



IGNORANTIA NOCET

## Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza kliniczna  
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 26.10.2022 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

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

**Michał Jachimowicz**

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

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

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

26 października 2022 r. Analiza kliniczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 1 lipca 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>• Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <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>• Tworzenie strategii wyszukiwania</li> <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>• Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa</li> <li>• Opis ograniczeń i dyskusji</li> <li>• Kontrola obliczeń</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis punktów końcowych;</li> <li>• Opracowanie wyników i wniosków;</li> <li>• Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja publikacji na podstawie abstraktów i pełnych tekstów</li> <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>• Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa</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 AbbVie Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>12</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>16</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>25</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>25</b>
<b>3. Przegląd systematyczny .....</b>	<b>28</b>
3.1. Źródła danych .....	28
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	28
3.3. Ocena jakości badań.....	29
3.4. Strategia wyszukiwania .....	29
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań .....	30
3.6. Badania włączone .....	34
3.6.1. Opracowania wtórne .....	37
3.6.2. Badania pierwotne .....	37
3.6.3. Dodatkowe publikacje .....	60
3.7. Ocena homogeniczności.....	60
3.8. Ekstrakcja danych.....	61
3.9. Ocena jakości informacji .....	62
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników .....	66
<b>4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu</b>	

---

4.1. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie .....	70
4.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	71
4.1.2. Aktywność choroby w skali sPGA .....	84
4.1.3. Ocena jakości życia .....	91
4.2. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu.....	103
4.2.1. Zgony.....	103
4.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia.....	105
4.2.3. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia.....	109
<b>5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem sekukinumabu</b>	<b>118</b>
5.1. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie .....	118
5.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	119
5.1.2. Wynik w skali sPGA .....	130
5.1.3. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej.....	133
5.1.4. Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej .....	135
5.2. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie .....	137
5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem .....	137
5.2.2. Zdarzenia niepożądane.....	141
5.2.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	143
<b>6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem adalimumabu</b>	<b>145</b>

---

---

6.1.	Ocena skuteczności ryzankizumabu na podstawie badania <i>IMMvent</i> .....	145
6.1.1.	Odpowiedź na leczenie w skali PASI – część A badania <i>IMMvent</i> .....	147
6.1.2.	Odpowiedź na leczenie w skali PASI – część B badania <i>IMMvent</i> .....	150
6.1.3.	Wynik w skali sPGA – część A badania <i>IMMvent</i> .....	154
6.1.4.	Wynik w skali sPGA – część B badania <i>IMMvent</i> .....	157
6.1.5.	Jakość życia.....	161
6.2.	Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania <i>IMMvent</i> .....	164
6.2.1.	Profil bezpieczeństwa ogółem .....	165
6.2.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	175
6.2.3.	Zdarzenia niepożądane.....	181
<b>7.</b>	<b>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem komparatorów – porównania pośrednie .....</b>	<b>190</b>
7.1.	Ocena skuteczności .....	191
7.1.1.	PASI.....	191
7.1.2.	PGA .....	194
7.1.3.	Jakość życia.....	195
7.2.	Ocena bezpieczeństwa .....	196
7.3.	Stosunek korzyści do ryzyka .....	199
7.4.	Wyniki NMA – Sbidian 2022.....	204
<b>8.</b>	<b>Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu .....</b>	<b>208</b>
8.1.	Ocena skuteczności ryzankizumabu na podstawie badania LIMMitless .....	208
8.1.1.	Nasilenie choroby według wskaźnika PASI .....	209

---

---

8.1.2. Nasilenie choroby według sPGA .....	213
8.1.3. Jakość życia.....	214
8.2. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania <i>LIMMitless</i> .....	216
8.2.1. Profil bezpieczeństwa.....	217
8.2.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie szczególnego zainteresowania ze względu na profil bezpieczeństwa.....	220
8.2.3. Ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia.....	223
8.2.4. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....	225
<b>9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie rejestru BIOREP .....</b>	<b>228</b>
9.1. Ocena skuteczności .....	228
9.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	229
9.1.2. Wynik w skali DLQI .....	232
9.2. Ocena bezpieczeństwa .....	234
<b>10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania <i>Caldarola 2022</i> .....</b>	<b>235</b>
10.1. Ocena skuteczności .....	235
10.1.1. PASI.....	235
10.2. Ocena bezpieczeństwa .....	239
<b>11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania <i>Gargiulo 2022</i>.....</b>	<b>240</b>
11.1. Ocena skuteczności .....	240
11.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI.....	240

---

---

11.2. Ocena bezpieczeństwa .....	242
<b>12. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa – analiza badania Gordon 2021 .....</b>	<b>243</b>
12.1. Profil bezpieczeństwa .....	243
12.2. Zdarzenia niepożądane.....	246
<b>13. Ocena czasu pozostawania na jednym leku (ang. <i>drug survival</i>) na podstawie badania Torres 2021.....</b>	<b>255</b>
<b>14. Długookresowa ocena skuteczności ryzankizumabu względem komparatorów</b>	<b>259</b>
14.1. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu i adalimumabu .....	260
14.2. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem certolizumabu pegol..	261
14.3. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem etanerceptu.....	263
14.4. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem infliksymabu .....	264
14.5. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem tyldrakizumabu.....	266
14.6. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem guselkumabu .....	268
14.7. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem sekukinumabu.....	271
14.8. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem iksekizumabu .....	272
<b>15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie EMA EPAR 2019 .....</b>	<b>274</b>
<b>16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>276</b>
16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL .....	276
16.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności .....	276
16.1.2. Częstość występowania zdarzeń / działań niepożądanych.....	279
16.1.3. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych .....	280
16.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports.....	281

---

---

16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA.....	282
16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie WHO UMC.....	284
16.5. Plan zarządzania ryzykiem.....	286
<b>17. Ograniczenia.....</b>	<b>289</b>
<b>18. Podsumowanie i wnioski końcowe.....</b>	<b>291</b>
18.1. Ocena skuteczności.....	291
18.1.1. RIS względem UST, SEK i ADA – wyniki porównań bezpośrednich.....	291
18.1.2. RIS względem komparatorów – wyniki porównań pośrednich.....	295
18.1.3. Długookresowa ocena skuteczności RIS i komparatorów.....	297
18.1.4. Skuteczność praktyczna RIS.....	297
18.1.5. Czas pozostawania na jednym leku.....	298
18.2. Ocena bezpieczeństwa.....	298
18.2.1. RIS względem UST, SEK i ADA – wyniki porównań bezpośrednich.....	298
18.2.2. RIS względem komparatorów – wyniki porównań pośrednich.....	301
18.2.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa RIS.....	302
18.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	303
18.4. Bezpieczeństwo RIS na podstawie badań obserwacyjnych.....	303
18.5. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa.....	304
18.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	304
18.7. Wnioski.....	305
<b>19. Dyskusja.....</b>	<b>307</b>
<b>20. Załączniki.....</b>	<b>313</b>

---



---

20.1. Wykresy typu <i>forest-plot</i> dla metaanaliz dla porównania bezpośredniego ryzankizumabu względem ustekinumabu .....	313
20.1.1. Ocena skuteczności .....	313
20.1.2. Ocena bezpieczeństwa .....	323
20.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne .....	333
20.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych .....	336
20.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	336
20.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy .....	337
20.5.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy ..	345
20.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	352
20.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy .....	359
20.7.1. Badania UltiMMa.....	359
20.7.2. IMMvent .....	368
20.7.3. IMMerge.....	373
20.7.4. LIMMitless.....	376
20.7.5. BIOREP .....	378
20.7.6. Caldarola 2022.....	381
20.7.7. Gargiulo 2022 .....	383
20.7.8. Skrócona charakterystyka badania i populacji chorych włączonych do badania <i>Gordon 2021</i> .....	385
20.7.9. Skrócona charakterystyka badania i populacji chorych włączonych do badania <i>Torres 2021</i> .....	389

---

20.8. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem ustekinumabu na podstawie badań UltIMMa-1 i UltIMMa-2 – analiza uzupełniająca w podgrupach lub poszczególnych domenach skal.....	394
20.8.1. Odpowiedź PASI.....	394
20.8.2. PSS – wyniki dla poszczególnych domen.....	405
20.9. PASI 90 – analiza w podgrupach na podstawie badania IMMerge .....	408
20.10.    Ocena bezpieczeństwa w czasie od 16. do 44. tygodnia u chorych z grupy ADA→RIS.....	409
20.10.1.    Profil bezpieczeństwa .....	409
20.10.2.    Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	410
20.10.3.    Zdarzenia niepożądane.....	411
20.11.    PASI 90 i PASI 100 – analiza w podgrupach na podstawie badania LIMMitless.....	412
20.11.1.    Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 – wyniki w podgrupach chorych.....	413
20.11.2.    Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 – wyniki w podgrupach chorych.....	418
20.12.    Średni wynik PASI, PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz PASI ≤2 – analiza w podgrupach na podstawie badania <i>Gargiulo 2022</i> .....	423
20.13.    Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	426
20.14.    Skale oceny jakości badań .....	433
20.15.    Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	441
20.16.    Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	442
<b>21. Spis tabel .....</b>	<b>444</b>

---

<b>22. Spis rysunków .....</b>	<b>450</b>
--------------------------------	------------

<b>23. Bibliografia.....</b>	<b>462</b>
------------------------------	------------

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AAD	ang. <i>The American Academy of Dermatology</i> – Amerykańska Akademia Dermatologii
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADA	Adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AMSTAR 2	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
anty-TNF- $\alpha$	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
BCC	ang. <i>basal cell carcinoma</i> – rak podstawnokomórkowy skóry
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> – wskaźnik masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CERT	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CVD	ang. <i>cardiovascular disease</i> – choroby układu krążenia
CyA	cyklosporyna A
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EADV	ang. <i>The European Academy of Dermatology and Venereology</i> – Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EAER	ang. <i>exposure adjusted event rate</i> – wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych skorygowany o ekspozycję
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> – Europejskie Forum Dermatologiczne
EKG	Elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ogólny kwestionariusz oceny stanu zdrowia oparty na preferencjach dla oceny HRQL w odniesieniu do 5 wymiarów zdrowia
ETA	Etanercept
EU CTR	ang. <i>EU Clinical Trials Register</i> - rejestr badań klinicznych UE

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
f-PGA	ang. <i>finger nail Physician's Global Assessment</i> – globalna ocena paznokci przez lekarza
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GUS	guselkumab
HADS	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> – Szpitalna Skala Lęku i Depresji
HADS-A	podskala Szpitalnej Skala Lęku i Depresji odnosząca się do lęku
HADS-D	podskala Szpitalnej Skala Lęku i Depresji odnosząca się do depresji
HBV	ang. <i>Hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>Hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
hf-PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet</i> – globalna ocena rąk i / lub stóp przez lekarza
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IgG	immunoglobulina G
IKS	Iksekizumab
IL	Interleukina
INF	Infliksymab
IPC	ang. <i>International Psoriasis Council</i> – Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LILACS	ang. <i>Latin American and Caribbean Health Science Information database</i> - Baza danych Informacji o Nauce o Zdrowiu Ameryki Łacińskiej i Karaibów
LOCF	metoda przeniesienia ostatniej obserwacji
LS-PGA	ang. <i>Lattice System Physician's Global Assessment</i> – 8-stopniowa skala oceniająca nasilenie zmian łuszczycowych w połączeniu z określeniem zajętej procentowo powierzchni ciała
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> – najmniejsza istotna klinicznie różnica
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Skrót	Rozwinięcie
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mNRI	ang. <i>modified non-responder imputation</i> – zmodyfikowana imputacja braku odpowiedzi
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NAPSI	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> – wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NMA	ang. <i>Network Meta-Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>nonmelanoma skin cancer</i> – nieczerniakowy rak skóry
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja danych polegająca na tym, iż u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w określonym punkcie czasowym w każdym kolejnym pomiarze zakładano brak odpowiedzi
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>observed cases</i> – zaobserwowane przypadki
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PDE4	ang. <i>phosphodiesterase-4</i> – 4-fosfodiesteraza
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – globalna ocena lekarza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	Placebo
PPS	ang. <i>per protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem badania
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PsO	ang. <i>psoriasis</i> – łuszczycyca
PSS	ang. <i>Psoriasis Symptom Scale</i> – skala objawów łuszczycy
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – raport dotyczący bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

Skrót	Rozwinięcie
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia)
PY	pacjentolata
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RCTC	ang. <i>Rheumatology Common Toxicity Criteria</i> - powszechne reumatologiczne kryteria toksyczności
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIS	ang. <i>risankizumab</i> – ryzankizumab
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnym
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SAPASI	ang. <i>Self-administered PASI</i> – odpowiednik wskaźnika PASI oszacowany przez samego chorego
SCC	ang. <i>squamous cell carcinoma</i> – rak kolczystokomórkowy skóry
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	ang. <i>secukinumab</i> – sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SID	ang. <i>The Society for Investigative Dermatology</i> – Towarzystwo Dermatologii Badawczej
SMD	ang. <i>standardised mean difference</i> – standaryzowana różnica średnich
sPGA	ang. <i>static Physician's Global Assessment</i> – statyczna globalna ocena lekarza
TEAE	ang. <i>Treatment Emergent Adverse Event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TIL	ang. <i>tildrakizumab</i> – tildrakizumab
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-α	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
US	ang. <i>United States</i> – Stany Zjednoczone
UST	Ustekinumab
UVA	promieniowane ultrafioletowe A
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
UVB	promieniowanie ultrafioletowe B
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	Ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – Centrum Monitorowania w Uppsali Światowej Organizacji Zdrowia
WLQ	ang. <i>Work Limitations Questionnaire</i> – Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego

## Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Skyrizi® (ryzankizumab) 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 6.3.

<p><b>POPULACJA</b></p>	<p>Łuszczycza (ICD-10: L.40.0) jest przewlekłą, zapalną, nawracającą chorobą skóry o podłożu autoimmunologicznym. Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze zmiany mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Obecność zmian skórnych negatywnie wpływa na psychikę chorych, jak również ich funkcjonowanie w społeczeństwie.</p> <p>Aktualnie ryzankizumab (Skyrizi®) jest objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.47 dotyczącego leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym wyłącznie w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim. Ponadto czas trwania terapii jest ograniczony administracyjnie do 96 tygodni.</p> <p>Przedmiotem wniosku refundacyjnego jest poszerzenie populacji docelowej dla ryzankizumabu o chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym oraz zniesienie administracyjnego ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii RIS w Programie lekowym.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami <i>ChPL Skyrizi®</i>.</p>
<p><b>INTERWENCJA</b></p>	<p>Ryzankizumab (RIS) stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Skyrizi®.</p> <p>RIS jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do IgG1, które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej IL-23 (zaangażowaną w odpowiedź zapalną) bez wiązania się z IL-12 hamując jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23.</p>
<p><b>KOMPARATORY</b></p>	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CERT);</li> <li>2) inhibitory IL-17: iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK);</li> <li>3) inhibitor IL-12/IL-23: ustekinumab (UST);</li> <li>4) inhibitory IL-23: guselkumab (GUS), tyldrakizumab (TIL).</li> </ol> <p>Dawkowanie leków zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla poszczególnych substancji.</p>



	<p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI);</li> <li>• aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</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>• W przypadku badań innych niż eksperymentalne z grupą kontrolną włączano badania, w których uczestniczyło powyżej 100 chorych leczonych RIS</li> <li>• Publikacje pełnotekstowe</li> <li>• Publikacje w językach: polskim i angielskim</li> </ul>
<p>WYNIKI PRZEGLĄDÓW</p>	<p>Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania RIS względem 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>• 29 przeglądów systematycznych;</li> <li>• 2 badania pierwotne dotyczące porównania RIS względem UST – badanie <i>UltIMMa-1</i> oraz badanie <i>UltIMMa-2</i>;</li> <li>• 1 badanie pierwotne dotyczące porównania RIS względem ADA – badanie <i>IMMvent</i>;</li> <li>• 1 badanie pierwotne dotyczące porównania RIS względem SEK – badanie <i>IMMerge</i>;</li> <li>• 1 badanie jednoramienne dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIS – badanie <i>LIMMitless</i>;</li> <li>• 3 badania retrospektywne, jednoramienne dotyczące oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa RIS – badanie <i>BIOREP</i>, badanie <i>Caldarola 2022</i> oraz badanie <i>Gargiulo 2022</i>;</li> <li>• 6 źródeł dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa RIS i oceny stosunku korzyści do ryzyka – ChPL Skyrizi® oraz EMA RMP 2022 i EMA EPAR 2019, FDA 2022, WHO UMC 2022, ADR 2022.</li> </ul> <p>Dodatkowo analiza została uzupełniona o długookresowe wyniki bezpieczeństwa przedstawione w publikacji <i>Gordon 2021</i> oraz o dane dotyczące oceny przeżycia chorych na jednym leku (ang. drug survival) na podstawie publikacji <i>Torres 2021</i>.</p> <p>Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem wszystkich komparatorów dla GUS. Zdecydowano o wykorzystaniu wyników porównań pośrednich dla RIS względem komparatorów pochodzących z odnalezionych przeglądów systematycznych zawierających NMA, tj. <i>Sbidian 2022</i> oraz <i>Armstrong 2022</i>.</p>
<p>OPRACOWANIA WTÓRNE</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 29 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).</p> <p>Szczegółową analizę wniosków pochodzących z odnalezionych opracowań oraz ich pełną ocenę krytyczną ograniczono wyłącznie do najnowszych opracowań, tj. tych, które zostały oparte na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym nie wcześniej niż w 2020 roku. Tym samym szczegółowa analiza została przeprowadzona dla 11 spośród wyżej wskazanych opracowań (<i>Almohideb 2021</i>, <i>Armstrong 2021</i>, <i>Armstrong 2022</i>, <i>Blauvelt</i></p>

WYNIKI  
SKUTECZNOŚCI

2022, Leonardi 2022, Naik 2022, Sbidian 2022, Shear 2021, Singh 2021, Wang 2021, Wright 2021) oraz przeglądu Yu 2022 włączonego w związku z prośbą AOTMiT.

**RIS WZGLĘDEM UST, SEK I ADA – WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH**

Bezpośrednie porównanie skuteczności dla RIS przeprowadzono względem UST, SEK i ADA.

Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników m.in. dla takich istotnych klinicznie punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90, PASI 100) i w skali PGA oraz jakość życia w skali DLQI.

We wszystkich badaniach dotyczących bezpośredniego porównania RIS względem komparatorów RIS uzyskiwał w ocenie kluczowych punktów końcowych znamienne statystycznie wyższe wyniki w porównaniu z komparatorami a uzyskany efekt kliniczny był trwały. Szczególnie należy podkreślić korzystne efekty w długim okresie obserwacji. Ponadto warto wskazać, że w grupach zrandomizowanych do przyjmowania komparatorów, po zmianie leczenia na RIS chorzy szybko uzyskiwali wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie a efekty zdrowotne również były trwałe.

**Odpowiedź na leczenie – PASI 100**

Wyniki porównania RIS względem UST wskazują na znamienne statystycznie przewagę RIS w zakresie występowania odpowiedzi PASI 100 zarówno w czasie 16, jak i 52 tygodni. Odsetek chorych, u których odnotowano całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w czasie 52 tyg. w grupie RIS wyniósł ok. 58%, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosił ok. 26%.

W przypadku porównania względem SEK odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w 52. tyg. terapii raportowano u 65,9% chorych otrzymujących RIS oraz u 39,9% chorych stosujących SEK. Przewaga RIS była znamienne statystycznie,

Wyniki porównania RIS względem ADA wskazują na znamienne statystycznie przewagę interwencji badanej w czasie 16 tygodni. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 100 wyniosły odpowiednio 39,9% i 23,0% w grupach RIS i ADA.

