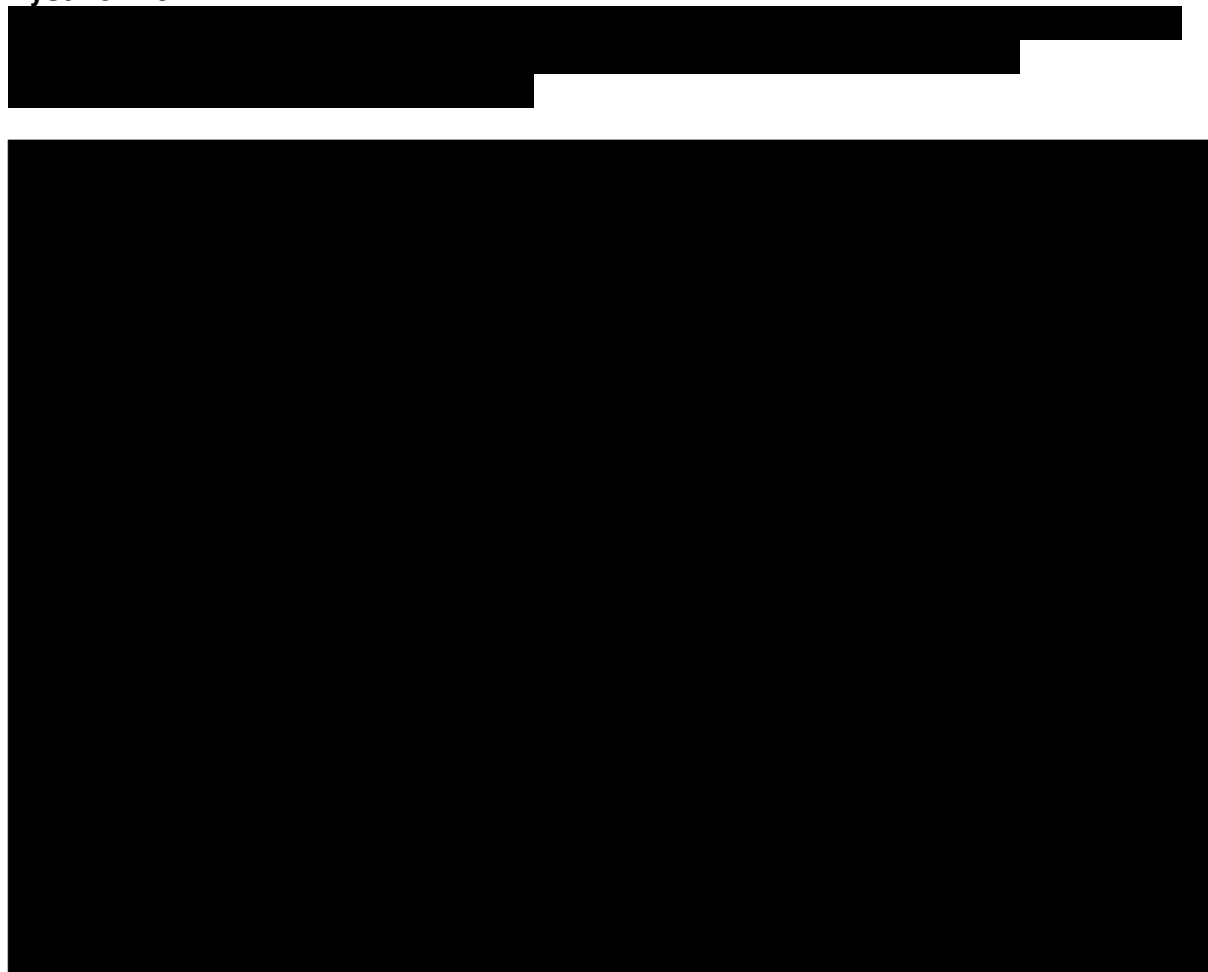
[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

---

**Rysunek 25.**



[Redacted text block]

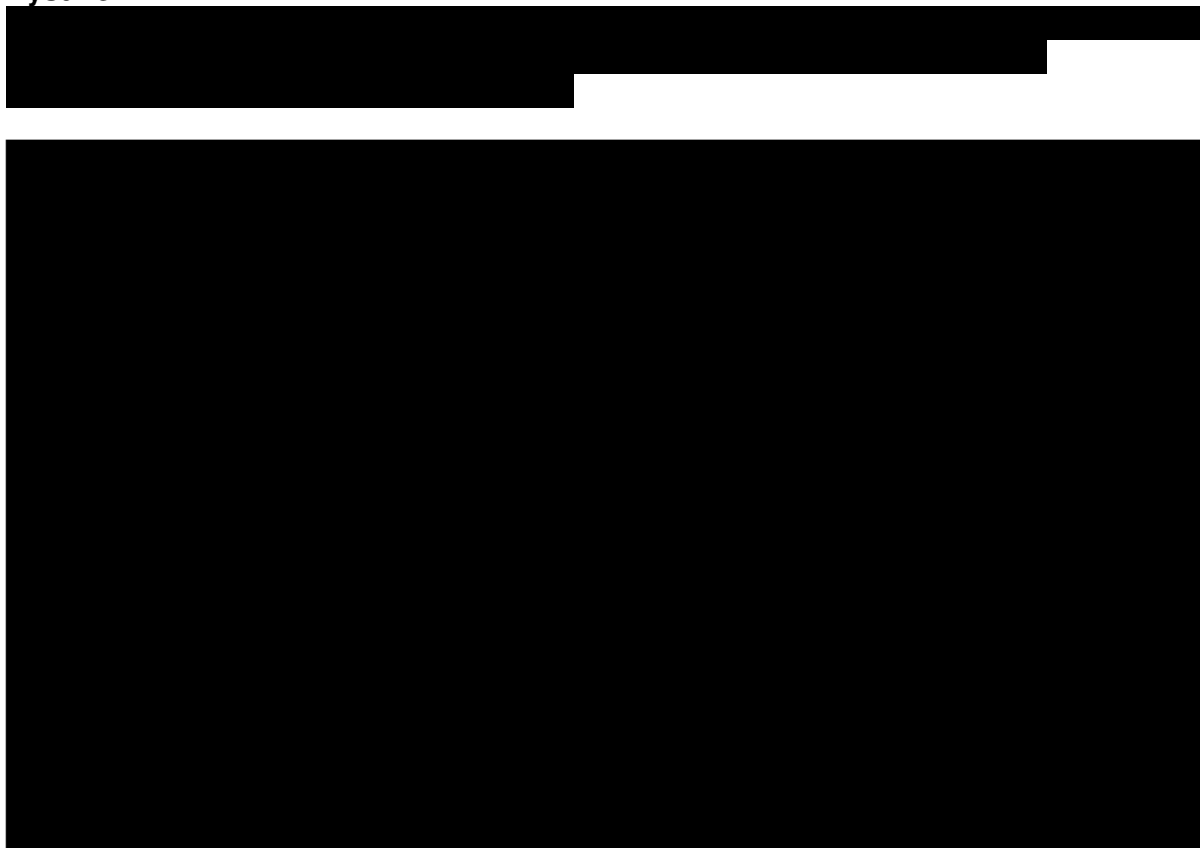
[Redacted text block]

I



---

**Rysunek 27.**



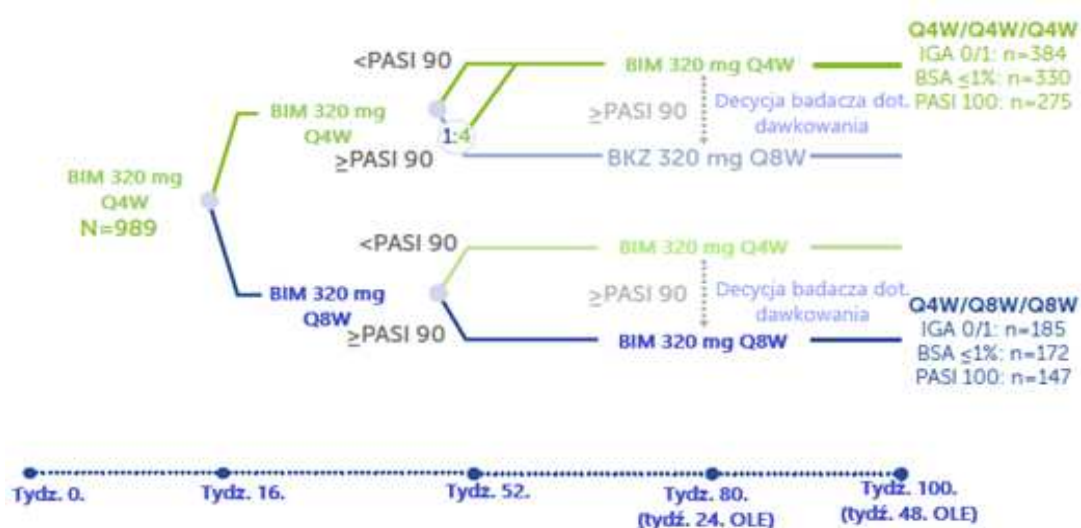
## 6. Ocena długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa BIM na podstawie badania *BE BRIGHT*

Chorzy, którzy ukończyli jedno z trzech badań dla BIM (*BE SURE*, *BE VIVID* lub *BE READY*) mogli wziąć udział w trwającym, otwartym badaniu prowadzonym w celu długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia BIM.

Analizowano dane dotyczące chorych spełniających kryteria włączenia do badania *BE BRIGHT* i zrandomizowanych do grupy otrzymującej BIM w dawce 320 mg Q4W, którzy odpowiedzieli na leczenie w 16. tygodniu obserwacji, i którzy stosowali BIM w dawce 320 mg Q4W lub Q8W w ramach leczenia podtrzymującego.

Schemat badania *BE BRIGHT* umieszczono poniżej.

**Rysunek 28.**  
**Schemat badania *BE BRIGHT***



Źródło: *BE BRIGHT* (Strober 2021)\_poster

Wszyscy chorzy otrzymujący BIM w schemacie Q4W/Q8W/Q8W osiągnęli PASI 90 w momencie przystąpienia do części OLE. Wszyscy chorzy zrandomizowani do grupy BIM w ramach badania *BE VIVID* kontynuowali leczenie otrzymywane w czasie 16 tyg.. W ramach badania *BE SURE* chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do kontynuowania leczenia w schemacie Q4W lub do zmiany leczenia na Q8W w czasie 16 tyg.. W ramach badania *BE READY* chorzy, u których w 16. tygodniu leczenia odnotowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie BIM w skali PASI 90 zostali ponownie randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup BIM Q4W, Q8W lub PLC. W analizie badania *BE BRIGHT* nie uwzględniono oceny w 56. tyg. leczenia przeprowadzonej w badaniu *BE SURE* i *BE READY*.

## 6.1. Ocena długookresowej skuteczności bimekizumabu

Ocenę skuteczności stosowania BIM w długim okresie obserwacji przedstawiono na podstawie wyników badania otwartego *BE BRIGHT*, którego wyniki śródkresowe zaprezentowano w posterze *Strober 2021*.

Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1;
- wskaźnik BSA wynoszący  $\leq 1\%$ ;
- odpowiedź PASI 100.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

### 6.1.1. Wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1

Wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 100. tygodniu obserwacji odnotowano u bardzo wysokiego odsetka chorych (ok. 90%) analizowanych w ramach badania *BE BRIGHT*.

Ogólnie zbieżne wyniki obserwowano dla wszystkich zastosowanych metod imputacji danych (mNRI, NRI oraz OC).

Należy podkreślić, że wynik ten odnotowywano częściej w grupie chorych, którzy po leczeniu początkującym podawanym w schemacie co 4 tygodnie otrzymywali BIM w schemacie Q8W (98,2% OC, 97,8% mNRI, 90,8% NRI). Dodatkowo, wynik ten utrzymywał się na zbliżonym poziomie od 16. tyg. obserwacji.

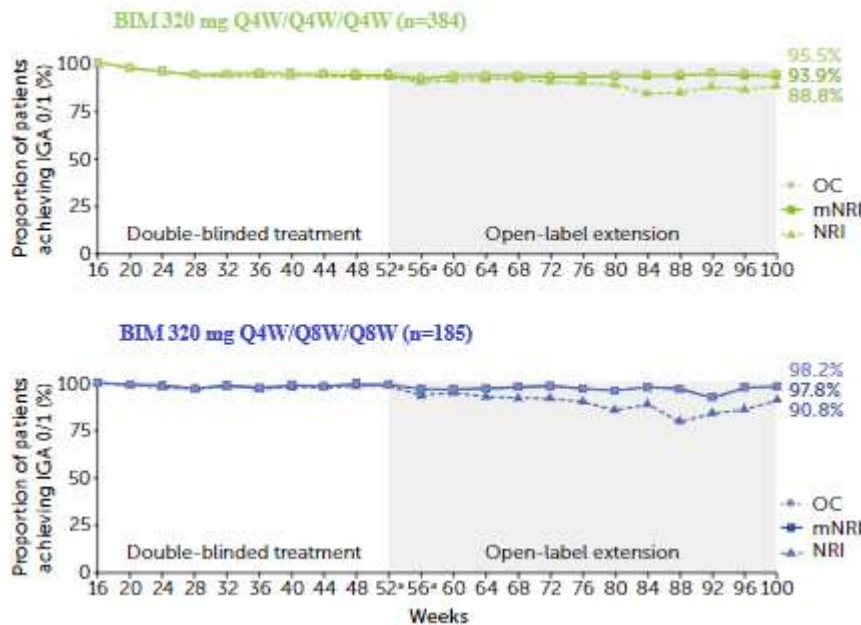
W grupie chorych otrzymujących interwencję badaną przez 100. tyg. leczenia w dawce Q4W, odsetek chorych z wynikiem w skali IGA równym 0 lub 1 wynosił 95,5 (OC) / 93,9% (mNRI) / 88,8% (NRI).

Wykazano więc utrzymującą się, długoterminową skuteczność BIM.

Dane szczegółowe przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 29.**

**Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 100. tygodnia obserwacji**



<sup>a</sup> badania *BE READY* i *BE SURE* trwały 56 tyg., natomiast badanie *BE VIVID* trwało 52 tyg. aby zebrać dane ze wszystkich 3 badań, nie uwzględniono danych z 56 tygodnia z badań *BE READY* i *BE SURE*

Źródło: *BE BRIGHT* (Strober 2021)poster

### 6.1.2. Wskaźnik BSA wynoszący ≤1%

Częstość występowania wskaźnika BSA wynoszącego ≤1% w 100. tygodniu obserwacji była zbliżona w obydwu grupach niezależnie od schematu leczenia i utrzymywała się na podobnym poziomie zarówno podczas leczenia zaślepionego, jak i podczas otwartej fazy badania *BE BRIGHT*.

Obserwowano nieznaczne wahania odsetka chorych z BSA ≤1% od tygodnia 76. w przypadku pomiaru dokonywanego metodą NRI. Widoczne one były w obydwu analizowanych grupach, przy czym wyraźniejsze były w grupie chorych otrzymujących BIM w schemacie Q4W/Q8W/Q8W.

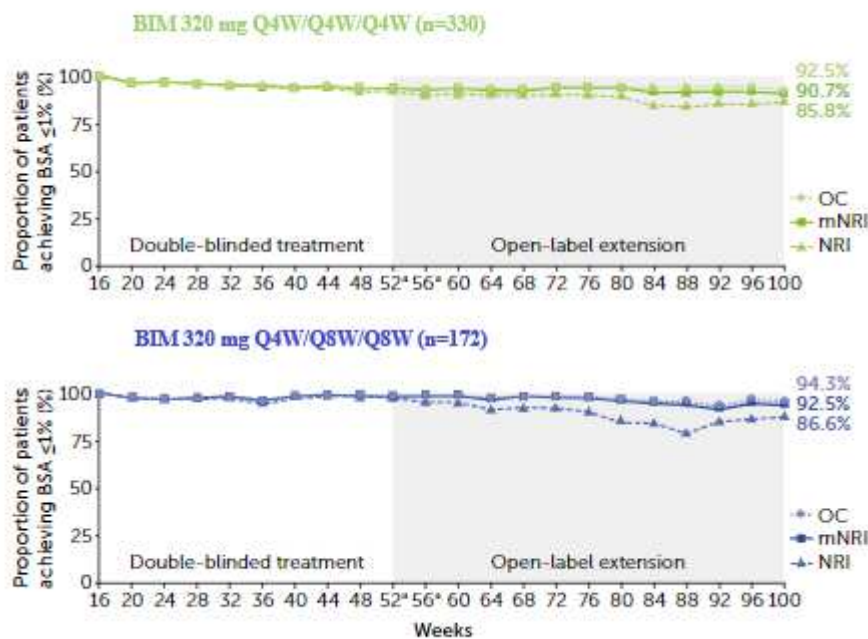
Podobnie jak w przypadku wyniku w skali IGA, występowanie wskaźnika BSA wynoszącego ≤1% w 100. tyg. terapii raportowano częściej w grupie chorych przyjmujących BIM co 8 tygodni w ramach leczenia podtrzymującego względem chorych kontynuujących terapię BIM Q4W,

przy czym różnica ta była niewielka (94,3% vs 92,5% OC, 92,5% vs 90,7% mNRI, 86,6% vs 85,8% NRI).

Wykres przedstawiający omawiane tendencje umieszczono poniżej.

### Rysunek 30.

#### Częstość występowania wskaźnika BSA wynoszącego $\leq 1\%$



<sup>a</sup> badania *BE READY* i *BE SURE* trwały 56 tyg., natomiast badanie *BE VIVID* trwało 52 tyg. aby zebrać dane ze wszystkich 3 badań, nie uwzględniono danych z 56 tygodnia z badań *BE READY* i *BE SURE*

Źródło: *BE BRIGHT* (Strober 2021)\_poster

### 6.1.3. PASI 100

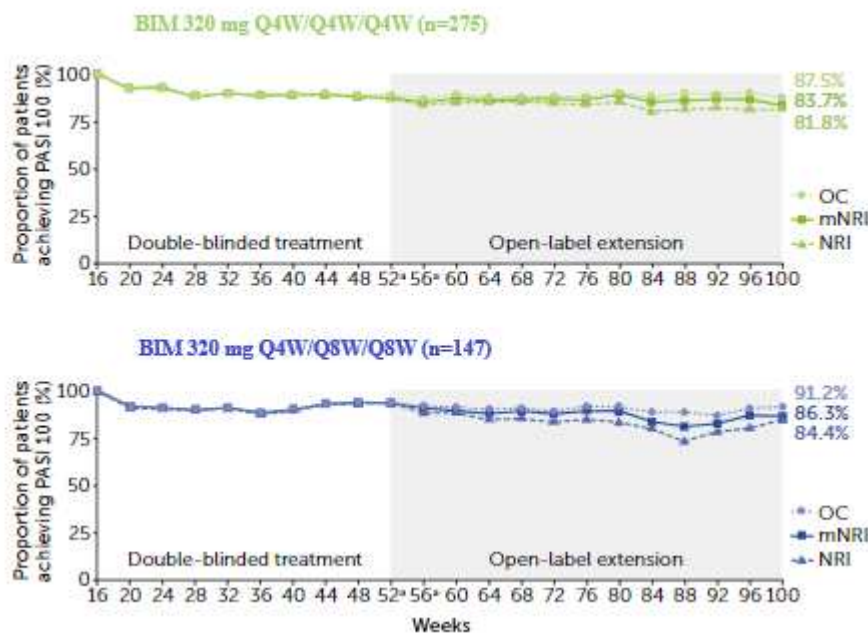
W okresie od 16. do 100. tygodnia leczenia raportowano utrzymywanie się odsetka chorych z PASI 100 na stabilnym poziomie niezależnie od schematu dawkowania BIM oraz metody imputacji danych. Zaobserwować można nieznaczne wahania pomiędzy 84. a 88. tygodniem leczenia, które nie wpłynęły ostatecznie na wielkość osiągniętego efektu terapeutycznego.

W grupie stosującej BIM przez cały okres obserwacji analizowany w badaniu *BE BRIGHT* w schemacie Q4W odsetek chorych z PASI 100 w 100. tyg. terapii wyniósł 87,5 % (OC), 83,7% (mNRI), 81,8% (NRI), natomiast w grupie otrzymującej BIM Q8W w ramach leczenia podtrzymującego wyniósł 91,2% (OC), 86,3 (mNRI), 84,4% (NRI).

Utrzymanie wysokiego odsetka chorych z PASI 100 w 100. tyg. obserwacji wskazują na długookresową skuteczność interwencji badanej.

Na wykresie poniżej zaprezentowano szczegółowe dane.

**Rysunek 31.**  
**Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 100. tygodnia obserwacji**



<sup>a</sup> badania *BE READY* i *BE SURE* trwały 56 tyg., natomiast badanie *BE VIVID* trwało 52 tyg. aby zebrać dane ze wszystkich 3 badań, nie uwzględniono danych z 56 tygodnia z badań *BE READY* i *BE SURE*

Źródło: *BE BRIGHT* (Strober 2021)\_poster

## 6.2. Ocena długookresowego bezpieczeństwa BIM na podstawie badania *BE BRIGHT*

Ocena bezpieczeństwa długookresowego leczenia BIM została przedstawiona na podstawie wyników badania *BE BRIGHT*, zaprezentowanych w posterze *Strober 2021*, do którego włączano chorych, którzy ukończyli jedno z trzech badań (*BE SURE*, *BE VIVID* lub *BE READY*)<sup>39</sup>.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie okresu obserwacji wynoszącego 100 tygodni (analiza śródokresowa).

W ramach analizy oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 6.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Dane zgromadzone dla dwuletniego okresu obserwacji wskazują, że częstość występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałych w trakcie leczenia** na 100 pacjentolat była zbliżona w grupach otrzymujących BIM co 4 oraz co 8 tygodni.

Wyższą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia** ogółem raportowano wśród chorych, którzy otrzymywali BIM w schemacie Q4W względem

---

<sup>39</sup> data odcięcia danych: 9 listopada 2020 r. Chorzy, którzy otrzymali zarówno BIM 320 mg Q4W, jak i Q8W w różnych okresach badań, zostali uwzględnieni w obydwu grupach, ale tylko raz w grupie BIM ogółem



chorych stosujących ten lek w schemacie 8-tygodniowym (219,6 zdarzeń / 100 pacjentolat oraz 141,4 zdarzeń / 100 pacjentolat). Tendencję tą obserwowano także w przypadku **działań niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia**. Należy podkreślić, że częstość występowania **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu** nie różniła się w zależności od schematu dawkowania BIM i w obydwu grupach wynosiła 0,3 zdarzenia / 100 pacjentolat.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej oraz zapalenie górnych dróg oddechowych. Odnotowano je częściej w grupie stosującej BIM co 4 tygodnie w porównaniu do grupy stosującej BIM co 8 tygodni.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 44.**  
**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania BE BRIGHT**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q4W		BIM 320 mg Q8W		BIM 320 mg ogółem	
			EAIR/100 PY (95% CI)	N	EAIR/100 PY (95% CI)	N	EAIR/100 PY (95% CI)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia</b>								
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Ciężkie zdarzenia niepożądane	6,2 (5,1; 7,4)	1456	5,3 (3,8; 7,0)	930	5,9 (5,0; 6,9)	1495
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałe w trakcie leczenia</b>								
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia	5,3 (4,3; 6,5)	1456	4,8 (3,4; 6,5)	930	5,0 (4,2; 5,9)	1495
<b>Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia*</b>								
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Zdarzenia niepożądane ogółem	219,6 (207,3; 232,3)	1456	141,4 (129,6; 153,9)	930	192,7 (182,5; 203,3)	1495
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Działania niepożądane ogółem	43,4 (39,8; 47,1)	1456	28,9 (25,0; 33,2)	930	35,5 (32,8; 38,3)	1495
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	0,3 (0,1; 0,7)	1456	0,3 (0,1; 1,0)	930	0,3 (0,2; 0,6)	1495
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3,6 (2,8; 4,5)	1456	2,7 (1,8; 4,1)	930	3,3 (2,7; 4,1)	1495



Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q4W		BIM 320 mg Q8W		BIM 320 mg ogółem	
			EAIR/100 PY (95% CI)	N	EAIR/100 PY (95% CI)	N	EAIR/100 PY (95% CI)	N
<b>Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia**</b>								
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Zapalenie nosogardzieli	21,7 (19,4; 24,2)	1456	17,2 (14,3; 20,4)	930	19,3 (17,5; 21,2)	1495
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Kandydoza jamy ustnej	16,4 (14,5; 18,5)	1456	9,6 (7,6; 12,0)	930	12,9 (11,5; 14,4)	1495
<i>BE BRIGHT (Strober 2021)_poster</i>	16-100	Zapalenie górnych dróg oddechowych	9,1 (7,8; 10,7)	1456	8,3 (6,5; 10,5)	930	8,4 (7,3; 9,6)	1495

\* w badaniu *BE BRIGHT* opisywane jako *treatment-emergent adverse events*

\*\* najczęściej występujące zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia definiowano jako zdarzenia występujące u ponad 5% chorych w grupie BIM 320 mg ogółem

---

## 7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- 2 publikacje EMA [ChPL Bimzelx® i EMA RMP 2021];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2022].

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka opisano na podstawie danych zidentyfikowanych na stronie EMA w dokumencie EMA EPAR 2021.

### 7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

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

#### 7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### Identyfikacja produktu

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

##### Zakażenia

Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń.

Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania bimekizumabu u chorych z przewlekłym zakażeniem albo stwierdzonym w wywiadzie nawracającym zakażeniem. Nie wolno rozpoczynać leczenia bimekizumabem u chorych z jakimikolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia.

---

---

Chorych leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem. W przypadku wystąpienia u chorego klinicznie istotnego zakażenia albo braku odpowiedzi na standardowe leczenie należy uważnie monitorować chorego i nie podawać bimekizumabu do momentu ustąpienia zakażenia.

### **Gruźlica**

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy ocenić czy chory nie jest zakażony gruźlicą. Nie należy podawać bimekizumabu chorym z czynną gruźlicą. Należy obserwować chorych przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. W przypadku chorych, u których stwierdzono w wywiadzie utajoną albo czynną gruźlicę i u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego cyklu leczenia, należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania bimekizumabu.

### **Nieswoiste zapalenie jelit**

Zgłaszano przypadki nowo występującego nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit po zastosowaniu bimekizumabu. Nie zaleca się stosowania bimekizumabu u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit. W przypadku wystąpienia u chorego objawów przedmiotowych i podmiotowych nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia występującego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit należy przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

### **Reakcje nadwrażliwości**

Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

### **Szczepienia**

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich dla danego wieku szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Chorym leczonym bimekizumabem nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Chorzy leczeni bimekizumabem mogą przyjmować szczepionki inaktywowane, czyli niezawierające żywych drobnoustrojów. Zdrowe osoby, które

---

przyjęły pojedynczą dawkę 320 mg bimekizumabu na dwa tygodnie przed szczepieniem z zastosowaniem inaktywowanej szczepionki sezonowej przeciwko grypie, wykazywały podobną odpowiedź immunologiczną jak osoby, które nie przyjmowały bimekizumabu przed szczepieniem.

### **Substancje pomocnicze o znanym działaniu**

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Kobiety w wieku rozrodczym, ciąża i karmienie piersią**

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po jego zakończeniu.

Brak jednoznacznych dowodów na przenikalność bimekizumabu do ludzkiego mleka. Należy jednak podjąć decyzję, czy przerwać leczenie bimekizumabem, czy nie, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia bimekizumabem dla kobiety. Nie badano wpływu bimekizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu u kobiet w okresie ciąży. Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania bimekizumabu w okresie ciąży.

## **7.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych**

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (14,5%) (najczęściej zapalenie jamy nosowo-gardłowej) i kandydoza jamy ustnej (7,3%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) oraz rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ) działania niepożądane związane ze stosowaniem bimekizumabu.