Uzyskane wyniki należy również traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

**Odpowiedź na leczenie – PASI 90**

Porównano częstość występowania odpowiedzi PASI 90 u chorych leczonych RIS względem UST. Wykazano znamienne statystycznie przewagę RIS w każdym punkcie czasowym pomiaru w okresie od 8. do 52. tygodnia. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 90 w czasie 52 tygodni wyniosły dla RIS i UST odpowiednio 81% i ok. 47%.

W przypadku analizy przeprowadzonej dla porównania RIS względem SEK w 16. tyg. obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami (odpowiedź PASI 90 uzyskało 73,8% w grupie RIS i 65,6% w grupie SEK), natomiast w 52. tyg. wykazano znamienne statystyczną przewagę RIS nad SEK (odpowiedź PASI 90 uzyskało odpowiednio 86,6% vs 57,1% chorych).

W czasie 16 tygodni obserwowano wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 w grupie RIS względem ADA (odpowiednio 72,4% vs 47,4%).

Uzyskane wyniki należy traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

**Odpowiedź na leczenie – PASI 75**

Wyniki analizy statystycznej danych dotyczących odpowiedzi PASI 75 wskazują na znamienne statystycznie różnice pomiędzy RIS a UST w każdym z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od 12 do 52 tygodni. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 75 w czasie 52 tygodni wyniosły dla RIS i UST odpowiednio 92% oraz 70%.

Analiza porównawcza RIS względem SEK wykazała znamienne statystycznie przewagę RIS w okresie wynoszącym zarówno 16, jak i 52 tygodni. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 75 w czasie 16 tygodni wyniosły dla RIS i SEK odpowiednio 92,1% i 79,8% a w czasie 52 tygodni odpowiednio 89,6% i 69,9%).

Znamienne statystycznie przewagę RIS nad ADA wykazano w stosunku do częstości występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 16 tygodni. Odsetki chorych wyniosły dla RIS i ADA odpowiednio 90,7% i 71,7%.

Uzyskane wyniki należy traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką

**Bezwzględny wynik w skali PASI i czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej**

Dokonano porównania RIS względem UST w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych bezwzględnej wartości PASI wynoszącej  $\leq 3$ , równej 0 oraz  $\leq 1$ . Dla każdego z tych punktów końcowych odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w każdym okresie obserwacji z przedziału od 8 do 52 tygodni a w przypadku odsetków chorych z PASI  $\leq 3$  istotną statystycznie przewagę RIS odnotowano już w 4 tygodniu. Analiza czasu do uzyskania wskazanych wartości PASI również dla każdego z analizowanych punktów końcowych była znamienne statystycznie na korzyść RIS.

Wyniki porównania RIS względem SEK wskazują na brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi PASI 90 i sPGA 0/1, natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę RIS nad SEK w stosunku do czasu do uzyskania odpowiedzi PASI 100.

#### **Odpowiedź w skali sPGA**

Dokonano porównania odsetków chorych, którzy uzyskali wynik w skali sPGA wynoszący 0 oraz wynoszący 0/1. Oznaczają one odpowiednio całkowite oraz całkowite lub prawie całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych.

Wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę RIS nad UST w zakresie odsetków chorych, u których stwierdzono zarówno wynik sPGA wynoszący 0, jak i 0/1. Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla każdego z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od oceny indukcji odpowiedzi na leczenie do 52 tygodni. Odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedzi sPGA pokrywają się z odsetkami chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 100.

Porównanie RIS względem SEK wykazało znamienne statystycznie przewagę RIS w odniesieniu do odsetków chorych z sPGA równym 0/1 zarówno w czasie 16., jak i 52 tygodni.

Dane uzyskane dla porównania RIS względem ADA dla odsetków chorych, u których odnotowano sPGA 0/1 oraz sPGA równy 0 wskazują na istotne statystycznie przewagi RIS w czasie 16 tyg.

#### **Ocena jakości życia**

Wykazano, że po 16. i 52. tyg. istotnie statystycznie częściej osiągnięto wynik 0/1 w skali DLQI, jak również jednocześnie bezwzględny wynik w skali PASI  $\leq 3$  i DLQI  $\leq 5$  lub PASI  $\leq 1$  i DLQI 0/1 w grupie chorych poddanych terapii RIS niż w grupie otrzymującej UST. Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania odsetków chorych z wynikiem DLQI spełniających kryterium MCID.

Chorzy leczeni RIS uzyskiwali również znamienne statystycznie częściej niż poddani terapii UST wynik w skali PSS wynoszący 0 w czasie zarówno 16., jak i 52 tygodni. Oznacza to, że cechowali się wyższą jakością życia wynikającą z redukcji takich objawów jak ból, zaczerwienienie, swędzenie i stan zapalny skóry niż chorzy z grupy kontrolnej. Analogiczne wyniki wykazano dla odsetków chorych, którzy osiągnęli wynik w skali PSS wynoszący 0/1 oraz redukcji wyniku w skali PSS względem wartości początkowych. Znamienne statystycznie wyższą częstość występowania wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L spełniającego kryterium MCID wykazano w grupie RIS względem grupy UST (również dla obydwu okresów obserwacji).

Ocena objawów lęku i depresji w skalach HADS-A i HADS-D wykazała znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w obydwu tych skalach spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST w czasie 16 tygodni. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Znamienne statystycznie różnicę na korzyść RIS wykazano dla porównania względem ADA w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku DLQI wynoszącego 0/1, jak również zmiany wyniku w skali WLQ w czasie 16 tygodni.

#### **Ocena skuteczności RIS u chorych wcześniej leczonych ADA względem ADA**

Badanie IMMvent było skonstruowane w taki sposób, że w czasie 16-44 tyg. możliwa była ocena skuteczności dla zmiany leczenia z ADA na RIS stosowanego u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie ADA (wynik PASI  $\geq 50$  do PASI  $< 90$ ) względem braku zmiany leczenia – ciągłe leczenie ADA).

Wyniki wskazują, że chorzy, u których rozpoczęto leczenie RIS po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na ADA szybko uzyskują wysoką odpowiedź na leczenie a wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jest znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do chorych, u których kontynuowano leczenie ADA. Zależność taką zaobserwowano w odniesieniu do takich punktów końcowych jak PASI 90, PASI 100 i PASI 75, jak również sPGA 0/1 i sPGA 0, DLQI 0/1 i DLQI 0.

#### **RIS WZGLĘDEM KOMPparatorów – WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH**

W celu przedstawienia porównań RIS względem wszystkich komparatorów wykorzystano dane przedstawione w 2 przeglądach systematycznych, tj. *Sbidian 2022*, zawierającego wyniki w czasie 8-24 tygodni oraz *Armstrong 2022*, który zawiera wyniki dla odpowiednich porównań w możliwie najdłuższym okresie obserwacji, tj. 48-56 tygodni.

Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie przedstawiono dla częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90, PASI 75, PGA oraz oceny jakości życia. Wyniki w dłuższym okresie obserwacji, tj. 48-56 tyg. przedstawiono dla odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100.

Wyniki NMA dla częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90 w czasie 8-24 tyg. wskazują, że ryzankizumab jest jednym z leków o najwyższej pozycji w rankingu.

Skuteczność RIS w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa jest znacząco wyższa a w porównaniu względem inhibitorów interleukin jest zbliżona. Infliksymab wydaje się lekiem o najwyższej skuteczności, jednak należy podkreślić, iż przedstawiony przedział ufności jest bardzo szeroki, co może sugerować znaczącą rozbieżność wyników w badaniach włączonych do tej analizy.

Wyniki NMA przedstawione dla częstości występowania odpowiedzi PASI 75 dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie wskazują na wysoką skuteczność RIS w porównaniu z komparatorami. Podobnie jak w przypadku odpowiedzi PASI 90, RIS znajduje się na jednej z najwyższych pozycji rankingu. Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność RIS względem inhibitorów TNF-alfa jest wyraźnie wyższa, podczas gdy w porównaniu z inhibitorami interleukin jest zbliżona. Infliksymab analogicznie jak w przypadku PASI 90 uzyskał najwyższą pozycję w rankingu i ponownie należy zwrócić uwagę na szeroki 95%CI.

Wyniki NMA Sbidian 2022 przeanalizowano również na podstawie macierzy wyników dla porównań RIS względem komparatorów. Wykazano, że w czasie 8-24 tygodnie RIS cechuje się porównywalną skutecznością co INF, IKS, SEK, GUS oraz znamienne statystycznie wyższą skutecznością niż UST, TIL, ADA, CERT oraz ETA w zakresie PASI 75. W odniesieniu do PASI 90 znamienne statystycznie przewagę RIS stwierdzono w porównaniu z SEK, GUS, UST, TIL, ADA, CERT, ETA a w przypadku oceny PGA RIS okazał się być istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu z GUS, UST, CERT, ADA, TIL oraz ETA. W ramach NMA Sbidian 2022 oceniano również jakość życia, w zakresie której chorzy leczeni RIS uzyskiwali istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w porównaniu do tych, którzy byli leczeni GUS, UST, CERT, ADA i ETA.

Wyniki NMA w dłuższym okresie obserwacji, tj. w czasie 48-56 tygodni przedstawiono na podstawie publikacji *Armstrong 2022*. Ze względu na konstrukcję badań dla poszczególnych leków biologicznych, w zestawieniach nie mogły znaleźć się wszystkie komparatory. Z tego powodu w ocenie skuteczności nie przedstawiono wyników dla porównania z infliksymabem, certolizumabem pegol i tyldrakizumabem.

Zgromadzone wyniki wskazują na wyraźną przewagę ryzankizumabu nad wszystkimi lekami stanowiącymi komparatory w ramach niniejszej analizy dla każdego z analizowanych punktów końcowych, tj. PASI 75, PASI 90 i PASI 100.

W publikacji *Sbidian 2022* przedstawiono również wyniki NMA dla oceny odpowiedzi PGA. Uzyskane wyniki są spójne z tymi dla częstości występowania odpowiedzi PASI 90 i PASI 75. Również w przypadku tego punktu końcowego należy podkreślić bardzo szeroki przedział ufności dla INF.

Wyniki NMA dla w czasie 8-24 tygodnie dotyczące oceny jakości życia wskazują jednoznacznie na najwyższą skuteczność ryzankizumabu w porównaniu z wszystkimi komparatorami uwzględnionymi w rankingu.

#### **DŁUGOOKRESOWA OCENA SKUTECZNOŚCI RIS I KOMPATORÓW**

Skuteczność ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu *LIMMItless* w czasie do 172 tygodni, natomiast w celu ich porównania do wyników skuteczności dla komparatorów do analizy włączono badania zawierające wyniki dla odpowiedzi PASI dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Zgromadzone wyniki wskazują na wysoką skuteczność RIS w długim okresie obserwacji. Wielkość efektów zdrowotnych jak PASI 90, PASI 100, procentowa zmiana wyniku PASI, wynik w skali sPGA 0/1 czy wynik w skali DLQI wynoszący 0/1 uzyskana w czasie do 52 tygodni utrzymywała się na stałym, bardzo wysokim poziomie przez kolejnych 120 tygodni leczenia RIS.

Analiza porównawcza dla długookresowych wyników RIS w porównaniu z wynikami uzyskanymi w możliwie jak najdłuższym okresie obserwacji dla komparatorów wskazuje, że RIS jest lekiem o wyższej lub znacznie wyższej skuteczności w zakresie indukowania odpowiedzi PASI 75/90/100 w porównaniu do ADA, ETA, INF, CERT, TIL i GUS. W porównaniu względem SEK wykazano, że RIS cechuje się w porównaniu z sekukinumabem zbliżoną skutecznością w zakresie PASI 90 i wyższą skutecznością w odniesieniu do PASI 100, natomiast w porównaniu względem IKS wykazano zbliżoną skuteczność w zakresie zarówno PASI 90, jak i PASI 100.

#### **SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA RIS**

Ocena skuteczności praktycznej RIS została przeprowadzona na podstawie badań BIOREP, Caldarola 2022 i Gargiulo 2022. We wszystkich badaniach chorzy byli leczeni przez 52 tygodnie a w badaniu Gargiulo 2022 część wyników przedstawiono w czasie 104 tygodni. We wszystkich badaniach ocenianym punktem końcowym była odpowiedź PASI. Dodatkowo w badaniu BIOREP oceniano również DLQI. Uzyskane wyniki są spójne z tymi uzyskanymi w badaniach randomizowanych, co świadczy o wysokiej skuteczności ryzankizumabu i wysokiej wiarygodności uzyskanych w badaniach RCT wyników.

### RIS WZGLĘDEM UST, SEK I ADA – WYNIKI PORÓWNAŃ BEZPOŚREDNICH

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

#### RIS vs UST

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

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

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

W wyniku metaanalizy badań stwierdzono również istotnie statystycznie niższą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie od 16. do 52. tygodnia w grupie RIS w porównaniu z UST. Z kolei znamieną statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu odnotowano u chorych poddanych terapii ustekinumabem w czasie 16-52 tygodni.

#### RIS vs SEK

Uzyskane wyniki wskazują na brak zgonów w czasie 52 tygodni zarówno w grupie RIS, jak i SEK.

Odnotowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS i SEK w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u  $\geq 5\%$  chorych) w badaniu *IMMmerge* zaliczono: zapalenie nosogardzieli (21,3% w grupie RIS i 16,6% w grupie SEK), zapalenie górnych dróg oddechowych (12,8% w grupie RIS i 8,6% w grupie SEK) oraz ból głowy (5,5% w grupie RIS i 9,2% w grupie SEK). W przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami, z wyjątkiem zapalenia oskrzeli, które występowało częściej w grupie SEK w porównaniu do grupy RIS (odpowiednio: 6,7% vs 1,8%).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowane w badaniu *IMMmerge* występowały u pojedynczych chorych lub nie raportowano ich wystąpienia. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z odnotowanych zaburzeń. Więcej nowotworów złośliwych oraz ciężkich reakcji nadwrażliwości odnotowano w grupie stosującej SEK w porównaniu do grupy stosującej RIS, natomiast odwrotna zależność wystąpiła w przypadku ciężkich infekcji oraz MACE.

#### RIS vs ADA

Badanie *IMMvent* składało się z dwóch części: części A trwającej od 0 do 16 tygodnia oraz części B trwającej od 16 do 44 tygodnia.

W czasie zarówno 16 tyg., jak i od 16. do 44 tyg. nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w ujęciu ogólnym.

W skuteczności nie analizowano wyników dla porównania grup chorych leczonych odpowiednio RIS i ADA od początku udziału w badaniu do 44 tygodnia, natomiast przedstawiono wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa. Ocena ta dotyczy chorych, którzy nie zostali poddani w 16. tygodniu ponownej randomizacji. Również dla porównania tych grup chorych nie odnotowano różnic pod względem częstości występowania zgonów oraz ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem. Analiza częstości występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych w grupach RIS i ADA nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy w częstości ich występowania zarówno w czasie 16 tyg., jak również

w czasie od 16. do 44 tygodnia oraz dla chorych leczonych przez pełnych 44 tygodni RIS lub ADA.

Ciężkie zakażenia odnotowywano w grupach RIS z częstością nie wyższą niż 1% a ciężkich reakcji nadwrażliwości nie stwierdzono u żadnego chorego poddanego terapii RIS. W czasie 16 tygodni obserwacji najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia (29,2% chorych w grupie RIS oraz 24,3% chorych w grupie ADA), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (8,6% chorych w grupie RIS oraz 7,9% chorych w grupie ADA), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,0% chorych w grupie RIS oraz 3,9% chorych w grupie ADA), ból głowy (4,0% chorych w grupie RIS oraz 6,6% chorych w grupie ADA).

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupach chorych poddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania, najczęściej raportowano (odpowiednio w grupie ADA→RIS oraz ADA→ADA) zakażenia (47,2% vs 32,1%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (26,4% vs 12,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,5% vs 8,9%), ból głowy (5,7% vs 5,4%), zakażenie dróg moczowych (5,7% vs 0,0%).

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupach chorych niepoddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania, najczęściej raportowano (odpowiednio w grupie RIS→RIS oraz ADA→ADA) zakażenia (40,5% vs 47,2%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (13,3% vs 18,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,6% vs 10,4%). Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 4,9%.

#### **RIS WZGLĘDEM KOMPARATORÓW – WYNIKI PORÓWNAŃ POŚREDNICH**

Wyniki NMA dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawione dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie wskazują, że ryzankizumab jest jednym z najbezpieczniejszych leków w rankingu. Zgromadzone dane wskazują, że w trakcie terapii RIS częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie była statystycznie wyższa w porównaniu z PLC. W przypadku inhibitorów TNF-alfa, jak również takich przedstawicieli inhibitorów interleukin jak SEK czy IKS można zaobserwować odwrotny trend.

Wyniki dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazują na wysoką pozycję RIS w rankingu. Częstość występowania SAEs dla porównania RIS oraz komparatorów względem PLC nie była znamienna statystycznie, jednak wartości parametrów RR świadczą o lepszym profilu bezpieczeństwa RIS w porównaniu z INF, SEK, ADA, UST, IKS, GUS i ETA oraz zbliżonych profilach bezpieczeństwa w porównaniu z TIL i CERT.

Wyniki NMA Sbidian 2022 przeanalizowano również na podstawie macierzy wyników dla porównań RIS względem komparatorów. Na ich podstawie odnotowano, że zdarzenia niepożądane odnotowano z istotnie statystycznie wyższą częstością wśród chorych leczonych IKS w porównaniu z RIS. Wyniki porównań z pozostałymi komparatorami wskazują na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dla częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy RIS i komparatorami, przy czym dla większości z nich wartości parametrów RR wskazują na korzyść RIS.

Analiza bezpieczeństwa dla porównania RIS względem komparatorów została przeprowadzona również dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 48-56 tygodni na podstawie wyników NMA pochodzących z publikacji *Armstrong 2022*. Ze względu m.in. na konstrukcję badań dla poszczególnych leków biologicznych, w zestawieniach nie mogły znaleźć się wszystkie komparatory. W niniejszym zestawieniu nie zostały przedstawione wyniki dla porównania z infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol i tyldrakizumabem.

Ranking pozycjonuje RIS na najwyższej pozycji w rankingu oceny bezpieczeństwa pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

#### **DŁUGOOKRESOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA RIS**

Analizę bezpieczeństwa ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przeprowadzono na podstawie wyników badania *LIMMittless*.

Oceny bezpieczeństwa prowadzono w sposób ciągły przez cały czas trwania badania (przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 26 marca 2020 r., tj. do 208 tygodni leczenia RIS). Zdarzenia niepożądane przedstawiono jako liczbę zdarzeń na 100 pacjentolat (PY), aby uwzględnić różnice w czasach trwania badań pierwotnych.

Uzyskane wyniki wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ryzankizumabu w długim okresie obserwacji.

#### **OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA**

W NMA *Sbidian 2022* i *Armstrong 2022* autorzy przedstawili dodatkowo dane dotyczące oceny stosunku wielkości uzyskiwanych korzyści zdrowotnych w stosunku do bezpieczeństwa stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.

Przedstawiono ocenę częstości występowania odpowiedzi PASI 90 względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 8-24 tygodnie, z której wynika jednoznacznie, że spośród leków refundowanych w Programie lekowym B.47 ryzankizumab cechuje się najkorzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka.

Dla dłuższego okresu obserwacji, tj. od 48 do 56 tyg., w którym oceniono wyniki dla RIS oraz ADA, UST, SEK, IKS i GUS, przedstawiono wyniki oceny łącznie odpowiedzi PASI 75/90/100 w stosunku odpowiednio do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jak również częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Wykazano, że dla każdego z tych zestawień RIS jest lekiem o najlepszym stosunku korzyści do ryzyka.

Korzystną relację skuteczności do ryzyka podkreślono również w dokumencie EMA EPAR 2019.

#### **BEZPIECZEŃSTWO RIS NA PODSTAWIE BADAŃ OBSERWACYJNYCH**

Wyniki badania BIOREP uzyskane w czasie 52 tygodni wykazały, że profil bezpieczeństwa RIS jest spójny z profilem bezpieczeństwa przedstawionym w badaniach klinicznych.

W badaniu Caldarola 2022 w czasie 52 tygodni nie odnotowano wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych. U żadnego spośród chorych, u których przerwano leczenie RIS przyczyną nie było wystąpienie zdarzenia związanego z bezpieczeństwem.

Z kolei w badaniu Gargiulo 2022 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 3,8% chorych w czasie 104 tygodni. Nie odnotowano zdarzeń o ciężkim nasileniu, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz hospitalizacji i zgonów związanych z zakażeniem COVID-19.

#### **UZUPEŁNIAJĄCA OCENA BEZPIECZEŃSTWA**

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie zbiorczej analizy wyników dla krótkiego i długiego okresu obserwacji, pochodzących odpowiednio z 5 badań oraz z 17 badań klinicznych, w których brali udział chorzy leczeni RIS 2,9 lat (mediana) w zakresie od 2 dni do 5,9 lat.

Wykazano, że większość zdarzeń niepożądanych występowała z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego oraz nie wymagała przerwania stosowania leku, ponadto uznano je za nie mające związku z leczeniem RIS. Wyniki analizy wskazują, że wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie wzrastały w długim okresie obserwacji (318 vs 171 zdarzeń/100PY, odpowiednio dla analizy krótko- i długookresowej). Wyniki przedstawione w przedziałach czasowych z zakresu od poniżej 0,5 roku, przez 0,5-1,5 roku, 1,5-2,5 roku, 2,5-3,5 roku oraz powyżej 3,5 roku wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była coraz niższa a częstość występowania dyskontynuacji leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych utrzymywała się na względnie stałym, niskim poziomie.

W długim okresie obserwacji wskaźniki częstości występowania na 100 PY wynosiły dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – 7,8, ciężkich infekcji – 1,2, NMSC – 0,7, nowotworów złośliwych z wykluczeniem NMSC – 0,5 oraz dla MACE – 0,3. Nie zidentyfikowano żadnych istotnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii RIS.

#### **DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃ- STWA**

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Skyrizi®, dokumentu FDA oraz danych pochodzących z baz WHO UMC i ADRReports. Przeanalizowano również dokument EMA RMP 2022.

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

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

W analizowanych dokumentach zwrócono uwagę na zachowanie środków ostrożności dotyczących szczególnie zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii ryzankizumabem oraz monitorowanie chorych w tym zakresie. Zalecono również, aby przed rozpoczęciem

WNIOSKI

terapii RIS rozważyć aktualizację szczepień ochronnych, przy czym istotne jest, aby nie stosować szczepionek żywych.

W dokumencie EMA RMP 2022 wskazano na brak zidentyfikowanych zagrożeń. Wśród najważniejszych potencjalnych zagrożeń wskazano MACE, ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe i ciężkie reakcje nadwrażliwości. Dla każdego z tych zagrożeń zdefiniowano grupy ryzyka. Nie są to zagrożenia dotyczące ogółem populacji chorych leczonych RIS.

Analiza kliniczna wykazała, że ryzankizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji.

W wyniku bezpośredniego porównania wykazano, że RIS jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności niż ustekinumab i adalimumab oraz w zależności od analizowanego punktu końcowego co najmniej porównywalnej lub wyższej skuteczności w porównaniu względem sekukinumabu. O wysokiej skuteczności można wnioskować na podstawie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie uzyskanej w skali PASI (PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75), jak również na podstawie danych świadczących o redukcji łuszczycowych zmian skórnych na podstawie skali sPGA (wynik PGA 0 oraz PGA 0/1) oraz poprawie jakości życia. Wyniki porównań pośrednich również świadczą o wysokiej skuteczności RIS. Wyniki analizy długookresowej wskazują, że efekty zdrowotne uzyskane w czasie pierwszego roku utrzymują się w czasie do 172 tygodnia na stałym, wysokim poziomie. Skuteczność długookresowa RIS jest wyższa w porównaniu względem ADA, ETA, INF, CERT, TIL i GUS oraz porównywalna względem SEK i IKS. Skuteczność praktyczna RIS okazała się być porównywalna z wynikami uzyskanymi z badań RCT.

Analiza profilu bezpieczeństwa ryzankizumabu względem UST, ADA i SEK wykazała, że częstość występowania poszczególnych zaburzeń jest porównywalna a w niektórych obszarach może być niższa w grupie chorych poddanych terapii RIS. Istotnym jest, iż stosowanie RIS w długim okresie obserwacji jest bezpieczne. Nie wykazano bowiem nowych sygnałów o zagrożeniach związanych z leczeniem. Wykazano również, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dostępną w terapii dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zgromadzone dane świadczą jednoznacznie o zasadności objęcia refundacją terapii RIS również u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym, jak również całkowitego zniesienia administracyjnego ograniczenia dla maksymalnego czasu leczenia chorych w Programie lekowym. Spełnienie tych warunków będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby osób chorych na łuszczycę związane m.in. z brakiem dostępu do terapii innowacyjnej, cechującej się jednocześnie bardzo wysokim wskaźnikiem skuteczności i bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa dla chorych z umiarkowanym nasileniem choroby oraz z ograniczeniem czasowym, które nie ma żadnego uzasadnienia klinicznego.

Należy pamiętać, że łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest chorobą przewlekłą, w której duże ograniczenie dla codziennego funkcjonowania chorych stanowią rozległe zmiany skórne. Umożliwienie całej tej populacji skutecznego leczenia, które u wysokiego odsetka chorych prowadzi do całkowitej eliminacji tych zmian przełoży się bezpośrednio na poprawę jakości życia zarówno samych chorych, jak również ich rodzin.



## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 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 Skyrizi® (ryzankizumab) 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 6.3.

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 (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego*, stanowiącej swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

### 3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa RIS przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>1</sup> (ADRReports), FDA, URPLW MiPB i WHO.

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

### 3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

---

<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

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

### 3.3. Ocena jakości badań

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

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

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

W załączniku 20.14 przedstawiono wzory wyżej wymienionych skal.

### 3.4. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł (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 nazwę handlową interwencji badanej.

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

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 20.3. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 20.4.

### **3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań**

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• łuszczycy 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> <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. łuszczycy plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycy inna niż plackowata, dzieci
<b>Interwencja</b>	<p><b>Ryzankizumab</b> w dawce zgodnej ChPL Skyrizi®, tj. 150 mg s.c. w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym lub w ampułkostrzykawce).</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p>	Inna niż wyżej wymieniona.
<b>Komparatory<sup>2</sup></b>	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>adalimumab (ADA)</b>: 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie;</li> <li>2) <b>etanercept (ETA)</b>: 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnie. W uzasadnionych przypadkach można stosować</li> </ol>	Niezgodny z założonymi

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

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;</p> <p><b>3) infliksymab (INF):</b> 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni;</p> <p><b>4) ustekinumab (UST):</b> 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni;</p> <p><b>5) iksekizumab (IKS):</b> 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie;</p> <p><b>6) sekukinumab (SEK):</b> 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawane w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg;</p> <p><b>7) tyldrakizumab (TIL):</b> 100 mg we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni;</p> <p><b>8) guselkumab (GUS):</b> 100 mg podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni;</p> <p><b>9) certolizumab pegol (CERT):</b> 400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4, a następnie 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg, co 2 tygodnie. u chorych niewykazujących wystarczającej odpowiedzi.</p>	
	W przypadku braku badań bezpośrednio 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	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI);</li> <li>• odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI);</li> <li>• aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy);</li> <li>• ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS;</li> <li>• profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).</li> </ul>	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe



Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>3</sup> )	
	W przypadku badań innych niż eksperymentalne z grupą kontrolną włączano badania, w których uczestniczyło powyżej 100 chorych leczonych RIS	
	Publikacje pełnotekstowe	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.
<b>Metodyka</b>	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

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

### 3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 522 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 50 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 123 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC<sup>4</sup>, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 48 publikacji, w tym:

- 29 przeglądów systematycznych (nazwy publikacji wskazano w rozdziale 3.6.1);  
W związku z prośbą AOTMiT zawartą w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r., do analizy włączono również przegląd systematyczny *Yu 2022* opublikowany po dacie złożenia wniosku.
- 2 badania pierwotne dotyczące porównania RIS względem UST – badanie *UltIMMa-1* oraz badanie *UltIMMa-2* (publikacje *Gordon 2018*, *Gooderham 2022*, *Augustin 2020* i *Strober 2020*);
- 1 badanie pierwotne dotyczące porównania RIS względem ADA – badanie *IMMvent* (publikacja *Reich 2019*) wraz z erratą;
- 1 badanie pierwotne dotyczące porównania RIS względem SEK – badanie *IMMerge* (publikacje *Crowley 2022* i *Warren 2021*).
- 1 badanie jednoramienne dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIS – badanie *LIMMitless* (publikacja *Papp 2021*);
- 2 badania retrospektywne, jednoramienne dotyczące oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa RIS – badanie *BIOREP* (publikacja *Gkalpakiotis 2021*) oraz badanie *Caldarola 2022*;

---

<sup>4</sup> centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

W związku z prośbą AOTMiT zawartą w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r., do analizy włączono również badanie retrospektywne, obserwacyjne *Gargiulo 2022*, opublikowane po dacie złożenia wniosku.

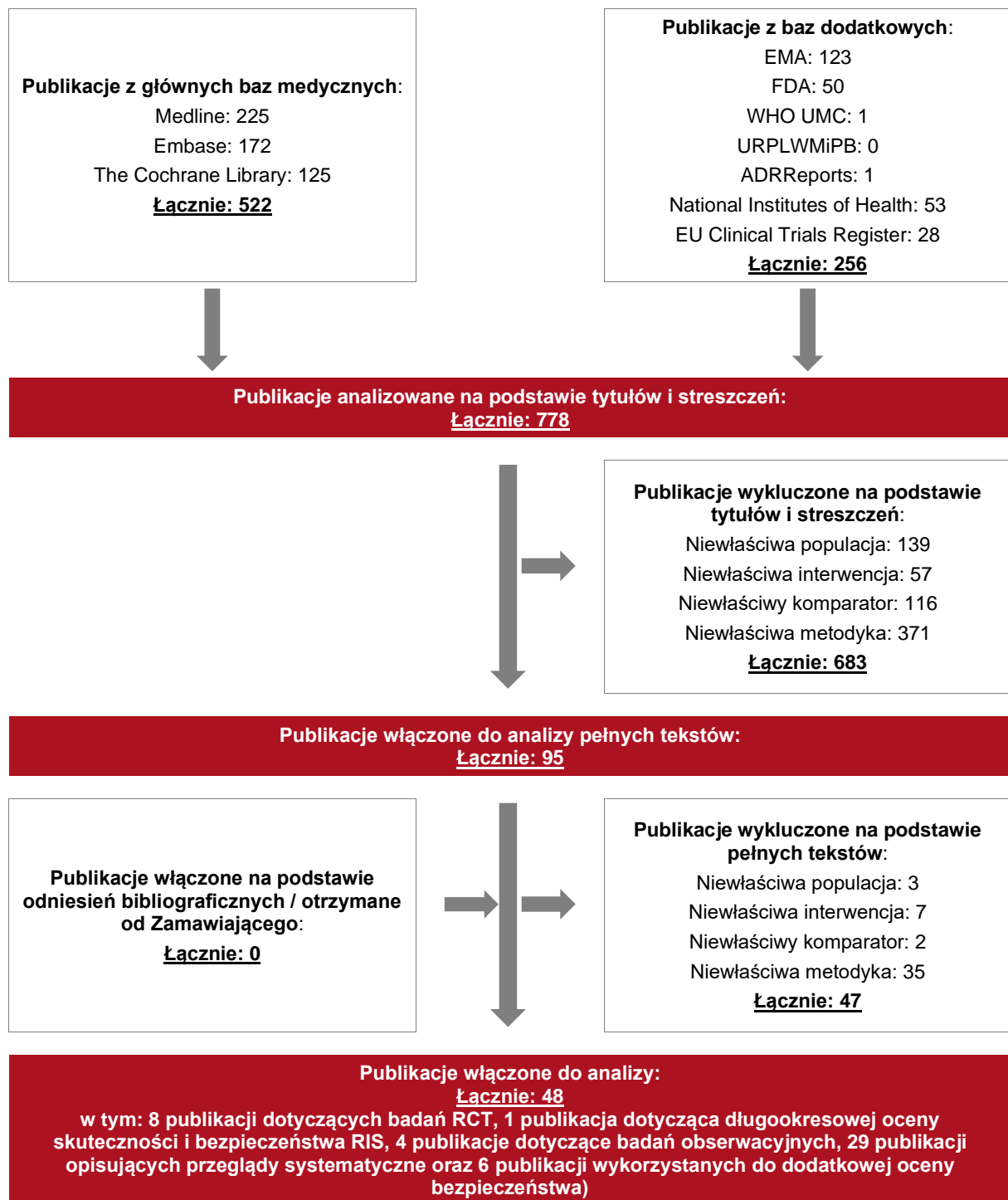
- 6 źródeł dodatkowych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa RIS i oceny stosunku korzyści do ryzyka – 3 publikacje EMA [*ChPL Skyrizi®* oraz *EMA RMP 2022* i *EMA EPAR 2019*], 1 publikację FDA [*FDA 2022*], 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2022*], 1 rekord w bazie ADRReports [*ADR 2022*].

Dodatkowo analiza została uzupełniona o długookresowe wyniki bezpieczeństwa przedstawione w publikacji *Gordon 2021* oraz o dane dotyczące oceny przeżycia chorych na jednym leku (ang. *drug survival*) na podstawie publikacji *Torres 2021*.

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

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 20.12.

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



### 3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 29 przeglądów systematycznych (*Almohideb 2021, Armstrong 2020, Armstrong 2021, Armstrong 2022, Bai 2019, Blauvelt 2022, CADTH 2020, Egeberg 2019, Fahrbach 2021, He 2021, Jabbar-Lopez 2017, Lee 2018, Leonardi 2022, Li 2019, Mahil 2020, Mrowietz 2021, Naik 2022, Sawyer 2019, Sbidian 2022, Shear 2021, Shi 2020, Singh 2021, Tada 2020, Wang 2021, Warren 2019, Wright 2021, Xu 2019, Xu 2021, Yasmeeen 2020*) spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

W związku z prośbą AOTMiT zawartą w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r., do analizy włączono również przegląd systematyczny *Yu 2022* opublikowany po dacie złożenia wniosku.

Szczegółową analizę wniosków pochodzących z odnalezionych opracowań oraz ich pełną ocenę krytyczną ograniczono wyłącznie do najnowszych opracowań, tj. tych, które zostały oparte na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym nie wcześniej niż w 2020 roku. Tym samym szczegółowa analiza została przeprowadzona dla 11 spośród wyżej wskazanych opracowań (*Almohideb 2021, Armstrong 2021, Armstrong 2022, Blauvelt 2022, Leonardi 2022, Naik 2022, Sbidian 2022, Shear 2021, Singh 2021, Wang 2021, Wright 2021*) oraz przeglądu *Yu 2022* włączonego w związku z prośbą AOTMiT.

Zestawienia danych przedstawiono w rozdziałach 20.5 i 20.6.

### 3.6.2. Badania pierwotne

#### 3.6.2.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Biorąc pod uwagę populację docelową dla ryzankizumabu zdefiniowaną wnioskowanym wskazaniem należy przyjąć, iż do przeprowadzenia odpowiedniego wnioskowania niezbędne są badania obejmujące chorych na łuszczycę o nasileniu zarówno umiarkowanym, jak i ciężkim, czyli badania obejmujące pełną populację rejestracyjną dla analizowanej interwencji.

Badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy Programu lekowego zapisami administracyjnymi zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające

zapisom programów lekowych. Nie jest zatem uzasadnione, jak również nie jest technicznie możliwe rozdzielanie populacji chorych na tych z umiarkowanym i ciężkim nasileniem choroby.

Tym samym badania kliniczne włączone do niniejszej analizy w pełni odpowiadają populacji wnioskowanej i stanowią optymalne źródło danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano:

- 2 badania pierwotne dotyczące porównania RIS względem UST – badanie *UltIMMa-1* oraz badanie *UltIMMa-2* (publikacje *Gordon 2018*, *Gooderham 2022*, *Augustin 2020* i *Strober 2020*);
- 1 badanie pierwotne dotyczące porównania RIS względem ADA – badanie *IMMvent* (publikacja *Reich 2019*) wraz z erratą;
- 1 badanie pierwotne dotyczące porównania RIS względem SEK – badanie *IMMmerge* (publikacje *Crowley 2022* i *Warren 2021*);
- 1 badanie jednoramienne dotyczące długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIS – badanie *LIMMitless* (publikacja *Papp 2021*);
- 2 badania retrospektywne, jednoramienne dotyczące oceny skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa RIS – badanie *BIOREP* (publikacja *Gkalpakiotis 2021*) oraz badanie *Caldarola 2022*.

W związku z prośbą AOTMiT zawartą w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r., do analizy włączono również badanie retrospektywne, obserwacyjne *Gargiulo 2022* opublikowane po dacie złożenia wniosku oraz zaktualizowano listę badań wykluczonych (rozdział 20.12).

Na podstawie badań RCT, w których chorych przydzielano również do grupy PLC nie przedstawiano danych dla porównania RIS względem PLC, ponieważ PLC nie zostało zdefiniowane jako komparator dla analizowanej interwencji.

We wszystkich badaniach RCT uczestniczyli dorośli chorzy ze stabilną (trwającą co najmniej 6 miesięcy) łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (z lub bez towarzyszącego łuszczycowego zapalenia stawów), dodatkowo obejmującą co najmniej 10% powierzchni ciała (*IMMmerge*, *IMMvent*, *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2*), ze wskaźnikiem PASI $\geq$ 12 (badania *IMMvent*, *IMMmerge*, *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2*) i wskaźnikiem sPGA $\geq$ 3 (badania *IMMvent*, *IMMmerge*).

Chorzy kwalifikowali się do terapii systemowej lub fototerapii oraz do terapii ustekinumabem (badania *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2*), adalimumabem (badanie *IMMvent*), sekukinumabem (badanie *IMMerge*). Do badania *LIMMitless* kwalifikowano chorych, którzy ukończyli jedno z badań pierwotnych oraz spełniali wszystkie kryteria włączenia do długoterminowego, otwartego leczenia RIS, natomiast do badania *BIOREP* włączano chorych wpisanych do rejestru *BIOREP*, z terapią RIS w wywiadzie (co najmniej jedna dawka 150 mg RIS s.c.), brak terapii lekiem biologicznym w wywiadzie (terapia RIS jako pierwsze stosowane leczenie biologiczne) lub wcześniejsza ekspozycja na  $\geq 1$  leków biologicznych. Kryteria włączenia do badania *Caldarola 2022* obejmowały dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą.

W badaniach *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* uczestniczyło ok. 30-40% chorych (w zależności od grupy), w badaniu *IMMerge* około 40% chorych, w badaniu *IMMvent* około 40% chorych, w badaniu *LIMMitless* około 38% chorych natomiast w badaniu *BIOREP* ok. 62% chorych poddanych uprzednio terapii biologicznej, co wskazuje, iż dotyczą one zarówno chorych nieleczonych, jak i leczonych tym rodzajem terapii.