**Tabela 45.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem**

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Kandydoza jamy ustnej	Często
	Zakażenia grzybicze	Często
	Zakażenia ucha	Często
	Zakażenia wirusem opryszczki pospolitej	Często
	Kandydoza jamy ustnej i gardła	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zapalenie skóry i wyprysk	Często
	Trądzik	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	Często
	Zmęczenie	Często

\* Obejmuje: rumień, reakcja, obrzęk, ból, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

### 7.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zakażenia

W okresie kontrolowanym placebo w ramach badań klinicznych III fazy dotyczących łuszczycy plackowatej zgłaszano zakażenia u 36,0% chorych leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 16 tygodni w porównaniu z 22,5% chorych przyjmujących placebo. Poważne zakażenia występowały u 0,3% chorych leczonych bimekizumabem i u 0% chorych przyjmujących placebo. Większość zakażeń stanowiły inne niż poważne zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej. U chorych leczonych bimekizumabem z wyższą częstością występowała kandydoza jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej i gardła (odpowiednio 7,3% i 1,2% w porównaniu z 0% chorych przyjmujących placebo), co jest zgodne z mechanizmem działania bimekizumabu. Ponad 98% przypadków miało charakter inny niż poważny oraz nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagało przerwania leczenia. U chorych o masie ciała <70 kg kandydoza jamy ustnej występowała z nieznacznie wyższą częstością (8,5% w porównaniu z 7,0% u chorych o masie ciała ≥70 kg). W trakcie badań III fazy

---

dotyczących łuszczycy plackowatej, w całym okresie leczenia, zgłaszano zakażenia u 63,2% chorych leczonych bimekizumabem (120,4 na 100 pacjentolat). Poważne zakażenia zgłaszano u 1,5% chorych leczonych bimekizumabem (1,6 na 100 pacjentolat)

### **Neutropenia**

W badaniach III fazy dotyczących stosowania bimekizumabu w łuszczycy plackowatej obserwowano neutropenię. W całym okresie leczenia w ramach badań III fazy neutropenię stopnia 3 lub 4 zaobserwowano u 1% chorych leczonych bimekizumabem. Większość przypadków miała charakter przejściowy i nie wymagała przerwania leczenia. Neutropenii nie towarzyszyły żadne poważne zakażenia.

### **Nadwrażliwość**

Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne.

### **Immunogenność**

U około 45% chorych na łuszczycę plackowatą leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 56 tygodni według zalecanego schematu dawkowania (320 mg co cztery tygodnie do tygodnia 16, a następnie 320 mg co osiem tygodni) doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwleukowych. U około 34% chorych, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwleukowych (16% wszystkich chorych leczonych bimekizumabem), występowały przeciwciała, które sklasyfikowano jako neutralizujące. Wytworzenie przeciwciał przeciwko bimekizumabowi nie było związane z żadnymi dowodami na zmianę odpowiedzi klinicznej ani istotnie zmienionym profilem bezpieczeństwa.

### **Chorzy w podeszłym wieku**

Stosowanie bimekizumabu u chorych w podeszłym wieku może wiązać się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia określonych działań niepożądanych, takich jak kandydoza jamy ustnej, zapalenie skóry i wyprysk. W badaniach klinicznych III fazy nad łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 18,2% chorych w wieku  $\geq 65$  lat w porównaniu z 6,3 % chorych w wieku  $< 65$  lat, a zapalenie skóry i wyprysk u 7,3% chorych wieku  $\geq 65$  lat w porównaniu z 2,8% chorych w wieku  $< 65$  lat.

---

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

## 7.2. 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 bimekizumabu 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 05.02.2022r.

**Tabela 46.**

**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	3 (2- grupa wiekowa nieokreślona, 1- 18-64 lat)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-
Zaburzenia psychiczne	-
Zaburzenia układu nerwowego	1 (grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia w obrębie oka	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia serca	1 (grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia naczyniowe	-
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia żołądka i jelit	3 (1- grupa wiekowa nieokreślona, 1- 18-64 lat, 1-65-85 lat)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 (1- 18-64 lat, 65-85 lat)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 (18-64 lat)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5 (3-grupa wiekowa nieokreślona, 2- 18-64 lat)
Badania diagnostyczne	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	-
Ogółem	7

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

### 7.3. 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 produktu leczniczego Bimzelx® (bimekizumab). 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 47.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	5 (w tym infekcje-1, zakażenia grzybicze-1, sepsa grzybicza-1, zapalenie płuc-1, odmiedniczkowe zapalenie nerek-1, grzybicze odmiedniczkowe zapalenie nerek-1)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-
Zaburzenia układu immunologicznego	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	-
Zaburzenia psychiczne	-
Zaburzenia układu nerwowego	1 (w tym zespół apaliczny-1, uszkodzenie mózgu-1, padaczka-1, hipertonia-1, mimowolne skurcze mięśn-1, drgawki-1)
Zaburzenia w obrębie oka	-
Zaburzenia ucha i błędnika	-
Zaburzenia serca	2 (w tym ostry zawał mięśnia sercowego-1, zatrzymanie akcji serca-1, tachykardia-1)
Zaburzenia naczyniowe	-
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 (w tym bezdech-1, asfiksja-1, zachłyśnięcie-1, niedotlenienie-1)
Zaburzenia żołądka i jelit	3 (w tym zaparcia-1, glossodynia-1, wymioty-1)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 (w tym egzema-1, depigmentacja skóry-1)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1 (w tym bóle stawów-1)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1 (w tym ostre uszkodzenie nerek-1, nefropatia obturacyjna-1)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 (w tym zmęczenie-1, rumień w miejscu wstrzyknięcia-1, świąd w miejscu wstrzyknięcia-1, złe samopoczucie-1, obrzęk twarzy-1)
Badania diagnostyczne	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-
Uwarunkowania społeczne	-
Procedury medyczne i chirurgiczne	-
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	-
Ogółem	-

Najczęściej występującymi zaburzeniami były zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.

## 7.4. Plan zarządzania ryzykiem – EMA RMP 2021

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bimzelx® [EMA RMP 2021].

W dokumencie tym wyszczególniono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem bimekizumabu, informacje w jaki sposób można je zminimalizować, a także w jaki sposób można uzyskać dodatkowe brakujące informacje na temat zagrożeń związanych ze stosowaniem tego leku.

W dokumencie wyróżniono następujące rodzaje zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Bimzelx®:

- zagrożenia istotne (ang. *important risks*) – zagrożenia wymagające podjęcia specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem produktu, tak aby mógł być bezpiecznie podawany, w tym:

- 
- zagrożenia zidentyfikowane (ang. *important identified risks*) – zagrożenia, dla których istnieją wystarczające dowody na związek ze stosowaniem produktu Bimzelx®;
  - zagrożenia potencjalne (ang. *important potential risks*) – zagrożenia, dla których związek ze stosowaniem produktu leczniczego Bimzelx® jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale nie został on jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny.

Wyróżniono również informacje w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bimzelx®, których obecnie brakuje i które powinny zostać zebrane (np. dotyczące długotrwałego stosowania produktu).

Najważniejsze informacje dotyczące poszczególnych ryzyk związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Bimzelx® przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 48.**  
**Zestawienie danych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem bimekizumabu**

Rodzaj zagrożenia	Zagrożenie	Dowody na związek zagrożenia ze stosowaniem leku	Czynniki i grupy ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
Zagrożenia istotne zidentyfikowane	Ciężkie zakażenia	Podczas stosowania inhibitorów z klasy IL-17 obserwowano występowanie ciężkich zakażeń.	Zwiększone ryzyko obserwowano wraz z rosnącym wiekiem, współwystępowaniem cukrzycy, paleniem tytoniu, przebytymi ciężkimi zakażeniami oraz u chorych na łuszczycę stosujących leczenie lekami biologicznymi.	Oznakowanie produktu leczniczego
Zagrożenia istotne potencjalne	Ciężkie reakcje nadwrażliwości	Stosowanie wszystkich przeciwciał monoklonalnych może być potencjalnie związane z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości.	Grupy ryzyka obejmują pacjentów, u których występuje nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych leku.	Oznakowanie produktu leczniczego
	Choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego)	Ryzyko jest oparte na ocenie bezpieczeństwa, która obejmuje tło farmakoepidemiologiczne, wskaźniki zachorowalności i chorobowości na choroby zapalne jelit, porównanie danych dotyczących innych inhibitorów IL-17 oraz przegląd danych klinicznych dotyczących bimekizumabu.	Ryzyko wystąpienia chorób zapalnych jelit u chorych na łuszczycę wzrasta wraz z ciężkością choroby i stosowaniem leków systemowych. Inne czynniki ryzyka u chorych na łuszczycę to nowotwory, otyłość i choroby sercowo-naczyniowe.	Oznakowanie produktu leczniczego

Rodzaj zagrożenia	Zagrożenie	Dowody na związek zagrożenia ze stosowaniem leku	Czynniki i grupy ryzyka	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
	MACE	Dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych, porównania danych z innymi inhibitorami IL-17, a także z badań obejmujących tło farmakoepidemiologiczne, wskaźniki zachorowalności i chorobowości.	Współwystępowanie u chorych na łuszczycę hiperlipidemii, otyłości, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Jeśli ogólnoustrojowy stan zapalny jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, wówczas leczenie systemowe metotreksatem i lekami biologicznymi może zmniejszyć ryzyko wystąpienia MACE.	Brak
	Nowotwory złośliwe	Dane do oceny bezpieczeństwa pochodzą z badań klinicznych, porównania danych z innymi inhibitorami IL-17, a także z badań obejmujących tło farmakoepidemiologiczne, wskaźniki zachorowalności i chorobowości.	Współwystępowanie u chorych na łuszczycę przewlekłego stanu zapalnego oraz osłabienia układu odpornościowego. Inne czynniki ryzyka to: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie niektórymi środkami farmakologicznymi, fototerapia,</li> <li>• palenie tytoniu oraz spożywanie alkoholu. Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych wzrasta również wraz z nasileniem stopnia zaawansowania choroby.</li> </ul>	Brak

Najważniejsze brakujące informacje w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Bimzelx® przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Zestawienie brakujących danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania bimekizumabu**

Brakująca informacja	Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka
Stosowanie w trakcie ciąży i podczas karmienia piersią	Oznakowanie produktu leczniczego
Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa	Brak

## 7.5. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka opracowano na podstawie dokumentu EMA EPAR opublikowanego w 2021 roku [EMA EPAR 2021].

W dokumencie tym wskazano, iż stosowanie bimekizumabu związane jest z uzyskaniem szybkiej odpowiedzi na leczenie a osiągnięte efekty zdrowotne uznano za wysoce istotne klinicznie. Odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedzi na leczenie są wysokie dla wszystkich punktów końcowych, nawet dla tych najbardziej rygorystycznych, jak PASI 100 czy IGA 0. Wykazano również, że uzyskane odpowiedzi na leczenie utrzymują się do 52 tygodni. Analizowane wyniki były istotne zarówno statystycznie, jak też klinicznie. Wskazano również, że wyniki były korzystniejsze dla BIM w porównaniu z komparatorami bez względu na fakt, czy były one oceniane przez badacza, czy też raportowane przez chorych.

W dokumencie EMA EPAR 2021 podkreślono, że zaobserwowano, spójny efekt leczenia dla głównych punktów końcowych w ocenie skuteczności na podstawie 3 badań rejestracyjnych (*BE SURE, BE VIVID, BE READY*). Wyniki uzyskane w okresie leczenia podtrzymującego wskazują, że BIM stosowany w schemacie co 8 tygodni jest u większości chorych tak samo skuteczny jak stosowany co 4 tygodnie. Możliwe jest dzięki temu zapewnienie chorym skutecznej terapii z zastosowaniem mniejszej liczby podań.

To odkrycie zapewnia pacjentom korzyść ze względu na mniejszą liczbę podań wymaganych do utrzymania kontroli nad łuszczycą. W fazie randomizowanego wycofania badania PS0013 odsetek odpowiedzi zmniejszył się, co było widoczne po 12 tygodniach od odstawienia bimekizumabu.

---

Najważniejszym zidentyfikowanym problemem związanym z bezpieczeństwem stosowania bimekizumabu były zakażenia, spośród których większość stanowiły zakażenia drożdżakowe górnych dróg oddechowych i błon śluzowych oraz zakażenia grzybicze. Zakażenia te poddawały się leczeniu i nie wpływały na zakłócenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Częstość występowania ciężkich zakażeń u uczestników badań leczonych bimekizumabem była niska i porównywalna z częstością występowania tych zaburzeń u chorych leczonych ustekinumabem i adalimumabem. Nie zidentyfikowano żadnych konkretnych wzorców występowania ciężkich zakażeń. Ponadto nie zidentyfikowano poważnych obaw związanych z występowaniem ciężkich reakcji nadwrażliwości, reakcji w miejscu wstrzyknięcia, zapaleniem jelit, nowotworami złośliwymi, MACE i neutropenią. Profil bezpieczeństwa jest podobny do innych inhibitorów IL-17.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność bimekizumabu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznano, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny.

---

## 8. Ograniczenia

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

- brak badań dla bezpośredniego porównania BIM względem wszystkich leków biologicznych wskazanych jako komparatory;
- przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);
- zgodnie z ChPL Bimzelx®, w przypadku niektórych chorych o masie ciała  $\geq 120$  kg, u których nie doszło do całkowitego ustąpienia zmian skórnych w tygodniu 16, lepszą odpowiedź na leczenie może zapewnić dawka 320 mg podawana co cztery tygodnie po tygodniu 16. W badaniach dla BIM nie zastosowano stratyfikacji chorych ze względu na masę ciała a konstrukcja badań umożliwiała stosowanie analizowanej interwencji co 4 lub co 8 tygodni. Zgodnie z danymi demograficznymi, jak również informacją przedstawioną w rekomendacji NICE w badaniach dla bimekizumabu uczestniczyło niewielu chorych z masą ciała  $\geq 120$  kg. Należy dodatkowo podkreślić, iż standardowym schematem dawkowania zgodnym z ChPL Bimzelx® jest podawanie leku co 4 tygodnie do 16 tygodnia leczenia a następnie co 8 tygodni;
  - w badaniach dla BIM kluczowe punkty końcowe stanowiły PASI 90 oraz PASI 100, co jest uzasadnione klinicznie i stanowi odzwierciedlenie oczekiwań zdrowotnych chorych na łuszczycę, jednak należy podkreślić, że z systemowego punktu widzenia to PASI 75 jest tym efektem zdrowotnym, na podstawie którego podejmuje się decyzję o kontynuacji, bądź też zaprzestaniu leczenia. Jak wskazano w rekomendacji NICE, chorzy, u których osiągnięto co najmniej PASI75 mogą nie chcieć zwiększać dawki, aby osiągnąć PASI100 ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub niedogodności związanych z częstszym dawkowaniem. Jest to dodatkowy argument za tym, że liczba chorych, która może kwalifikować się do zwiększonej dawki będzie niewielka i tylko część z tych chorych zdecyduje się na takie zagęszczenie dawkowania;
- w badaniach dla bimekizumabu stosunkowo wysoki odsetek chorych stanowili uczestnicy uprzednio leczeni biologicznie, co może mieć wpływ na niedoszacowanie



---

korzyści zdrowotnych uzyskiwanych przez uczestników tych badań (odpowiedź na kolejne leki biologiczne może być niższa niż w przypadku leków uprzednio stosowanych);

- w badaniu *BE SURE* autorzy publikacji wskazali, że w obliczu faktu, iż łuszczycą jest chorobą przewlekłą, jedynie 24 tygodniowy okres, w którym możliwe było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem ADA jest za krótki;
  - zastosowanie w badaniach dla BIM włączonych do analizy imputacji braku odpowiedzi w przypadku brakujących danych może powodować potencjalne niedoszacowanie błędu standardowego i wpływać na szacowanie różnic między grupami, jednak zastosowanie w ramach analizy wrażliwości dla pierwszorzędowych punktów końcowych różnych metod imputacji wskazało na ten sam kierunek wyników jak w analizie głównej;
  - w badaniu *BE RADIANT* autorzy wskazali na ograniczone zróżnicowanie chorych pod względem rasy oraz fakt, iż z badania wykluczano chorych, u których w czasie 12 tygodni nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lekiem biologicznym z grupy antyinterleukin-17 lub więcej niż jednym lekiem biologicznym z jakiegokolwiek innej klasy. Obydwa te ograniczenia mogą zmniejszyć możliwość przeniesienia wyników badania na rzeczywistą praktykę kliniczną.
-

## 9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Analiza kliniczna składa się z 2 części, tj.:

- porównań bezpośrednich stanowiących podstawę niniejszej analizy, które zostały przeprowadzone na podstawie wysokiej jakości badań randomizowanych dla bimekizumabu względem adalimumabu, sekukinumabu oraz ustekinumabu;
- wyników porównań pośrednich [REDACTED], które umożliwiają wnioskowanie na temat porównań bimekizumabu względem [REDACTED] oraz stanowią źródło jednorodnych danych dla porównań BIM względem [REDACTED] w analizie ekonomicznej.

### 9.1. Ocena skuteczności

#### 9.1.1. BIM względem ADA, SEK i UST – wyniki porównań bezpośrednich

Bezpośrednie porównanie skuteczności dla bimekizumabu przeprowadzono względem:

- adalimumabu (badanie *BE SURE*);
- sekukinumabu (badanie *BE RADIANT*);
- ustekinumabu (badanie *BE VIVID*).

Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników dla takich punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90, PASI 100) i w skali IGA oraz jakość życia w skali DLQI. Dodatkowo w badaniu *BE VIVID* oceny odpowiedzi na leczenie dokonano również w skali P-SIM.

#### Odpowiedź na leczenie – PASI 100

We wszystkich badaniach dotyczących bezpośredniego porównania BIM względem komparatorów odpowiedź PASI 100 chorzy uzyskiwali szybciej, odsetek chorych z PASI 100

w grupach BIM był wyższy w porównaniu z komparatorami a uzyskany efekt kliniczny był trwały.

Wyniki dla częstości występowania odpowiedzi PASI 100 dla porównania BIM względem ADA wskazują, że zastosowanie BIM w czasie zarówno 16., jak i 24. tyg. prowadzi do uzyskania tak korzystnego efektu zdrowotnego u znamienne wyższego odsetka chorych niż w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem. Co więcej, odsetek chorych leczonych BIM, u których odnotowywano odpowiedź PASI 100 w kolejnych tygodniach leczenia utrzymywał się na stałym poziomie a w 56. tygodniu był wyższy niż w 24. tygodniu. U chorych, u których po 24 tygodniach terapii ADA dokonano zmiany na BIM w kolejnych tygodniach nastąpił szybki i znaczący wzrost liczby chorych z PASI 100, który osiągnął w 56. tygodniu ok. 67%.

Analiza danych pochodzących z badania *BE RADIANT* wykazała, że terapia BIM była związana z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania odpowiedzi PASI 100 w porównaniu z SEK. Znamienne statystycznie różnice odnotowano zarówno w czasie 16 tygodni, jak i w dłuższym okresie obserwacji, tj. w czasie 48 tygodni, co wynika z faktu poprawy uzyskanego w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie efektu zdrowotnego w grupie BIM i jego utrzymania się na względnie stałym poziomie w grupie SEK.

Dane uzyskane z porównania bezpośredniego BIM względem UST wskazują na znamienne statystycznie przewagę w zakresie częstości występowania odpowiedzi PASI 100 wśród chorych poddanych terapii BIM, zarówno w czasie 16., jak i 52 tygodni. Dodatkowo należy wskazać, iż efekt zdrowotny uzyskany w grupie BIM w czasie 16 tygodni uległ dalszej poprawie w czasie do 52 tygodni.

### **Odpowiedź na leczenie – PASI 90**

We wszystkich badaniach dotyczących bezpośredniego porównania BIM względem komparatorów odpowiedź PASI 90 chorzy uzyskiwali szybciej, odsetek chorych z PASI 90 w grupach BIM był wyższy w porównaniu z komparatorami a uzyskany efekt kliniczny był trwały.

W wyniku porównania BIM względem ADA wykazano, że chorzy poddani terapii BIM znamienne statystycznie częściej w porównaniu z grupą kontrolną osiągają odpowiedź PASI 90. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie zarówno w czasie 16 tyg., jak i 24 tygodni. Efekt zdrowotny uzyskany przez chorych leczonych BIM w czasie 24 tygodni utrzymywał się do 56. tygodnia na względnie stałym, wysokim poziomie. Co więcej, chorzy, u których dokonano zmiany terapii z ADA na BIM w 24. tyg. uzyskiwali odpowiedź na PASI 90 z częstością ok. 82%.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 u chorych poddanych terapii BIM była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do chorych, u których zastosowano SEK w czasie zarówno 16, jak i 48 tygodni. Wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego przez chorych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymywała się do 48. tygodnia na relatywnie stałym, wysokim poziomie.

W przypadku porównania BIM względem UST także wykazano znamienne statystycznie przewagę BIM zarówno w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie, jak również w czasie 52 tygodni. Wyniki dla BIM w okresie od 16. do 52. tygodnia utrzymywały się na zbliżonym poziomie.

### **Odpowiedź na leczenie – PASI 75**

Leczenie BIM było związane z uzyskaniem PASI 75 u istotnie statystycznie wyższych odsetków chorych w porównaniu względem każdego z komparatorów (ADA, SEK, UST) już po 4 tygodniach leczenia.

Wyniki analizy wskazują, że BIM jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w zakresie częstości występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 16 tygodni względem ADA i UST. Wyniki dla porównania BIM względem SEK wskazują natomiast, że ich skuteczność jest porównywalna.

Wysoka skuteczność BIM w badaniu *BE SURE* utrzymywała się na stałym wysokim poziomie do 56. tygodnia. Należy ponadto zwrócić uwagę na fakt, iż u chorych, u których w 24 tygodniu dokonano zmiany terapii z ADA na BIM odpowiedź PASI 75 w 56 tygodniu odnotowano u ok. 84% z nich. Ze względu na zmianę terapii w grupie kontrolnej porównanie BIM z ADA możliwe było wyłącznie do 24 tygodnia.

W badaniu *BE RADIANT* porównanie BIM względem SEK było możliwe do 48. tygodnia. O ile w czasie 16 tyg. różnica pomiędzy grupami nie była znamienne statystycznie, o tyle w czasie 48 tygodni różnica pomiędzy BIM i SEK była istotna statystycznie na korzyść BIM dla obydwu schematów BIM (BIM Q4W -> BIM Q8W oraz BIM Q4W -> BIM Q4W). Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 w czasie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymywał się na względnie stałym, wysokim poziomie do 48 tygodnia.

Z kolei w badaniu *BE VIVID* ocena porównawcza dla BIM względem UST była możliwa do 52. tygodnia. Wyniki analizy wskazują, że skuteczność BIM w zakresie odpowiedzi PASI 75 w czasie 52 tygodni była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z UST.

### **Odpowiedź na leczenie – IGA**

Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie IGA w postaci wyniku 0 lub 1 oznacza odpowiednio „brak zmian łuszczycowych” lub „prawie całkowity brak zmian łuszczycowych”.

Wyniki analiz przeprowadzonych dla BIM w porównaniu względem ADA wskazują, że zarówno w czasie 16., jak i 24. tygodni odsetek chorych, którzy uzyskali w skali IGA wynik 0 lub 1 był znamienne statystycznie wyższy w grupie badanej. Co więcej, wynik uzyskany przez chorych leczonych BIM w czasie 24 tygodni utrzymywał się przez kolejne tygodnie na względnie niezmiennym poziomie i uległ niewielkiej redukcji w czasie 56. tygodni. U chorych leczonych przez pierwsze 24 tygodnie ADA, u których dokonano zmiany terapii na BIM, odsetek chorych z IGA 0/1 z czasem wzrastał osiągając w czasie 56. tygodni poziom zbliżony do chorych leczonych BIM od początku trwania badania.

Wykazano również znamienne przewagę BIM nad SEK w stosunku do odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w czasie zarówno 16., jak i 48. tygodni. Istotne jest, iż odsetek chorych, którzy uzyskali ten efekt zdrowotny w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymywał się do 48 tygodnia na relatywnie niezmiennym, wysokim poziomie.

W wyniku porównania BIM względem UST wykazano istotną statystycznie przewagę analizowanej interwencji zarówno w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie, jak również w czasie 52 tygodni. Odsetek chorych, u których odnotowano odpowiedź IGA 0/1 w czasie 16 tyg. uległ redukcji, jednak pomimo tego należy uznać, że nadal pozostawał na poziomie istotnie statystycznie wyższym niż w grupie UST. W badaniu *BE VIVID* analizowano również częstość występowania odpowiedzi IGA 0 w czasie 16 i 52 tygodni oraz IGA 0/1 w obrębie skóry głowy w czasie 16 tygodni. W odniesieniu do obydwu punktów końcowych wykazano wyraźną, znamienne statystycznie przewagę BIM.

### **Odpowiedź na leczenie w skali P-SIM**

Skala P-SIM, która umożliwia ocenę nasilenia takich objawów łuszczycy jak ból, świąd oraz łuszczenie się skóry, posłużyła do oceny skuteczności BIM względem UST w badaniu *BE VIVID* w czasie 16 tygodni. W każdej z analizowanych domen skali odnotowano wyższe odsetki chorych w grupie BIM, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w porównaniu z grupą UST, jednak istotność statystyczną różnic pomiędzy tymi grupami wykazano wyłącznie dla oceny świądu oraz łuszczenia się skóry.

### **Jakość życia wg kwestionariusza DLQI**

W kwestionariuszu DLQI uzyskanie przez chorych wyniku 0 lub 1 oznacza brak wpływu choroby na jakość życia. We wszystkich analizowanych badaniach był to eksploracyjny punkt końcowy.

Wyniki badania *BE SURE* wskazują, że odsetek chorych, u których odnotowano wynik DLQI 0/1 w czasie 24 tygodni był znamienne statystycznie wyższy wśród chorych poddanych terapii BIM w porównaniu do chorych poddanych terapii ADA. W czasie od 24. tygodnia w grupie BIM obserwowano dalszy wzrost odsetków chorych, którzy osiągnęli wynik DLQI świadczący o braku wpływu łuszczycy na ich jakość życia. Podobny trend zaobserwowano u chorych z grupy kontrolnej od 24. tygodnia, kiedy dokonano zmiany stosowanej terapii z ADA na BIM.

Znamienną statystycznie wyższą skuteczność BIM w zakresie częstości osiągnięcia przez chorych wyniku DLQI wynoszącego 0 lub 1 wykazano również w porównaniu względem SEK w czasie 48 tygodni oraz względem UST w czasie 16 i 52 tygodni. W przypadku porównania względem UST obserwowano wzrost odsetków chorych w okresie od 16. do 52. tygodnia obserwacji.

### **Ocena skuteczności u chorych leczonych ADA, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie w czasie 24 tygodni**

Eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu *BE SURE* było także uzyskanie odpowiedzi w skali PASI 100 oraz wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 w 56. tygodniu leczenia w grupie chorych, którzy rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim leczeniu ADA, i którzy nie uzyskali odpowiedzi w skali PASI 90 lub wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 do momentu zakończenia terapii ADA (24 tygodnie).

W 56. tygodniu u 54 spośród 65 chorych (ok. 83%) bez PASI 90 w 24. tyg. leczenia raportowano osiągnięcie odpowiedzi na leczenie mierzone tą skalą, natomiast wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 odnotowano u 48 spośród 69 chorych (ok. 70%), którzy nie uzyskali tego wyniku w 24. tyg. terapii. Wśród 65 chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi PASI 90 w 24. tygodniu, u 40 chorych (ok. 62%) raportowano wystąpienie odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 po zmianie leczenia z ADA na BIM.

[REDACTED]

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji, [REDACTED] została przeprowadzona [REDACTED] dla odpowiedzi na leczenie ocenianej w skali PASI w czasie odpowiadającym indukcji na leczenie, tj. od 10 do 16 tygodni:

- PASI 75;
- PASI 90;
- PASI 100.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

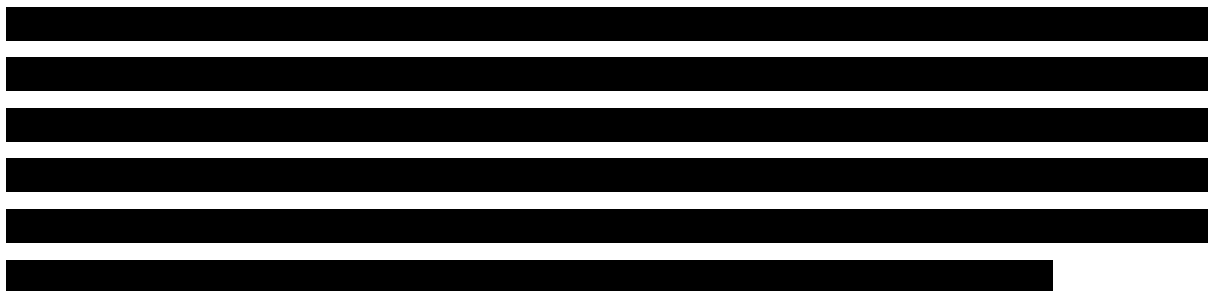
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





### **9.1.2. Długookresowa ocena skuteczności BIM**

Długookresowej oceny skuteczności BIM dokonano na podstawie wyników badania *BE BRIGHT*, którego uczestnikami byli chorzy uprzednio biorący udział w badaniach *BE SURE*, *BE VIVID* lub *BE READY*. Ocenie poddano odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź w skali IGA wynoszącą 0 lub 1, wskaźnik BSA wynoszący  $\leq 1\%$  oraz odpowiedź PASI 100.