Wartości PASI i DLQI wynosiły odpowiednio 20,4 i 13,0 w badaniu *UltIMMa-1*, 19,1 i 12,7 w badaniu *UltIMMa-2*, 20,0 (tylko wynik PASI) w badaniu *IMMvent*, 19,8 (tylko wynik PASI) w badaniu *IMMerge*, 20,5 oraz 13,9 w badaniu *LIMMitless* oraz 16,7 i 14,9 w badaniu *BIOREP*, co oznacza, że chorzy charakteryzowali się stosunkowo ciężkim nasileniem choroby.

W badaniach obserwacyjnych (*BIOREP*, *Caldarola 2022* i *Gargiulo 2022*) uczestniczyli chorzy z wynikiem w skali PASI na początku udziału w badaniach niższym w porównaniu do badań RCT. Mediana PASI w badaniu *Caldarola 2022* wynosiła 15,25 (IQR: 10; 20), w badaniu *BIOREP* średni wynik wynosił 16,7 (SD: 7,0) a w badaniu *Gargiulo 2022* – 13,52 (SD: 8,14<sup>5</sup>).

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczą charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych, natomiast szczegółowa charakterystyka każdego z badań została zamieszczona w Załączniku (rozdział 20.7).

---

<sup>5</sup> wskazano, że PASI <10 miało 33,6% chorych na początku udziału w badaniu. Tym samym większość uczestników stanowili chorzy na łuszczycę z PASI >10

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy**

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>BIOREP</i> (publikacja Gkalpakiotis 2021)	obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego; n/d.	Skala NICE: 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych)	maksymalnie 52 tygodnie <sup>6</sup>	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej.	RIS: N=154	RIS w dawce 150 mg. Ocena przeprowadzono dla 16., 28. i 52. tygodnia leczenia.	n/d
<i>Caldarola</i> 2022	obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe; n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego; n/d	Skala NICE: 6/8 (brak prospektywnego zbierania danych, brak informacji o kolejnym włączaniu chorych);	52 tyg.	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej.	RIS: N=112	RIS w dawce 150 mg. Ocena przeprowadzono dla 16., 28. i 52. tygodnia leczenia.	n/d
<i>Gargiulo</i> 2022	obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe; n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania	5/8 (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku; brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno; brak jasno sprecyzowanych	104 tyg.	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej <sup>7</sup> .	RIS: 131	Ocena przeprowadzono dla 16., 28., 40., 52. i 104. tygodnia leczenia.	n/d

<sup>6</sup> analizowane były dane z rejestru *BIOREP* między majem 2005 roku a 7 styczniem 2021 roku

<sup>7</sup> w publikacji wskazano, że 33,6% uczestników stanowili chorzy z PASI poniżej 10



Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
	jednoramiennego obserwacyjnego; n/d	kryteriów wykluczenia chorych)					
<i>IMMerge (publikacje Crowley 2022 i Warren 2021)</i>	RCT, otwarte <sup>8</sup> , z aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III IIA; non-inferiority <sup>9</sup>	Skala Jadad: 3/5 (badanie otwarte, brak opisu metody zaślepienia)	do 88. tyg.10	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej, będący kandydatami do terapii systemowej.	RIS: N=164 SEK: N=163	RIS s. c. w dawce 150 mg (dwa wstrzyknięcia w dawce 75 mg) w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg. do 40. tyg. (wyjątek w przypadku chorych z Francji, którzy otrzymali dodatkowe dawki w 52. i 64. tyg., aby umożliwić ciągłość leczenia do czasu, gdy RIS stał się dostępny na rynku).	SEK s.c. w dawce 300 mg (dwa wstrzyknięcia w dawce 150 mg) w 0., 1., 2., 3. i 4. tyg., a następnie co 4 tyg. do ostatniej dawki w 48. tyg.
<i>IMMvent (publikacja Reich 2019)</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	44 tyg.: • część A: od 0. do 16. tyg.; • część B: od 16. do 44. tyg.	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej, będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz	RIS: N=301 ADA: N=304	<u>część A badania:</u> RIS s.c. w dawce 150 mg (w dwóch wstrzyknięciach po 75 mg) w 0. i 4. tyg.; <u>część B badania:</u> chorzy kontynuujący leczenie RIS	<u>część A badania:</u> ADA s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg. (w dwóch wstrzyknięciach po 40 mg), a następnie 40 mg co drugi

<sup>8</sup> zaślepienie analizy danych

<sup>9</sup> margines wynosił 12% dla wskaźnika PASI 90 w 16. tyg., ponieważ oczekiwano zachowania 80% efektu terapeutycznego SEK vs PLC  
10 badanie obejmowało 30-dniowy okres przesiewowy oraz okres leczenia do 64. tyg.; w publikacji Warren 2021 przedstawiono wyniki dla 52 tyg.

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				kwalityfikujący się do leczenia ADA		otrzymywali badany lek w 16. i 28. tyg., chorzy przechodzący z ADA na RIS otrzymywali badany lek w tygodniach 16., 20. i 32. (nie było okresu wypłukiwania przed przejściem z ADA na RIS).	tydzień od 1. tyg. do końca 15. tyg.; <u>część B badania:</u> chorzym kontynuującym ADA podawano badany lek co drugi tydzień od 17. tyg. do końca 41. tyg.
<i>LIMMitless (publikacja Papp 2021)</i>	jednoramienne, globalne, otwarte, wieloośrodkowe, fazy III IID, n/d	Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączano do badania kolejno)	252 tyg. <sup>11</sup>	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej	RIS: N=897	RIS 150 mg podskórnie co 12 tygodni przez 252 tygodnie	n/d
<i>UtiIMMa-1 (publikacja Gordon 2018)</i>	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III IIA, <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tyg.: etap I (od 0. do 16. tyg.); etap II (od 16. do 52. tyg.).	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o postaci od umiarkowanej do ciężkiej, będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia UST	RIS: N=304 UST: N=100 PLC: N=102	RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy RIS w etapie II badania.	UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg,

11 do 172 tygodni (tydzień 120. dla badania LIMMitless) dla oceny skuteczności ciągłego stosowania RIS, do 208 tygodni (data odcięcia 26 marca 2020 r.) dla oceny bezpieczeństwa)

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

Badanie (publikacja)	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
							I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). PLC s.c. podawane w 0. i 4. tyg. (etap I badania; w etapie II chorzy z grupy PLC zostali włączeni do grupy RIS i otrzymywali lek zgodnie ze schematem w niej stosowanym).

### 3.6.2.2. Punkty końcowe

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

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

Analizie poddano następujące punkty końcowe:

- **odpowieź na leczenie:**
  - odpowiedź PASI (PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75);
  - utrzymanie odpowiedzi PASI 90 w czasie;
  - zmiana wyniku w skali PASI.
- **aktywność choroby:**
  - całkowite lub prawie całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w skali sPGA<sup>12</sup>;
- **jakość życia:**
  - wynik w skali DLQI;
  - wynik w skali PSS;
  - wynik w skali EQ-5D;
  - wynik w skali HADS.
- **bezpieczeństwo:**
  - zgony;
  - ciężkie zdarzenia niepożądane;
  - zdarzenia niepożądane.

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

<sup>12</sup> PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) – globalna ocena lekarza

---

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

**Tabela 3.**  
**Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy**

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<b>Odpowiedź PASI</b>				
<b>Skala PASI</b>	<b>BIOREP (Gkalpakiotis 2021)</b>	W badaniu oceniano średnią zmianę wyniku w skali PASI oraz bezwzględną poprawę w skali PASI. Oceniane w 16., 28. i 52. tygodniu.	<p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI, tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im wyższa średnia poprawa wyniku PASI względem wartości początkowych tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Według dostępnej literatury PASI jest skalą wiarygodną, cechującą się wysoką odtwarzalnością i powtarzalnością oraz dobrze korelującą z SAPASI, czyli odpowiednikiem PASI oszacowanym przez samego chorego.</p> <p>Stwierdzono, że spośród trzech skal: PASI, LS-PGA i PGA, to PASI cechuje się najwyższą odtwarzalnością i powtarzalnością wyników, przy czym odtwarzalność, czyli zgodność wyników poszczególnych osób oceniających, wzrasta wraz z nabytym doświadczeniem w stosowaniu tej skali [Bożek 2016].</p>
	<b>IMMerge (Warren 2021)</b>	<p>Wskaźnik PASI – uwzględnia średnie nasilenie zaczerwienia, nacieczenia i złuszczenia zmian (oceniane w zakresie od 0 do 4) zgodnie z przypisaną im wagą (nadawaną według obszaru ciała na jakim występują).</p> <p>Kolejność postępowania, w celu dokonania oceny wskaźnika PASI:</p> <p>Podział ciała na 4 obszary: głowę, ręce, tułów do pachwiny oraz nogi do szczytu pośladków;</p> <p>Dokonanie oceny średniego wyniku dla zaczerwienia, nacieczenia i złuszczenia zmian dla każdego z 4. obszarów (0=brak, 1=niewielkie, 2=lekkie, 3=umiarkowane, 4=ciężkie nasilenie objawów);</p> <p>Zsumowanie otrzymanych wyników;</p> <p>Dokonanie procentowego przeliczenia dla skóry pokrytej zmianami łuszczycowymi dla każdego obszaru i przełożenie wyniku na skalę od 0 do 6 (0=0%, 1=10%, 2=10–30%, 3=30–50%, 4=50–70%, 5=70–90%, 6=90–100%);</p> <p>Pomnożenie zsumowanych wyników z podpunktu c) przez wyniki z podpunktu d) (dla odpowiadających sobie obszarów) i pomnożenie przez odpowiednią wagę (0,1, 0,2, 0,3 lub 0,4) w zależności od obszaru którego dotyczy dany wynik (kolejno: głowę, ręce, tułów do pachwiny oraz nogi do szczytu pośladków);</p>		
	<b>LIMMitless (Papp 2021)</b>			
	<b>IMMvent (Reich 2019)</b>			
	<b>UtiIMMa-1 (Gordon 2018)</b>			
	<b>UtiIMMa-2 (Gordon 2018)</b>			
<b>Caldarola 2022,</b>	Dodanie otrzymanych wyników w celu otrzymania całkowitego wyniku w skali PASI [Feldman 2005].			

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<b>Gargiulo 2022</b>			
PASI 50	<b>IMMvent (Reich 2019)</b>	Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 50, oceniana na każdej wizycie, stanowiła dodatkowo oceniany punkt końcowy.	Im większa częstość występowania PASI 50 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
PASI 75	<b>IMMerge (Warren 2021)</b>	Odsetek chorych, który osiągnął odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 75 w 52. tyg. stanowił trzeci w kolejności ważności <b>drugorzędowy punkt końcowy</b> w celu oceny wyższości ryzankizumabu w porównaniu z sekukinumabem.	Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  W przypadku chorych z ciężką postacią łuszczycy, lekarze zazwyczaj uznają odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 75 za klinicznie istotną poprawę świadczącą o sukcesie terapii, jednak prawdą jest, że chorzy ze znacznie mniejszą poprawą wyniku PASI również mogą odczuwać klinicznie istotną poprawę stanu [Feldman 2005].
	<b>IMMvent (Reich 2019)</b>	W części A badania, osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 75 zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku w skali PASI o 75% w 16. tyg. względem wartości wyjściowej, stanowiło pierwszy w kolejności ważności <b>drugorzędowy punkt końcowy</b> .  Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 75, oceniana na każdej wizycie, stanowiła dodatkowo oceniany punkt końcowy.		
	<b>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</b>	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 75 w 12. tyg. obu badań w porównaniu z UST, było 12 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w badaniu.		
	<b>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</b>	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie PASI 75, oceniane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w obu badaniach.  Odpowiedź na leczenie PASI 75 zdefiniowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.		
PASI 90	<b>BIOREP (Gkalpakiotis 2021)</b>	W badaniu oceniano PASI 90 w 16., 28. i 52. tyg. leczenia (w 16. tyg. dane dla populacji ogółem i dla podgrup chorych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz na wartość BMI).	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><b>IMMerge (Warren 2021)</b></i>	<p><b>Pierwszorzędownym punktem końcowym</b> ocenianym w badaniu była odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 w 16. tyg. badania, zdefiniowana jako odsetek chorych osiągających poprawę o co najmniej 90% w skali PASI względem wartości początkowej w celu oceny równoważności ryzankizumabu w porównaniu z sekukinumabem (margines równoważności stanowiący 12%).</p> <p><b>Pierwszorzędownym punktem końcowym</b> ocenianym w badaniu była również odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 w 52. tyg. badania, zdefiniowana jako odsetek chorych osiągających poprawę o co najmniej 90% w skali PASI względem wartości początkowej w celu oceny wyższości ryzankizumabu w porównaniu z sekukinumabem.</p>		<p>Wynik PASI opisuje nasilenie objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<i><b>LIMMitless (Papp 2021)</b></i>	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 w czasie 172 tyg. leczenia ryzankizumabem, zdefiniowaną jako poprawa o co najmniej 90% w skali PASI, stanowił punkt końcowy.</p>		
	<i><b>IMMvent (Reich 2019)</b></i>	<p><b>Pierwszorzędownym punktem końcowym</b> ocenianym w badaniu w części A była odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 w 16. tyg. badania, zdefiniowana jako osiągnięcie poprawy o co najmniej 90% w skali PASI względem wartości początkowej.</p> <p><b>Pierwszorzędownym punktem końcowym</b> ocenianym w badaniu w części B wśród ponownie zrandomizowanych chorych w 16. tyg. była odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 w 44. tyg. badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90, oceniana na każdej wizycie, stanowiła dodatkowo oceniany punkt końcowy.</p>		
	<i><b>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</b></i>	<p><b>Pierwszorzędownym punktem końcowym</b> ocenianym w obu badaniach była odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90 w 16. tygodniu badania, zdefiniowana jako co</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>	<p>najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.</p> <p>Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 90 w 52. tyg. badania w porównaniu z UST, było 9 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w badaniach.</p> <p>Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 90, oznaczane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w badaniach.</p> <p>Utrzymanie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 90, oceniane na każdej kolejnej wizycie w placówce w II etapie badania, wśród chorych odpowiadających na leczenie w 16. tyg. badania, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w badaniach.</p>		
PASI 100	<i>BIOREP (Gkalpakiotis 2021)</i>	W badaniu oceniano PASI 100 w 16., 28. i 52. tyg. leczenia (w 16. tyg. dane dla populacji ogółem i dla podgrup chorych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz na wartość BMI).	Im większa częstość występowania PASI 100 tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Wynik PASI opisuje nasilenie objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	<i>IMMerge (Warren 2021)</i>	Odsetek chorych, który osiągnął odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 100 w 52. tyg. stanowił pierwszy w kolejności ważności <b>drugorzędowy punkt końcowy</b> w celu oceny wyższości ryzankizumabu w porównaniu z sekukinumabem.		
	<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 100 w czasie 172 tyg. leczenia ryzankizumabem, zdefiniowaną jako poprawa o 100% w skali PASI, stanowił punkt końcowy.		
	<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	<p>W części A badania, osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100 zdefiniowanej jako zmniejszenie wyniku w skali PASI o 100% w 16. tyg. względem wartości wyjściowej, stanowiło drugi w kolejności ważności <b>drugorzędowy punkt końcowy</b>.</p> <p>W części B badania, osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100 w 44. tyg. stanowiło <b>drugorzędowy punkt końcowy</b>.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 100, oceniana na każdej wizycie, stanowiła dodatkowo oceniany punkt końcowy.		
	<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, było 2 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w obu badaniach.		
	<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>	Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, było 7 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w obu badaniach.  Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie PASI 100 w 52. tyg. badania w porównaniu z UST, było 10 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w obu badaniach.  Osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 100, oceniane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w badaniu.  Odpowiedź na leczenie PASI 100 zdefiniowano jako całkowite wyleczenie zmian łuszczycowych.		
<b>Odpowiedzi NAPSII, PPASI oraz PSSI</b>				
NAPSII	<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	Osiągnięcie zmiany liczbowej oraz procentowej wskaźnika nasilenia zmian łuszczycowych w obrębie paznokci u chorych z NAPSII > 0 podczas każdej wizyty w stosunku do wartości początkowej, stanowiło dodatkowo oceniany punkt końcowy.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali NAPSII względem wartości początkowych oznacza poprawę.  Wyższy stopień nasilenia łuszczycy paznokci i mniej skuteczne leczenie.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Wynik NAPSII 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.
<b>Jakość życia</b>				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
DLQI	<b>BIOREP (Gkalpakiotis 2021)</b>	W badaniu oceniano średnią poprawę wyniku w skali DLQI ogółem w 16., 28. i 52. tyg. leczenia oraz różnicę w redukcji wyniku w skali DLQI wśród chorych, którzy osiągnęli PASI 90 i PASI 100 w 16. tyg. leczenia.	Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.	Badanie określające MCID (ang. <i>minimal clinically important difference</i> ) zostało przeprowadzone na populacji 192 chorych na różne zapalne schorzenia skóry. Badanie wykazało wartość MCID równą 3,3, jednak dla zapalnych chorób skóry zalecane jest przyjęcie wartości MCID w na poziomie 4 [Basra 2015].  Istnieje korelacja między pomiarami jakości życia i zmianami w bardziej obiektywnych narzędziach oceny stanu chorego, takich jak PASI i PGA, jednak korelacja jest znacznie mniejsza niż 1:1 [Feldman 2005].  Wynik oceny jakości życia jest istotny klinicznie.
	<b>LIMMitless (Papp 2021)</b>	Odsetek chorych, u których nie odnotowano wpływu na zmianę w ocenie jakości życia DLQI w czasie 172 tyg. leczenia ryzankizumabem, stanowił punkt końcowy.  Odsetek chorych, którzy uzyskali wynik o wartości 0 lub 1 w ocenie jakości życia DLQI oceniany co 24 tygodnie, stanowił punkt końcowy.		
	<b>IMMvent (Reich 2019)</b>	Odsetek chorych, którzy osiągnęli zmianę w ocenie jakości życia w skali DLQI w 16. i 44. tyg. względem wartości początkowej, stanowił dodatkowo oceniany punkt końcowy.  Osiągnięcie zmiany w ocenie jakości życia w skali DLQI ocenianej podczas każdej wizyty, stanowiło dodatkowo oceniany punkt końcowy.  Uzyskanie wyniku o wartości 0 lub 1 w skali DLQI podczas każdej wizyty, stanowiło dodatkowo oceniany punkt końcowy.  Osiągnięcie zmniejszenia wyniku w skali DLQI o $\geq 5$ punktów podczas każdej wizyty w stosunku do wartości początkowej, stanowiło dodatkowo oceniany punkt końcowy.		
	<b>UtiIMMa-1 (Gordon 2018)</b>	Ocena jakości życia w skali DLQI równa 0 lub 1 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, była 3 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w badaniach.		
	<b>UtiIMMa-2 (Gordon 2018)</b>	Ocena jakości życia w skali DLQI równa 0 lub 1 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, była 14 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w badaniach.  Skala DLQI jest najpowszechniejszym sposobem oceniania jakości życia związanej z chorobą skóry. Składa się ona z 10 pytań, które obejmują 6 stref życia, w których		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		przejawiają się objawy łuszczycy (objawy i uczucia, codzienna aktywność, czas wolny, praca i szkoła, stosunki osobiste, uciążliwość leczenia łuszczycy). Na każde z pytań można odpowiedzieć, podając ocenę w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ), co daje całkowity wynik w zakresie od 0 do 30, gdzie mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia chorego [Feldman 2005].		
PSS	<b>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</b>	Ocena jakości życia w skali PSS równa 0 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, była 4 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w badaniach.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PSS względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia).	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  W publikacji Gordon 2018 wskazano, że MCID dla skali PSS wynosi 2,0.
	<b>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</b>	Zmiana jakości życia w skali PSS w 16. tyg. badania względem wartości początkowej w porównaniu z PLC, była 15 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w badaniach.  Oceniano także zmianę jakości życia w skali PSS w porównaniu do wartości początkowej w 12., 16. lub 52. tyg. badania. Zmiany te były <b>drugorzędowymi punktami końcowymi</b> .  Skala PSS (ang. <i>Psoriasis Symptom Scale</i> ) składa się z 4 pytań, które pozwalają ocenić wpływ jaki niosą ze sobą poszczególne objawy łuszczycy na życie chorego (uporczywość bólu, swędzenia, zaczerwienienia i uczucia pieczenia) w czasie ostatnich 24 godzin. Na każde z pytań można odpowiedzieć nadając poszczególnym objawom ocenę opisującą nasilenie w zakresie od 0 do 5: 0=brak, 1=lekkie, 2=umiarkowane, 3=ciężkie, 4=bardzo ciężkie nasilenie [Rentz 2017].		
EQ-5D	<b>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Augustin 2020)</b>	EQ-5D-5L to ogólny kwestionariusz oceny stanu zdrowia oparty na preferencjach dla oceny HRQL w odniesieniu do 5 wymiarów zdrowia (mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból/komfort oraz lęk/depresja).  Każdy wymiar zdrowia ma 5 stopni oceny: brak problemów, niewielkie problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy lub ekstremalne problemy. Uzyskane	Im wyższy wynik tym wyższa jakość życia chorych	Przyjmuje się, że MCID dla EQ-5D wynosi 0,10 pkt. [UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Augustin 2020)]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		odpowiedzi są przeliczane na wynik użyteczności wynoszący od 0 (śmierć) do 1 (pełne zdrowie).		
Wynik w skali HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> )	<b>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Augustin 2020)</b>	<p>Szpitalna Skala Lęku i Depresji składa się z 2 podskal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skali oceniającej poziom lęku (HADS-A)</li> <li>• skali oceniającej poziom depresji (HADS-D).</li> </ul> <p>Obydwieskale składają się z 7 ocenianych przez samego chorego domen. Dla każdej domeny zakres punktów to 0-3 (razem dla podskali 0-21).</p>	<p>Niższy wynik oznacza mniejsze nasilenie choroby, i skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Wynik <math>\geq 8</math> wskazuje na lęk lub depresję.. Stopień nasilenia lęku/depresji definiowano w badaniu jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik 0-7 – norma;</li> <li>• wynik 8-10 – nasilenie łagodne;</li> <li>• wynik 11-14 – nasilenie umiarkowane;</li> </ul> <p>wynik 15-21 – ciężkie nasilenie.</p>	<p>Wynik 8 punktów służy jako punkt odcięcia do identyfikacji chorych, u których występują objawy lęku lub depresji. Dla każdej podskali HADS osoby odpowiadające na leczenie definiuje się, jako te u których obserwowano zmniejszenie wyniku o <math>\geq 1,5</math> punktu względem wartości początkowej [Augustin 2020].</p>
WLQ	<b>IMMvent (Reich 2019)</b>	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli zmianę w skali dotyczącej ograniczeń w pracy (WLQ) w 16. i 44. tyg. względem wartości początkowej, stanowił dodatkowo oceniany punkt końcowy.</p> <p>Osiągnięcie zmiany wyniku kwestionariusza WLQ podczas każdej wizyty kontrolnej w stosunku do wartości początkowej, stanowiło dodatkowo oceniany punkt końcowy.</p>	<p>Domeny zarządzanie czasem pracy, wydajność pracy oraz wymagania umysłowe i interpersonalne: im mniejszy uzyskany wynik tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Domena obciążenia fizycznego: im wyższy wynik, tym mniejsze obciążenie chorobą, co wiąże się z większą skutecznością leczenia [Monica 2020].</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Kwestionariusz WLQ jest wiarygodnym i zwalidowanym narzędziem samoopisowym do pomiaru stopnia, w jakim przewlekłe choroby zakłócają zdolność do wykonywania ról zawodowych [Lerner 2001].</p>
<b>Aktywność choroby</b>				

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nasilenie choroby w skali sPGA	<i>IMMerge (Warren 2021)</i>	Odsetek chorych, który osiągnął wynik w skali sPGA o wartości 0 lub 1 w 52. tyg. stanowił drugi w kolejności ważności <b>drugorzędowy punkt końcowy</b> w celu oceny wyższości ryzankizumabu w porównaniu z sekukinumabem.	Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.  Wynik sPGA ocenia nasilenie objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego.  W związku z tym, w opinii analityków punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
	<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	Odsetek chorych, który osiągnął wynik „czysty” lub „prawie czysty” o wartości 0 lub 1 w skali sPGA w czasie 172 tyg. leczenia ryzankizumabem, stanowił punkt końcowy.		
	<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy</b> stanowiło osiągnięcie wyniku „czystego” lub „prawie czystego” o wartości 0 lub 1 w skali sPGA w 16. tyg. badania w części A. Osiągnięcie wyniku „czystego” lub „prawie czystego” o wartości 0 lub 1 w skali sPGA w 44. tyg. badania stanowiło <b>drugorzędowy punkt końcowy</b> . Osiągnięcie wyniku „czystego” o wartości 0 w skali sPGA w 44. tyg. badania stanowiło <b>drugorzędowy punkt końcowy</b> . Odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik „czysty” lub „prawie czysty” o wartości 0 lub 1 w skali sPGA ocenianego podczas każdej wizyty, stanowił dodatkowy punkt końcowy. Osiągnięcie wyniku „czystego” o wartości 0 w skali sPGA ocenianego podczas każdej wizyty, stanowił dodatkowy punkt końcowy.		
	<i>UtiIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	<b>Pierwszorzędownym punktem końcowym</b> ocenianym w badaniach było osiągnięcie wyniku w skali sPGA o wartości 0 lub 1 w 16 tyg. badania.		
	<i>UtiIMMa-2 (Gordon 2018)</i>	Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 w 16. tyg. badania w porównaniu z PLC, było 1 w kolejności ważności <b>drugorzędownym punktem końcowym</b> w obu badaniach.  Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0/1 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, było 6 w kolejności		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w obu badaniach.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 w 16. tyg. badania w porównaniu z UST, było 8 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w obu badaniach.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 w 52. tyg. badania w porównaniu z UST, było 11 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w obu badaniach.</p> <p>Nasilenie choroby w skali sPGA o wyniku równym 0/1 w 12. tyg. badania w porównaniu z UST, było 13 w kolejności ważności <b>drugorzędowym punktem końcowym</b> w obu badaniach.</p> <p>Osiągnięcie nasilenia choroby w skali sPGA o wyniku równym 0 lub 0/1, oznaczane na każdej kolejnej wizycie w placówce, było dodatkowo ocenianym punktem końcowym w obu badaniach.</p> <p>Skala sPGA (ang. <i>static Physician's Global Assessment</i>) pozwala na ocenę objawów łuszczycy (zaczernienia, nacieczenia i złuszczenia zmian). Oceny dokonuje lekarz. Skala mieści się w zakresie od 0 do 5, gdzie 0 wskazuje na brak objawów, natomiast 5 oznacza chorobę o ciężkim nasileniu [Viswanathan 2015].</p>		
<b>Profil bezpieczeństwa</b>				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2021] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (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 style="text-align: center;"><b>Związek z badanym lekiem:</b></p>	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]



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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• łagodne.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzeniami niepożądanymi;</li> <li>• ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi;</li> <li>• wynikami badań laboratoryjnych (hematologia, chemia kliniczna i analiza moczu);</li> <li>• wynikami badań fizykalnych (objawy życiowe i EKG);</li> <li>• wynikami miejscowej tolerancji (obecność: obrzęku, stwardnienia, uczucia ciepła, zaczerwienienia, bólu lub innych objawów w miejscu wstrzyknięcia).</li> </ul> <p>Dodatkowo oceniono także częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania stosowania badanego leku.</p> <p>Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia, zdefiniowano jako jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w czasie licznym od momentu podania pierwszej dawki badanego leku do 105. dnia po podaniu ostatniej dawki.</p> <p>Zdarzenia niepożądane klasyfikowano zgodnie z systemem klasyfikacji MedDRA. (wersja 20.0) oraz powszechnych reumatologicznych kryteriów toksyczności RCTC (ang. <i>Rheumatology Common Toxicity Criteria</i>).</p> <p>Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane z oceną 3 lub 4 w klasyfikacji RCTC, było uznawane za zdarzenie o ciężkim nasileniu.</p> <p>Dodatkowo określono także zdarzenia będące przedmiotem zainteresowania, takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE);</li> <li>• ciężkie zakażenia ;</li> <li>• gruźlica;</li> <li>• zakażenia grzybicze i oportunistyczne (w tym półpasiec);</li> </ul>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotwory złośliwe;</li> <li>• nadwrażliwość;</li> <li>• zdarzenia dotyczące funkcjonowania wątroby.</li> </ul> <p>Wszystkie zaobserwowane w trakcie badań zdarzenia sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i zakrzepowe zostały odpowiednio ocenione przez niezależny komitet orzekający.</p>		
Zgony	Ogółem	Zgon, który wystąpił w czasie trwania badania lub w założonym okresie obserwacji.	Im więcej zaobserwowanych zgonów w badaniu, tym mniej bezpieczny jest badany lek.	Zgon jest istotnym klinicznie punktem końcowym.

### 3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- 3 publikacje EMA [*ChPL Skyrizi® oraz EMA RMP 2022 i EMA EPAR 2019*];
- 1 publikację FDA [*FDA 2022*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2022*];
- 1 rekord w bazie ADRReports [*ADR 2022*].

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 7 publikacji opisujących badania kliniczne, w tym 1 zakończone (nieopublikowane), 5 trwających oraz 1 badanie wycofane ze względów strategicznych. Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku.

## 3.7. Ocena homogeniczności

Dokonano analizy zidentyfikowanych badań randomizowanych dotyczących porównania RIS względem aktywnych komparatorów. Wykazano, że potencjalnie możliwe jest przeprowadzenie metaanalizy wyników badań *UltIMMa-1* oraz *UltIMMa-2* włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu, w związku z czym przeprowadzono ocenę ich homogeniczności.

Pozostałe badania ze względu m.in. na inne komparatory zostały wykluczone z dalszych analiz w kontekście oceny ich homogeniczności.

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

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

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

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

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

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

### 3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 3 analityków [redacted] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Skyrizi]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5. Tym samym odstąpiono od prezentacji wyników dla porównania RIS względem PLC oraz wyników przedstawionych dla chorych z grupy PLC, którzy w II etapie badania przyjmowali RIS (odniesiono się do nich wyłącznie w dyskusji);
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 20.15);
- wyniki prezentowano zarówno na rysunkach jak i tabelarycznie, przy czym zestawienia tabelaryczne i obliczenia przedstawiano; wyłącznie dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni (okres indukcji odpowiedzi na leczenie zgodnie z ChPL Skyrizi®) oraz maksymalnego okresu obserwacji dla porównania względem aktywnego komparatora;
- dane przedstawione na rysunkach/wykresach ekstrahowano wyłącznie w przypadku przedstawienia ich przez autorów publikacji w sposób umożliwiający ich jak najdokładniejsze odczytanie;

- w przypadku danych przedstawionych w badaniu w postaci odsetka chorych, dokonano przeliczenia na liczbę chorych (n), a następnie na jej podstawie ponownie obliczano wartość procentową, z dokładnością do jednego miejsca po przecinku;
- przyjęto założenie o odstąpieniu od przedstawiania danych, na podstawie których nie było możliwości wnioskowania o istotności statystycznej różnicy (brak danych wystarczających do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń a jednocześnie autorzy badania nie przedstawili danych o występowaniu lub braku istotności statystycznej danego wyniku);
- w przypadku, kiedy wskazano na wystąpienie/brak zdarzenia w jednej z ocenianych grup a nie przedstawiono żadnych informacji wskazujących na wystąpienie/brak zdarzenia w grupie kontrolnej, nie ekstrahowano takich danych do tabel a tylko zamieszczano w częściach opisowych;
- w przypadku zaistnienia niespójności w prezentacji wyników pochodzących z różnych źródeł, jako nadrzędne źródło informacji traktowano publikację pełnotekstową *Gordon 2018* wraz załącznikiem uznając ją za źródło o najwyższej wiarygodności.

### 3.9. Ocena jakości informacji

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

Zarówno w badaniach *UltIMMa-1*, *UltIMMa-2* jak i *IMMvent* oraz *IMMmerge* ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji, związanego z losowym przydziałem do grupy oraz związanego z utajeniem kodu randomizacji oceniono jako niskie.

W badaniach *UltIMMa-1*, *UltIMMa-2* oraz *IMMvent* ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji oraz związanego z oceną punktów końcowych zostało określone jako niskie (w wymienionych badaniach zastosowano podwójne zaślepienie). Z kolei w badaniu *IMMmerge*, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wynikającego ze znajomości interwencji określono jako niejasne, ze względu na brak zaślepienia chorych i personelu medycznego. W badaniu tym, zaślepiono jednak osoby dokonujące oceny wyników badania.

Ryzyko błędu związanego z oceną punktów końcowych we wszystkich badaniach oceniono jako niskie. Ryzyko wystąpienia błędu związanego z wykluczeniem i raportowaniem oceniono

---

jako niskie we wszystkich badaniach, gdyż przedstawiono informacje na temat utraty chorych z badania, a także nie określono żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.

Nie zidentyfikowano również innych źródeł błędów systematycznych, które mogły wpływać na jakość badań uwzględnionych w niniejszej analizie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

---

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook**

Domena	Badanie			
	<i>UltIMMa-1</i>	<i>UltIMMa-2</i>	<i>IMMvent</i>	<i>IMMmerge</i>
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 3:1:1 do grupy RIS, UST lub PLC; zastosowano stratyfikację względem: masy ciała ( $\leq 100$ kg vs $> 100$ kg) oraz wcześniejszej ekspozycji chorych na inhibitor TNF (tak vs nie).  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy RIS lub ADA; stratyfikację przeprowadzono względem masy ciała ( $\leq 100$ kg vs $> 100$ kg) i wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ (0 vs $\geq 1$ ).  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy RIS lub SEK; zastosowano stratyfikację względem masy ciała ( $\leq 100$ kg vs $> 100$ kg) i wcześniejszego systemowego leczenia biologicznego w łuszczycy (brak vs. co najmniej jedno).  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Randomizację zaimplementowano przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Randomizację zaimplementowano przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Randomizację zaimplementowano przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> 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)	Zaślepienie podwójne; przypisane dawki leków chorzy otrzymywali w identycznie wyglądających opakowaniach.  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.	Zaślepienie podwójne; przypisane dawki leków chorzy otrzymywali w identycznie wyglądających opakowaniach. Dodatkowo, zastosowano procedurę maskowania ( <i>double-dummy</i> ), chorzy w każdej grupie otrzymywali taką samą liczbę wstrzyknięć, w tych samych punktach czasowych.  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu	Brak zaślepienia chorych i personelu medycznego.  Równocześnie osoby oceniające skuteczność, wyniki badań laboratoryjnych oraz wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa w trakcie badania pozostawały zaślepienie na leczenie chorych.  <b>Ocena ryzyka błędu:</b> niejasne ryzyko błędu	
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego	Badacze, a także personel badawczy, który był zaangażowany w analizę danych, pozostawali zaślepieni względem otrzymywanych przez	Badacze, a także personel badawczy, który był zaangażowany w analizę danych, pozostawali zaślepieni względem otrzymywanych przez	Osoby oceniające skuteczność, wyniki badań laboratoryjnych oraz wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa w	



Domena	Badanie			
	UItIMMa-1	UItIMMa-2	IMMvent	IMMerge
głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>chorych terapii, aż do momentu zakończenia badania.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>chorych terapii, aż do momentu zakończenia badania.</p> <p>Niezależny komitet monitorujący dane ocenił postępy badania, w tym zaślepione dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w określonych odstępach czasu (w celu zapewnienia bezpieczeństwa oraz zdecydować o kontynuacji, modyfikacji lub przerwaniu badania).</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>chorych terapii, aż do momentu zakończenia badania.</p> <p>Niezależny komitet monitorujący dane ocenił postępy badania, w tym zaślepione dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w określonych odstępach czasu (w celu zapewnienia bezpieczeństwa oraz zdecydować o kontynuacji, modyfikacji lub przerwaniu badania).</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>czasie trwania badania pozostawały zaślepione na leczenie chorych.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)</b>				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	<p>Utrata chorych z badania została przedstawiona.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Utrata chorych z badania została przedstawiona.</p> <p>Brakujące dane dotyczące skuteczności zostały opracowane przy użyciu imputacji braku odpowiedzi.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Utrata chorych z badania została przedstawiona.</p> <p>Brakujące dane dotyczące skuteczności zostały opracowane przy użyciu imputacji braku odpowiedzi.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)</b>				
Wybiórcze raportowanie	<p>Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. other bias)</b>				
Inne źródła błędów	<p>Nie stwierdzono.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie stwierdzono.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie stwierdzono.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie stwierdzono.</p> <p><b>Ocena ryzyka błędu:</b> niskie ryzyko błędu.</p>

### 3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie 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>13</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).

---

<sup>13</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. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

**Tabela 5.**  
**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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
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.

## 4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu

### 4.1. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem ustekinumabu – porównanie bezpośrednie

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

Oceny skuteczności RIS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowieź na leczenie:**
  - oceniana w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100);
- **aktywność choroby:**
  - oceniana w skali s-PGA;
- **ocena jakości życia:**
  - oceniana w skali DLQI;
  - oceniana w skali PSS;
  - oceniana w skali EQ-5D-5L;
  - oceniana w skali HADS.

Analiza skuteczności dla wyżej wymienionych punktów końcowych została przeprowadzona dla okresu obserwacji 16 tygodni, w którym oceniana była indukcja odpowiedzi na leczenie oraz dla maksymalnych okresów obserwacji, dla których wyniki analizowane były w porównaniu z ustekinumabem, tj. 52 tygodni. W przypadku oceny odpowiedzi na leczenie w skali PASI oraz oceny aktywności choroby w skali sPGA w celu przedstawienia zmiany skuteczności leczenia z czasem zaprezentowano również wyniki uzyskane w pośrednich okresach obserwacji, począwszy od 12 tygodni. W celu przedstawienia trendów w kształtowaniu się wyników w czasie dodatkowo wyniki zaprezentowano również na rysunkach. Nie dokonywano interpretacji wyników przedstawionych dla grupy PLC, gdyż formalnie grupa ta nie stanowi w niniejszej analizie komparatora dla RIS.