Wyniki zostały przedstawione w czasie od 16. do 100. tygodnia, oddzielnie dla 2 schematów leczenia bimekizumabem, tj. dla schematu zakładającego podanie leku co 8 tygodni oraz schematu podawania leku co 4 tygodnie.

W odniesieniu do wszystkich punktów końcowych poddanych analizie wykazano, że wielkość efektów zdrowotnych odnotowanych w 16. tygodniu utrzymuje się w całym okresie obserwacji, tj. do 100 tygodnia na względnie stałym, bardzo wysokim poziomie.

## **9.2. Ocena bezpieczeństwa**

### **9.2.1. BIM względem ADA, SEK i UST – wyniki porównań bezpośrednich**

Bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa dla bimekizumabu przeprowadzono względem:

- adalimumabu (badanie *BE SURE*) ;
- sekukinumabu (badanie *BE RADIANT*);
- ustekinumabu (badanie *BE VIVID*).

#### **Wyniki porównania BIM względem ADA**

Porównawczą ocenę bezpieczeństwa BIM względem ADA przeprowadzono w czasie 24 tygodni a dodatkowo przedstawiono dane uzyskane w czasie od 24. do 56 tygodnia dla 3 grup chorych: BIM Q4W -> BIM Q4W, BIM Q4W -> BIM Q8W oraz ADA Q2W -> BIM Q4W.

W czasie 24. tygodni obserwacji nie obserwowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu w grupach stosujących BIM, odnotowano natomiast 1 zgon w grupie otrzymującej ADA (0,6%). W okresie między 24. a 56. tygodniem obserwacji w badaniu *BE SURE* nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i ADA w stosunku do częstości występowania ogółem zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w czasie 24 tygodni. W okresie 24-56 tygodni zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu i ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie stosującej BIM stosowanym co 8 tygodni niż co 4 tygodnie. W przypadku grupy chorych, u których nastąpiła zmiana leczenia z ADA na BIM odsetki chorych z ww. zdarzeniami wynosiły kolejno 4,7% i 6%. Z kolei zdarzenia niepożądane ogółem, działania niepożądane ogółem oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowano najczęściej w grupie stosującej BIM po uprzednim leczeniu ADA (odpowiednio: 74,5% w porównaniu do 66,4% w grupie BIM Q4W i 69,8% w grupie BIM Q8W; 30,2% w porównaniu do 26,3% w grupie BIM Q4W i 23,5% w grupie BIM Q8W oraz 3,4% w porównaniu do 2% w grupie BIM Q4W i 1,3% w grupie BIM Q8W).

W czasie 24. tygodni obserwacji w badaniu *BE SURE* do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u >5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie między grupami w przypadku wszystkich ww. zdarzeń niepożądanych występujących u ponad 5% chorych z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej, która wystąpiła znamienne częściej wśród chorych leczonych BIM w porównaniu z grupą ADA. Podobnie jak do 24. tyg. obserwacji, w tygodniach 0-56 do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u ponad 5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, biegunkę oraz nadciśnienie. Spośród nich najczęściej raportowanym AE było zakażenie górnych dróg oddechowych (23,7% w grupie BIM Q4W → BIM Q4W, 24,2% w grupie BIM Q4W → BIM Q8W oraz 28,2% w grupie ADA Q2W → BIM Q4W) oraz kandydoza jamy ustnej (13,2% w grupie BIM Q4W → BIM Q4W, 8,7% w grupie BIM Q4W → BIM Q8W oraz 17,4% w grupie ADA Q2W → BIM Q4W).

W badaniu *BE SURE* do 24. tyg. obserwacji większość zdarzeń sklasyfikowanych jako zdarzenia specjalnego zainteresowania nie wystąpiło w żadnej z analizowanych grup. Raportowano wystąpienie podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych, nowotworów ogółem, nieczerniakowych nowotworów skóry i ciężkich zakażeń. Najczęściej występujące AE specjalnego zainteresowania – podwyższony poziom enzymów wątrobowych – odnotowano częściej w grupie ADA względem zarówno BIM stosowanym co 4, jak i BIM stosowanym co 8 tygodni. Różnica pomiędzy ADA a BIM stosowanym co 4 tygodnie była istotna statystycznie na korzyść BIM (6,9% vs 1,9%).

W okresie od 24. do 54. tygodnia nie raportowano wystąpienia następujących zdarzeń zdefiniowanych jako AE specjalnego zainteresowania: aktywna gruźlica, ciężkie reakcje nadwrażliwości, myśli i skłonności samobójcze ogółem, MACE oraz IBD ogółem. Najczęściej występującym zdarzeniem był podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Najwięcej przypadków odnotowano w grupie stosującej BIM po uprzednim leczeniu ADA – odsetek ten wynosił 4%, w grupie BIM Q4W → BIM Q4W wynosił 0,7%, natomiast w grupie BIM Q4W → BIM Q4W był równy 1,3%. Pozostałe AE specjalnego zainteresowania raportowano u pojedynczych chorych.

### **Wyniki porównania BIM względem SEK**

Ocenę bezpieczeństwa dla porównania BIM względem SEK przeprowadzono do 48. tygodnia (łącznie dla wszystkich chorych przyjmujących BIM, niezależnie od schematu) oraz w tygodniach od 16. do 48. (w podziale zgodnym ze schematem dawkowania bimekizumabu w ramach leczenia podtrzymującego).

W czasie 48. tygodni w badaniu *BE RADIANT* wystąpiły 2 przypadki zgonu, jeden w grupie otrzymującej BIM oraz jeden w grupie stosującej SEK. Obydwa zgony wystąpiły w czasie leczenia podtrzymującego. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy BIM i SEK w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, jak również w stosunku do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. W grupie BIM odnotowano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania działań niepożądanych w porównaniu do grupy SEK. W okresie od 16. do 48. tygodnia ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały częściej w grupie BIM Q4W → BIM Q8W względem chorych z grupy BIM Q4W → BIM Q4W

(odpowiednio 4,2% vs 2,7% oraz 5,1% vs 3,4%). Odsetki chorych, u których raportowano ww. zdarzenia w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie były zbliżone w obydwu grupach chorych otrzymujących BIM do tych odnotowanych w okresie leczenia podtrzymującego. Odwrotną tendencję zaobserwowano w zakresie zdarzeń niepożądanych, tj. AE ogółem, AE prowadzących do przerwania i działań niepożądanych. Raportowano je częściej w grupie chorych kontynuujących stosowanie BIM co 4 tygodnie.

W czasie 48. tygodni obserwacji w badaniu *BE RADIANT* do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u >5% chorych) zaliczono zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej oraz zakażenie dróg moczowych. Częstość występowania kandydozy jamy ustnej była istotnie statystycznie wyższa wśród chorych przyjmujących BIM. W odniesieniu do pozostałych zdarzeń nie wykazano różnic pomiędzy grupami. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia podtrzymującego – analogicznie do porównania BIM i SEK w okresie 0-48 tyg. – w grupach chorych kontynuujących stosowanie BIM co 4 tyg. i otrzymujących go co 8 tyg., zaliczono: zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej i zakażenie dróg moczowych. Należy podkreślić, że odsetki chorych, u których raportowano wystąpienie ww. zdarzeń były zbliżone w obydwu analizowanych grupach.

Spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania w czasie 48. tyg. najczęściej obserwowano zakażenia grzybami z rodziny *Candida* ogółem oraz kandydozę jamy ustnej. Częstość ich występowania wśród chorych z grupy BIM była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z grupą kontrolną. W czasie leczenia podtrzymującego (16-48 tyg.) w badaniu *BE RADIANT* większość zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania wystąpiła u pojedynczych chorych. Natomiast do najczęściej obserwowanych AE specjalnego zainteresowania zaliczono zakażenia grzybami z rodziny *Candida* ogółem, kandydozę jamy ustnej, gruźlicę utajoną i podwyższony poziom enzymów wątrobowych. Zdarzenia te występowały częściej w grupie BIM Q4W → BIM Q8W niż w grupie BIM Q4W → BIM Q4W z wyjątkiem gruźlicy utajonej, którą to raportowano częściej w grupie kontynuującej stosowanie BIM co 4 tygodnie (2,7% w grupie BIM Q4W → BIM Q4W i 0,5% w grupie BIM Q4W → BIM Q8W).

### **Wyniki porównania BIM względem UST**

Ocenę bezpieczeństwa BIM względem UST przeprowadzono w podziale na leczenie początkowe (do 16. tyg. terapii) oraz na leczenie początkowe i podtrzymujące łącznie (do 52. tyg. terapii, w ramach której w ramach grupy chorych otrzymujących BIM analizowano także dane obejmujące chorych, którzy w 16. tyg. terapii rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim otrzymywaniu PLC<sup>40</sup>).

W czasie 52. tygodni odnotowano 2 przypadki zgonu w grupie stosującej BIM (po jednym zgodnie w okresie leczenia początkowego i podtrzymującego) oraz 1 przypadek zgonu w grupie otrzymującej UST (do 16. tyg. leczenia). Żaden z nich nie został uznany za związany z leczeniem.

W badaniu *BE VIVID* wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano jako zaistniałe w trakcie leczenia. Nie odnotowano różnic pomiędzy BIM i UST w zakresie częstości występowania ogółem ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń o ciężkim stopniu nasilenia oraz zdarzeń niepożądanych zarówno analizowanych w czasie 0-16 tygodni, jak i w okresie od 0 do 52 tygodnia.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia były zapalenie nosogardzieli, kandydoza jamy ustnej oraz zakażenie górnych dróg oddechowych. Istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w obydwu okresach obserwacji odnotowano w przypadku kandydozy jamy ustnej, która występowała częściej w grupie chorych przyjmujących BIM (tylko w przypadku 1 chorego wystąpiła ona w ciężkim stopniu nasilenia, pozostałe przypadki oceniono jako łagodne lub umiarkowane). Nie wykazano różnic w odniesieniu do pozostałych zaburzeń.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w trakcie leczenia w czasie 52 tygodni zaliczono zdarzenia związane z wątrobą (2,5%), ciężkie zakażenia (1,3%) oraz MACE (1,3%), przy czym różnice między grupami BIM i UST nie były znamienne statystycznie.

---

<sup>40</sup> dla tej grupy także dokonywano obliczeń statystycznych, co niesie za sobą ograniczenie związane z tym, że wyniki uzyskane w czasie 0-52 tyg. w grupie BIM obejmują również dane od części chorych, którzy w okresie do 16 tyg. otrzymywali PLC.

---

## 9.2.2. Długookresowa ocena bezpieczeństwa BIM

Długookresowej oceny bezpieczeństwa BIM dokonano na podstawie wyników badania *BE BRIGHT*, którego uczestnikami byli chorzy uprzednio biorący udział w badaniach *BE SURE*, *BE VIVID* lub *BE READY*.

Dane wskazują, że częstości występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia zaistniałych w trakcie leczenia** na 100 pacjentolat były zbliżone w grupach otrzymujących BIM co 4 oraz co 8 tygodni.

Wyższą częstość występowania **zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia** ogółem raportowano wśród chorych, którzy otrzymywali BIM w schemacie Q4W względem chorych stosujących ten lek w schemacie 8-tygodniowym (219,6 zdarzeń / 100 pacjentolat oraz 141,4 zdarzeń / 100 pacjentolat). Tendencję tą obserwowano także w przypadku **działań niepożądanych i zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia**. Należy podkreślić, że częstość występowania **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu** nie różniła się w zależności od schematu dawkowania BIM i w obydwu grupach wynosiła 0,3 zdarzenia / 100 pacjentolat.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia zaliczono zapalenie nosogardzieli, kandydozę jamy ustnej oraz zapalenie górnych dróg oddechowych. Odnotowano je częściej w grupie stosującej BIM co 4 tygodnie w porównaniu do grupy stosującej BIM co 8 tygodni.

## 9.2.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa dla bimekizumabu uwzględniono również dane ze strony EMA, ADRReports oraz WHO UMC.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL Bimzelx® dotyczyły zachowania szczególnej ostrożności m.in. w przypadku nieswoistego zapalenia jelit, występowania reakcji nadwrażliwości, przyjmowania żywych szczepionek. Najczęściej występujące działania niepożądane obejmowały m.in.: zakażenia górnych dróg oddechowych (14,5%) (najczęściej zapalenie jamy nosowo-gardłowej) i kandydoza jamy ustnej (7,3%).



Kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również były spójne z tymi przedstawionymi w niniejszej analizie na podstawie włączonych badań i wskazują, iż terapia bimekizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zdarzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bimzelx®, w którym w ramach istotnych zagrożeń wskazano ciężkie reakcje nadwrażliwości a w ramach zagrożeń potencjalnych – ciężkie reakcje nadwrażliwości, choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i WZJG), MACE oraz nowotwory złośliwe. Jako informacje brakujące wskazano: stosowanie BIM w trakcie ciąży i podczas karmienia piersią oraz długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa.

W dokumencie EMA EPAR 2021 wskazano, iż stosowanie BIM związane jest z uzyskaniem szybkiej odpowiedzi na leczenie a osiągnięte efekty zdrowotne uznano za wysoce istotne klinicznie. Analizowane wyniki były istotne zarówno statystycznie, jak też klinicznie. Wskazano również, że wyniki były korzystniejsze dla BIM w porównaniu z komparatorami bez względu na fakt, czy były one oceniane przez badacza, czy też raportowane przez chorych.

W dokumencie *EMA EPAR 2021* podkreślono, że zaobserwowano, spójny efekt leczenia dla głównych punktów końcowych w ocenie skuteczności na podstawie 3 badań rejestracyjnych (*BE SURE, BE VIVID, BE READY*). Wyniki uzyskane w okresie leczenia podtrzymującego wskazują, że BIM stosowany w schemacie co 8 tygodni jest u większości chorych tak samo skuteczny jak stosowany co 4 tygodnie. Możliwe jest dzięki temu zapewnienie chorym skutecznej terapii z zastosowaniem mniejszej liczny podań.

Najważniejszym zidentyfikowanym problemem związanym z bezpieczeństwem stosowania bimekizumabu były zakażenia, spośród których większość stanowiły zakażenia drożdżakowe górnych dróg oddechowych i błon śluzowych oraz zakażenia grzybicze. Zakażenia te poddawały się leczeniu i nie wpływały na zakłócenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Częstość występowania ciężkich zakażeń u uczestników badań leczonych bimekizumabem była niska i porównywalna z częstością występowania tych zaburzeń u chorych leczonych ustekinumabem i adalimumabem. Nie zidentyfikowano żadnych konkretnych wzorców występowania ciężkich zakażeń. Ponadto nie zidentyfikowano poważnych obaw związanych z występowaniem ciężkich reakcji nadwrażliwości, reakcji w miejscu wstrzyknięcia,

zapaleniem jelit, nowotworami złośliwymi, MACE i neutropenią. Profil bezpieczeństwa bimekizumabu jest podobny do profili bezpieczeństwa innych inhibitorów IL-17.

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność bimekizumabu oraz zidentyfikowane obszary ryzyka uznano, że stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka związanego ze stosowaniem analizowanej interwencji jest pozytywny.

### 9.3. Wnioski

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu przeprowadzono względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji, [REDACTED]. Porównania bezpośrednie przeprowadzono względem ADA, SEK oraz UST a dodatkowo [REDACTED] dokonano porównań pośrednich względem [REDACTED] komparatorów.

Wyniki porównań bezpośrednich wskazują na wyraźnie wyższą skuteczność bimekizumabu nad ADA, SEK oraz UST w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych odnoszących się do oceny odpowiedzi na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100), odpowiedzi w skalo IGA czy jakości życia ocenianej w skali DLQI. [REDACTED]

Analiza profilu bezpieczeństwa bimekizumabu wykazała, że BIM jest lekiem dobrze tolerowanym a częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami w odniesieniu do większości analizowanych zaburzeń jest porównywalna. Zidentyfikowano obszary zwiększonego ryzyka występowania takich zdarzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych oraz kandydoza jamy ustnej, jednak należy podkreślić, że zaburzenia te występowały w stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego, poddawały się leczeniu, nie wpływały na zakłócenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych oraz najczęściej nie prowadziły do przerwania leczenia.



---

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania bimekizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

W porównaniu do innych leków biologicznych, bimekizumab cechuje się unikalnym mechanizmem działania a jego przewaga w skuteczności widoczna jest już po pierwszym podaniu leku (ocena po 4 tygodniach dla porównań względem SEK, UST i ADA). Od 16. tygodnia większość chorych poddana terapii BIM nie odczuwała już wpływu choroby na ich jakość życia. Należy ponadto podkreślić, iż uzyskane efekty zdrowotne utrzymywały się przez co najmniej 2 lata a utrzymanie tego efektu było możliwe przy zastosowaniu BIM raz na 8 tygodni, co również stanowi przewagę nad pozostałymi lekami z grupy IL-17 (SEK i IKS), które podaje się co 4 tygodnie.

Bimekizumab niewątpliwie stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych na łuszczycę plackowatą. Wynika to z możliwości uzyskania u wyższych odsetków chorych skóry całkowicie wolnej od zmian chorobowych, jak również z faktu, iż korzyści kliniczne uzyskiwane są przez zdecydowaną większość chorych szybko i utrzymują się w długim okresie obserwacji.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie bimekizumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

---

## 10. Dyskusja

Wyniki porównań bezpośrednich przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności bimekizumabu nad adalimumabem, sekukinumabem oraz ustekinumabem oraz na korzystny profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji. ██████████

██████████ wskazują, że terapia z zastosowaniem BIM cechuje się najwyższym prawdopodobieństwem uzyskania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100. Dane dotyczące skuteczności uzyskane dla bimekizumabu w okresie obserwacji do 100 tygodni świadczą o długotrwałym utrzymywaniu się efektu zdrowotnego uzyskanego przez chorych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie. Z kolei dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane dla tego okresu obserwacji nie ujawniły zwiększonego ryzyka dla wystąpienia zdarzeń, które zaobserwowano w pierwszym roku leczenia. W badaniach klinicznych wykazano, że terapia BIM może wpływać na wzrost ryzyka wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych jak kandydoza jamy ustnej czy zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenie nosogardzieli). Większość przypadków kandydozy jamy ustnej miała charakter łagodny do umiarkowanego, występowała miejscowo, poddawała się standardowemu leczeniu i nie prowadziła do przerwania terapii BIM. Z kolei w przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych, w tym zapalenia nosogardzieli należy wskazać, że są to zdarzenia niepożądane występujące stosunkowo często w trakcie leczenia różnymi lekami biologicznymi. Nie jest to zatem zdarzenie specyficznie związane z BIM.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka. Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia. W raporcie uwzględniono tylko randomizowane badania kliniczne, w których większość uczestników stanowili mężczyźni, podczas gdy dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u osób płci męskiej. Ponadto, w kryteriach włączenia chorych do poszczególnych badań nie wskazano kryterium niepowodzenia leczenia co najmniej 2 metodami klasycznej terapii systemowej oraz najczęściej włączano chorych, u których wskaźnik PASI wynosił co najmniej 12 punktów, podczas gdy *Program lekowy* zakłada kwalifikację chorych od PASI wynoszącego co najmniej 10 punktów. Istotnym jest natomiast, iż całokształt kryteriów włączenia do Programu lekowego a nie poszczególne jego zapisy

definiują wskazanie, w związku z czym zagadnienia wskazane powyżej mają w praktyce ograniczone znaczenie, co powoduje, że nie powinny negatywnie rzutować na wnioskowanie oparte na badaniach, w których uczestnicy nie spełniają wszystkich kryteriów zapisanych w *Programie* łącznie. Należy dodatkowo podkreślić, iż skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu porównano bezpośrednio z trzema komparatorami, reprezentującymi 3 różne mechanizmy działania leków przeciwłuszczycowych objętych w Polsce refundacją w ramach *Programu lekowego* a badania, na podstawie których przeprowadzono te porównania są wysokiej jakości badaniami randomizowanymi. Co więcej, wyniki porównań bezpośrednich dotyczą porównań z lekami znajdującymi się w grupie tych najczęściej stosowanych w Programie lekowym w Polsce. Tym samym należy uznać, że uzyskane wyniki oraz sformułowane na ich podstawie wnioski są wysoce wiarygodne.

Do analizy kwalifikowano badania, w których uczestniczyli chorzy niezależnie od stosowania uprzednio terapii biologicznej. Wyniki analiz dla BIM przeprowadzonych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stosowanie bądź brak uprzedniej terapii lekami biologicznymi, pochodzących z badań *BE RADIANT* oraz *BE VIVID* wskazują na brak wpływu wcześniejszego leczenia biologicznego na uzyskiwane przez chorych wskaźniki odpowiedzi na leczenie (PASI 90, PASI 100). Zidentyfikowano ponadto poster zaprezentowany na konferencji AAD w 2022 roku [*Rosmarin 2022\_poster*], w którym na podstawie danych pochodzących z badań *BE VIVID*, *BE SURE* oraz dodatkowo *BE READY* przedstawiono wyniki analizy w podgrupach chorych nieleczonych i leczonych uprzednio biologicznie. Uzyskane wyniki również wskazują, że skuteczność BIM w zakresie takich punktów końcowych jak PASI 100, DLQI 0/1, IGA 0/1, BSA $\leq$ 1, jak również uzyskanie poprawy wyniku w skali P-SIM o co najmniej 4 punkty jest porównywalnie wysoka niezależnie od uprzedniego stosowania leczenia biologicznego. W związku z tym nie przeprowadzono analizy wrażliwości z wykluczeniem chorych wcześniej leczonych. Co więcej, duża liczba badań włączonych do analizy zapewnia na tyle duże zróżnicowanie populacji uczestników, że możliwe jest stwierdzenie o braku ograniczeń wnioskowania wynikających z charakterystyk uczestników badań włączonych do analizy.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych) dla bimekizumabu, co wynika w głównej mierze z faktu, iż jest to lek zarejestrowany stosunkowo niedawno. Należy natomiast podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta jest na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports,

które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. W tym kontekście należy również podkreślić znaczącą wartość śródkresowych wyników długookresowej kontynuacji leczenia bimekizumabem w ramach wysokiej jakości badania *BE BRIGHT*, które przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego 100 tygodni. W związku z powyższym populacja, dla której opracowano wyniki może zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W trakcie przeszukania rejestrów badań klinicznych zidentyfikowano badanie opisane jako zakończone, stanowiące otwartą kontynuację badania *Oliver 2021*, które zostało wykluczone z niniejszej analizy. Badanie nie zostało do tej pory opublikowane w postaci pełnotekstowej, jednak jego publikacja nie będzie miała wpływu na zmianę wnioskowania w ramach niniejszej analizy. Pozostałe 2 badania odnalezione w rejestrach badań klinicznych są odpowiednio w fazie rekrutacji oraz już nierekrutujące (badanie *BE BRIGHT*). Tym samym można uznać, że ryzyko wystąpienia *publication bias* jest na poziomie bardzo niskim.

Do części niniejszego przeglądu systematycznego dotyczącej wyszukiwania opracowań wtórnych włączono 3 przeglądy systematyczne spełniające kryteria systematyczności Cook. W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że przegląd *Sbidian 2021* jest przeglądem wysokiej jakości, a pozostałe były przeglądami bardzo niskiej jakości (*Armstrong 2022* oraz *Xu 2021*).

W przeglądach *Sbidian 2021* oraz *Xu 2021* zostało uwzględnione wyłącznie badanie *BE ABLE 1*, które dotyczyło porównania BIM względem placebo. Autorzy obydwu opracowań wskazali, że w porównaniu względem placebo m.in. bimekizumab, jak również INF, IKS, RIS, SEK oraz GUS są lekami o najwyższej skuteczności w odniesieniu do częstości występowania u chorych PASI 90. W przeglądzie *Armstrong 2022*, którego celem było przeprowadzenie długookresowej oceny leków stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej, uwzględniono natomiast 3 badania dla bimekizumabu, tj. *BE VIVID*, *BE RADIANT* oraz *BE SURE*. W okresie obserwacji wynoszącym 48-56 tygodni wykazano, że bimekizumabu wraz z ryzankizumabem cechują się najwyższą skutecznością spośród ocenianych w ramach tej NMA interwencji w zakresie odsetków chorych, którzy osiągnęli PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100. Można uznać, że wnioski sformułowane na podstawie niniejszej analizy są spójne z tymi, jakie przedstawili autorzy omawianych opracowań, jednak należy podkreślić, że wnioski przedstawione w ramach niniejszej analizy są zdecydowanie wyższej jakości, gdyż są sformułowane na podstawie wyników badań bezpośrednio porównujących bimekizumab

względem 3 komparatorów o różnych mechanizmach działania (ADA, SEK, UST), jak również dodatkowo, na podstawie wyników [REDACTED]

O wysokiej jakości uzyskanych wyników świadczy zgodność wyników uzyskanych w porównaniu bezpośrednim BIM względem ADA, SEK, UST z wynikami uzyskanymi w ramach NMA. Co więcej, wnioski uzyskane w ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych również są spójne z tymi, które opracowano na podstawie źródeł uwzględnionych w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

[REDACTED]

W rekomendacji NICE wskazano, podobnie jak we wnioskach z niniejszej analizy, że BIM jest skuteczniejszy w porównaniu względem ADA, SEK i UST a wyniki porównań pośrednich sugerują, że jest tak samo lub bardziej skuteczny względem pozostałych leków biologicznych. Co wydaje się być szczególnie istotne w procesie refundacyjnym w Polsce, NICE podkreślił, iż na potrzeby analizy ekonomicznej właściwym jest porównanie bimekizumabu względem takich leków jak ryzankizumab czy iksekizumab<sup>41</sup>, które cechują się zbliżonym mechanizmem działania i prawdopodobnie to one będą stosowane w praktyce klinicznej jako alternatywne technologie medyczne. Odniesiono się wprawdzie do faktu, iż dostępne biopodobne odpowiedniki adalimumabu dostępne są po znacznie obniżonych cenach, jednak podkreślono, że w praktyce klinicznej najczęściej to właśnie inhibitory TNF-alfa są lekami stosowanymi w pierwszej linii leczenia a dopiero po nich rozważa się zastosowanie inhibitorów interleukin. Z tego powodu w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie on stosowany zamiennie z innymi inhibitorami interleukin.

W ramach niniejszej analizy nie było możliwe przeprowadzenie porównań bezpośrednich bimekizumabu względem komparatorów innych niż ADA, SEK i UST, ponieważ aktualnie nie ma badań dla takich porównań. Należy jednak podkreślić, że ze względu na [REDAKTOWANE], możliwe było włączenie do sieci większej liczby badań, wzmacniając tym samym wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Łuszczycza plackowata jest chorobą przewlekłą, która manifestuje się przede wszystkim objawami skórnymi. Redukcja nasilenia tych objawów ma bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia chorych powodując, że ich szansa na aktywne funkcjonowania chorego w życiu społecznym i zawodowym jest znacznie wyższa. Korelacja pomiędzy odpowiedzią chorych na leczenie a ich jakością życia jest wysoka. Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90/100 mają zdecydowanie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się jakości ich życia. Wykazano, że spośród chorych osiągających wyniki PASI w przedziale od 75 do 89, 45% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI, co oznacza, że jakość ich życia nie jest upośledzona. W grupie chorych osiągających wynik PASI 90 lub więcej, aż 73% osiągnęło wynik 0-1 w skali DLQI. Istotnym jest również, iż wysoka skuteczność leczenia łuszczycy jest też związana z lepszym radzeniem sobie z chorobami współistniejącymi, takimi jak depresja

<sup>41</sup> wskazano również brodalumab, który nie stanowi komparatora dla BIM w Polsce

czy niepokój. [Pickard 2017, Puig 2017, Viswanathan 2015]. Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy wskazują na wysoką skuteczność BIM, zarówno w krótkim, jak i w długim okresie obserwacji. Wyniki te w zestawieniu z powyższymi danymi dają podstawę do wnioskowania, że chorzy poddani terapii BIM, u których uzyskano odpowiedź PASI 90 lub PASI 100 mogą cieszyć się wysoką jakością życia, gdyż tak wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie stanowią o braku widocznych objawów choroby a tym samym o braku negatywnego ich oddziaływania na codzienne funkcjonowanie chorych. Powyższe wnioski znajdują również potwierdzenie w wynikach analizy post-hoc do badania *BE VIVID* przedstawione w posterze *Gordon 2021*. Wskazują one jednoznacznie, że u chorych leczonych BIM w porównaniu z tymi poddanymi terapii UST znacznie częściej w czasie 52 tygodni odnotowywany był wynik PASI  $\leq 2$  i jednocześnie u wyższego odsetka chorych w grupie BIM obserwowano wynik w skali DLQI wynoszący 0/1.

Łuszczycza plackowata u części chorych przebiega z zajęciem skóry głowy, paznokci oraz powierzchni dłoni i stóp, co znacząco wpływa na jakość życia tych chorych. W ramach niniejszej analizy dane wyniki dla odpowiedzi chorych na leczenie w skali IGA ocenianej w obrębie skóry głowy przedstawiono na podstawie badania *BE VIVID*. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują na istotnie wyższą skuteczność BIM w porównaniu do UST w tej grupie chorych w czasie 16 tygodni. Zidentyfikowano poster konferencyjny zaprezentowany na konferencji AAD w 2022 roku [*Merola 2022\_poster*]. Przedstawiono w nim wyniki uzyskane w czasie 96 tygodni u chorych z zajęciem skóry głowy, paznokci oraz powierzchni dłoni i stóp. Wyniki te pochodzą z 3 badań włączonych do niniejszej analizy (badanie *BE SURE*, badanie *BE RADIANT* oraz badanie *BE BRIGHT*) oraz dodatkowo z badania *BE READY*, które dotyczyło porównania względem PLC. Skumulowane wyniki z tych badań wskazują, że efekty zdrowotne uzyskane przez chorych w czasie pierwszych 48 tygodni terapii (tj. całkowita odpowiedź IGA w obrębie skóry głowy, całkowita odpowiedź w skali mNAPSI oraz całkowita odpowiedź pp-IGA) utrzymują się w długim okresie obserwacji, tj. do 96 tygodnia, niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania BIM (Q8W vs Q4W). Uzyskane wyniki mają wysoką wartość kliniczną, gdyż oznaczają one, że przez okres 2 lat u chorych leczonych BIM skóra głowy, paznokcie oraz skóra dłoni i stóp pozostaje całkowicie wolna od zmian łuszczycowych.

Obecnie w leczeniu łuszczycy plackowatej możliwe jest zastosowanie szerokiego zakresu leków biologicznych o zróżnicowanych mechanizmach działania. Pomimo to skuteczność każdego kolejnego leku biologicznego zastosowanego w procesie leczenia utrzymuje się przez określony czas a następnie dochodzi do utraty odpowiedzi na leczenie. Dlatego też



istnieje zapotrzebowanie na terapie, które z wysokim prawdopodobieństwem umożliwiają osiągnięcie wysokich wskaźników odpowiedzi na leczenie (PASI 90 i 100). Ze względu na wysokie odsetki chorych, którzy przerywają leczenie w czasie pierwszego roku terapii oraz jeszcze wyższe odsetki takich chorych w kolejnych latach leczenia, należy przyjąć, że aby utrzymać remisję choroby, chorzy mogą wymagać wielokrotnych zmian terapii w ciągu swojego życia. Dane te jednoznacznie wskazują, że istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie wprowadzenia do praktyki klinicznej kolejnych opcji terapeutycznych, które zapewnią wysoką skuteczność i charakteryzują się korzystnym profilem korzyści do ryzyka.

Należy podkreślić, że głównym i ostatecznym celem leczenia chorych na łuszczycę plackowatą jest osiągnięcie odpowiedzi na leczenie rozumianej jako całkowita eliminacja łuszczycowych zmian skórnych. Większość chorych, u których osiągnięto ten cel raportuje brak wpływu choroby na ich jakość życia. Badania dotyczące bezpośredniego porównania BIM względem SEK, ADA i UST wskazują, że w czasie 16 tygodni mniej niż 50% chorych oraz mniej niż 75% chorych uzyskuje odpowiednio odpowiedź PASI 100 i PASI 90 w grupach kontrolnych, podczas gdy tak wysokie odpowiedzi na leczenie obserwowane są u większości chorych poddanych terapii BIM. [REDACTED]

[REDACTED] Może to prowadzić do sytuacji, w której chory nieświadomy możliwości uzyskania znacznie lepszego efektu zdrowotnego w postaci całkowitej lub prawie całkowitej eliminacji łuszczycowych zmian skórnych, będzie usatysfakcjonowany gorszym efektem, pozostając przy aktualnej terapii i wymagając przy tym dodatkowych interwencji medycznych, które generują dodatkowe koszty terapii ogółem [Strober 2019]. Ponadto wielu chorych zaprzestaje leczenia biologicznego w trakcie pierwszego roku trwania terapii. Najczęściej przyczynę stanowi brak skuteczności lub jej utrata. Odsetek chorych kontynuujących leczenie wynosi od 61% do 82% a następnie stopniowo ulega redukcji [Lin 2018]. Zastosowanie bimekizumabu, którym leczenie jest związane z uzyskaniem szybkich, wymiernych i długotrwałych efektów zdrowotnych w postaci braku łuszczycowych zmian skórnych umożliwi chorym na łuszczycę na funkcjonowanie w rzeczywistości, która nie jest kontrolowana przez ich chorobę.

Aktualnie w Polsce z grupy leków stanowiących inhibitory interleukiny-17 refundowane są sekukinumab oraz iksekizumab. Są to jednak leki, których mechanizm działania polega na blokowaniu jedynie IL-17A, podczas gdy bimekizumab wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na



łuszczycę plackowatą, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów. Unikalne cechy mechanizmu działania bimekizumabu przekładają się na poprawę skuteczności leczenia chorych na łuszczycę. Warto podkreślić, iż w badaniu bezpośrednim dotyczącym porównania BIM względem SEK, analizowana interwencja okazała się być skuteczniejsza zarówno w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie, jak również w okresie obserwacji do 48 tygodnia. Zdecydowanie wyższą skuteczność już od pierwszej dawki odnotowano również w porównaniu z pozostałymi komparatorami w porównaniach bezpośrednich, tj. z ADA i UST.

Na początku marca 2022 roku odbyła się debata na temat łuszczycy plackowatej, w której wzięli udział m.in. prof. Joanna Narbutt, prof. Adam Reich oraz prof. Witold Owczarek. Miała ona związek z przekazaniem do Ministra Zdrowia przez przedstawicieli organizacji pacjenckich pismem w sprawie potrzeby wprowadzenia zmian zapisów w Programie lekowym dotyczącym łuszczycy plackowatej. W trakcie debaty wskazano, że wskaźnik dostępności do leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej w Polsce jest jednym z najniższych w Europie i wynosi zaledwie ok. 1% chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, podczas gdy w Europie jest to średnio 20%. Wynika to między innymi do ograniczenia dostępności leczenia biologicznego wyłącznie do lecznictwa zamkniętego. W Polsce ośrodków koordynujących leczenie łuszczycy w ramach Programu lekowego jest tylko 40 i co istotne, w części województw jest po jednym świadczeniodawcy realizującym ten program. Problemem są również niskie wartości kontraktów w przeliczeniu na mieszkańca. Zwrócono także uwagę na znaczące ograniczenia w dostępie do leczenia wynikające z restrykcyjnych kryteriów włączenia chorych do Programu lekowego. Większość leków jest obecnie refundowanych wyłącznie u chorych z łuszczycą o nasileniu ciężkim a czas leczenia jest ograniczony administracyjnie, co powoduje, że w wielu przypadkach konieczne jest przerwanie skutecznej terapii i ponowne włączenie chorego po zaostrzeniu choroby. Dla niektórych z nich przerwanie leczenia wiąże się z szybkim nawrotem choroby a nie zawsze ponowne włączenie leczenia okazuje się równie skuteczne jak leczenie pierwotne. Tym samym u części chorych skuteczność leczenia zostaje utracona. Ponadto, jak wskazał prof. A. Reich, wśród chorych na łuszczycę plackowatą występują różne choroby współistniejące, np. depresja. Dla takich chorych każde kolejne zaostrzenie choroby wiąże się również z pogorszeniem chorób współistniejących.

Obecnie u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego możliwe jest zastosowanie w ramach Programu inhibitorów TNF-alfa, które jak wskazała prof. Joanna

Narbutt, są lekami najstarszej generacji i o skuteczności niższej niż najnowsze leki, a w niektórych przypadkach zdecydowanie niższej, np. w porównaniu do inhibitorów IL-17 czy IL-23. Bariera administracyjna dotycząca maksymalnego czasu leczenia chorych w Programie została zlikwidowana wyłącznie w stosunku do inhibitorów TNF-alfa. W leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego wprowadzono w tym roku również możliwość leczenia inhibitorem IL-23 w postaci tyldrakizumabu, jednak w przypadku tego leku obowiązuje ograniczenie czasowe dla trwania terapii do maksymalnie 96 tygodni. Ekspertsi dostrzegają dużą potrzebę kolejnych zmian w zapisach Programu lekowego. Dotyczy to przede wszystkim zniesienia administracyjnego czasu leczenia na rzecz decydowania o tym czasie przez lekarza w porozumieniu z chorym oraz obniżenie wskaźnika PASI z 18, gdyż powoduje on, że chorzy którzy zgodnie z aktualną wiedzą medyczną powinni mieć wdrożone leczenie, nie mogą zostać do niego zakwalifikowani.

Wskazano również na potrzebę wprowadzenia możliwości zastosowania inhibitorów TNF-alfa w warunkach ambulatoryjnych, z której skorzystać by mogła część chorych z mniej nasilonym procesem chorobowym. Dzięki temu chorzy wymagający zastosowania inhibitorów IL-23 czy IL-17 w większym wymiarze mogliby być leczeni w ramach Programu lekowego.

Podjęto także kwestię intensyfikacji leczenia na wczesnym etapie choroby. Wskazano, że wprawdzie proces zapalny w przebiegu łuszczycy ma swój początek w skórze, jednak w związku z trwaniem choroby, brakiem jej kontroli oraz prawidłowego leczenia staje się ona chorobą ogólnoustrojową, w przebiegu której pojawiają się również choroby współistniejące. Istotna jest zatem możliwość zastosowania na pewnym etapie leczenia terapii intensywnej i skutecznej, co pozwoli kontrolować toczący się proces zapalny oraz zapobiegać rozwojowi chorób współistniejących.

Łuszczycyca na tle innych Programów lekowych jest o tyle wyjątkowa, że w innych Programach lekowych, jeżeli dochodziło do zmian zapisów, to zawsze były one kompleksowe, tj. jeśli łagodzone były kryteria kwalifikacji chorych i decydowano o objęciu leczeniem chorych z umiarkowaną postacią choroby, to dotyczyło to wszystkich leków, jak np. w ŁZS czy WZJG. Podobnie wyglądało to w przypadku zniesienia ograniczenia czasu leczenia. Jeśli zostało ono zniesione to dotyczyło wszystkich produktów leczniczych – tak jest obecnie w neurologii, reumatologii i gastroenterologii. W przypadku łuszczycy kryteria łagodzone były wybiórczo, tj. z ograniczeniem do inhibitorów TNF-alfa [Medexpress 2022].

---

Najczęściej, w przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy wykonywana jest analiza wyłącznie w krótkim okresie obserwacji, tj. do 16 tygodni. Powszechnie przyjmuje się, że jest to okres wystarczający do wykazania skuteczności poszczególnych leków biologicznych i, jak pokazują wyniki w dłuższym okresie obserwacji, może on być traktowany jako wyznacznik skuteczności w dalszym okresie leczenia. Co więcej, często brak możliwości porównania z aktywnymi komparatorami w okresie obserwacji dłuższym niż okres odpowiedzi na leczenie jest niemożliwe ze względu na konstrukcję badań, w których po ocenie odpowiedzi w ramach indukcji następuje rerandomizacja chorych związana ze zmianą leczenia. Badania dla bimekizumabu umożliwiły zarówno porównanie analizowanej interwencji względem 3 różnych aktywnych komparatorów w czasie 16 tygodni, jak również w przypadku 2 z nich w dłuższym okresie obserwacji, tj. względem sekukinumabu w czasie 48 tygodni oraz względem ustekinumabu – w czasie 52 tygodni.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Bimzelx® w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i należy go uznać za wysoce skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych na łuszczycę w Polsce.

---

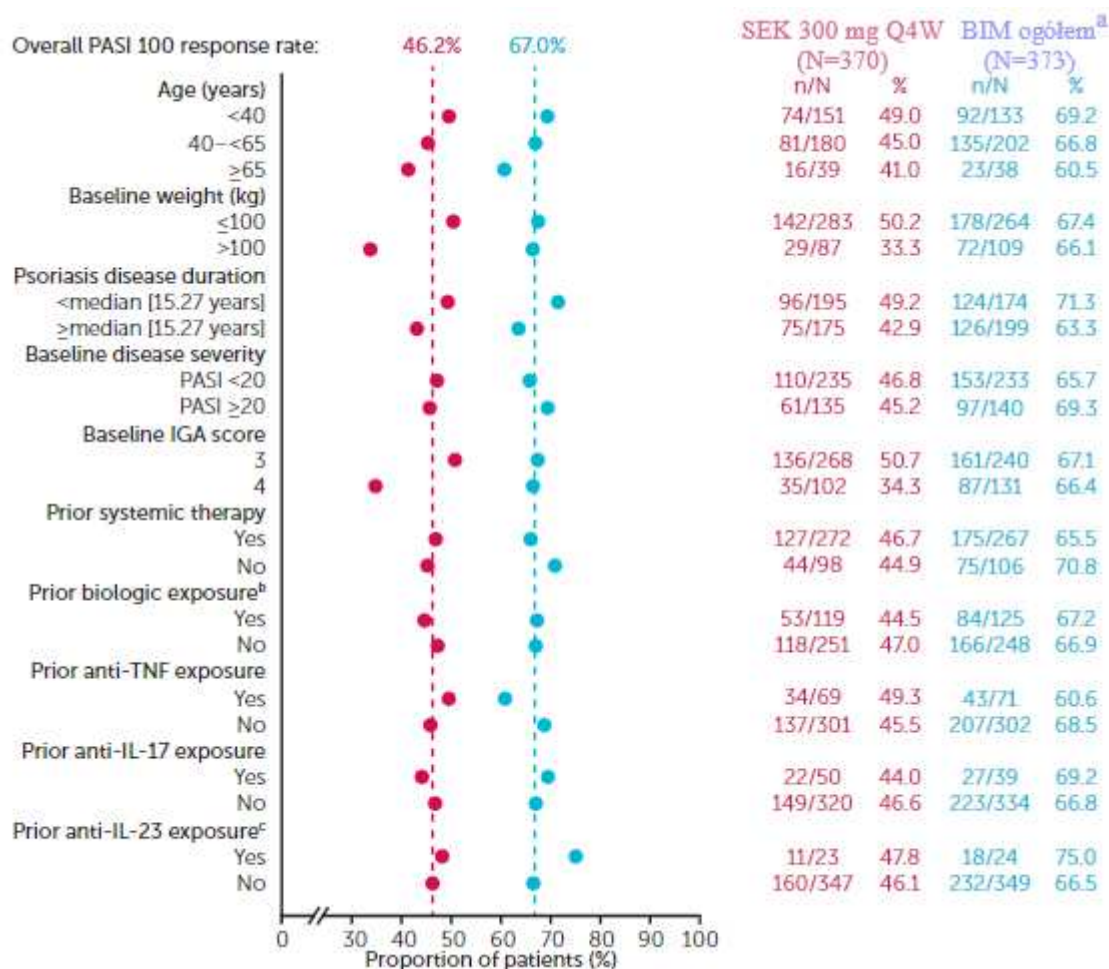
## 11. Załączniki

### 11.1. Ocena skuteczności BIM względem SEK – analiza w podgrupach

#### 11.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w czasie 48 tyg.

Rysunek 32.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 48. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania *BE RADIANT*



Źródło: *BE RADIANT (Blauvelt 2021)\_poster*

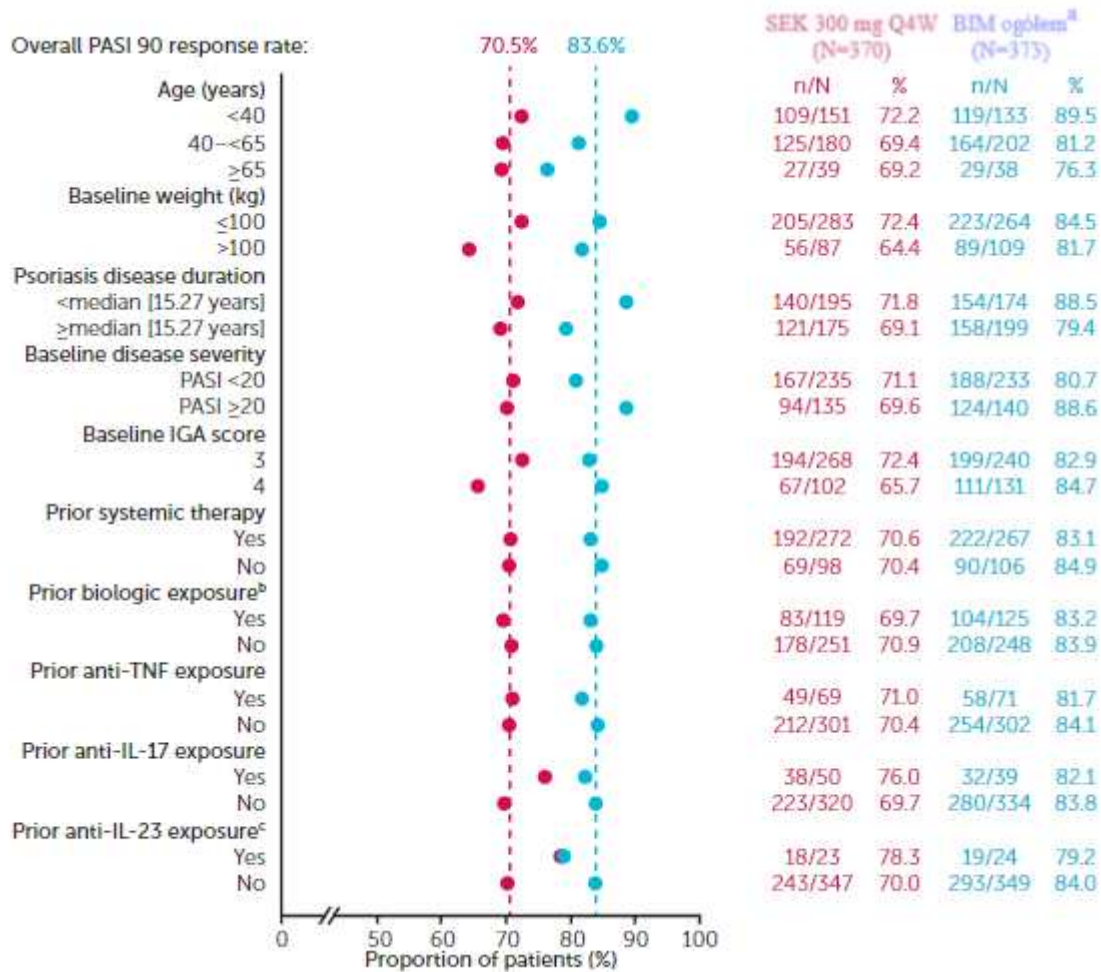
Metoda NRI, populacja ITT

- obejmuje wszystkich chorych otrzymujących BIM (Q4W i Q8W)
- obejmuje chorych z wielokrotnym wcześniejszym leczeniem biologicznym
- kategoria anty-IL-23 nie obejmuje terapii anty-IL-12/23

## 11.1.2. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w czasie 48 tyg.

Rysunek 33.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 48. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania *BE RADIANT*



Źródło: *BE RADIANT (Blauvelt 2021)\_poster*

Metoda NRI, populacja ITT

- obejmuje wszystkich chorych otrzymujących BIM (Q4W i Q8W)
- obejmuje chorych z wielokrotnym wcześniejszym leczeniem biologicznym
- kategoria anty-IL-23 nie obejmuje terapii anty-IL-12/23

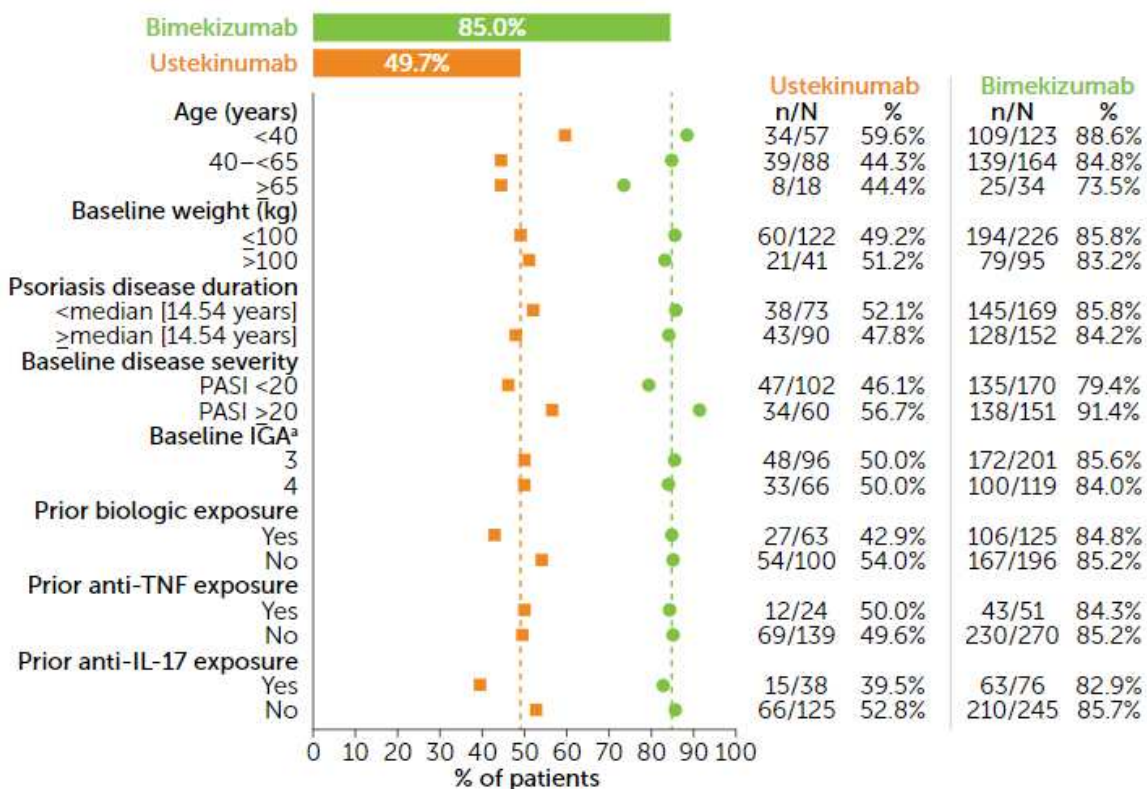


## 11.2. Ocena skuteczności BIM względem z UST – analiza w podgrupach

### 11.2.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w czasie 16 tyg.

Rysunek 34.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 16. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania *BE VIVID*



Źródło: *BE VIVID (Strober 2020)\_poster*

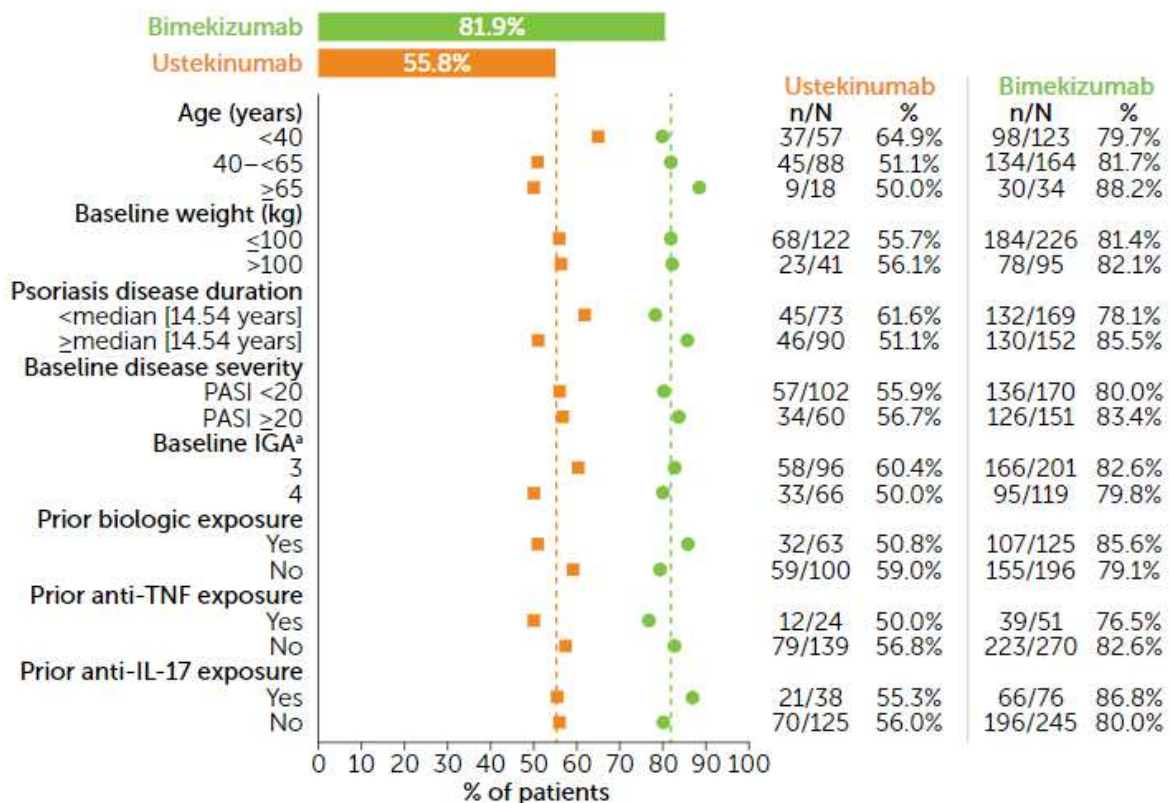
Metoda NRI, populacja ITT

- a. do obydwu grup omyłkowo włączono po jednym chorym z wartością początkową w skali IGA wynoszącą 2, w związku z czym nie przedstawiono tego na wykresie

## 11.2.2. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w czasie 52 tyg.

Rysunek 35.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 52. tygodnia leczenia w podgrupach na podstawie badania *BE VIVID*