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

## 4.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

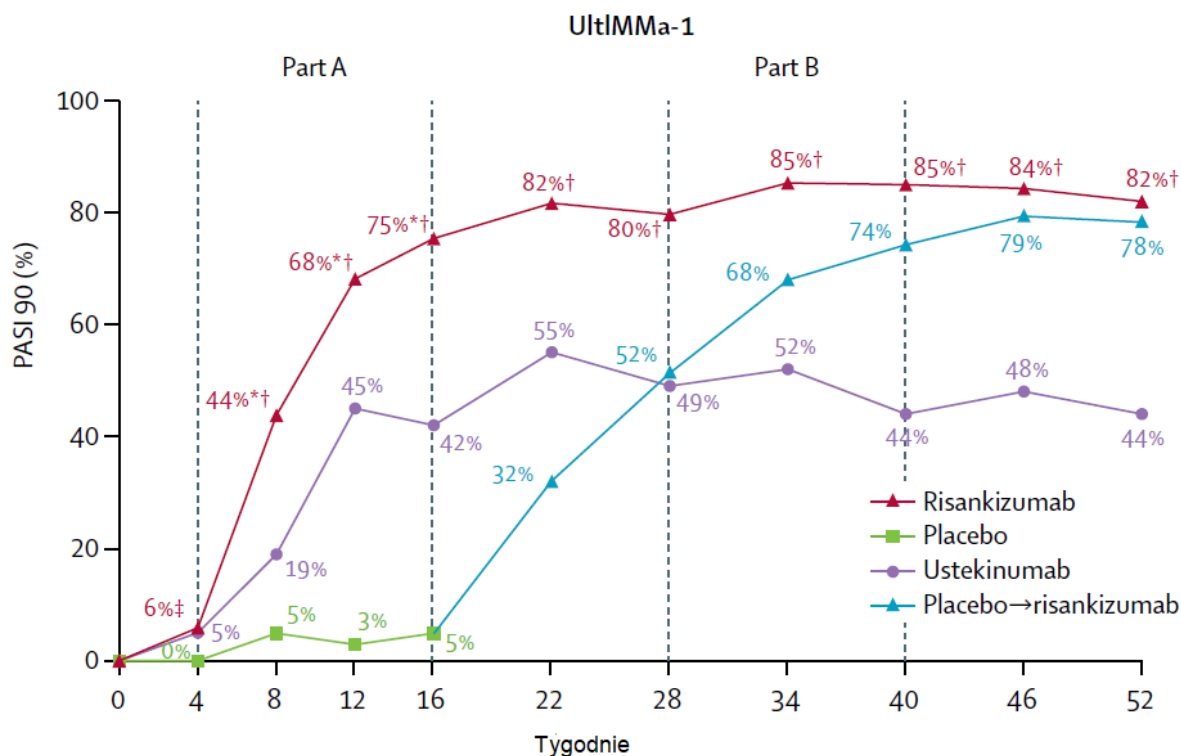
### 4.1.1.1. PASI 90

Wyniki analizy statystycznej danych dotyczących odpowiedzi na leczenie PASI 90 (zarówno ogółem, jak i dla analizy w podgrupach) wskazują na znamienne statystycznie wyższą skuteczność ryzankizumabu w porównaniu z ustekinumabem dla każdego z przedstawionych okresów obserwacji. Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono w załączniku (rozdział 20.8.1.1). Należy dodatkowo zwrócić uwagę na wysoką skuteczność RIS w grupie chorych, u których w 16. tygodniu dokonano zmiany leczenia z PLC na RIS.

Uzyskane wyniki należy również traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

Szczegółowe zestawienie wszystkich omówionych powyżej wyników przedstawiono na poniższych rysunkach oraz w tabeli.

**Rysunek 2.**  
**Odpowiedź PASI 90 – wyniki badania UltiMMa-1**

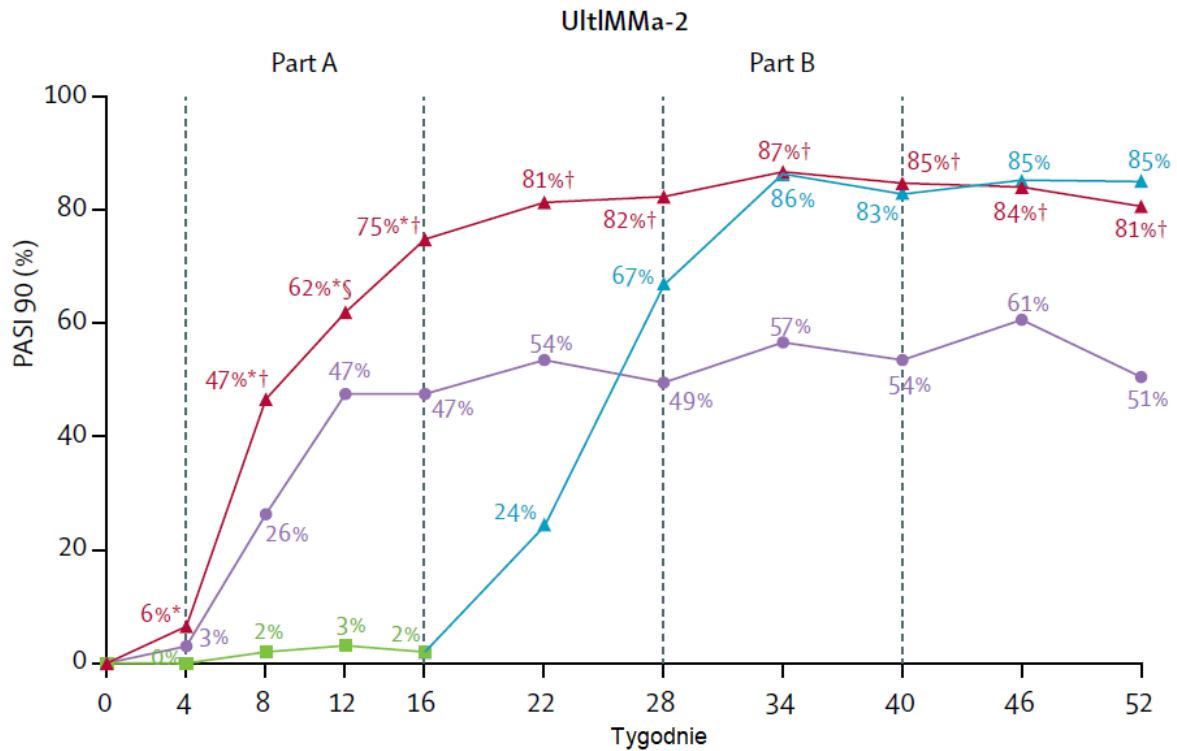


p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0.0001

p-wartości dla porównania vs UST: †p<0,0001; ‡p=0,0001; §p=0,0107; ¶p=0,0047; ||p=0,0004; \*\*p=0,0007; ††p=0,0129; ††p=0,0065; §§p=0,0006

Źródło: UltIMMa-1 (Gordon 2018)

**Rysunek 3.**  
**Odpowiedź PASI 90 – wyniki badania UltIMMa-2**



p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0,0001

p-wartości dla porównania vs UST: †p<0,0001; ‡p=0,0001; §p=0,0107; ¶p=0,0047; ||p=0,0004; \*\*p=0,0007; ††p=0,0129; ††p=0,0065; §§p=0,0006

Źródło: UltIMMa-2 (Gordon 2018)



**Tabela 6.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 90**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>PASI 90</b>										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	229 (75,3)	304	42 (42,0)	100	4,22 (2,62; 6,78)	0,33 (0,23; 0,44)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			220 (74,8)	294	47 (47,5)	99	3,29 (2,05; 5,29)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			449 (75,1)	598	89 (44,7)	199	3,72 (2,66; 5,21)	0,30 (0,23; 0,38)	4 (3; 5)	TAK
Wynik metaanalizy	502 (83,9)		598	108 (54,3)	199	4,41 (3,10; 6,29)	0,30 (0,17; 0,42)	4 (3; 6)	TAK	
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		249 (81,9)	304	44 (44,0)	100	5,76 (3,53; 9,42)	0,38 (0,27; 0,49)	3 (3; 4)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			237 (80,6)	294	50 (50,5)	99	4,07 (2,50; 6,64)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			486 (81,3)	598	94 (47,2)	199	4,84 (3,42; 6,84)	0,34 (0,26; 0,42)	3 (3; 4)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Populacja PP	228 (75,7)	301	41 (41,8)	98	4,34 (2,69; 7,02)	0,34 (0,23; 0,45)	3 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			219 (75,5)	290	47 (48,0)	98	3,35 (2,07; 5,40)	0,28 (0,16; 0,39)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			447 (75,6)	591	88 (44,9)	196	3,81 (2,72; 5,35)	0,31 (0,23; 0,39)	4 (3; 5)	TAK

#### 4.1.1.2. PASI 100

Wyniki analizy statystycznej danych dotyczących odpowiedzi PASI 100 (zarówno ogółem, jak i dla analizy w podgrupach) wskazują na znamienne statystycznie różnice pomiędzy ryzankizumabem a ustekinumabem dla wszystkich poddanych ocenie okresów obserwacji z zakresu od 16 do 52 tygodni. Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono w załączniku (rozdział 20.8.1.1). Należy dodatkowo zwrócić uwagę na wysoką skuteczność RIS w grupie chorych, u których w 16. tygodniu dokonano zmiany leczenia z PLC na RIS.

Uzyskane wyniki należy również traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

Ze względu na sposób prezentacji wyników PASI 100 w postaci graficznej, tj. przedstawienie przez autorów krzywych dla odsetków chorych z odpowiedzią PASI 100 i tych, którzy uzyskali odpowiedź sPGA równą 0 na jednym rysunku, zaprezentowano je w rozdziale 4.1.2.1, w którym znajduje się również szczegółowa analiza wyników dla sPGA 0.

Szczegółowe zestawienie wszystkich omówionych powyżej wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 100**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>PASI 100</b>										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	<b>Ogółem</b>	109 (35,9)	304	12 (12,0)	100	4,10 (2,15; 7,83)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			149 (50,7)	294	24 (24,2)	99	3,21 (1,92; 5,37)	0,26 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			258 (43,1)	598	36 (18,1)	199	3,56 (2,38; 5,32)	0,25 (0,19; 0,32)	4 (4; 6)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		171 (56,3)	304	21 (21,0)	100	4,84 (2,84; 8,23)	0,35 (0,26; 0,45)	3 (3; 4)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			175 (59,5)	294	30 (30,3)	99	3,38 (2,08; 5,51)	0,29 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			346 (57,9)	598	51 (25,6)	199	4,01 (2,80; 5,74)	0,32 (0,25; 0,39)	4 (3; 4)	TAK

\*dane odczytane z wykresu

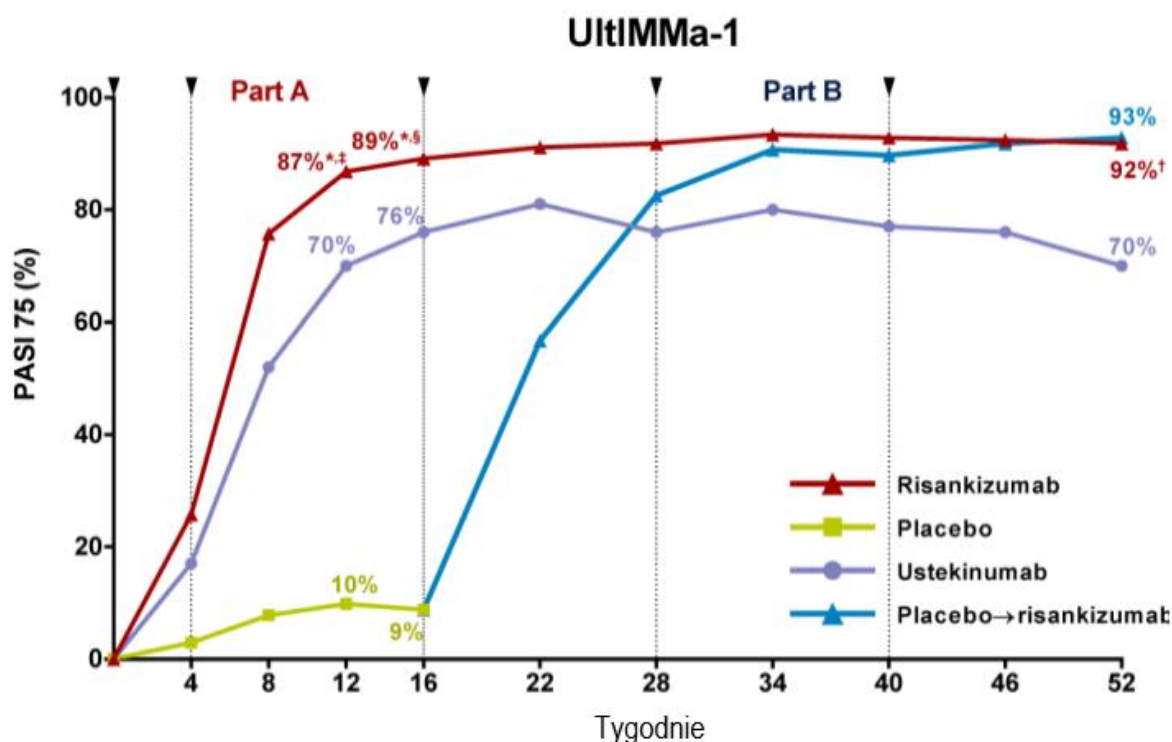
### 4.1.1.3. PASI 75

Wyniki analizy statystycznej danych dotyczących odpowiedzi PASI 75 wskazują na znamienne statystycznie różnice pomiędzy ryzankizumabem a ustekinumabem w każdym z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od 12 do 52 tygodni. Należy również zwrócić uwagę na wysoką skuteczność RIS u chorych, u których dokonano zmiany leczenia z PLC na RIS w 16. tygodniu.

Uzyskane wyniki należy również traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

Szczegółowe zestawienie wszystkich omówionych powyżej wyników przedstawiono na poniższych rysunkach oraz w tabeli.

**Rysunek 4.**  
**Odpowiedź PASI 75 – wyniki badania UltIMMa-1**

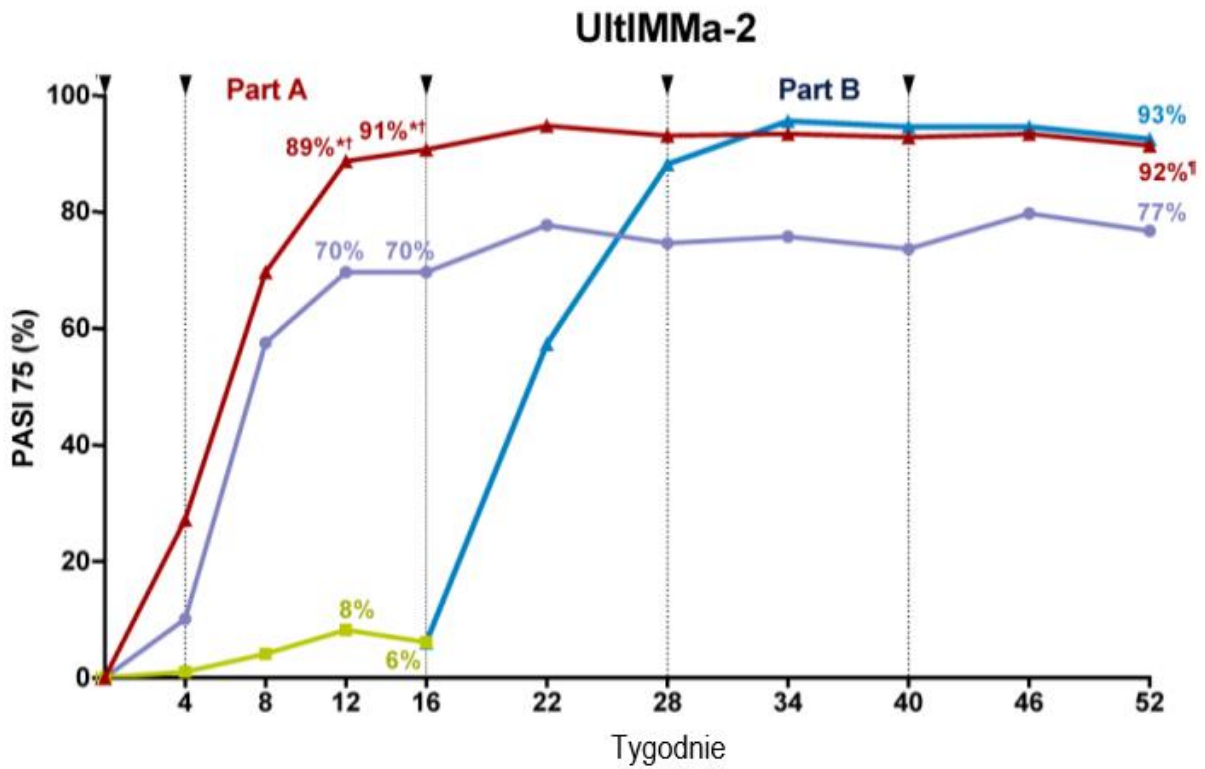


p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0.0001

p-wartości dla porównania vs UST: †p<0.0001; ‡p=0.0005; §p=0.0034; ¶p=0.0010

Źródło: UltIMMa-1 (Gordon 2018)

Rysunek 5.  
Odpowiedź PASI 75 – wyniki badania UltiMMa-2



p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0·0001

p-wartości dla porównania vs UST: †p<0·0001; ‡p=0·0005; §p=0·0034; ¶p=0·0010

**Tabela 8.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75**

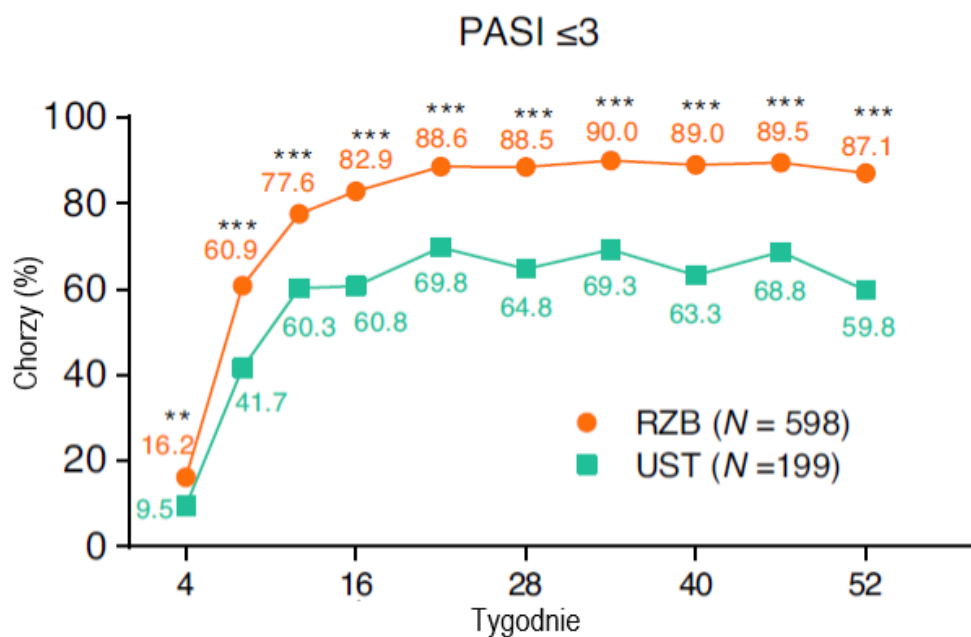
Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>PASI 75</b>										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	271 (89,1)	304	76 (76,0)	100	2,59 (1,45; 4,65)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			268 (91,2)	294	69 (69,7)	99	4,48 (2,49; 8,07)	0,21 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK
Wynik metaanalizy			539 (90,1)	598	145 (72,9)	199	3,39 (2,25; 5,12)	0,17 (0,11; 0,24)	6 (5; 10)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		279 (91,8)	304	70 (70,0)	100	4,78 (2,65; 8,64)	0,22 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			270 (91,8)	294	76 (76,8)	99	3,40 (1,82; 6,37)	0,15 (0,06; 0,24)	7 (5; 17)	TAK
Wynik metaanalizy			549 (91,8)	598	146 (73,4)	199	4,07 (2,65; 6,25)	0,18 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)	TAK

\*dane odczytane z wykresu

#### 4.1.1.4. Bezwzględny wynik w skali PASI

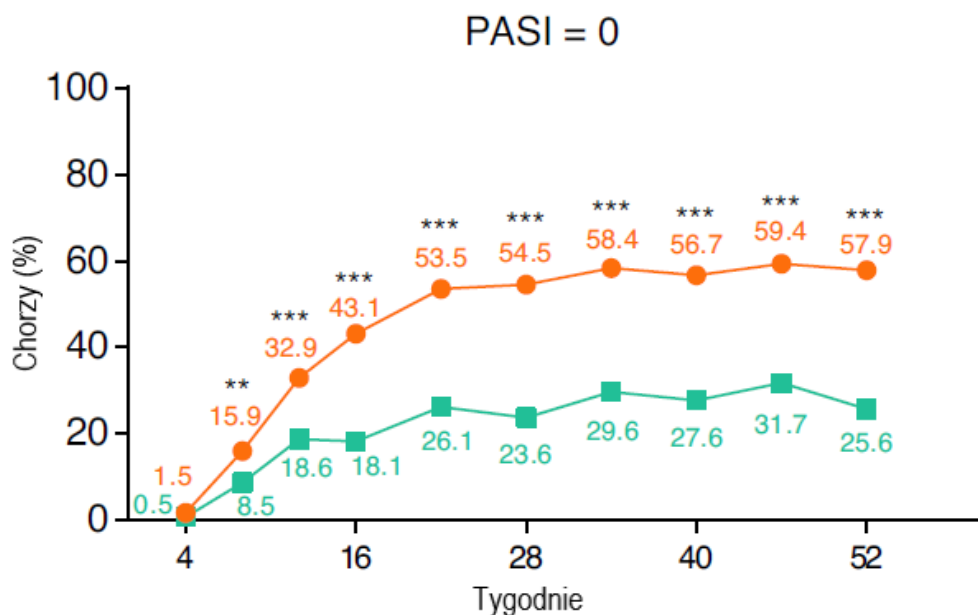
W publikacji Gooderham 2022 przedstawiono dane dotyczące odsetków chorych, którzy uzyskali bezwzględny wynik w skali PASI wynoszący odpowiednio  $\leq 3, 0$  i  $\leq 3$ . Zgodnie z danymi przedstawionymi na poniższych rysunkach, ryzankizumab okazał się być lekiem o znamienne statystycznie wyższej skuteczności niż UST w odniesieniu do każdego z rozważanych w niniejszym rozdziale punktów końcowych. Warto zauważyć, że już w 4. tygodniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy RIS i UST w zakresie odsetków chorych, którzy uzyskali wynik w skali PASI wynoszący  $\leq 3$ .

**Rysunek 6.**  
**Bezwzględny wynik PASI  $\leq 3$  – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2**



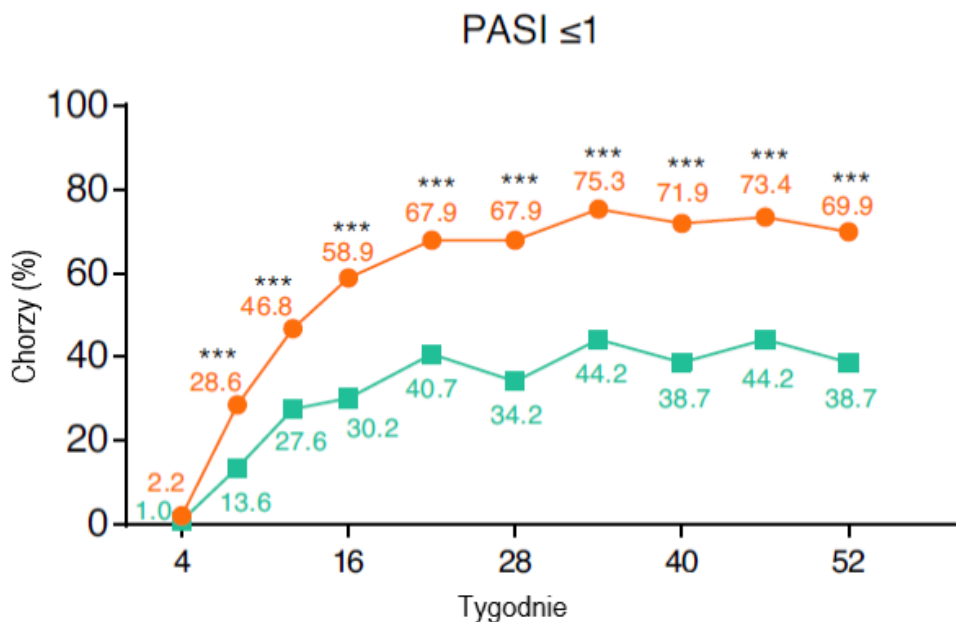
Analiza NRI; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001  
Źródło: UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gooderham 2022)

**Rysunek 7.**  
**Bezwzględny wynik PASI=0 – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2**



Analiza NRI; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001  
Źródło: UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gooderham 2022)

**Rysunek 8.**  
**Bezwzględny wynik PASI≤1 – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2**



Analiza NRI; \*\*\*p<0,001  
Źródło: UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gooderham 2022)



#### 4.1.1.5. Czas do uzyskania bezwzględnego wyniku w skali PASI

W publikacji *Gooderham 2022* przedstawiono wyniki analiz dla czasu do uzyskania bezwzględnego wyniku w skali PASI wynoszącego  $\leq 3$ ,  $\leq 1$  oraz 0. W odniesieniu do każdego z tych punktów końcowych wykazano, że u chorych poddanych terapii RIS czas do uzyskania wskazanych wyników był znamienne statystycznie krótszy.

Szczegółowe zestawienie danych zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Czas do uzyskania bezwzględnego wyniku w skali PASI wynoszącego  $\leq 3$ ,  $\leq 1$  oraz 0 na podstawie badań *UltiMMA-1* i *UltiMMA-2***

Badanie (publikacja)	RIS		UST		HR (95%CI)*
	Mediana (25; 75 percentyl) [dni]	N	Mediana (25; 75 percentyl) [dni]	N	
<b>Wynik w skali PASI <math>\leq 3</math></b>					
<i>UltiMMA-1</i> i <i>UltiMMA-2</i> ( <i>Gooderham 2022</i> )	58 (56; 85)	598	84 (57; 153)	199	1,664 (1,397; 1,982) p<0,001
<b>Wynik w skali PASI <math>\leq 1</math></b>					
<i>UltiMMA-1</i> i <i>UltiMMA-2</i> ( <i>Gooderham 2022</i> )	94 (60; 159)	598	199 (86; N/O)	199	2,273 (1,864; 2,773) p<0,001
<b>Wynik w skali PASI=0</b>					
<i>UltiMMA-1</i> i <i>UltiMMA-2</i> ( <i>Gooderham 2022</i> )	148 (85; 280)	598	370 (145; N/O)	199	2,400 (1,926; 2,991) p<0,001

\*dane przedstawione przez autorów publikacji

#### 4.1.1.6. Utrzymanie odpowiedzi PASI 90 w czasie

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

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

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

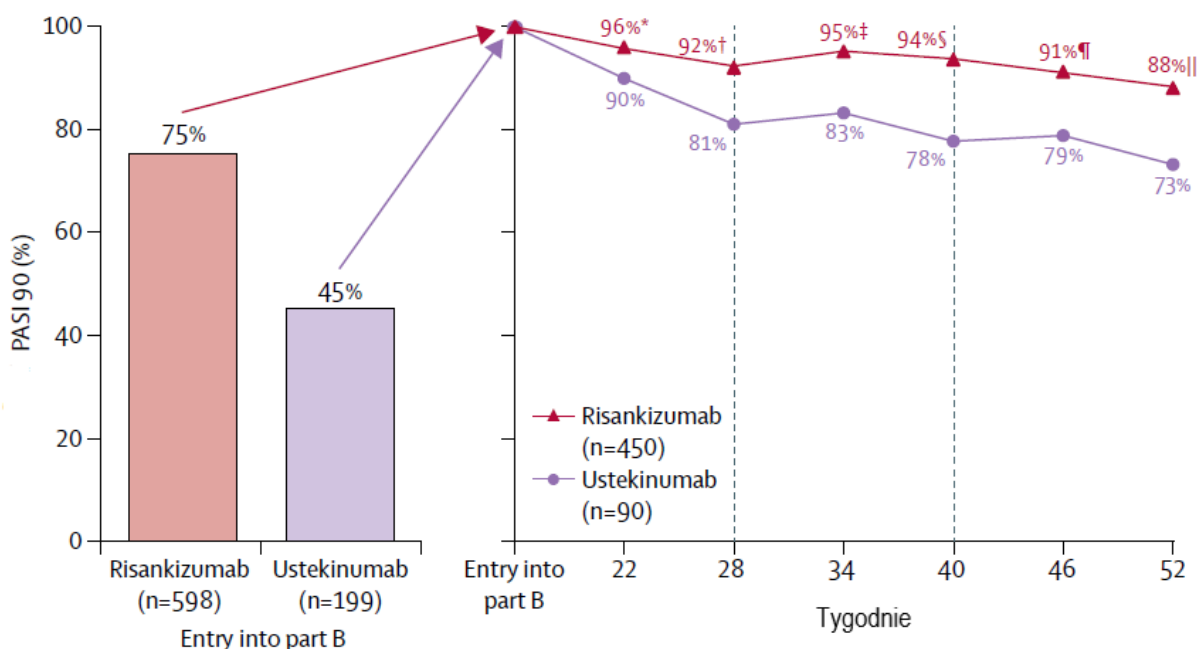
chorych, odpowiedź PASI 90 w długim okresie obserwacji jest utrzymywana przez większość chorych.

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

Wyniki przedstawiono na rysunku poniżej oraz w poniższej tabeli.

### Rysunek 9.

#### Utrzymywanie się odpowiedzi PASI 90 – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2



p-wartości dla porównania vs UST: \*p=0,0476; †p=0,0015; ‡p=0,0007; §p<0,0001; ¶p=0,0012; ||p=0,0009

Źródło: *UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gordon 2018)*

### Tabela 10.

#### Liczba chorych, u których odnotowano utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		IS**
			n (%)	N	n (%)	N	
<i>UltiMMa-1 i -2 (Gordon 2018)</i>	16.	Odpowiedź PASI 90	450 (75,3)*	598	90 (45,2)*	199	TAK
	52.		398 (88,4)	450	66 (73,3)	90	TAK p=0,0009

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

\*\*wartości podane przez autorów publikacji

#### 4.1.1.7. Zmiana wyniku w skali PASI

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

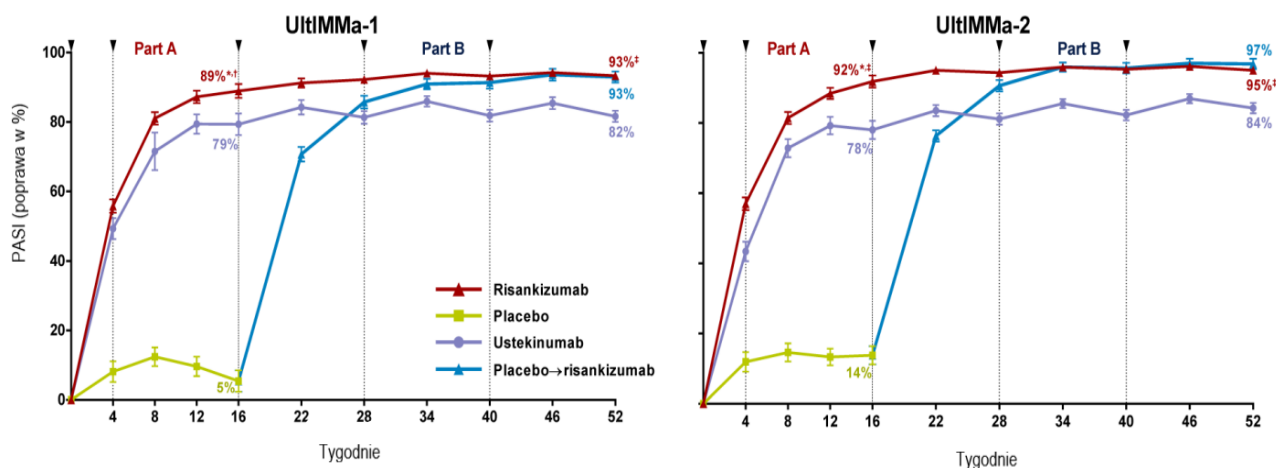
Wyniki przedstawiono również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wielkość wskaźnika BMI, masę ciała oraz w podziale na kwartyle masy ciała. W każdej z podgrup wykazano znamienne statystycznie przewagę RIS nad UST w czasie 52 tygodni a wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego była zasadniczo porównywana pomiędzy podgrupami co świadczy o wysokiej skuteczności RIS niezależnie od przynależności chorego do określonej podgrupy wyróżnionej ze względu na BMI, masę ciała oraz kwartyle masy ciała. Wyniki analizy w podgrupach przedstawiono w załączniku – rozdział 20.8.1.2.

Warto ponadto zauważyć wyraźną poprawę wyniku w skali PASI już po pierwszej dawce RIS.

Dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w poniższej tabeli.

#### Rysunek 10.

#### Zmiana wyniku w skali PASI (poprawa w %) – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2



p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0.0001

p-wartości dla porównania vs UST: †p<0.0001

Źródło: UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gordon 2018)

**Tabela 11.**  
**Zmiana procentowa wyniku w skali PASI względem wartości początkowych**

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

\*wartość podana przez autorów badania

## 4.1.2. Aktywność choroby w skali sPGA

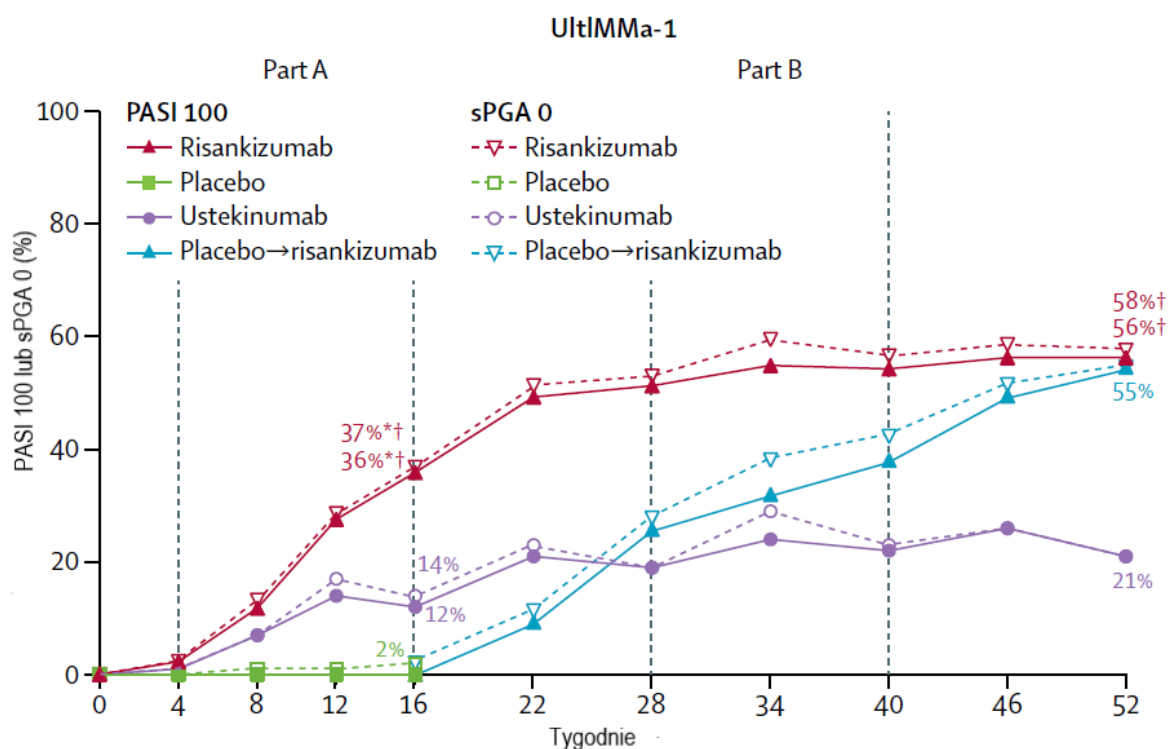
### 4.1.2.1. Odpowiedź sPGA 0

Ocena nasilenia choroby w skali sPGA została przeprowadzona w obydwu analizowanych badaniach. Analizowano odsetki chorych, u których uzyskano wynik równy 0, co oznacza całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych. Autorzy publikacji przedstawili graficznie wyniki dla sPGA 0 łącznie z wynikami dla odsetków chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 100.

Wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę ryzankizumabu nad ustekinumabem w zakresie odsetka chorych, u których stwierdzono całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych. Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla każdego z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od 12 do 52 tygodni. Zaobserwowane różnice należy traktować jako wynik istotny klinicznie, a siłę zastosowanej interwencji jako dużą.

Wyniki przedstawiono na poniższych rysunkach, jak również w poniższej tabeli.