Źródło: *BE VIVID (Strober 2020)\_poster*

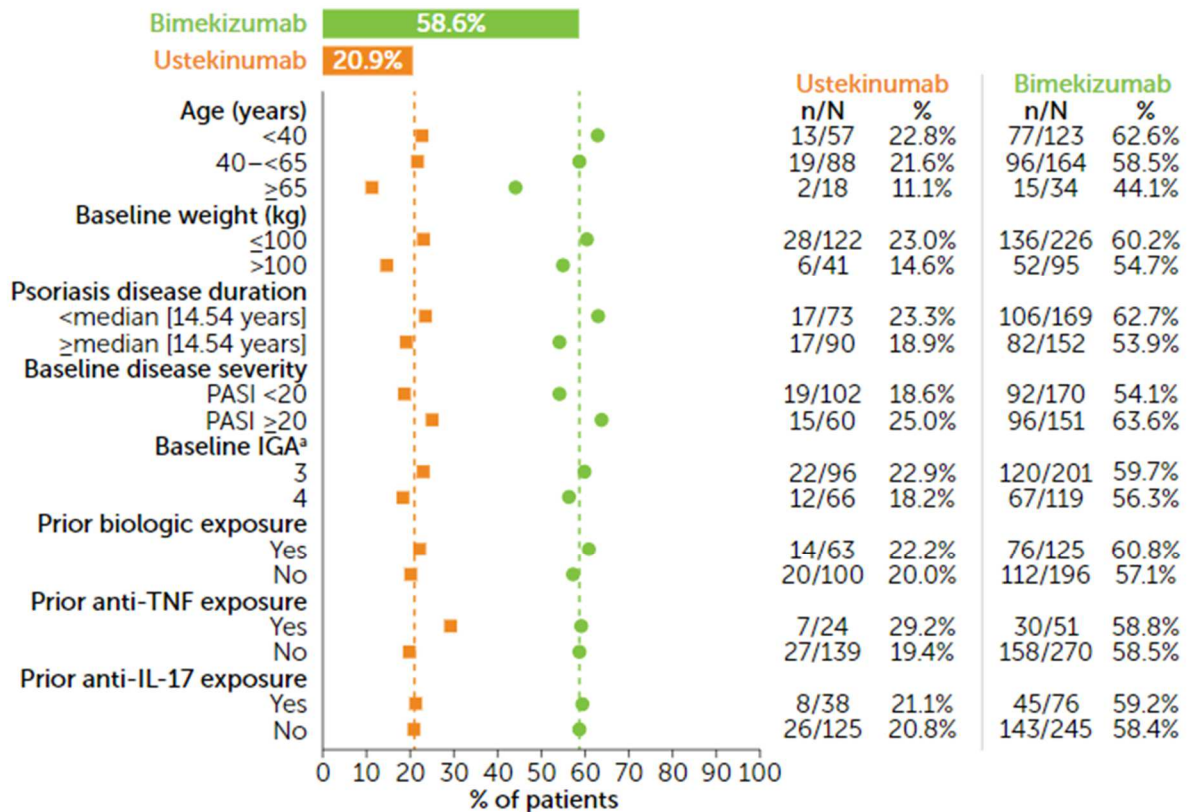
Metoda NRI, populacja ITT

- a. do obydwu grup omyłkowo włączono po jednym chorym z wartością początkową w skali IGA wynoszącą 2, w związku z czym nie przedstawiono tego na wykresie

### 11.2.3. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w czasie 16 tyg.

Rysunek 36.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 16. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania *BE VIVID*



Źródło: *BE VIVID (Strober 2020)\_poster*

Metoda NRI, populacja ITT

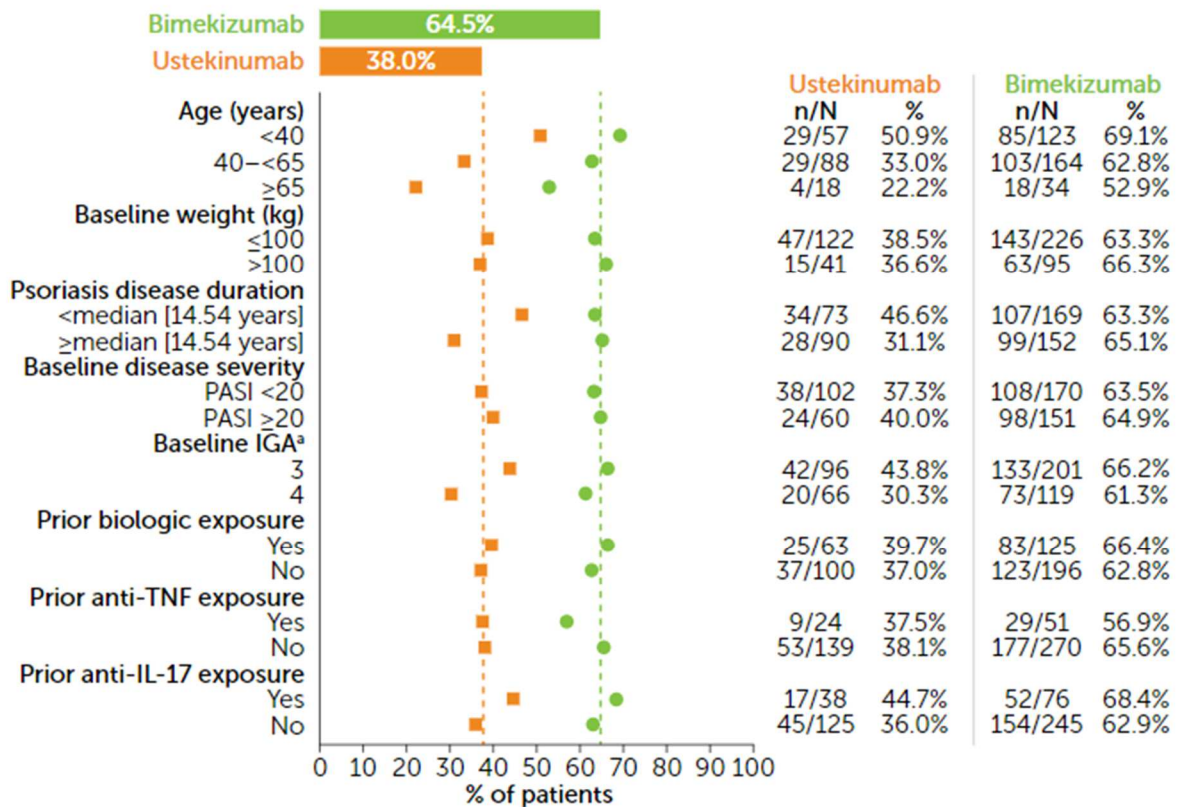
- a. do obydwu grup omyłkowo włączono po jednym chorym z wartością początkową w skali IGA wynoszącą 2, w związku z czym nie przedstawiono tego na wykresie



## 11.2.4. Odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w czasie 52 tyg.

Rysunek 37.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 52. tygodnia leczenia w podgrupach na podstawie badania *BE VIVID*



Źródło: *BE VIVID (Strober 2020)\_poster*

Metoda NRI, populacja ITT

- a. do obydwu grup omyłkowo włączono po jednym chorym z wartością początkową w skali IGA wynoszącą 2, w związku z czym nie przedstawiono tego na wykresie

## 11.2.5. PASI 90 na podstawie badania *BE SURE*

**Tabela 50.**  
Analiza wrażliwości przeprowadzona dla odpowiedzi na leczenie PASI 90

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM			ADA		OR (95% CI) <sup>^^^</sup>	RD (95% CI) <sup>^^^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^^^</sup>	IS
				Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI (ang. <i>non-responder imputation</i> , imputacja braku odpowiedzi)*	FAS**	BIM Q4W	275 (86,2)	319	75 (47,2)	159	7,00 (4,48; 10,93)	0,39 (0,30; 0,48)	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI*	PPS***	BIM Q4W	272 (85,3)#	319	75 (47,2)##	159	6,48 (4,18; 10,06)	0,38 (0,29; 0,47)	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda MCMC (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> , metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa)*	ITT	BIM Q4W	287 (90,0)^	319	80 (50,3)	159	8,86 (5,48; 14,31)	0,40 (0,31; 0,48)	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda oceny obserwowanych przypadków*	ITT	BIM Q4W	275 (90,8)	303	75 (50,7)	148	9,56 (5,77; 15,84)	0,40 (0,31; 0,49)	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i> , metoda ostatniej obserwacji przeniesionej dalej)*	ITT	BIM Q4W	286 (89,7)	319	78 (49,1)	159	9,00 (5,59; 14,49)	0,41 (0,32; 0,49)	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM			ADA		OR (95% CI) <sup>^^^</sup>	RD (95% CI) <sup>^^^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^^^</sup>	IS
				Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej	ITT	BIM Q4W	275 (86,2)	319	75 (47,2)	159	7,00 (4,48; 10,93)	0,39 (0,30; 0,48)	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej z interakcją między ośrodkiem i lekiem	ITT	BIM Q4W	275 (86,2)	319	75 (47,2)	159	7,00 (4,48; 10,93)	0,39 (0,30; 0,48)	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)

\* różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*

\*\* populacja FAS (ang. *full analysis set*) obejmowała wszystkich chorych z populacji ITT przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i dla których dostępne były dane początkowe obejmujące zwalidowany wynik w skali PASI 90 i wynik w skali IGA

\*\*\* populacja PPS (ang. *per protocol*) obejmowała wszystkich chorych z populacji ITT, u których nie odnotowano istotnych odstępstw od protokołu wpływających na ocenę pierwszorzędkowych punktów końcowych

# w publikacji podano odsetek wynoszący 86,9%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

## w publikacji podano odsetek wynoszący 48,1%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 90,1%

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 50,2%

^^^ obliczenia własne

### 11.2.6. IGA 0/1 na podstawie badania *BE SURE*

Tabela 51.

Analiza wrażliwości przeprowadzona dla wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM			ADA		OR (95% CI) <sup>^^^</sup>	RD (95% CI) <sup>^^^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^^^</sup>	IS
				Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI (ang. <i>non-responder imputation</i> , imputacja braku odpowiedzi)*	FAS**	BIM Q4W	272 (85,3)	319	91 (57,2)	159	4,32 (2,78; 6,72)	0,28 (0,19; 0,37)	4 (3; 6)	TAK (p<0,001)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM			ADA		OR (95% CI) <sup>^^^</sup>	RD (95% CI) <sup>^^^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^^^</sup>	IS
				Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI*	PPS <sup>***</sup>	BIM Q4W	270 (84,6)#	319	91 (57,2)##	159	4,12 (2,66; 6,38)	0,27 (0,19; 0,36)	4 (3; 6)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda MCMC (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> , metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa)*	ITT	BIM Q4W	286 (89,7)^	319	98 (61,6) <sup>^^</sup>	159	5,39 (3,33; 8,73)	0,28 (0,20; 0,36)	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda oceny obserwowanych przypadków*	ITT	BIM Q4W	272 (89,8)	303	91 (61,5)	148	5,50 (3,34; 9,04)	0,28 (0,20; 0,37)	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i> , metoda ostatniej obserwacji przeniesionej dalej)*	ITT	BIM Q4W	283 (88,7)	319	95 (59,7)	159	5,30 (3,31; 8,47)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej	ITT	BIM Q4W	272 (85,3)	319	91 (57,2)	159	4,32 (2,78; 6,72)	0,28 (0,19; 0,37)	4 (3; 6)	TAK (p<0,001)
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej z interakcją między ośrodkiem i lekiem	ITT	BIM Q4W	272 (85,3)	319	91 (57,2)	159	4,32 (2,78; 6,72)	0,28 (0,19; 0,37)	4 (3; 6)	TAK (p<0,001)

\* różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*

\*\* populacja FAS (ang. *full analysis set*) obejmowała wszystkich chorych z populacji ITT przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i dla których dostępne były dane początkowe obejmujące zwalidowany wynik w skali PASI 90 i wynik w skali IGA

\*\*\* populacja PPS (ang. *per protocol*) obejmowała wszystkich chorych z populacji ITT, u których nie odnotowano istotnych odstępstw od protokołu wpływających na ocenę pierwszorzędkowych punktów końcowych

# w publikacji podano odsetek wynoszący 86,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

## w publikacji podano odsetek wynoszący 58,3%, przyczyna rozbieżności nie jest znana

^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 89,6%

^^ n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 61,6%

^^^ obliczenia własne

## 11.2.7. PASI 100 na podstawie badania *BE RADIANT*

**Tabela 52.**  
Analiza wrażliwości przeprowadzona dla odpowiedzi na leczenie PASI 100

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM			SEK		OR (95% CI) <sup>^^</sup>	RD (95% CI) <sup>^^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^^</sup>	IS
				Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT</i> (Reich 2021)	16	MI (ang. <i>multiple imputation</i> , technika wielokrotnych imputacji) poprzez MCMC (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> , metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) lub regresji monotonicznej*	ITT	BIM Q4W	233 (62,5)**	373	185 (50,0)***	370	1,66 (1,24; 2,23)	0,12 (0,05; 0,20)	9 (5; 20)	TAK (p<0,001)
<i>BE RADIANT</i> (Reich 2021)	16	Metoda oceny obserwowanych przypadków*	ITT	BIM Q4W	230 (64,1)	359	181 (51,1)	354	1,70 (1,26; 2,30)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK (p<0,001)
<i>BE RADIANT</i> (Reich 2021)	16	Metoda LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i> , metoda ostatniej obserwacji przeniesionej dalej)*	ITT	BIM Q4W	235 (63,0)	373	188 (50,8)	370	1,65 (1,23; 2,21)	0,12 (0,05; 0,19)	9 (6; 20)	TAK (p<0,001)
<i>BE RADIANT</i> (Reich 2021)	16	Metoda NRI (ang. <i>non-responder imputation</i> , imputacja braku odpowiedzi)*	FAS****	BIM Q4W	230 (61,7)	373	181 (48,9)	370	1,68 (1,25; 2,25)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK (p<0,001)
<i>BE RADIANT</i> (Reich 2021)	16	Metoda NRI*	PPS <sup>^</sup>	BIM Q4W	228 (62,0)	368	179 (49,2)	364	1,68 (1,25; 2,26)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK (p<0,001)
<i>BE RADIANT</i> (Reich 2021)	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej	ITT	BIM Q4W	230 (61,7)	373	181 (48,9)	370	1,68 (1,25; 2,25)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK (p<0,001)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM			SEK		OR (95% CI) <sup>^^</sup>	RD (95% CI) <sup>^^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^^</sup>	IS
				Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej z interakcją między ośrodkiem i lekiem	ITT	BIM Q4W	230 (61,7)	373	181 (48,9)	370	1,68 (1,25; 2,25)	0,13 (0,06; 0,20)	8 (5; 17)	TAK (p<0,001)

\* różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*

\*\* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 62,6% (95%CI: 57,7; 67,6)

\*\*\* n obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji, tj. 50,1% (95% CI: 44,9; 55,3)

\*\*\*\* populacja FAS (ang. *full analysis set*) obejmowała wszystkich chorych z populacji ITT przydzielonych do grup metodą randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i dla których dostępne były dane początkowe obejmujące zwalidowany wynik w skali PASI

^ populacja PPS (ang. *per protocol*) obejmowała wszystkich chorych z populacji ITT, u których nie odnotowano istotnych odstępstw od protokołu wpływających na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego

^^ obliczenia własne

### Tabela 53.

#### Analiza wrażliwości odpowiedzi na leczenie PASI 100 w podziale na chorych z grupy BIM Q4W -> BIM Q4W i BIM Q4W -> BIM Q8W\*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	BIM			SEK		OR (95% CI) <sup>^^^</sup>	RD (95% CI) <sup>^^^</sup>	NNT (95% CI) <sup>^^^</sup>	IS
		Dawka	n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	48	BIM Q4W -> BIM Q4W	82 (75,9)	108	154 (49,5)	311	3,22 (1,96; 5,27)**	0,26 (0,17; 0,36)***	4 (3; 6)	TAK
<i>BE RADIANT (Reich 2021)</i>	48	BIM Q4W -> BIM Q8W	142 (66,0)	215	154 (49,5)	311	1,98 (1,38; 2,84)^	0,17 (0,08; 0,25) <sup>^^</sup>	6 (4; 13)	TAK

\*zmiana w protokole wprowadzająca dawkowanie BIM w schemacie co 8 tygodni została wprowadzona w momencie, w którym 82 chorych ukończyło już 16. tydzień leczenia – 39 chorych otrzymywało bimekizumab Q4W, a 43 pacjentów otrzymywało sekukinumab. Przedstawiona analiza *post-hoc* przedstawia odsetek chorych z odpowiedzią w skali PASI 100 z wyłączeniem ww. 82 chorych

\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RR wyrażoną w %, tj. 1,5 (1,3; 1,8)

\*\*\* autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 26,3 (16,8; 35,8)

^ autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RR wyrażoną w %, tj. 1,3 (1,2; 1,6)

^^ autorzy analizy do badania *BE RADIANT* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 17,0 (8,8; 25,2)

^^^ obliczenia własne

## 11.2.8. PASI 90 na podstawie badania *BE VIVID*

**Tabela 54.**  
**Analiza wrażliwości przeprowadzona dla odpowiedzi na leczenie PASI 90**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)#	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	MI (ang. <i>multiple imputation</i> , technika wielokrotnych imputacji) poprzez MCMC (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> , metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) lub regresji monotonicznej*	ITT	273 (88,9)	307	81 (52,3)	155	7,3 (4,5; 11,8)	0,37 (0,28; 0,45)#	3 (3; 4)#	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	MI (ang. <i>multiple imputation</i> , technika wielokrotnych imputacji) poprzez MCMC (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> , metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) lub regresji referencyjnej*	ITT	273 (88,9)	307	81 (52,3)	155	7,3 (4,5; 11,8)	0,37 (0,28; 0,45)#	3 (3; 4)#	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda oceny obserwowanych przypadków*	ITT	273 (88,9)	307	81 (52,3)	155	7,6 (4,7; 12,4)	0,37 (0,28; 0,45)^	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i> , metoda ostatniej obserwacji przeniesionej dalej)*	ITT	273 (88,9)	307	81 (52,3)	155	7,2 (4,5; 11,4)	0,37 (0,29; 0,45)^	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)



Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)#	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda NRI (ang. <i>non-responder imputation</i> , imputacja braku odpowiedzi)*	FAS**	273 (88,9)	307	81 (52,3)	155	6,0 (3,8; 9,4)	0,35 (0,27; 0,43)^^^	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda NRI*	PPS***	266 (89,0)	299	81 (52,9)	153	5,8 (3,7; 9,2)	0,34 (0,26; 0,42)##	3 (3; 4)	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej	ITT	273 (85,0)	321	81 (49,7)	163	6,2 (4,0; 9,8)	n/d	n/d	TAK (p<0,001)###

# obliczenia własne; autorzy publikacji podali jedynie wartość OR, bez podawania wartości RD oraz NNT

\* różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*

\*\* populacja FAS (ang. *full analysis set*)

\*\*\* populacja PPS (ang. *per protocol set*)

^ autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 37 (28; 45)

^^ autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 37 (29; 45)

^^^ autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 35 (27; 43)

# obliczenia własne

## autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 34 (26; 42)

### wartość statystyki Walda



## 11.2.9. IGA 0/1 na podstawie badania *BE VIVID*

Tabela 55.

Analiza wrażliwości przeprowadzona dla przeprowadzona dla wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)#	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	MI (ang. <i>multiple imputation</i> , technika wielokrotnych imputacji) poprzez MCMC (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> , metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) lub regresji monotonicznej*	ITT	270 (87,9)	307	87 (55,7)	156	5,7 (3,6; 9,2)	0,32 (0,24; 0,41)#	4 (3; 5)#	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	MI (ang. <i>multiple imputation</i> , technika wielokrotnych imputacji) poprzez MCMC (ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> , metoda Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa) lub regresji referencyjnej*	ITT	270 (87,9)	307	87 (55,7)	156	5,3 (3,3; 8,4)	0,32 (0,24; 0,41)#	4 (3; 5)#	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda oceny obserwowanych przypadków*	ITT	270 (87,9)	307	87 (55,7)	156	6,0 (3,7; 9,7)	0,32 (0,24; 0,40)^	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda LOCF (ang. <i>last observation carried forward</i> , metoda ostatniej obserwacji przeniesionej dalej)*	ITT	270 (87,9)	307	87 (55,7)	156	5,6 (3,6; 8,9)	0,32 (0,24; 0,40)^^	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Metoda statystyczna wykorzystana do przeprowadzenia porównania	Populacja	BIM		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)#	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda NRI (ang. <i>non-responder imputation</i> , imputacja braku odpowiedzi)*	FAS**	270 (87,9)	307	86 (55,5)	155	4,9 (3,1; 7,6)	0,31 (0,23; 0,39)^^^	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda NRI*	PPS***	263 (88,0)	299	84 (54,9)	153	4,9 (3,2; 7,7)	0,31 (0,23; 0,39)##	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	16	Metoda NRI – analiza regresji logistycznej	ITT	270 (84,1)	321	87 (53,4)	163	5,0 (3,2; 7,7)	n/d	n/d	TAK (p<0,001)

# obliczenia własne; autorzy publikacji podali jedynie wartość OR, bez podawania wartości RD oraz NNT

\* różnicę ryzyka między grupami analizowano za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*

\*\* populacja FAS (ang. *full analysis set*)

\*\*\* populacja PPS (ang. *per protocol set*)

^ autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 32 (24; 40)

^^ autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 32 (24; 40)

^^^ autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 31 (23; 39)

# obliczenia własne

## autorzy analizy do badania *BE VIVID* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 34 (26; 42)

### wartość statystyki Walda

## 11.3. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 56.

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Multicenter, Open-Label Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis</i>	NCT03598790	Aktywne, nierekrutujące	UCB Biopharma SRL	RCT, otwarte, porównanie dwóch dawek BIM, fazy III	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji BIM u dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	05.09.2018 r.	Styczeń 2023 r.
<i>A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Korean Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis</i>	NCT05020249	Rekrutujące	UCB Biopharma SRL	RCT, z grupami równoległymi, podwójnie zaślepienie, fazy III	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM w porównaniu z PLC.	27.09.2021 r.	Październik 2022 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A multicenter, 48-week, open-label extension study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis</i>	NCT03230292	Zakończone (nieopublikowane)	UCB Biopharma SPRL	Otwarte, wieloośrodkowe, fazy II (kontynuacja badania RCT)	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności BIM u dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	3 lipca .2017 r.	6 marca 2019

Data ostatniego wyszukiwania: 22.03.2022 r.

## 11.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

### 11.4.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 57.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	Bimekizumab OR "UCB4940" OR "UCB-4940" OR "UCB 4940" OR "cdp4940" OR "cdp-4940" OR "cdp 4940"	68	113	123^^
#2	psoriasis	57 612	8789	70 939
#3	#1 AND #2	49	68^	82
	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	45

^publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (64), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 3, Cochrane Protocols 0, Cochrane answers 1

^^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 24.01.2022 r.

### 11.4.2. Porównanie pośrednie

Tabela 58.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]*
#1		9 380	2 451	19 015
#2		9 987	3 678	24 019
#3		16 597	2 662	33 117
#4		2 635	1 045	6 069
#5		811	587	1 649
#6		1 604	1 051	3 579
#7		409	393	874

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]*
#8	[REDACTED]	14 604	194	459
#9	[REDACTED]	255	180	471
#10	[REDACTED]	1 497	798	4 804
#11	psoriasis	58 116	8 869	71 644
#12	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR blind OR blind* OR mask OR mask*)^	1 787 124	n/d	2 086 882
#13	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	44 372	10 188	60 194
#14	#11 AND #12 AND #13	1 241	2 823*	2 516
#15	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	1 736
#16	PubMed: from 2020/6 - 3000/12/12 Cochrane: with Cochrane Library publication date from Jun 2020 to present Embase: 01-06-2020 to 14-03-202	244	572**	408

\*zapytanie nie obejmuje #12, ponieważ w The Cochrane Library publikacje znajdujące się w bazie CENTRAL już są ograniczone pod względem metodyki

\*\*publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (562), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 10 (Cochrane Reviews: 3, Cochrane Protocols: 6, Clinical Answers: 1)

\*\*\*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^dodatkowo zastosowano deskryptor it

Data wyszukiwania: 14.03.2022 r.

## 11.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 59.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
<b>EMA</b> (European Medicines Agency) <a href="http://www.ema.europa.eu">http://www.ema.europa.eu</a>	bimekizumab	38
	Bimzelx	12
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	(bimekizumab OR Bimzelx)	1
<b>WHO UMC</b> (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	(bimekizumab OR Bimzelx)	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	bimekizumab	0
	Bimzelx	0
<b>The U.S. National Institutes of Health</b> <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	(bimekizumab OR Bimzelx) AND psoriasis	18
<b>EU Clinical Trials Register</b> <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	(bimekizumab OR Bimzelx) AND psoriasis	15
<b>URPLWMIPB*</b> (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	bimekizumab	0
	Bimzelx	0

\* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
 Data wyszukiwania: 11.03.2022 r.

## 11.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 60.  
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Armstrong 2022</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Embase, Medline i Cochrane. Przeprowadzono dodatkowe przeszukanie referencyjncji włączonych badań, materiałów konferencyjnych, wcześniejszych zgłoszeń dotyczących oceny technologii medycznych oraz rejestrów badań klinicznych. Data przeszukania baz: do 02.05.2021 r. Przeгляд został pierwotnie przeprowadzony 04.12.2017 r. i zaktualizowany 17.09.2018 r., 19.02.2021 r. oraz 02.05.2021 r.	Porównanie długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych i eksperymentalnych metod leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na podstawie metaanaliz sieciowych danych z badań klinicznych oraz charakterystyka ich profili korzyści do ryzyka w długim okresie obserwacji.	W przeglądzie uwzględniono 14 badań RCT, na podstawie których przeprowadzono NMA dla PASI 75, 90 i 100 oraz bezpieczeństwa w czasie 48-56 tyg. Mediana <i>posterior</i> odpowiedzi PASI (odpowiednio PASI 90 oraz PASI 100) była najwyższa dla ryzankizumabu (84,9% i 65,4%), <u>BIM 320 mg Q4W (81,3% i 59,9%) oraz BIM Q4W→Q8W (79,4% i 57,3%)</u> a następnie guselkumabu (77,3% i 54,4%), iksekizumabu (72,0% i 47,8%), sekukinumabu (66,2% i 41,3%), ustekinumabu (55,1% i 30,5%), adalimumabu (50,8% i 26,9%) oraz etanerceptu (37,4% i 16,9%). Również wartości SUCRA były najwyższe dla ryzankizumabu (98,5%), <u>BIM Q4W (83,8%) oraz b BIM Q4W→Q8W (72,7%)</u> . Natomiast najniższe dla etanerceptu (0,1%), adalimumabu (13,1%) i ustekinumabu (20,1%). Nie wykazano istotnych różnic między odsetkami odpowiedzi PASI dla ryzankizumabu i <u>BIM 320 mg Q4W oraz BIM Q4W→Q8W</u> . <u>BIM Q4W</u> charakteryzował się istotnie wyższym wskaźnikiem odpowiedzi PASI niż iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab, adalimumab i etanercept. <u>BIM Q4W→Q8W</u> , brodalumab i guselkumab miały istotnie wyższe wskaźniki odpowiedzi PASI niż sekukinumab, ustekinumab, adalimumab i etanercept.



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>W porównaniu z innymi terapiami w NMA, BIM był <u>najniżej</u> w rankingu pod względem występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Stwierdzono, że częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w przypadku BIM była znacznie wyższa niż w przypadku dwóch inhibitorów IL-23 (ryzankizumab i guselkumab).</p>
<p><i>Sbidian 2021</i></p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: wysokiej jakości</p>	<p>Medline (przez Ovid), Embase (przez Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials. Data przeszukania baz: od września 2019 r. co miesiąc do 08.09.2020 r. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform oraz ClinicalTrials.gov. Data przeszukania baz: do 25.09.2020 r. Poszukiwano oświadczeń o wycofaniu lub errat związanych z włączonymi badaniami w Medline i Embase w dniu 11.11.2020 r. Przeszukano również przeglądy dotyczące rejestracji eków dostępne w FDA i EMA (do 08.09.2020 r.). Dodatkowo przeszukano bibliografie włączonych badań i odpowiednich przeglądów systematycznych pod kątem dalszych odniesień do</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa niebiologicznych środków ogólnoustrojowych (acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat), małych cząsteczek (apremilast, tofacytynib, BMS-986165), inhibitorów TNF-alfa (etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab), inhibitorów IL12/23 (ustekinumab), inhibitorów IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, bimekizumab) i inhibitorów IL23 (guselkumab, tyldrakizumab, ryzankizumab, mirikizumab) u chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przy użyciu NMA oraz dostarczenie oraz w celu sporządzenia rankingu tych metod leczenia według ich skuteczności i bezpieczeństwa. Celem drugorzędnym było utrzymanie aktualności dowodów przy użyciu podejścia opartego na</p>	<p>W przeglądzie uwzględniono 130 badań RCT. Inhibitory IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab i <u>bimekizumab</u>) były bardziej skuteczne niż placebo w indukowaniu odpowiedzi PASI 90 (RR: 30,68, 95% CI: 22,96; 41,00). Nie wykazano istotnej różnicy między infliksymabem, iksekizumabem, bimekizumabem i ryzankizumabem pod względem częstości osiągnięcia PASI 90. Wartości SUCRA wskazywały że, infliksymab miał większą szansę na indukowanie odpowiedzi PASI 90 (vs PLC RR: 50,29, 95% CI: 20,96; 120,67; SUCRA=93,6 dowody wysokiej jakości), a następnie iksekizumab (vs PLC RR: 32,48, 95% CI: 27,13; 38,87; SUCRA=90,5 dowody wysokiej jakości), ryzankizumab (vs PLC RR: 28,76, 95% CI: 23,96; 34,54; SUCRA=84,6; dowody wysokiej jakości), <u>bimekizumab (vs PLC RR: 58,64, 95% CI: 3,72; 923,86; SUCRA=81,4; dowody wysokiej jakości)</u>, sekukinumab (vs PLC RR: 25,79, 95% CI: 21,61; 30,78; SUCRA=76,2; dowody wysokiej jakości), guselkumab (vs PLC RR: 25,52, 95% CI: 21,25; 30,64; SUCRA=75; dowody wysokiej jakości), następnie brodalumab (vs PLC RR: 23,55, 95% CI: 19,48; 28,48; SUCRA=68,4 dowody umiarkowanej jakości). Heterogeniczność uznano za niską. Nie stwierdzono istotnych różnic między estrami kwasu fumarowego, etanerceptem, adalimumabem,</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>odpowiednich badań oraz poszukiwano informacji na temat danych z nieopublikowanych dotąd badań.</p>	<p>„żywym przeglądzie systematycznym”.</p>	<p>certolizumabem, ustekinumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, brodalumabem, <u>bimekizumabem</u>, guselkumabem, tyldrakizumabem, ryzankizumabem, mirikizumabem, apremilastem, tofacytynibem, doustnym inhibitorem kinazy tyrozynowej 2 (TYK2) oraz PLC w liczbie chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.</p> <p>Metotreksat wykazywał najwyższy wynik SUCRA pod względem występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (vs PLC RR: 0,33, 95% CI: 0,07; 1,59; SUCRA= 83,8; dowody o niskiej jakości), a następnie <u>bimekizumab</u> (vs PLC RR: 0,20, 95 %CI: 0,01 do 3,20; SUCRA=83; dowody o umiarkowanej jakości), ryzankizumab (vs PLC RR: 0,71, 95% CI: 0,45; 1,13; SUCRA=68,1; dowody o umiarkowanej jakości), mirikizumab (vs PLC RR: 0,65 95% CI: 0,17; 2,51; SUCRA=62,5; dowody umiarkowanej jakości) oraz doustny inhibitor kinazy tyrozynowej 2 (vs PLC RR: 0,61, 95% CI: 0,06; 5,79; SUCRA=59,7; dowody umiarkowanej jakości).</p> <p>Biorąc pod uwagę łącznie skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumab i <u>bimekizumab</u> mogą być najlepszymi terapiami. Niemniej wyniki dla bimekizumabu należy przyjmować z ostrożnością, ponieważ dla tego leku dostępne było tylko jedno badanie.</p>
<p><i>Xu 2021</i></p>	<p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości</p>	<p>PubMed, Web of Science i Cochrane Library. Data przeszukania baz: do 13.03.2019 r. Przeszukano również referencje włączonych artykułów aby odnaleźć inne potencjalnie istotne badania.</p>	<p>Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz przeprowadzenie metaanalizy wielu terapii aby dostarczyć danych opartych na dowodach, w celu wspierania decyzji klinicznych.</p>	<p>Do przeglądu włączono 60 badań RCT. Iksekizumab, ryzankizumab i <u>bimekizumab</u> wykazywały wyższą skuteczność leczenia względem innych leków, natomiast tydrakizumab, guselkumab i ryzankizumab były lepiej tolerowane przez chorych niż inne leki, chociaż nie stwierdzono między nimi istotnych różnic. Wyniki te mają potencjalne implikacje kliniczne i powinny być brane pod uwagę przy opracowywaniu wytycznych praktyki klinicznej.</p>

## 11.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 61.  
Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Armstrong 2022	Sbidian 2021	Xu 2021
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	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	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	TAK	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK
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	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Armstrong 2022	Sbidian 2021	Xu 2021
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	TAK
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	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Wysoka	Bardzo niska

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczone podkreśleniem

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

przeгляд o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań



przeгляд o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przeгляд o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań







---

## 11.8. Przegląd systematyczny

### 11.8.1. Przegląd systematyczny


#### Metodyka przeglądu systematycznego

Strategię wyszukiwania przedstawiono w materiałach załączonych do niniejszej analizy



#### Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Przełgądu abstraktów a następnie pełnych tekstów dokonano na podstawie ustanowionych a priori kryteriów włączenia i wykluczenia, niezależnie przez 2 analityków a w przypadku braku konsensusu korzystano z opinii 3 analityka.

Ogólne kryteria selekcji przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 62.**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli (>18 r.) chorzy na przewlekłą łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub bardzo ciężkiego, będący kandydatami do systemowego leczenia łuszczycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania z udziałem chorych na inne rodzaje łuszczycy niż łuszczycy przewlekła.</li> <li>• Badania, których głównym celem było leczenie ŁZS.</li> <li>• Badania z udziałem dzieci.</li> </ul>
Interwencja	Leki biologiczne <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adalimumab</li> <li>• Brodalumab</li> <li>• Bimekizumab</li> <li>• Cimzia</li> <li>• Etanercept</li> <li>• Guselkumab</li> <li>• Infliximab</li> <li>• IL-31</li> <li>• Ixekizumab</li> <li>• Risankizumab</li> <li>• Secukinumab</li> <li>• Tildrakizumab</li> <li>• Ustekinumab</li> </ul> Systemowe leki inne niż biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apremilast</li> <li>• Metotreksat</li> <li>• Cyclosporyna</li> <li>• Fumaran dimetylu</li> <li>• Acytretyna</li> </ul>	Inne niż wskazane w kryteriach włączenia
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo</li> <li>• Którykolwiek lek z wymienionych powyżej</li> </ul>	Badania dla porównań różnych dawek tego samego leku
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PASI 50, 790, 100</li> <li>• DLQI</li> <li>• PGA, EQ-5D-3L</li> <li>• BSA</li> <li>• Śmiertelność</li> <li>• Odpowiedź na leczenie</li> <li>• Nawroty choroby</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	Badania niezawierające danych dla punktów końcowych wskazanych w kryteriach włączenia
Metodyka	Badania RCT Badania opublikowane w języku angielskim, abstrakty konferencyjne	Badania obserwacyjne, badania jednoramienne, publikacje opisowe, przeglądy niesystematyczne, badania I fazy, opisy przypadków, korespondencje

Na potrzeby analizy odpowiedzi na leczenie w skali PASI przedstawiono dodatkowe kryteria selekcji, zgodnie z którymi do analizy włączano badania, których uczestnikami byli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego poddani terapii lekiem przeciwłuszczycowym w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali PLC lub jeden z leków przeciwłuszczycowych zdefiniowanych protokołem przeglądu systematycznego. Poszukiwano

---

badania, w których raportowane będą odsetki chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI w czasie od 10 do 16 tygodni. Wykluczano m.in. badania, w których uczestniczyli przede wszystkim chorzy na ŁZS, badania dotyczące porównania leków biopodobnych oraz badania przedstawiające wyniki PASI w postaci zmiennych ciągłych.

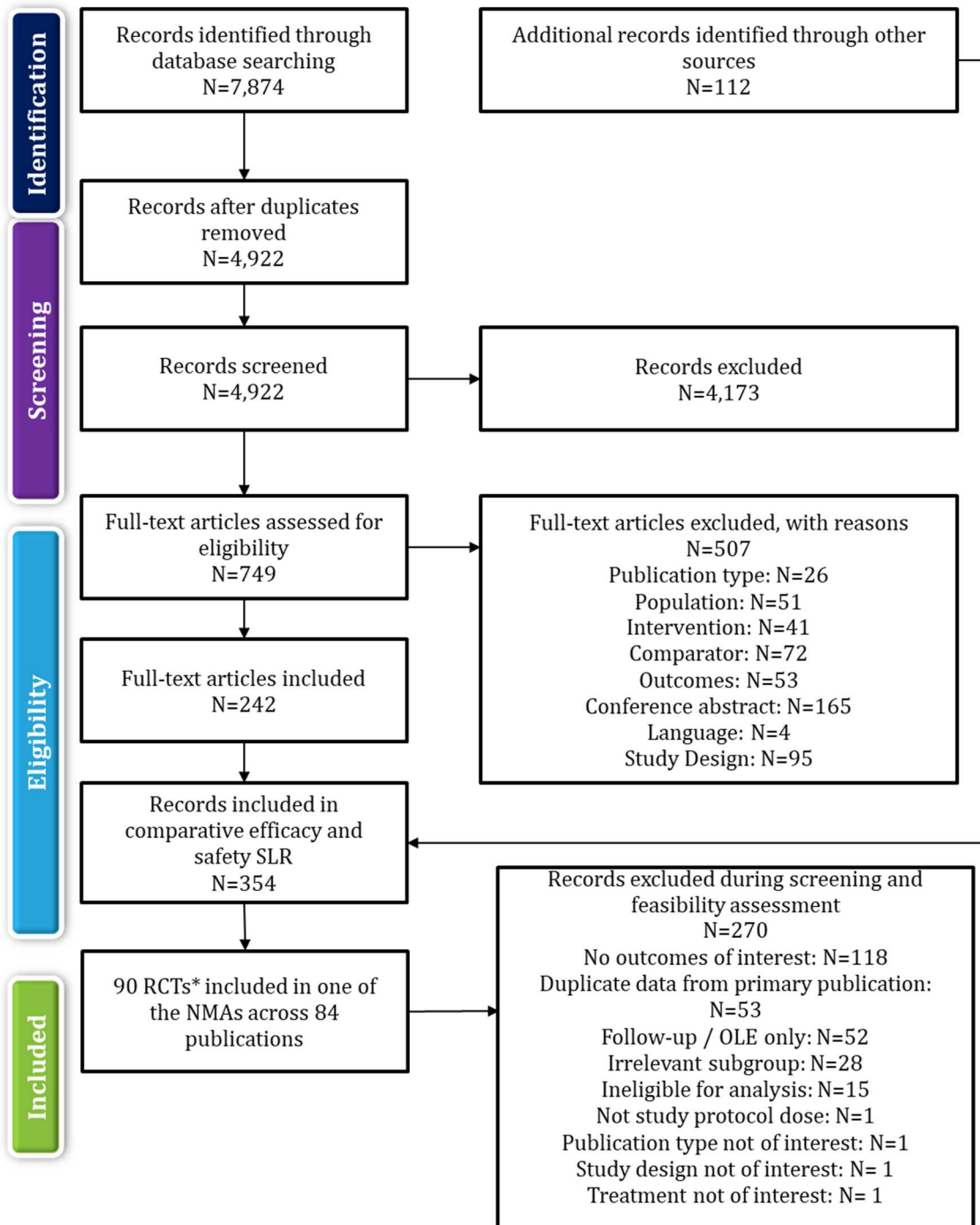
### **Badania włączone i badania wykluczone**



Proces selekcji abstraktów i pełnych tekstów przedstawiono poniżej, na diagramie PRISMA.

---

**Rysunek 38.**  
**Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji**





---

## Ekstrakcja danych

Ekstrakcja wyników była prowadzona przez 1 analityka do wcześniej przygotowanych tabel wynikowych a następnie weryfikowana przez drugiego analityka.

Tabele zawierające wszystkie dane uzyskane z badań włączonych do analizy znajdują się w materiałach załączonych do niniejszej analizy ([REDACTED], Załącznik D).

## Ocena jakości informacji

Jakość badań RCT zidentyfikowanych i włączonych w przeglądzie systematycznym była oceniana zgodnie z procedurą opisaną w Cochrane Handbook.

Tabele zawierające ocenę jakości wszystkich badań włączonych [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] Report, Załącznik E).

W celu zapewnienia przejrzystości procesu, w rozdziale [REDACTED]  
[REDACTED] przy czym wyłącznie te, które spełniały kryterium interwencji i komparatora w ramach niniejszej analizy.

## Ocena homogeniczności badań

Przed rozpoczęciem prac [REDACTED], w oparciu o zgromadzone dane, przeprowadzono studium wykonalności. Miało ono na celu zapewnienie dwóch podstawowych założeń [REDACTED], tj. homogeniczności oraz porównywalności badań włączonych do analizy.

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

---



**Rysunek 39.**



## 11.9. Charakterystyka badań pierwotnych

### 11.9.1. BE RADIANT

#### Badanie BE RADIANT (badanie Reich 2021)

##### METODYKA

##### Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy IIIb

**Opis metody randomizacji:** randomizacja przeprowadzono przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Po zakończeniu etapu skryningu (trwającego od 2 do 5 tyg.) chorych przydzielano do grup BIM i SEK w stosunku 1:1. Następnie po 16 tygodniach leczenia, część chorych została poddana ponownej randomizacji w stosunku 1:2 w celu podania dawki podtrzymującej; stratyfikację przeprowadzono względem regionu (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, Środkowa i Wschodnia, Azja lub Australia) oraz wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne (tak vs nie).

**Zaślepienie:** tak, podwójne

**Opis metody zaślepienia:** chorzy przydzieleni do grupy otrzymującej bimekizumab co 8 tygodni, otrzymywali placebo podczas odpowiednich wizyt w ramach badania, aby uwzględnić różnice w schemacie dawkowania między grupami otrzymującymi lek co 4 tygodnie. Chorzy, sponsor oraz personel badawczy pozostawali zaślepieni względem terapii. Wyniki skuteczności zastosowanych terapii były oceniane przez badaczy, lekarzy lub odpowiednio wykwalifikowanych pracowników medycznych, którzy nie byli świadomi, która terapia została zastosowana u danego chorego, z wyjątkiem personelu odpowiedzialnego za przygotowanie i podanie leków oraz za bioanalizę próbek.

**Opis utraty chorych z badania:** tak, z badania utracono łącznie 75 (10,1%) spośród 743 chorych włączonych do badania (30 (8,0%) z 373 chorych z grupy BIM Q4W, 45 (12,2%) ze 370 chorych z grupy SEK Q4W):

- do 16. tyg. badania utracono łącznie 27 (3,6%) spośród 743 chorych włączonych do badania, w tym:
  - 11 (2,9%) z 373 chorych z grupy BIM Q4W: 8 (2,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (0,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
  - 16 (4,3%) ze 370 chorych z grupy SEK Q4W: 6 (1,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (1,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 3 (0,8%) z innego powodu;
- od 16. do 48. tyg. badania utracono łącznie 48 (6,5%) spośród 743 chorych włączonych do badania, w tym:
  - 9 (6,1%) z 147 chorych z grupy BIM Q4W: 3 (2,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (2,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,7%) chorego z powodu braku skuteczności działania leku;
  - 10 (4,7%) z 215 chorych z grupy BIM Q4W→BIM Q8W: 7 (3,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,9%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji;
  - 29 (8,2%) z 354 chorych z grupy SEK Q4W: 12 (3,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (2,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 4 (1,1%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leku oraz 1 (0,3%) z innego powodu.

**Skala Jadad:** 4/5 (brak opisu zaślepienia);

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

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** UCB Pharma;

**Liczba ośrodków:** 77 (11 krajów – kliniki, szpitale, jednostki badawcze, prywatne praktyki z Ameryki Północnej, Europy, Azji, Australii);

**Okres obserwacji:** 48 tyg.:

- etap I (od 0. do 16. tyg.): BIM Q4W (w 16. tyg. część chorych z grupy BIM Q4W została przeniesiona do grupy BIM Q4W→BIM Q8W) v □ □ EK Q4W;
- etap II (od 16. do 48. tyg.): BIM Q4W vs BIM Q8W vs SEK Q4W. Chorzy, którzy ukończyli 48 tyg. badania mogli zostać włączeni do trwającej fazy otwartej badania, trwającej 96 tyg.

### Badanie BE RADIANT (badanie Reich 2021)

**Analiza statystyczna** poziom istotności statystycznej wynosił 0,05;

**Podejście do testowania hipotezy:** najpierw testowano *non-inferiority* dla pierwszorzędnego punktu końcowego (PASI100 w 16. tyg., oceniany z marginesem -10 punktów procentowych), a następnie *superiority* (dla PASI100 oraz drugorzędowych punktów końcowych).

#### POPULACJA

##### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$ . r. ż.,
- stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, BSA  $\geq 10\%$ , PASI  $\geq 12$ , IGA  $\geq 3$ ;
- kwalfikacja do terapii ogólnoustrojowej i/lub fototerapii;
- kwalfikacja, według badacza do leczenia sekukinumabem zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu oraz brak przeciwwskazań do stosowania sekukinumabu zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu;
- brak zmian w zakresie ekspozycji na słońce w czasie trwania badania i stosowania oraz konieczność zastosowania kremów z filtrem promieniowania ultrafioletowego A lub B, jeśli wystąpiła konieczność ekspozycji na słońce;

Kryteria włączenia dot. kobiet:

- w przypadku kobiet po menopauzie: menopauzę definiowano jako 12 następujących po sobie miesięcy bez miesiączki, przy braku innych oczywistych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych;
- trwałe wysterylizowanie (np. niedrożność jajowodów, histerektomia, obustronne chirurgiczne usunięcie jajowodów);
- stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym (aktywnych seksualnie) przez cały okres badania do 20 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji oraz negatywny wynik testu ciążyowego na początku badania (faza kwalifikacji do badania) oraz tuż po podaniu pierwszej dawki (w kryteriach włączenia wymieniono szczegółowo wysoce efektywne środki antykoncepcyjne)

##### Kryteria wykluczenia:

- inna niż plackowata postać łuszczycy (np. łuszczycza kropelkowa, erythrodermiczna lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami;
- jakakolwiek choroba ogólnoustrojowa (tj. choroba układu krążenia, neurologiczna, nerek, wątroby, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa, hematologiczna, immunologiczna, itp.), uznana przez badacza za niepoddającą się kontroli, niestabilną lub mogącą się nasilić w stopniu istotnym klinicznie w czasie trwania badania;
- wcześniejsze leczenie SEK;
- wcześniejsze leczenie BIM;
- u chorego wystąpiła nieskuteczność (brak odpowiedzi w czasie 12 tygodni) na co najmniej jeden IL-17 (tj. brodalumab, iksekzumab) lub na co najmniej jeden inny lek biologiczny;
- aktywne zakażenie lub zakażenie w wywiadzie, takie jak:
- jakakolwiek aktywna infekcja (z wyjątkiem zwykłego przeziębienia) w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania;
- ciężkie zakażenie zdefiniowane jako wymagające hospitalizacji lub podania dożylnego leku(ów) przeciwzakaźnego(ych) w czasie 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- oportunistyczne, nawracające lub przewlekłe zakażenie w wywiadzie, które w opinii badacza mogłoby niekorzystnie wpłynąć na uczestnictwo chorego w badaniu; do infekcji oportunistycznych zaliczono infekcje wywołane przez rzadkie patogeny (np. pneumocystozowe zapalenie płuc, kryptokokoza) lub zakażenia o wyjątkowo ciężkim nasileniu wywołane przez typowe patogeny (np. cytomegalowirus, półpasiec);
- współwystępujące ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C albo zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności;
- zakażenie gruźlicą, wysokie ryzyko zakażenia gruźlicą lub obecne bądź przebyte zakażenie prątkami niegruźliczymi;
- zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie, w tym chłoniak lub obecne objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o zaburzeniu limfoproliferacyjnym;
- poważna operacja (w tym operacja stawów) w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania lub zaplanowana w czasie 6 mies. od momentu przystąpieniu do badania;
- rozpoznanie stanu zapalnego innego niż łuszczycza lub łuszczycowe zapalenie stawów w tym m.in, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidozę lub toczeń rumieniowaty układowy, chorzy z rozpoznaniem

**Badanie BE RADIANT (badanie Reich 2021)**

- choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogli uczestniczyć w badaniu, o ile choroba nie była aktywna w czasie skryningu lub na początku badania;
- obecny nowotwór złośliwy lub stwierdzony w wywiadzie, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem uznanego za wyleczonego raka podstawnokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
  - zawał serca lub udar mózgu w czasie 6 miesięcy przed badaniem skryningowym;
  - nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w czasie badania skryningowego, w tym  $\geq 3,0 \times \text{ULN}$  w przypadku AIAT, AspAT, ALP lub  $> \text{ULN}$  w przypadku bilirubiny całkowitej ( $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  jeśli występuje zespół Gilberta), liczba białych płytek krwi  $< 3,00 \times 10^3/\mu\text{l}$ , bezwzględna liczba neutrofilii  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ , liczba limfocytów  $< 500$  komórek/ $\mu\text{l}$ , hemoglobina  $< 8,5$  g/dl lub inne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogłyby przyczynić się do przerwania uczestnictwa w badaniu lub wpłynąć na interpretację wyników;
  - obecne myśli samobójcze lub zachowania samobójcze ocenione wg skali Columbia Suicide Severity Rating Scale oraz jedno z dodatkowych kryteriów (próba samobójcza w czasie 5 lat przed wizytą skryningową lub myśli samobójcze w czasie miesiąca przed wizytą skryningową); inne stany, w tym medyczne i psychiatryczne, które w opinii badacza mogłyby spowodować, że chory nie spełniłby kryteriów włączenia do badania;
  - przyjmowanie leków na ŁZS innych niż NLPZ lub leki przeciwbólowe w stałych dawkach (tj. stałych na co najmniej 1 tydzień przez skryningiem);
  - przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie na co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem, w ocenie badacza na podstawie dokumentacji medycznej, wywiadu środowiskowego i/lub wyników przesiewowych badań moczu;
  - zaburzenie depresyjne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim, z wynikiem  $\geq 15$  w skali PHQ-9, leki przyjmowane w związku z depresją powinny być stosowane w stałych dawkach na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;
  - przyjęcie jakiegokolwiek żywej (w tym atenuowanej) szczepionki w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania;
  - przyjęcie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin w czasie 1 roku przed włączeniem do badania;
  - nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą BIM lub SEK;
  - karmienie piersią, ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania lub 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji;
  - udział w badaniu klinicznym nad bimekizumabem lub przyjęcie co najmniej jednej dawki badanej interwencji (w tym placebo) w wywiadzie;
  - obecny udział w innym badaniu leku ogólnoustrojowego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 12-tygodni lub co najmniej 5 okresów półtrwania przed początkiem badania;
  - obecny udział w badaniu leku stosowanego miejscowo, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania;
  - obecny udział w badaniu wyrobu medycznego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania;
  - przynależność do kadry ośrodka badacza, będącego częścią badania i/lub przynależność do najbliższej rodziny badacza lub przynależność do organizacji zaangażowanych w badanie;
  - przyjmowanie/przyjęcie zakazanych leków na łuszczycę bez zachowania obowiązkowego okresu wypłukiwania przed rozpoczęciem badania.

**Dane demograficzne**

Parametr	BIM Q4W → BIM Q4W lub BIM Q8W	SEK Q4W
Liczba chorych	373	370
Wiek, średnia (SD) [lata]	45,9 (14,2)	44,0 (14,7)
Mężczyźni, n (%)	251 (67,3)	235 (63,5)
Rasa biała, n (%)	347 (93,0)	348 (94,1)
Region, n (%)	Ameryka Północna	145 (39,2)

<b>Badanie BE RADIANT (badanie Reich 2021)</b>			
	Europa Środkowa lub Wschodnia	128 (34,3)	127 (34,3)
	Europa Zachodnia	76 (20,4)	76 (20,5)
	Azja lub Australia	23 (6,2)	22 (5,9)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		90,1 (21,3)	88,8 (20,0)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		18,4 (13,1)	17,2 (12,3)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		20,2 (7,5)	19,7 (6,7)
BSA, średnia (SD) [%]		24,8 (15,5)	23,8 (14,3)
Wynik w skali IGA, n (%)	umiarkowany	240 (64,3)	268 (72,4)
	ciężki	131 (35,1)	102 (27,6)
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		10,8 (6,6)	11,3 (7,2)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Leki biologiczne ogółem	125 (33,5)	119 (32,2)
	Inhibitory TNF*	71 (19,0)	69 (18,6)
	Inhibitory IL-17	39 (10,5)	50 (13,5)
	Inhibitory IL-23	24 (6,4)	23 (6,2)
	Inhibitory IL-12/23	23 (6,2)	17 (4,6)
	Terapie ogólnoustrojowe ogółem	267 (71,6)	272 (73,5)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p><b>Interwencja badana:</b>  <u>Etap I (do 16. tyg.):</u>            BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg w 0., 4., 8., 12., 16. tyg. leczenia.  <u>Etap II (od 16. tyg.)<sup>42</sup>:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg do tyg. 48.</li> <li>BIM Q8W do tyg. 48.</li> </ul> <p><b>Interwencja kontrolna:</b>            SEK Q4W s.c. w dawce 300 mg w 0., 1., 2., 3., 4. tyg. leczenia, a następnie co 4 tyg. do tygodnia 48.</p>			
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie PASI 75;</li> <li>odpowiedź na leczenie PASI 90;</li> <li>odpowiedź na leczenie PASI 100;</li> <li>wynik w skali IGA;</li> <li>ocena jakości życia w skali DLQI;</li> <li>profil bezpieczeństwa;</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odczytywano z wykresów danych dla pośrednich okresów obserwacji</li> </ul>			

<sup>42</sup> w celu utrzymania zaślepienia ze względu na różnice w schematach dawkowania między grupami, chorzy z grupy BIM Q8W otrzymywali PLC

## 11.9.2. BE SURE

### Badanie BE SURE (badanie Warren 2021)

#### METODYKA

#### Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III

**Opis metody randomizacji:** randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Po zakończeniu badania skryningowego chorych zrandomizowano do grup BIM Q4W, BIM Q4W→BIM Q8W, ADA Q2W→BIM Q4W, w stosunku 1:1:1; stratyfikację przeprowadzono względem regionu (Ameryka Północna, Europa Wschodnia, Środkowa i Zachodnia lub Azja i Australia) oraz wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne (tak vs nie).

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

**Opis metody zaślepienia:** chorzy przydzieleni do każdej z grup otrzymywali placebo podczas odpowiednich wizyt w ramach badania, aby uwzględnić różnice w schemacie dawkowania między tymi grupami. Chorzy, badacze, personel ośrodka biorącego udział w badaniu oraz sponsor (z wyjątkiem personelu odpowiedzialnego za przygotowanie i podawanie leków oraz bioanalizę próbek) pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania. Wyniki skuteczności zastosowanych terapii były oceniane przez badaczy, lekarzy lub odpowiednio wykwalifikowanych pracowników medycznych, którzy nie byli świadomi, która terapia została zastosowana u danego chorego.

**Opis utraty chorych z badania:** tak, z badania utracono łącznie 59 (12,3%) spośród 478 chorych włączonych do badania (15 (9,5%) z 158 chorych z grupy BIM Q4W, 18 (11,2%) ze 161 chorych z grupy BIM Q4W→BIM Q8W oraz 26 (16,4%) ze 159 chorych z grupy ADA Q2W→BIM Q4W):

- do 16. tyg. badania utracono łącznie 21 (4,4%) spośród 478 chorych włączonych do badania, w tym:
  - 5 (3,2%) z 158 chorych z grupy BIM Q4W (2 (1,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,6%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu);
  - 7 (4,3%) ze 161 chorych z grupy BIM Q4W→BIM Q8W (4 (2,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (0,6%) z innego powodu);
  - 9 (5,7%) ze 159 chorych z grupy ADA Q2W→BIM Q4W (4 (2,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,3%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania, po 1 (0,6%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji oraz braku skuteczności terapii);
- od 16. do 24. tyg. badania utracono łącznie 7 (1,5%) spośród 478 chorych włączonych do badania, w tym:
  - 1 (0,7%) chorego z 153 chorych z grupy BIM Q4W z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
  - 5 (3,2%) z 154 chorych z grupy BIM Q4W→BIM Q8W (3 (1,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz braku skuteczności terapii);
  - 1 (0,7%) chorego z 150 chorych z grupy ADA Q2W→BIM Q4W z powodu utraty z okresu obserwacji);
- od 24. do 56. tyg. badania utracono łącznie 31 (6,5%) spośród 478 chorych włączonych do badania, w tym:
  - 9 (5,9%) z 152 chorych z grupy BIM Q4W (4 (2,6%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (0,7%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, braku skuteczności terapii oraz z innego powodu);
  - 6 (4,0%) z 149 chorych z grupy BIM Q4W→BIM Q8W (po 3 (2,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych);
  - 16 (10,7%) z 149 chorych z grupy ADA Q2W→BIM Q4W (6 (4,0%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 5 (3,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (2,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności terapii).

**Skala Jadad:** 4/5 (brak opisu zaślepienia);

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

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** UCB Pharma;

**Liczba ośrodków:** 77 (9 krajów – kliniki, szpitale, jednostki badawcze, prywatne praktyki);

**Okres obserwacji:** w badaniu okres skryningu trwał od 2 do 5 tyg., następnie przez 16 tygodni trwał okres leczenia początkowego, a następnie przez 40 tygodni leczenie podtrzymujące. Łączny okres leczenia wynosił 56 tyg. Po



**Badanie BE SURE (badanie Warren 2021)**

ukończeniu badania trwającego 56 tygodni chorzy mogli zostać włączeni do otwartego badania BE BRIGHT. Chorzy, którzy nie zostali włączeni do otwartego badania, odbyli dodatkową wizytę oceniającą bezpieczeństwo 20 tygodni od ostatniej dawki podanej w czasie badania. **Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej wynosił 0,05;

**Podejście do testowania hipotezy:** *non-inferiority* w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. PASI 90 w 16. tyg. badania oraz wynik IGA 0 lub 1 w 16. tyg. badania), a następnie *superiority* w odniesieniu do pierwszorzędowych i pozostałych punktów końcowych

**POPULACJA**
**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$ . r. ż.;
  - stabilna przez co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, BSA  $\geq 10\%$ , PASI  $\geq 12$ , IGA  $\geq 3$ ;
  - kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej i/lub fototerapii;
  - kwalifikacja, według badacza, do leczenia adalimumabem zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu oraz brak przeciwwskazań do stosowania adalimumabu zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu.
  - brak zmian w zakresie ekspozycji na słońce w czasie trwania badania i konieczność zastosowania kremów z filtrem promieniowania ultrafioletowego A lub B, jeśli wystąpiła konieczność ekspozycji na słońce.
- Kryteria włączenia dot. kobiet:
- w przypadku kobiet po menopauzie: menopauzę definiowano jako 12 następujących po sobie miesięcy bez miesiączki, przy braku innych oczywistych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych;
  - trwałe wysterylizowanie (np. niedrożność jajowodów, histerektomia, obustronne chirurgiczne usunięcie jajowodów);
  - stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym (aktywnych seksualnie) przez cały okres badania do 20 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji oraz negatywny wynik testu ciążyowego na początku badania (faza kwalifikacji do badania) oraz tuż po podaniu pierwszej dawki (w kryteriach włączenia wymieniono szczegółowo wysoce efektywne środki antykoncepcyjne).

**Kryteria wykluczenia:**

- inna niż plackowata postać łuszczycy (np. łuszczycza kropelkowa, erythrodermiczna lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami;
- jakkolwiek choroba ogólnoustrojowa (tj. choroba układu krążenia, neurologiczna, nerek, wątroby, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa, hematologiczna, immunologiczna itp.), uznana przez badacza za niestabilną lub mogącą się nasilić w stopniu istotnym klinicznie w czasie trwania badania;
- wcześniejsze leczenie ADA;
- wcześniejsze leczenie BIM;
- u chorego wystąpiła nieskuteczność pierwotna (brak odpowiedzi w czasie 12 tygodni) na co najmniej jeden IL-17 (tj. brodalumab, iksekzumab, sekukinumab) lub na co najmniej jeden inny lek biologiczny;
- aktywne zakażenie lub zakażenie w wywiadzie, takie jak:
  - jakkolwiek aktywna infekcja (z wyjątkiem zwykłego przeziębienia) w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania;
  - ciężkie zakażenie zdefiniowane jako wymagające hospitalizacji lub podania leku(ów) przeciwwzakaźnego(ych), w czasie 2 miesięcy przed randomizacją;
  - oportunistyczne, nawracające lub przewlekłe zakażenie w wywiadzie, które w opinii badacza mogłoby niekorzystnie wpłynąć na uczestnictwo chorego w badaniu. Infekcje oportunistyczne; do infekcji oportunistycznych wywołanych przez rzadkie patogeny zaliczono np. pneumocystozowe zapalenie płuc, kryptokokoza) lub zakażenia o wyjątkowo ciężkim nasileniu wywołane przez typowe patogeny (np. cytomegalowirus, półpasiec);
- współwystępujące ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C albo zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności;
- zakażenie gruźlicą, wysokie ryzyko zakażenia gruźlicą lub obecne bądź przebyte zakażenie prątkami niegruźliczymi;
- zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie, w tym chłoniak lub obecne objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o zaburzeniu limfoproliferacyjnym;
- poważna operacja (w tym operacja stawów) w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania lub zaplanowana w czasie 6 mies. od momentu przystąpienia do badania;

**Badanie BE SURE (badanie Warren 2021)**

- rozpoznanie stanu zapalnego innego niż łuszczycyca lub łuszczycowe zapalenie stawów, w tym m.in, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidoza lub toczeń rumieniowaty układowy, chorzy z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogli uczestniczyć w badaniu, o ile choroba nie była aktywna w czasie skryningu lub na początku badania;
- obecny lub stwierdzony w wywiadzie nowotwór, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem uznanego za wyleczonego raka podstawnomórkowego skóry lub raka kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
- zawał serca lub udar mózgu w czasie 6 miesięcy przed badaniem skryningowym;
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w czasie badania skryningowego, w tym  $\geq 3,0 \times \text{ULN}$  w przypadku AIAT, AspAT, ALP lub  $> \text{ULN}$  w przypadku bilirubiny całkowitej ( $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  jeśli występuje zespół Gilberta), liczba białych płytek krwi  $< 3,00 \times 10^3/\mu\text{l}$ , bezwzględna liczba neutrofilii  $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ , liczba limfocytów  $< 500$  komórek/ $\mu\text{l}$ , hemoglobina  $< 8,5$  g/dl lub inne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogłyby przyczynić się do przerwania uczestnictwa w badaniu lub wpłynąć na interpretację wyników;
- obecne myśli samobójcze lub zachowania samobójcze ocenione wg skali Columbia Suicide Severity Rating Scale oraz jedno z dodatkowych kryteriów (próba samobójcza w czasie 5 lat przed wizytą skryningową lub myśli samobójcze w czasie miesiąca przed wizytą skryningową);
- inne stany, w tym medyczne i psychiatryczne, które w opinii badacza, mogłyby spowodować, że chory nie spełniłby kryteriów włączenia do badania;
- przyjmowanie leków na ŁZS innych niż NLPZ lub leki przeciwbólowe w stałych dawkach (tj. stałych na co najmniej 1 tydzień przez skryningiem);
- przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie na co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem, w ocenie badacza na podstawie dokumentacji medycznej, wywiadu środowiskowego i/lub wyników przesiewowych badań moczu;
- zaburzenie depresyjne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim, z wynikiem  $\geq 15$  w skali PHQ-9, leki przyjmowane w związku z depresją powinny być stosowane w stałych dawkach na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- udział w badaniu klinicznym nad bimekizumabem lub przyjęcie co najmniej jednej dawki badanej interwencji (w tym placebo) w wywiadzie;
- obecny udział w innym badaniu leku ogólnoustrojowego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 12-tygodni lub co najmniej 5 okresów półtrwania przed początkiem badania;
- obecny udział w badaniu leku stosowanego miejscowo, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania;
- obecny udział w badaniu wyrobu medycznego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania;
- przyjęcie jakiegokolwiek żywej (w tym atenuowanej) szczepionki w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania;
- przyjęcie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin w czasie 1 roku przed włączeniem do badania;
- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą BIM lub ADA;
- karmienie piersią, ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania lub 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji;
- przynależność do personelu ośrodka badacza, będącego częścią badania i/lub przynależność do najbliższej rodziny badacza lub przynależność do organizacji zaangażowanych w badanie;
- przyjmowanie/przyjęcie zakazanych leków na łuszczycę bez zachowania obowiązkowego okresu wypłukiwania przed rozpoczęciem badania.

**Dane demograficzne**

Parametr	BIM Q4W → BIM Q8W	BIM Q4W	ADA Q2W → BIM Q4W
Liczba chorych	161	158	159
Wiek, średnia (SD) [lata]	44,0 (13,5)	45,3 (13,2)	45,5 (14,3)
Mężczyźni, n (%)	112 (69,6)	102 (64,6)	114 (71,7)
Rasa biała, n (%)	140 (87,0)	140 (88,6)	141 (88,7)

Badanie <i>BE SURE</i> (badanie <i>Warren 2021</i> )				
Waga, średnia (SD) [kg]		93,2 (24,4)	89,6 (21,4)	90,5 (22,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		17,3 (10,9)	20,4 (13,2)	16,2 (11,9)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		19,9 (6,1)	20,5 (6,9)	19,0 (5,9)
Wynik w skali IGA, n (%)	Umiarkowany	111 (68,9)	102 (64,6)	114 (71,7)
	Ciężki	50 (31,1)	56 (35,4)	45 (28,3)
BSA, średnia (SD) [%]		25,2 (12,4)	26,5 (15,9)	25,0 (14,4)
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		10,8 (6,2)	11,1 (6,5)	10,5 (7,4)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Leki biologiczne ogółem	50 (31,1)	50 (31,6)	53 (33,3)
	Inhibitory TNF*	10 (6,2)	14 (8,9)	14 (8,8)
	Inhibitory IL-17	37 (23,0)	33 (20,9)	35 (22,0)
	Inhibitory IL-12 i IL-23	9 (5,6)	11 (7,0)	15 (9,4)
	Inhibitory IL-23	2 (1,2)	3 (1,9)	2 (1,3)
	Terapie ogólnoustrojowe ogółem	116 (72,0)	112 (70,9)	110 (69,2)
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b>  <u>do 16. tyg.</u><sup>43</sup>                      BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg..  <u>od 16. do 24. tyg.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BIM Q4W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg.</li> <li>• BIM Q4W→BIM Q8W s.c. w dawce 320 mg.</li> </ul> <p><u>po 24. tyg. do 56 tyg.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BIM Q4W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg.</li> <li>• BIM Q4W→BIM Q8W s.c. w dawce 320 mg.</li> </ul>				
<p><b>Interwencja kontrolna:</b>  <u>do 16. tyg.</u><sup>44</sup>                      ADA Q2W s.c. w dawce 80 mg podany w tyg. 0., tydzień później w dawce 40 mg  <u>od 16. do 24. tyg.:</u>                      ADA Q2W s.c. w dawce 40 mg.  <u>po 24. tyg. do 56. tyg.:</u>                      ADA Q2W→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 75;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 90;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 100;</li> </ul>				

<sup>43</sup> w celu utrzymania zaślepienia chorzy ze wszystkich grup otrzymywali pozorowane iniekcje (redukcja różnic pomiędzy schematami)

<sup>44</sup> w celu utrzymania zaślepienia chorzy ze wszystkich grup otrzymywali pozorowane iniekcje (redukcja różnic pomiędzy schematami)

**Badanie *BE SURE* (badanie *Warren 2021*)**

- wynik w skali IGA;
- ocena jakości życia w skali DLQI;
- profil bezpieczeństwa;

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- nie odczytywano z wykresów danych dla pośrednich okresów obserwacji

### 11.9.3. BE VIVID

Badanie <i>BE VIVID</i> (badanie <i>Reich 2021</i> )
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Chorych przydzielano losowo do grup BIM, UST, PLC w stosunku 4:2:1, stratyfikację przeprowadzono względem regionu (Ameryka Północna, Europa Wschodnia, Zachodnia, Środkowa lub Azja i Australia) oraz wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne (tak vs nie).</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> Chorzy leczeni UST otrzymywali placebo, aby uwzględnić różnice w schemacie dawkowania między grupą leczoną BIM. Chorzy, badacze oraz sponsorzy z pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania, z wyjątkiem personelu ośrodka odpowiedzialnego za przygotowywanie, podawanie oraz monitorowanie bezpieczeństwa badanego leczenia lub bioanalizę próbek</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono łącznie 74 (13,1%) spośród 567 chorych włączonych do badania: 38 (11,8%) z 321 chorych z grupy BIM Q4W, 22 (13,5%) z 163 chorych z grupy UST Q12W, 14 (16,9%) z 83 chorych z grupy PLC→BIM Q4W:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do 16. tyg. badania utracono łącznie 30 (5,3%) spośród 567 chorych włączonych do badania, w tym:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 (4,7%) z 321 chorych z grupy BIM Q4W: 6 (1,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 3 (0,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i z innych powodów, 2 (0,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,3%) chorego z powodu braku skuteczności działania leku;</li> <li>• 6 (3,7%) ze 163 chorych z grupy UST Q12: 3 (1,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (1,2%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,6%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</li> <li>• 9 (10,8%) ze 83 chorych z grupy PLC→BIM Q4W: 6 (7,2%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (2,4%) chorych z powodu braku skuteczności działania leku, 1 (1,2%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</li> </ul> </li> <li>• od 16. do 52. tyg. badania utracono łącznie 44 (7,8%) spośród 567 chorych włączonych do badania, w tym:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 23 (7,5%) z 306 chorych z grupy BIM Q4W: 12 (3,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 4 (1,3%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,3%) chorym z powodu braku skuteczności działania leku, naruszenia protokołu oraz braku stosowania się do zaleceń;</li> <li>○ 16 (10,2%) z 157 chorych z grupy UST Q12W: po 4 (2,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności działania leku oraz wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,6%) chorego z innego powodu;</li> <li>○ 5 (6,8%) z 74 chorych z grupy PLC→BIM Q4W: 3 (4,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (1,4%) chorym z powodu naruszenia protokołu i wycofania zgody na udział w badaniu.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 4/5 (brak opisu zaślepienia);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> UCB Pharma;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 105 (11 krajów – Australia, Belgia, Kanada, Niemcy, Węgry, Włochy, Japonia, Polska, Rosja, UK, USA);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> w badaniu okres skryningu trwał od 2 do 5 tyg., następnie przez 16 tygodni trwał okres leczenia początkowego, a następnie przez 36 tygodni leczenie podtrzymujące. Łączny okres leczenia wynosił 52 tyg. Po ukończeniu badania trwającego 52 tygodni chorzy mogli zostać włączeni do otwartego badania <i>BE BRIGHT</i>, trwającego 144 tygodnie. Chorzy, którzy nie zostali włączeni do otwartego badania, odbyli dodatkową wizytę oceniającą bezpieczeństwo 20 tygodni od ostatniej dawki podanej w czasie badania;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej wynosił 0,05;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> najpierw testowano <i>non-inferiority</i> dla pierwszorzędowych punktów końcowych (PASI 90 i IGA 0/1 w 16 tyg. leczenia oceniane z marginesem -10 punktów procentowych), a następnie</p>

**Badanie BE VIVID (badanie Reich 2021)**

*superiority* (badanie miało za zadanie wykazać przewagę BIM zarówno względem PLC jak i UST pod względem osiągnięcia przez chorych PASI 90 i IGA w 16. tyg. badania).

**POPULACJA**

**Kryteria włączenia:**

- wiek  $\geq 18$ . r. ż.,
- stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, BSA  $\geq 10\%$ , PASI  $\geq 12$ , IGA  $\geq 3$ ;
- kwalifikacja do terapii ogólnoustrojowej i/lub fototerapii;
- kwalifikacja, według badacza do leczenia ustekinumabem zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu oraz brak przeciwwskazań do stosowania ustekinumabu zgodnie ze wskazaniem obowiązującym w danym miejscu;
- brak zmian w zakresie ekspozycji na słońce w czasie trwania badania i stosowania oraz konieczność zastosowania kremów z filtrem promieniowania ultrafioletowego A lub B, jeśli wystąpiła konieczność ekspozycji na słońce;

Kryteria włączenia dot. kobiet:

- w przypadku kobiet po menopauzie: menopauzę definiowano jako 12 następujących po sobie miesięcy bez miesiączki, przy braku innych oczywistych przyczyn patologicznych lub fizjologicznych;
- trwałe wysterylizowanie (np. niedrożność jajowodów, histerektomia, obustronne chirurgiczne usunięcie jajowodów);
- stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym (aktywnych seksualnie) przez cały okres badania do 20 tyg. po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji oraz negatywny wynik testu ciążyowego na początku badania (faza kwalifikacji do badania) oraz tuż po podaniu pierwszej dawki (w kryteriach włączenia wymieniono szczegółowo wysoce efektywne środki antykoncepcyjne)

**Kryteria wykluczenia:**

- inna niż plackowata postać łuszczycy (np. łuszczycy kropelkowa, erythrodermiczna lub krostkowa) lub łuszczycy wywołana lekami;
- rozpoznanie stanu zapalnego innego niż łuszczycy lub łuszczycowe zapalenie stawów w tym m.in, reumatoidalne zapalenie stawów, sarkoidozę lub toczeń rumieniowaty układowy, chorzy z rozpoznaniem choroby Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego mogli uczestniczyć w badaniu, o ile choroba nie była aktywna w czasie skryningu lub na początku badania;
- wcześniejsze stosowanie BIM;
- wcześniejsze stosowanie UST;
- jakakolwiek choroba ogólnoustrojowa (tj. choroba układu krążenia, neurologiczna, nerek, wątroby, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa, hematologiczna, immunologiczna, itp.), uznana przez badacza za niepoddającą się kontroli, niestabilną lub mogącą się nasilić w stopniu istotnym klinicznie w czasie trwania badania;
- u chorego wystąpiła pierwotna nieskuteczność (brak odpowiedzi w czasie 12 tygodni) na co najmniej jeden inhibitor IL-17 (tj. brodalumab, iksekzumab, sekukinumab) lub na co najmniej jeden inny lek biologiczny;
- aktywne zakażenie lub zakażenie w wywiadzie, takie jak:
  - jakakolwiek aktywna infekcja (z wyjątkiem zwykłego przeziębienia) w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania;
  - ciężkie zakażenie zdefiniowane jako wymagające hospitalizacji lub podania dożylnego leku(ów) przeciwwykazającego(ych) w czasie 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
  - oportunistyczne, nawracające lub przewlekłe zakażenie w wywiadzie, które w opinii badacza mogłoby niekorzystnie wpłynąć na uczestnictwo chorego w badaniu; do infekcji oportunistycznych zaliczono infekcje wywołane przez rzadkie patogeny (np. pneumocystozowe zapalenie płuc, kryptokokozę) lub zakażenia o wyjątkowo ciężkim nasileniu wywołane przez typowe patogeny (np. cytomegalowirus, półpasiec);
- współwystępujące ostre lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C albo zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności;
- zakażenie gruźlicą, wysokie ryzyko zakażenia gruźlicą lub obecne bądź przebyte zakażenie prątkami niegruźliczymi;



**Badanie BE VIVID (badanie Reich 2021)**

- zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie, w tym chłoniak lub obecne objawy przedmiotowe lub podmiotowe świadczące o zaburzeniu limfoproliferacyjnym;
- poważna operacja w czasie 12 tyg. przed włączeniem do badania lub zaplanowana w czasie 6 mies. od momentu przystąpienia do badania;
- obecny nowotwór złośliwy lub stwierdzony w wywiadzie, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem uznanego za wyleczonego raka podstawnkomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
- zawał serca lub udar mózgu w czasie 6 miesięcy przed badaniem skryningowym;
- nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych w czasie badania skryningowego, w tym  $\geq 3,0x$  ULN w przypadku ALT, AST, ALP lub  $> ULN$  w przypadku bilirubiny całkowitej ( $\geq 1,5 x$  ULN jeśli występuje zespół Gilberta), liczba białych płytek krwi  $< 3,00 \times 10^3/\mu l$ , bezwzględna liczba neutrofilii  $< 1,5 \times 10^3/\mu l$ , liczba limfocytów  $< 500$  komórek/ $\mu l$ , hemoglobina  $< 8,5$  g/dl lub inne odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogłyby przyczynić się do przerwania uczestnictwa w badaniu lub wpłynąć na interpretację wyników;
- obecne myśli samobójcze lub zachowania samobójcze ocenione wg skali Columbia Suicide Severity Rating Scale oraz jedno z dodatkowych kryteriów (próba samobójcza w czasie 5 lat przed wizytą skryningową lub myśli samobójcze w czasie miesiąca przed wizytą skryningową);
- inne stany, w tym medyczne i psychiatryczne, które w opinii badacza mogłyby spowodować, że chory nie spełniłby kryteriów włączenia do badania;
- przyjmowanie leków na ŁZS innych niż NLPZ lub leki przeciwbólowe w stałych dawkach (tj. stałych na co najmniej 1 tydzień przez skryningiem);
- przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie na co najmniej 6 miesięcy przed skryningiem, w ocenie badacza na podstawie dokumentacji medycznej, wywiadu środowiskowego i/lub wyników przesiewowych badań moczu;
- zaburzenie depresyjne o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub ciężkim, z wynikiem  $\geq 15$  w skali PHQ-9, leki przyjmowane w związku z depresją powinny być stosowane w stałych dawkach na 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- przyjęcie jakiegokolwiek żywej (w tym atenuowanej) szczepionki w czasie 8 tygodni przed włączeniem do badania;
- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą BIM lub UST;
- przyjęcie szczepionki Bacillus Calmette-Guérin w czasie 1 roku przed włączeniem do badania;
- karmienie piersią, ciąża lub planowanie zajścia w ciążę podczas trwania badania lub 20 tygodni po podaniu ostatniej dawki badanej interwencji;
- udział w badaniu klinicznym nad bimekizumabem lub przyjęcie co najmniej jednej dawki badanej interwencji (w tym placebo) w wywiadzie;
- obecny udział w innym badaniu leku ogólnoustrojowego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 12-tygodni lub co najmniej 5 okresów półtrwania przed początkiem badania;
- obecny udział w badaniu leku stosowanego miejscowo, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania;
- obecny udział w badaniu wyrobu medycznego, konieczność przebycia okresu wypłukiwania trwającego 4-tygodni przed początkiem badania;
- przynależność do kadry ośrodka badacza, będącego częścią badania i/lub przynależność do najbliższej rodziny badacza lub przynależność do organizacji zaangażowanych w badanie;
- przyjmowanie/przyjęcie zakazanych leków na łuszczycę bez zachowania obowiązkowego okresu wypłukiwania przed rozpoczęciem badania; przynależność do firmy UCB Pharma lub przynależność do organizacji zewnętrznych biorących udział w badaniu.

**Dane demograficzne**

Parametr	BIM Q4W	UST Q12W	PLC→BIM Q4W
Liczba chorych	321	163	83
Mężczyźni, n (%)	229 (71,3)	117 (71,8)	60 (72,3)
Rasa, n (%)	Biała	237 (73,8)	63 (75,9)
	Czarna	9 (2,8)	0 (0,0)

Badanie <i>BE VIVID</i> (badanie <i>Reich 2021</i> )				
	Azjatycka	71 (22,1)	36 (22,1)	20 (24,1)
	Inna	4 (1,2)	4 (2,5)	0 (0,0)
Region, n (%)	Azja lub Australia	69 (21,5)	35 (21,5)	18 (21,7)
	Europa Środkowa lub Wschodnia	108 (33,6)	54 (33,1)	27 (32,5)
	Ameryka Północna	100 (31,2)	51 (31,3)	26 (31,3)
	Europa Zachodnia	44 (13,7)	23 (14,1)	12 (14,5)
Wiek, średnia (SD) [lata]		45,2 (14,0)	46,0 (13,6)	49,7 (13,6)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		88,7 (23,1)	87,2 (21,1)	89,1 (26,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		29,6 (7,0)	29,4 (6,4)	30,0 (7,6)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		22,0 (8,6)	21,3 (8,3)	20,1 (6,8)
Wynik w skali IGA, n (%)	Umiarkowany	201 (62,6)	96 (58,9)	54 (65,1)
	Ciężki	119 (37,1)	66 (40,5)	28 (33,7)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		16,0 (11,6)	17,8 (11,6)	19,7 (13,8)
BSA, średnia (SD) [%]		29,0 (17,1)	27,3 (16,7)	27,0 (16,3)
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		9,9 (6,3)	11,0 (6,9)	10,0 (6,8)
Wcześniejsze terapie, n (%)	Leki biologiczne ogółem	125 (38,9)	63 (38,7)	33 (39,8)
	Inhibitory TNF	51 (15,9)	24 (14,7)	16 (19,3)
	Inhibitory IL-17	76 (23,7)	38 (23,3)	18 (21,7)
	Inhibitory IL-23	16 (5,0)	6 (3,7)	5 (6,0)
	Leki ogólnoustrojowe ogółem	267 (83,2)	132 (81,0)	64 (77,1)
INTERWENCJA				
<p><b>Interwencja badana:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>BIM Q4W</u> s.c. w dawce 320 mg do 52. tyg. włącznie</li> <li>• <u>BIM</u> był podawany w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml i stężeniu 160 mg/ml.</li> </ul> <p><b>Interwencja kontrolna:</b></p> <p><u>do 16. tyg.:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC Q4W</li> <li>• PLC było podawane w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml zawierającej 0,9% wodny roztwór chlorku sodu.</li> <li>• UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała &gt;100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg. UST był podawany w ampułko-strzykawce o pojemności 0,5 ml i stężeniu 45 mg/0,5 ml.</li> </ul> <p><u>po 16. tyg. do 52. tyg. włącznie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLC→BIM Q4W s.c. w dawce 320 mg.</li> <li>• UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg.</li> </ul>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 75;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 90;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 100;</li> </ul>				



**Badanie *BE VIVID* (badanie *Reich 2021*)**

- wynik w skali IGA;
- ocen nasilenia bólu, swędzenia, złuszczenia skóry w skali p-SIM;
- ocena jakości życia w skali DLQI;
- profil bezpieczeństwa;

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- nie odczytywano z wykresów danych dla pośrednich okresów obserwacji

## 11.9.4. BE BRIGHT

**BE BRIGHT (Strober 2021\_poster long-term, baza *ClinicalTrials.gov*<sup>45</sup> NCT03598790)**

### METODYKA

**Badanie jednoramienne (otwarta kontynuacja leczenia BIM chorych biorących uprzednio udział w badaniach RCT), fazy III, międzynarodowe**

**Do badania włączano chorych, którzy ukończyli jedno z trzech badań III fazy (*BE VIVID*, *BE SURE*, *BE READY*)**

**Opis utraty chorych z badania:** b/d

**Skala NICE:** 7/8 (brak informacji, że chorzy byli włączani kolejno);

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, ocenie poddano wszystkich chorych poddanych leczeniu. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę BIM w badaniach pierwotnych lub w otwartym przedłużeniu;

**Klasyfikacja AOTMiT:** IID;

**Sponsor:** UCB Biopharma SRL;

**Liczba ośrodków:** b/d (ośrodki w Australii, Belgii, Kanadzie, Niemczech, Węgrzech, Włoszech, Japonii, Korei Południowej, Polsce, Rosji, Tajwanie, Wielkiej Brytanii, USA);

**Okres obserwacji:** 2 lata (od 16 tygodnia trwania badań pierwotnych do 100 tygodnia (otwarte przedłużenie));

**Analiza statystyczna:** brakujące dane zostały imputowane przy użyciu zmodyfikowanej imputacji opartej na braku odpowiedzi na leczenie (mNRI: w przypadku brakujących danych zastosowano wielokrotną imputację, z wyjątkiem chorych z brakującymi danymi po przerwaniu leczenia z powodu braku jego skuteczności, chorych tych uznano za nieodpowiadających na leczenie), imputacji opartej na braku odpowiedzi (NRI) oraz przeniesienia wyniku ostatniego zaobserwowanego przypadku (OC). Bezpieczeństwo wyrażono z wykorzystaniem wskaźników zapadalności skorygowanych o ekspozycję (EAIR, ang. *exposure-adjusted incidence rates*) zdefiniowane jako częstość występowania nowych przypadków zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat (PY);

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- chorzy mogli zostać włączeni do 2 letniego otwartego przedłużenia (badanie *BE BRIGHT*), jeśli ukończyli jedno z trzech pierwotnych badań fazy III (*BE VIVID*, *BE SURE*, *BE READY*);
- chorzy zdolni do przestrzegania protokołu (np. potrafiący zrozumieć i uzupełnić dzienniczki), harmonogramu wizyt i przyjmowania leków zgodnie z oceną badacza;
- kobiety:
  - w wieku pomenopauzalnym: menopauzę definiuje się jako 12 kolejnych miesięcy braku miesiączki, dla którego nie ma innej oczywistej patologicznej lub fizjologicznej przyczyny
  - trwale wysterylizowane (np. zamknięcie jajowodów, histerektomia, obustronna salpingektomia);
  - w wieku rozrodczym: (i podejmuje aktywność seksualną, która może prowadzić do prokreacji) musi stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji przez cały czas trwania badania do 20 tyg. po ostatnim podaniu badanego produktu leczniczego oraz posiadać negatywny wynik testu ciążowego podczas wizyty końcowej w badaniu pierwotnym / wizyty początkowej w badaniu *BE BRIGHT*;

#### Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze uczestnictwo w tym badaniu;
- kobiety planujące zajść w ciążę podczas badania lub w czasie 20 tyg. po ostatniej dawce badanego leku;
- jakikolwiek stan medyczny lub psychiatryczny, który w opinii badacza może zagrozić lub ograniczyć zdolność uczestnika do udziału w tym badaniu;

<sup>45</sup> Ze względu na dostępność jedynie posteru konferencyjnego do niniejszego badania i związaną z tym ograniczoną dostępnością do danych o metodyce badania, zdecydowano o przedstawieniu tych informacji z rekordu badania pochodzącego z rejestru *ClinicalTrials.gov*

<b>BE BRIGHT (Strober 2021_poster long-term, baza ClinicalTrials.gov<sup>45</sup> NCT03598790)</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>pozytywny lub niejednoznaczny wynik testu uwalniania interferonu gamma (IGRA) w badaniu pierwotnym, chyba że zostanie odpowiednio oceniony i leczony;</li> <li>chory nie może brać udziału w innym badaniu produktu leczniczego lub wyrobu medycznego objętego badaniem innym niż badanie cząstkowe;</li> <li>przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków w czasie 6 miesięcy przed początkiem badania, potwierdzone na podstawie wywiadu medycznego, wywiadu środowiskowego i/lub wyników określonego badania przesiewowego moczu na obecność narkotyków.</li> </ul>				
<b>Dane demograficzne</b>				
Parametr	Chorzy odpowiadający na leczenie w 16 tyg. <sup>46</sup>			
	Odpowiedź wg IGA (wynik 0/1)	Odpowiedź wg BSA (BSA ≤1%)	Odpowiedź wg PASI (PASI 100)	
Liczba chorych	685	597	503	
Mężczyźni, n (%)	488 (71,2)	420 (70,4)	352 (70,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	44,9 (13,4)	44,9 (13,3)	44,8 (13,2)	
Rasa biała, n (%)	591 (86,3)	513 (85,9)	441 (87,7)	
Masa ciała, średnia (SD) [kg]	89,2 (20,8)	88,4 (20,3)	87,8 (19,3)	
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	18,4 (12,4)	18,3 (12,6)	18,0 (12,3)	
Wynik PASI, średnia (SD)	21,4 (7,6)	21,1 (7,4)	21,2 (7,2)	
BSA, średnia (SD) [%]	27,4 (15,6)	26,7 (15,2)	26,7 (14,9)	
Wynik IGA, n (%)	3 (umiarkowane nasilenie choroby)	451 (65,8)	400 (67,0)	331 (65,8)
	4 (ciężkie nasilenie choroby)	233 (34,0)	196 (32,8)	171 (34,0)
Całkowity wynik DLQI, średnia (SD)		10,5 (6,3)	10,7 (6,3)	10,9 (6,4)
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)		547 (79,9)	486 (81,4)	415 (82,5)
Wcześniejsze leczenie biologiczne <sup>47</sup> , n (%)	Ogółem	275 (40,1)	245 (41,0)	210 (41,7)
	Inhibitory TNF-alfa	96 (14,0)	86 (14,4)	74 (14,7)
	Inhibitory IL-17	171 (25,0)	150 (25,1)	126 (25,0)
	Inhibitory IL-23	34 (5,0)	33 (5,5)	29 (5,8)
	Inhibitory IL-12/23	37 (5,4)	32 (5,4)	28 (5,6)
<b>INTERWENCJA</b>				
<b>Interwencja badana:</b> chorzy otrzymujący wcześniej BIM w dawce 320 mg co 4 tygodnie (Q4W), u których wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu badania pierwotnego, otrzymywali BIM w dawce 320 mg Q4W lub co 8 tygodni (Q8W) w dawce podtrzymującej od tygodnia 16;				

<sup>46</sup> dane dla wszystkich chorych z odpowiedzią w 16. tygodniu, którzy zostali zakwalifikowani do badania BE BRIGHT

<sup>47</sup> obejmuje chorych z wielokrotnym wcześniejszym leczeniem biologicznym

**BE BRIGHT (Strober 2021\_poster long-term, baza *ClinicalTrials.gov*<sup>45</sup> NCT03598790)**

**Leczenie wspomagające:** b/d;

**Interwencja kontrolna:** n/d.

**PUNKTY KOŃCOWE**

**Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

- utrzymanie odpowiedzi PASI 100 w czasie 2 lat;
- utrzymanie wyniku IGA równego 0 lub 1 w czasie 2 lat;
- utrzymanie BSA ≤1% w czasie 2 lat;
- profil bezpieczeństwa;

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

(brak)















■	■	■	■					■	■
								■	





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





		[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]				[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]				
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
		[Redacted]					
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		







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



■	■	■	■				■	■
		■					■	■



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





■	■	■	■			■	■
		■				■	■





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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
			[REDACTED]					
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	■	■	■		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	■	
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		











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





















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

■	■	■	■	■	■

■	■	■	■	■	■
				■	■





■	■	■	■					■	■





■	■	■	■				■	■
■	■	■	■				■	■
	■	■	■				■	■
	■	■	■				■	■
			■					■



■	■	■	■	■	■
	■		■		■



■	■	■	■	■	■
	■		■	■	■





■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■
			■		
			■		
			■		
■	■	■	■	■	■
			■		

































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

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





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































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



















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











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

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



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















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













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







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

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









I	II	III	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]







I	II	III	[REDACTED]				[REDACTED]	[REDACTED]
							[REDACTED]	[REDACTED]

I	II	III	[REDACTED]				IV	V
								[REDACTED]

I	II	III	[REDACTED]				IV	V
								[REDACTED]













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



[REDACTED]

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













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

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





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

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



[REDACTED]

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

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

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

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

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



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

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

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





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

[REDACTED]

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







[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
					
			[REDACTED]	[REDACTED]	





T	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]					[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]









## 11.10. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

### 11.10.1. Porównanie bezpośrednie

**Tabela 84.**  
**Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie**

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Armstrong 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący patofizjologii, objawów klinicznych i leczenia łuszczycy plackowatej	Armstrong A.W., Read C., Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review, JAMA 2020, 323(19):1945-1960
<i>Balogh 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający nowe terapie w leczeniu łuszczycy	Balogh E.A., Bashyam A.M., Ghamrawi R.I. i in., Emerging systemic drugs in the treatment of plaque psoriasis, Expert Opin Emerg Drugs., 2020 Jun, 25(2):89-100
<i>BE ABLE 1 (Papp 2018)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania BIM vs PLC. Badanie miało na celu ustalenie dawki BIM. Chorych zrandomizowano do grup BIM, w których stosowano dawki 64, 160, 320 i 480 mg oraz do grupy PLC. Chorzy otrzymali 3 dawki leku w 0., 4. i 8. tygodniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym było PASI90, które oceniano w 12 tygodniu. Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie otrzymywali w 12. tygodniu kolejną dawkę BIM i kontynuowali leczenie. Decyzję o kontynuacji leczenia podejmowano odmiennie niż wskazano w ChPL Bimzelx®, tj. w 12 a nie w 16 tygodniu.	Papp K.A., Merola J.F., Gottlieb A.B. i in., Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from <i>BE ABLE 1</i> , a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial, J Am Acad Dermatol 2018, 79(2):277-286.e10
<i>BE ABLE 2 (Blauvelt 2020)</i>	Niewłaściwy komparator	Kontynuacja badania <i>BE ABLE 1</i> , które zostało wykluczone z powodu niewłaściwego komparatora. Dodatkowo wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla łącznie 91 chorych, wśród których było 39 chorych leczonych	Blauvelt A., Papp K.A., Merola J.F. i in., Bimekizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 60-week results from <i>BE ABLE 2</i> , a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b extension study, J Am Acad Dermatol 2020, 83(5):1367-1374

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		w I fazie badania BIM w dawce 320 mg a dodatkowo 14 chorych przyjmujących BIM w dawce 160 mg i 38 chorych przyjmujących BIM w dawce 480 mg.	
<i>BE RADIANT (Gottlieb 2021)</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki dotyczące skali P-SIM przedstawione łącznie dla grup otrzymujących ADA i SEK, bez wyodrębnienia wyników dla interwencji badanej lub opisująca korelacje między punktami końcowymi. Brak danych mogących stanowić uzupełnienie wyników uzyskanych z badania <i>BE RADIANT</i>	Gottlieb A.B., Warren R.B., Augustin M. i in., Psychometric Validation of the Psoriasis Symptoms and Impacts Measure (P-SIM): A Novel Patient-Reported Outcome Instrument for Patients with Plaque Psoriasis, Using Reported Data from the <i>BE RADIANT</i> Phase 3b Trial, <i>Adv Ther</i> 2021, 38(10):5253-5269
<i>BE READY (Gordon 2021)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie <i>BE READY</i> dotyczące porównania BIM względem PLC, w którym zaprezentowano wyniki uzyskane w czasie do 56 tygodni	Gordon K.B., Foley P., Krueger J.G. i in., Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis ( <i>BE READY</i> ): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2021, 6:397(10273):475-486
<i>Blauvelt 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający rolę IL-17A i IL-17F w stanie zapalnym w przebiegu łuszczycy oraz dane kliniczne dotyczące bimekizumabu	Blauvelt A., Chiricozzi A., Efst B.D., Bimekizumab, <i>Curr Derm Rep</i> 2020, 9, 36–42
<i>Chiricozzi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, w którym opis dotyczący bimekizumabu przedstawiono wyłącznie w oparciu o dane z 2 badań fazy I (badanie dotyczące chorych na łuszczycę o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz badanie <i>BE ABLE</i> )	Chiricozzi A., De Simone C., Fossati B. i in., Emerging treatment options for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: evaluating bimekizumab and its therapeutic potential, <i>Psoriasis (Auckl)</i> 2019, 24;9:29-35.
<i>Chiricozzi 2019 corrigendum</i>	Niewłaściwa metodyka	Errata do publikacji Chiricozzi 2019, która została wykluczona z powodu niewłaściwej metodyki	Chiricozzi A., De Simone C., Fossati B. i in., Emerging treatment options for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: evaluating bimekizumab and its therapeutic potential, <i>Corrigendum, Psoriasis (Auckl)</i> 2019 15;9:73-74
<i>Freitas 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący zastosowania bimekizumabu w leczeniu łuszczycy	Freitas E., Blauvelt A., Torres T., Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis, <i>Drugs</i> 2021, 81(15):1751-1762
<i>Iznardo 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny przedstawiający rolę IL-17A	Iznardo H., Puig L., Dual inhibition of IL-17A and IL-17F in psoriatic disease. <i>Therapeutic Advances in Chronic Disease</i> 2021

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		i IL-17F w leczeniu łuszczycy	
<i>Lynde 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dot. inhibitorów IL-17	Lynde C.W., Beecker J., Dutz J. i in., Treating to Target(s) With Interleukin-17 Inhibitors, <i>J Cutan Med Surg</i> 2019, 23(2_suppl):3S-34S
<i>Natsis 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny dotyczący bimekizumabu w leczeniu łuszczycy	Natsis N.E., Gottlieb A.B., Bimekizumab for the treatment of psoriatic disease, <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2018, 18(12):1193-1197
<i>Oliver 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT, w którym chorzy zostali przydzieleni do 2 grup przyjmujących BIM w dawce 320 mg w tygodniu 0. i 4. Następnie w tyg. 16 pierwsza grupa otrzymała dodatkowo PLC a druga otrzymała BIM w dawce 320 mg. Badanie miało na celu ocenę możliwości dokonania przerwy w dawkowaniu BIM w trakcie leczenia podtrzymującego	Oliver R., Krueger J.G., Glatt S. i in., Bimekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy, safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and transcriptomics from a phase IIa, randomized, double-blind multicentre study, <i>Br J Dermatol</i> 2021
<i>Rodríguez-Cerdeira 2021</i>	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena częstości występowania infekcji grzybiczych u chorych na łuszczycę i ŁZS leczonych lekami z grupy IL-17. Opis dotyczący bimekizumabu oparto na 1 badaniu I fazy, które przeprowadzono na nielicznej grupie chorych na łuszczycę o nasileniu łagodnym.	Rodríguez-Cerdeira C., González-Cespón J.L., Martínez-Herrera E. i in., Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management, <i>Ital J Dermatol Venerol</i> 2021, 156(5):545-557
<i>Sbidian 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, dla którego opublikowano zaktualizowaną wersję (Sbidian 2021)	Sbidian E., Chaimani A., Afach S. i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2020, 9;1(1):CD011535
<i>Vidal 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne artykuł dotyczące roli IL-17RA w leczeniu łuszczycy	Vidal S., Puig L., Carrascosa-Carrillo J.M. i in., From Messengers to Receptors in Psoriasis: The Role of IL-17RA in Disease and Treatment, <i>Int J Mol Sci</i> 2021, 23;22(13):6740
<i>Warren 2021b</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja zawierająca wyniki łącznie dla <i>BE READY</i> i <i>BE VIVID</i> . Brak danych mogących stanowić uzupełnienie wyników uzyskanych z badania <i>BE VIVID</i>	Warren R.B., Gottlieb A.B., Merola J.F. i in., Psychometric Validation of the Psoriasis Symptoms and Impacts Measure (P-SIM), a Novel Patient-Reported Outcome Instrument for Patients with Plaque Psoriasis, Using Data from the <i>BE VIVID</i> and <i>BE READY</i> Phase 3 Trials, <i>Dermatol</i> 2021, 11(5):1551-1569

**11.10.2. Porównanie** [REDACTED]

**Tabela 85.**

[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>■</p>	<p>■</p>
<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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



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

## 11.11. Skale oceny jakości badań

**Tabela 86.**  
**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 87.**  
**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 88.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 89.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

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

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

**Tabela 90.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	III E	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>
	IV B	Seria przypadków - badanie posttest <sup>5</sup>
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów
	IV D	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

<sup>2</sup> Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

<sup>3</sup> Kontrolowana próba kliniczna;

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

<sup>5</sup> Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

**Tabela 91.**  
**Ocena jakości danych wg skali NICE**

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
<b>SUMA PUNKTÓW</b>		

## 11.12. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

**Tabela 92.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

**Tabela 93.**  
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

## 11.13. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 94.**  
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;</li> <li>• charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;</li> <li>• parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;</li> <li>• metodyki badań</li> </ul>	Tak, Rozdział 3, 11.9

<b>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.7.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały: 4, 5, 6, 11.1, 11.2, 11.3
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.7
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały: 3.4, 11.5 (w tym 11.5.1 i 11.5.2) i 11.6
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały: 3, 11.9, 11.12
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, Rozdziały: 11.10 i 11.11
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały: 11.10 i 11.11
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdziały: 11.10 i 11.11
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdziały: 11.10 i 11.11
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały: 11.10 i 11.11
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały: 11.10 i 11.11
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdziały: 11.10 i 11.11
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdziały: 11.10 i 11.11
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały: 4, 5, 6, 11.1, 11.2, 11.3
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział: 7



## 12. Spis tabel







Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	29
Tabela 2. [REDACTED] .....	33
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	41
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>BE RADIANT</i> , <i>BE SURE</i> , <i>BE VIVID</i> oraz <i>BE BRIGHT</i> .....	46
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>BE RADIANT</i> , <i>BE SURE</i> oraz <i>BE VIVID</i> wg zaleceń Cochrane .....	55
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane .....	66
Tabela 7. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	77
Tabela 8. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 .....	87
Tabela 9. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 .....	90
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 .....	93
Tabela 11. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 .....	96
Tabela 12. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 .....	99
Tabela 13. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>BE SURE</i> .....	103
Tabela 14. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>BE SURE</i> .....	105
Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania <i>BE SURE</i> .....	107

---

Tabela 16. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>BE SURE</i> .....	110
Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>BE SURE</i> .....	111
Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania <i>BE SURE</i> .....	112
Tabela 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 .....	118
Tabela 20. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 .....	121
Tabela 21. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 .....	124
Tabela 22. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 .....	127
Tabela 23. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1...129	
Tabela 24. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	132
Tabela 25. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	134
Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	136
Tabela 27. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	140
Tabela 28. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	141
Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	141
Tabela 30. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 .....	147
Tabela 31. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 .....	150
Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 .....	153
Tabela 33. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 .....	156

---

---

Tabela 34. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0.....	158
Tabela 35. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 w obrębie skóry głowy.....	160
Tabela 36. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali P-SIM.....	162
Tabela 37. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1...	164
Tabela 38. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>BE VIVID</i> .....	167
Tabela 39. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>BE VIVID</i> .....	169
Tabela 40. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zaistniałych w trakcie leczenia na podstawie badania <i>BE VIVID</i> .....	171
Tabela 41.   .....	174
Tabela 42.   .....	178
  .....	179
Tabela 44. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>BE BRIGHT</i> .....	194
Tabela 45. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem .....	199
Tabela 46. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem .....	201
Tabela 47. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem .....	203
Tabela 48. Zestawienie danych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem bimekizumabu .....	206

---

---

Tabela 49. Zestawienie brakujących danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania bimekizumabu .....	208
Tabela 50. Analiza wrażliwości przeprowadzona dla odpowiedzi na leczenie PASI 90.....	244
Tabela 51. Analiza wrażliwości przeprowadzona dla wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 .....	245
Tabela 52. Analiza wrażliwości przeprowadzona dla odpowiedzi na leczenie PASI 100.....	247
Tabela 53. Analiza wrażliwości odpowiedzi na leczenie PASI 100 w podziale na chorych z grupy BIM Q4W -> BIM Q4W i BIM Q4W -> BIM Q8W* .....	248
Tabela 54. Analiza wrażliwości przeprowadzona dla odpowiedzi na leczenie PASI 90.....	249
Tabela 55. Analiza wrażliwości przeprowadzona dla przeprowadzona dla wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 .....	251
Tabela 56. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bimekizumabu w populacji docelowej .....	253
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....	255
Tabela 58. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla [REDACTED] .....	255
Tabela 59. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	257
Tabela 60. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy .....	258
Tabela 61. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	261
Tabela 62. [REDACTED] .....	264
[REDACTED] .....	287
[REDACTED] .....	290

---

██████████	.....	299
██████████	.....	318
██████████	.....	326
██████████	.....	334
██████████	.....	336
██████████	.....	338
██████████	.....	340
██████████	.....	345
██████████	.....	356
██████████	.....	359
██████████	.....	361
██████████	.....	366
██████████	.....	368
██████████	.....	372
██████████	.....	375
██████████	.....	379
██████████	.....	385
██████████	.....	387
██████████	.....	389



Tabela 84. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie.....	391
--	-----

---

Tabela 85. [REDACTED]	[REDACTED]
Tabela 86. Kryteria Cook.....	399
Tabela 87. Skala AMSTAR 2.....	399
Tabela 88. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	401
Tabela 89. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	401
Tabela 90. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii <sup>1</sup> .....	402
Tabela 91. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	403
Tabela 92. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	404
Tabela 93. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	404
Tabela 94. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	404

---

## 13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	36
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji   .....	38
Rysunek 3. Testowanie hierarchiczne w badaniu <i>BE SURE</i> .....	83
Rysunek 4. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 56. tygodnia badania <i>BE SURE</i> .....	86
Rysunek 5. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 56. tygodnia badania <i>BE SURE</i> .....	89
Rysunek 6. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 56. tygodnia badania <i>BE SURE</i> .....	92
Rysunek 7. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 56. tygodnia badania <i>BE SURE</i> .....	95
Rysunek 8. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 do 56. tygodnia badania <i>BE SURE</i> .....	98
Rysunek 9. Częstość występowania odpowiedzi w skali PASI 100 oraz wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 wśród chorych, którzy rozpoczęli stosowanie BIM po uprzednim leczeniu ADA, i którzy nie uzyskali odpowiedzi w skali PASI 90 lub wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 w 24. tygodniu obserwacji .....	100
Rysunek 10. Testowanie hierarchiczne w badaniu <i>BE RADIANT</i> .....	115
Rysunek 11. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 48. tygodnia badania <i>BE RADIANT</i> .....	117
Rysunek 12. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 48. tygodnia badania <i>BE RADIANT</i> .....	120

Rysunek 13. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 48. tygodnia badania <i>BE RADIANT</i> .....	123
Rysunek 14. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 48. tygodnia badania <i>BE RADIANT</i> .....	126
Rysunek 15. Testowanie hierarchiczne w badaniu <i>BE VIVID</i> .....	144
Rysunek 16. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 52. tygodnia badania <i>BE VIVID</i> .....	146
Rysunek 17. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 52. tygodnia badania <i>BE VIVID</i> .....	149
Rysunek 18. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 52. tygodnia badania <i>BE VIVID</i> .....	152
Rysunek 19. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 52. tygodnia badania <i>BE VIVID</i> .....	155
Rysunek 20. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 do 52. tygodnia badania <i>BE VIVID</i> .....	157
Rysunek 21. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI wynoszącego 0 lub 1 do 56. tygodnia badania <i>BE VIVID</i> .....	163




	
	
 .....	181

Rysunek 23. 	
	
 .....	182

Rysunek 24. 	
	
 .....	183



---

Rysunek 25. 	185
	186
Rysunek 27. 	187
Rysunek 28. Schemat badania <i>BE BRIGHT</i> .....	188
Rysunek 29. Częstość występowania wyniku w skali IGA wynoszącego 0 lub 1 do 100. tygodnia obserwacji .....	190
Rysunek 30. Częstość występowania wskaźnika BSA wynoszącego $\leq 1\%$ .....	191
Rysunek 31. Zmiana występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 100. tygodnia obserwacji .....	192
Rysunek 32. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 48. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	238
Rysunek 33. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 48. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania <i>BE RADIANT</i> .....	239
Rysunek 34. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 16. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania <i>BE VIVID</i> .....	240
Rysunek 35. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 52. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania <i>BE VIVID</i> .....	241
Rysunek 36. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 16. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania <i>BE VIVID</i> .....	242
Rysunek 37. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 100 w 52. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania <i>BE VIVID</i> .....	243

---

---

Rysunek 38. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].....266

Rysunek 39. [REDACTED]  
[REDACTED].....269

---

## 14. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Basra 2015	Basra M.K.A., Salek M.S., Camilleri L., Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data, <i>Dermatology</i> 2015, 230: 27-33
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf</a> , (data dostępu: 30.03.2022 r.)
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, 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA 2004	European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis, 2004 <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf</a> (data dostępu: 22.03.2022 r.)
EMA EPAR 2021	European Medicines Agency, Assessment report, Bimzelx® International non-proprietary name: bimekizumab, 2021
Feldman 2005	Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M. i in., Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial, <i>Br J Dermatol</i> 2005, 152(5): 954-60.
BE VIVID (Gordon 2021)_poster	Gordon K., Foley P., Rich P., i in., Bimekizumab Versus Ustekinumab in Plaque Psoriasis: Lasting Efficacy Translates to Rapid and Sustained Improvements in Quality of Life in the BE VIVID Multicenter, Randomized, Double-Blinded Phase 3 Trial. <i>SKIN The Journal of Cutaneous Medicine</i> , 5(1), 17; <a href="https://jofskin.org/index.php/skin/article/view/1170/pdf">https://jofskin.org/index.php/skin/article/view/1170/pdf</a> (data dostępu: 12.08.2022 r.)
Higgins 2021	Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J. i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2</i> Cochrane, 2021. <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions   Cochrane Training.</i> (data dostępu: 10.02.2022 r.)
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.
Langley 2015	Langley R.G.B, Feldman S.R., Nyrady J. i in., The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials, <i>Journal of Dermatological Treatment</i> , Volume 26, 2015 - Issue 1, <a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2013.865009?scroll=top&amp;needAccess=true">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09546634.2013.865009?scroll=top&amp;needAccess=true</a> (data dostępu: 21.03.2022 r.)
Lin 2018	Lin P.T., Wang S.H., Chi C.C., Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence. <i>Sci Rep.</i> 2018 Oct 30;8(1):16068
Merola 2022_poster	Merola J.F., Warren R.B., Han G., i in., Bimekizumab response maintenance in high-impact areas in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Pooled results through 96 weeks of the BE SURE, BE READY, and BE RADIANT phase 3/3b trials, <i>AAD 2022</i> , Poster 34379
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7),

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	<a href="http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable">http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&amp;type=printable</a> (data dostępu: 30.03.2022 r.)
PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J. i in., Preferred reporting items for systematic reviews and meta--analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> 2009, 151: 264–269
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html">http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu: 30.03.2022 r.)
Rosmarin 2022_poster	Rosmarin D., Lebwohl M., Feldman S.R., i in., Bimekizumab efficacy in subgroups defined by prior systemic treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis, AAD 2022, Poster 34320
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, 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
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a> (data dostępu: 14.03.2022 r.)
Strober 2019	Strober B.E., van der Walt J.M., Armstrong A.W., i in., Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2019 Mar;9(1):5-18
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
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Publikacje włączone do analizy (przeglądy systematyczne i publikacje pierwotne dotyczące porównań bezpośrednich)	
Armstrong 2022	Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A. i in., Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022, 12(1):167-184.
<i>BE BRIGHT</i> (Strober 2021)_poster long-term	Strober B., Asahina A., Mrowietz U. i in., Bimekizumab response maintenance through two years of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis who responded after 16 weeks: Interim results from the <i>BE BRIGHT</i> open-label extension trial, Abstract presented at AAD Summer 2021
<i>BE RADIANT</i> (Blauvelt 2021)_poster	Blauvelt A., Iversen L., McBride S. i in., Bimekizumab versus secukinumab efficacy across subgroups of patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the multicenter, randomized, double-blinded phase 3b <i>BE RADIANT</i> trial, Abstract presented at AAD Summer 2021
<i>BE RADIANT</i> (Reich 2021)	Reich K., Warren R.B., Lebwohl M. i in., Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis, <i>N Engl J Med</i> 2021, 8;385(2):142-152
<i>BE SURE</i> (Warren 2021)	Warren R.B., Blauvelt A., Bagel J. i in., Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis, <i>N Engl J Med</i> 2021, 8;385(2):130-141

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)	Reich K., Papp K.A., Blauvelt A. i in., Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis ( <i>BE VIVID</i> ): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2021, 6;397(10273):487-498
<i>BE VIVID</i> (Reich 2021a)_errata	Reich K., Papp K.A., Blauvelt A. i in., Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis ( <i>BE VIVID</i> ): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial, Department of Error, <i>Lancet</i> 2021, F20;397(10275):670
<i>BE VIVID</i> (Strober 2020)_poster	Strober B., Krueger J.G., Magnolo N. i in., Bimekizumab versus Ustekinumab Efficacy Across Subgroups of Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from the Multicenter, Randomized, Double-Blinded Phase 3 <i>BE VIVID</i> Trial, Abstract presented at AAD Summer 2021
[REDACTED]	[REDACTED]
Sbidian 2021	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2021, 19;4(4):CD011535
Xu 2021	Xu S., Gao X., Deng J. i in., Comparative efficacy and safety of biologics in moderate to severe plaque psoriasis: a multiple-treatments meta- analysis, <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 2021, 19(1):47-56
<b>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka</b>	
ADR 2022	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a> (data dostępu: 30.03.2022 r.)
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_en.pdf</a> , (data dostępu: 30.03.2022 r.)
EMA EPAR 2021	European Medicines Agency, Bimzelx®: EPAR – Assessment Report 2021, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 30.03.2022 r.)
EMA RMP 2021	European Medicines Agency, Bimzelx®: EPAR – Risk management plan summary 2021, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/bimzelx-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/bimzelx-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (data dostępu: 15.03.2022 r.)
WHO UMC 2022	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a> (data dostępu: 30.03.2022 r.)
<b>Publikacje włączone do analizy (publikacje do badań włączonych do NMA)</b>	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]



Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Odwołanie	Opis bibliograficzny