**Rysunek 11.**  
**Odpowiedź PASI 100 lub sPGA 0 – wyniki badania UltiMMA-1**

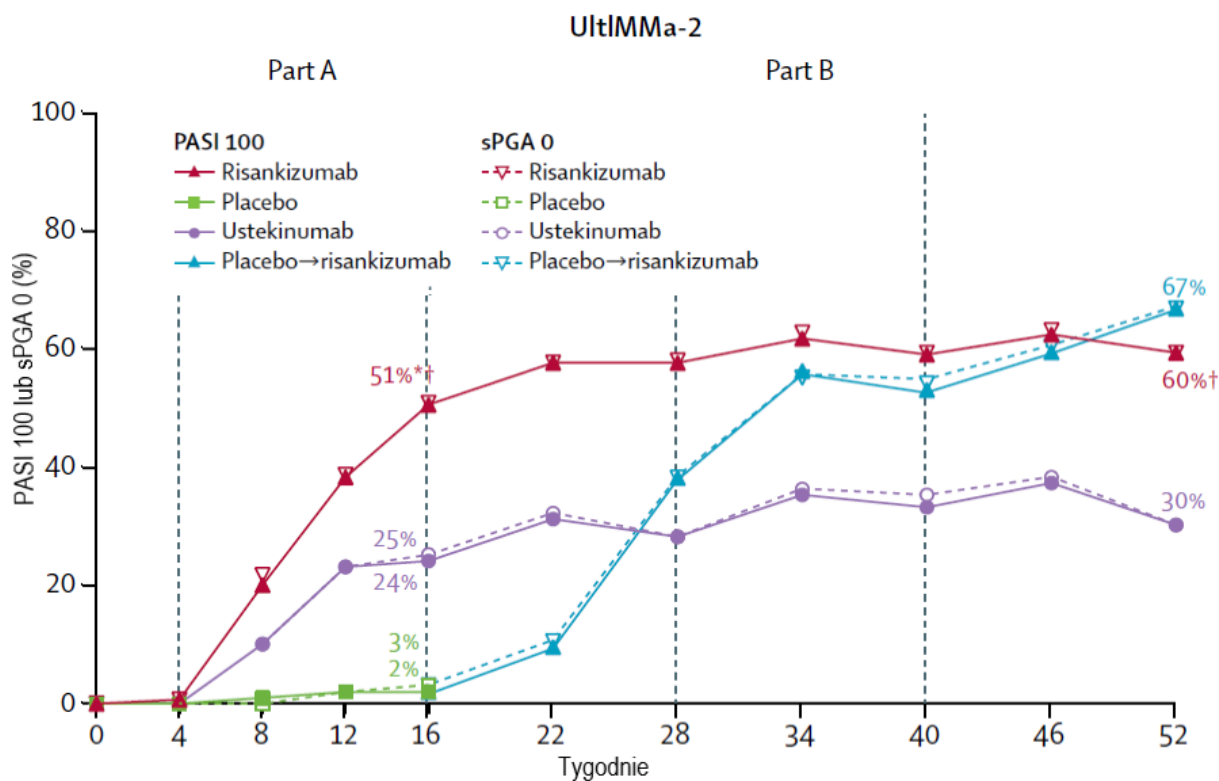


p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0.0001

p-wartości dla porównania vs UST: †p<0.0001

Źródło: UltiMMA-1 (Gordon 2018)

**Rysunek 12.**  
**Odpowiedź PASI 100 lub sPGA 0 – wyniki badania UltiMMA-2**



p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0.0001  
p-wartości dla porównania vs UST: †p<0.0001

Źródło: UltiMMA-2 (Gordon 2018)

**Tabela 12.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali sPGA 0**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik 0 w skali sPGA</b>										
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	112 (36,8)	304	14 (14,0)	100	3,58 (1,94; 6,60)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			150 (51,0)	294	25 (25,3)	99	3,08 (1,86; 5,12)	0,26 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			262 (43,8)	598	39 (19,6)	199	3,29 (2,23; 4,87)	0,24 (0,18; 0,31)	5 (4; 6)	TAK
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		175 (57,6)	304	21 (21,0)	100	5,10 (3,00; 8,69)	0,37 (0,27; 0,46)	3 (3; 4)	TAK
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			175 (59,5)	294	30 (30,3)	99	3,38 (2,08; 5,51)	0,29 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)	TAK
Wynik metaanalizy			350 (58,5)	598	51 (25,6)	199	4,11 (2,87; 5,88)	0,33 (0,26; 0,40)	4 (3; 4)	TAK

\*obliczono na podstawie wartości odczytanych z wykresu

#### 4.1.2.2. Odpowiedź sPGA 0/1

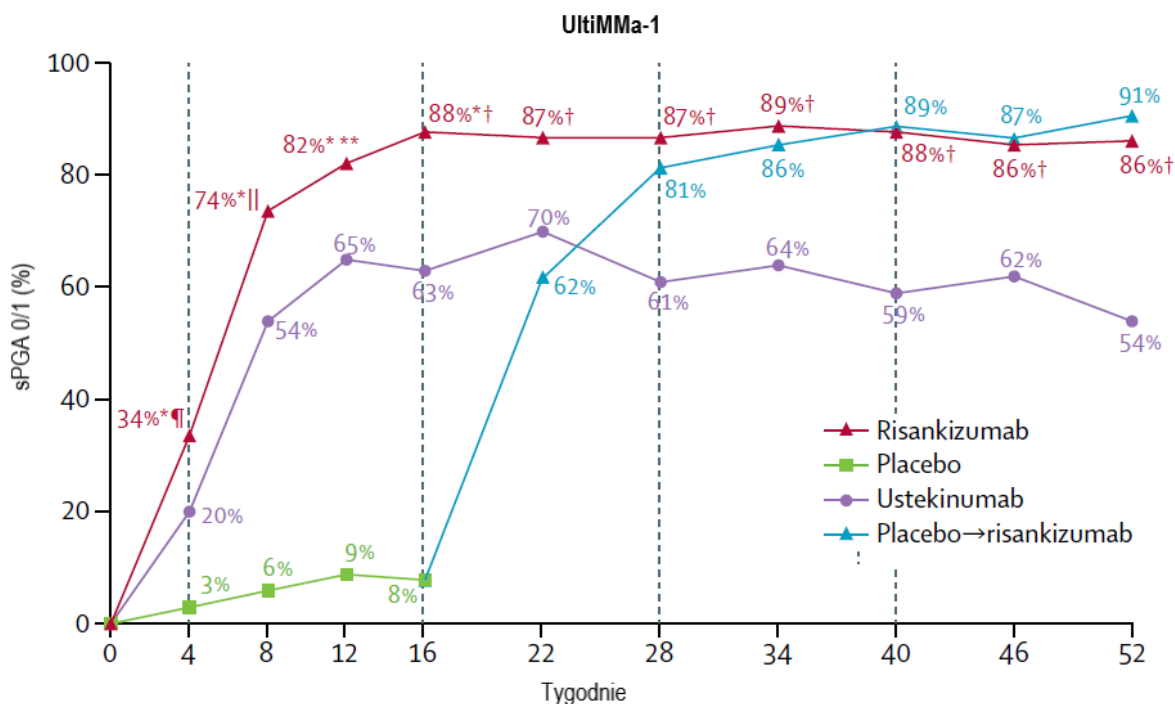
Ocena nasilenia choroby w skali sPGA została przeprowadzona w obydwu analizowanych badaniach, zarówno w populacji ogółem, jak również w podgrupach. Analizowano odsetki chorych, u których uzyskano wynik równy 0/1, gdzie dopuszcza się obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych.

Wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę ryzankizumabu nad ustekinumabem w zakresie odsetka chorych, u których odnotowano obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych. Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla każdego z analizowanych okresów obserwacji. Analogiczne wnioski dotyczą analizy w podgrupach (wyniki przedstawiono w załączniku – rozdział 20.8.1.3).

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

Dane zaprezentowano na poniższych rysunkach oraz w tabeli.

**Rysunek 13.**  
**Odpowiedź sPGA 0/1 – wyniki badania UltiMMa-1**



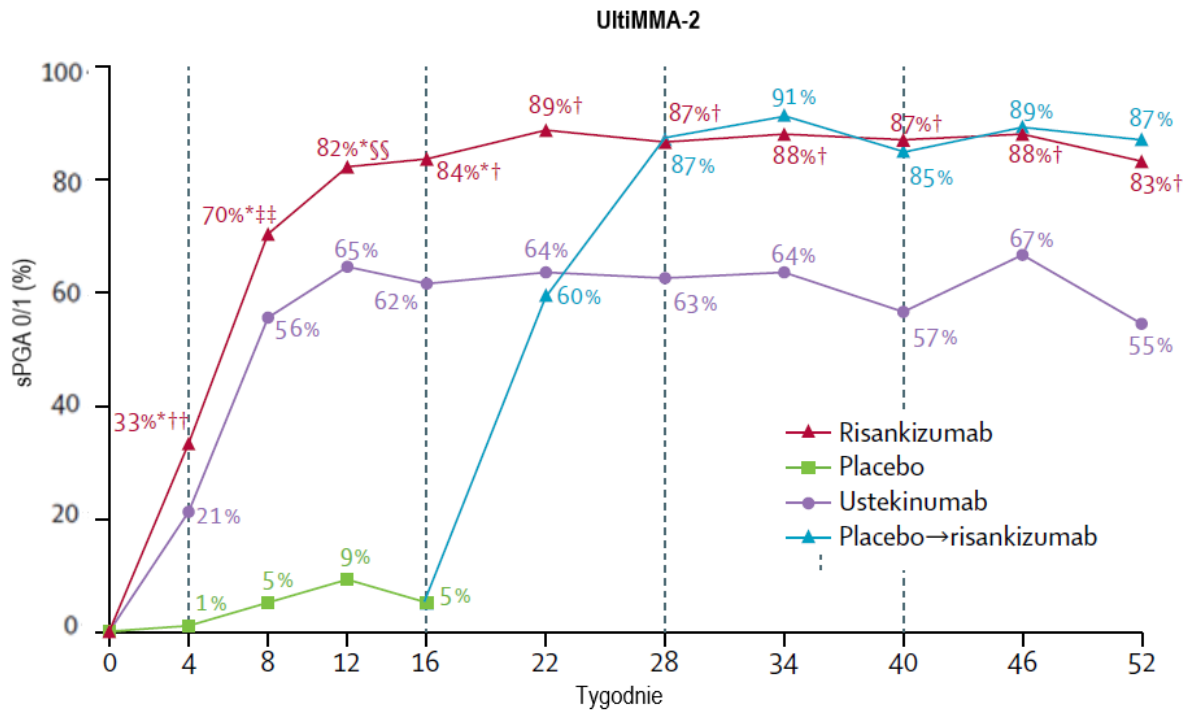
p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0.0001



p-wartości dla porównania vs UST: †p<0.0001; ‡p=0,0001; §p=0,0107; ¶p=0.0047; ||p=0,0004; \*\*p=0,0007; ††p=0,0129; ‡‡p=0,0065; §§p=0,0006

Źródło: UltiMMA-1 (Gordon 2018)

**Rysunek 14.**  
**Odpowiedź sPGA 0/1 – wyniki badania UltiMMA-2**



p-wartości dla porównania vs PLC: \*p<0.0001

p-wartości dla porównania vs UST: †p<0.0001; ‡p=0,0001; §p=0,0107; ¶p=0.0047; ||p=0,0004; \*\*p=0,0007; ††p=0,0129; ‡‡p=0,0065; §§p=0,0006

Źródło: UltiMMA-2 (Gordon 2018)

**Tabela 13.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali sPGA 0/1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik 0/1 w skali sPGA</b>										
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	267 (87,8)	304	63 (63,0)	100	4,24 (2,49; 7,21)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			246 (83,7)	294	61 (61,6)	99	3,19 (1,92; 5,31)	0,22 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)	TAK
Wynik metaanalizy			513 (85,8)	598	124 (62,3)	199	3,65 (2,53; 5,27)	0,23 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	52.		261 (85,9)	304	54 (54,0)	100	5,17 (3,11; 8,60)	0,32 (0,21; 0,42)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			245 (83,3)	294	54 (54,5)	99	4,17 (2,53; 6,87)	0,29 (0,18; 0,39)	4 (3; 5)	TAK
Wynik metaanalizy			506 (84,6)	598	109 (54,8)	199	4,63 (3,24; 6,61)	0,30 (0,23; 0,38)	4 (3; 5)	TAK
<i>UltIMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Populacja PP	266 (88,4)	301	62 (63,3)	98	4,41 (2,57; 7,58)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)	TAK
<i>UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i>			245 (84,5)	290	61 (62,2)	98	3,30 (1,97; 5,54)	0,22 (0,12; 0,33)	4 (3; 7)	TAK
Wynik metaanalizy			511 (86,5)	591	123 (61,8)	196	3,79 (2,60; 5,50)	0,24 (0,16; 0,31)	4 (4; 6)	TAK

\*obliczono na podstawie wartości odczytanych z wykresu

---

### **4.1.3. Ocena jakości życia**

#### **4.1.3.1. Jakość życia oceniana w skali DLQI**

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

Szczegółowe zestawienie wyników przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI**

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

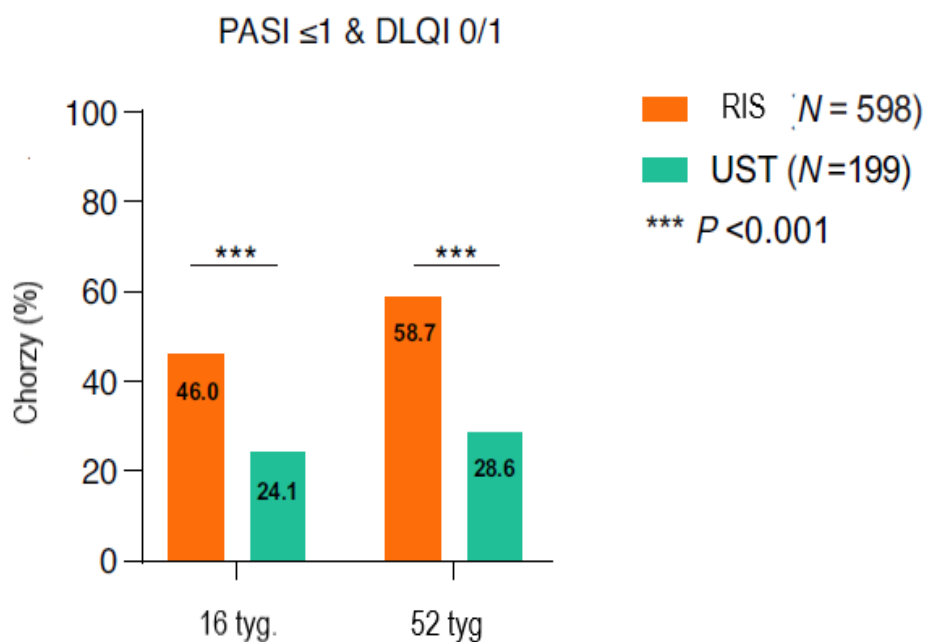
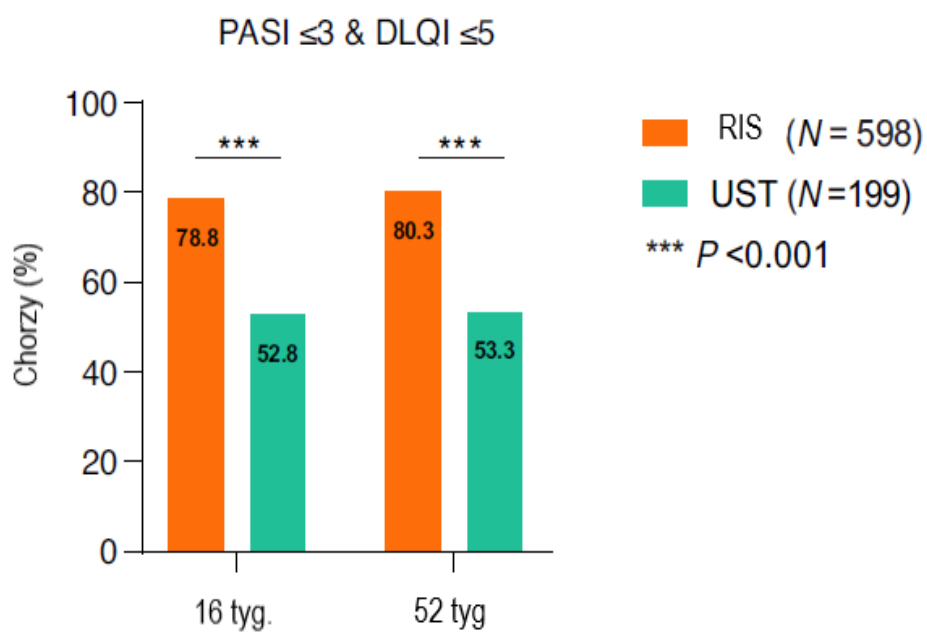
---

W publikacji *Gooderham 2022* przedstawiono dodatkowo dane dotyczące odsetków chorych, u których uzyskano jednocześnie bezwzględny wynik w skali PASI  $\leq 3$  i DLQI  $\leq 5$  lub PASI  $\leq 1$  i DLQI 0/1 w czasie 16 i 52 tygodni.

Zgodnie z danymi przedstawionymi przez autorów publikacji, wykazano znamienne statystycznie przewagę RIS nad UST w przypadku obydwu analizowanych punktów końcowych, w obydwóch okresach obserwacji.

Wyniki przedstawiono na poniższych rysunkach.

**Rysunek 15.**  
**Bezwzględny wynik PASI i ocena jakości życia w skali DLQI – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2**



Analiza NRI;

Źródło: UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gooderham 2022)

W publikacji *Augustin 2020* przedstawiono wyniki dla odsetków chorych, u których odnotowano wynik w skali DLQI spełniający kryteria MCID. Zarówno w czasie 16., jak i 52. tygodni odnotowano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść chorych poddanych terapii RIS. Wyniki są również istotne klinicznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15.**  
**Częstość występowania wyniku w skali DLQI spełniającego kryteria MCID**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik DLQI spełniający kryteria = MCID									
<i>UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Augustin 2020)</i>	16	516 (94,5)	546	149 (85,1)	175	3,00 (1,72; 5,23)	0,09 (0,04; 0,15)	12 (7; 25)	TAK p<0,001
	52	526 (96,3)	546	148 (84,6)	175	4,80 (2,62; 8,80)	0,12 (0,06; 0,17)	9 (6; 17)	TAK p<0,001

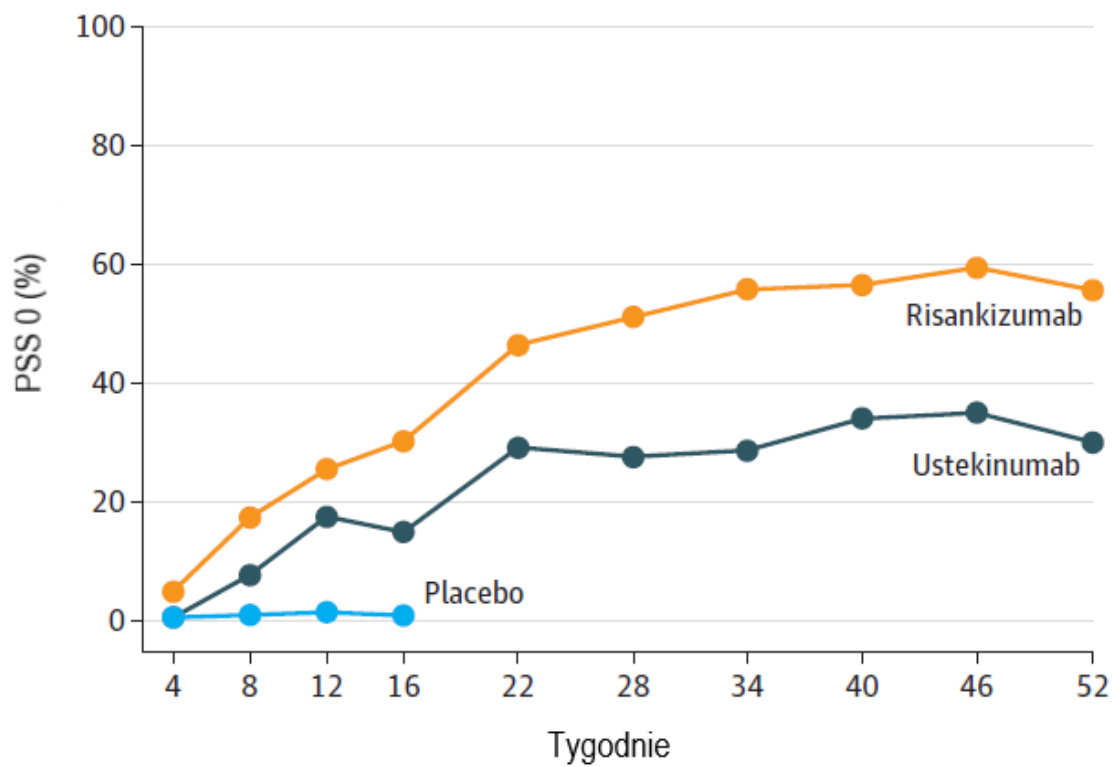
\*\*podane przez autorów publikacji

#### 4.1.3.2. Jakość życia oceniana w skali PSS

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

Szczegółowe wyniki dla oceny PSS 0 ogółem przedstawiono na rysunku oraz w tabeli poniżej, natomiast wyniki uzyskane w poszczególnych domenach skali dla oceny PSS 0 oraz PSS 0/1 zostały zaprezentowane w załączniku (rozdział 20.8.2). W każdej z analizowanych domen wykazano przewagę RIS nad UST.

**Rysunek 16.**  
**Wynik 0 w skali PSS – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2**



Analiza NRI;

RIS vs UST:  $p = 0,02$  w tydz.4.,  $p=0,03$  w tyg. 12. oraz  $p<0,001$  dla pozostałych okresów obserwacji

RIS vs PLC:  $p=0,008$  w tydz.4. i  $p<0,001$  dla pozostałych okresów obserwacji

Źródło: UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Augustin 2020)



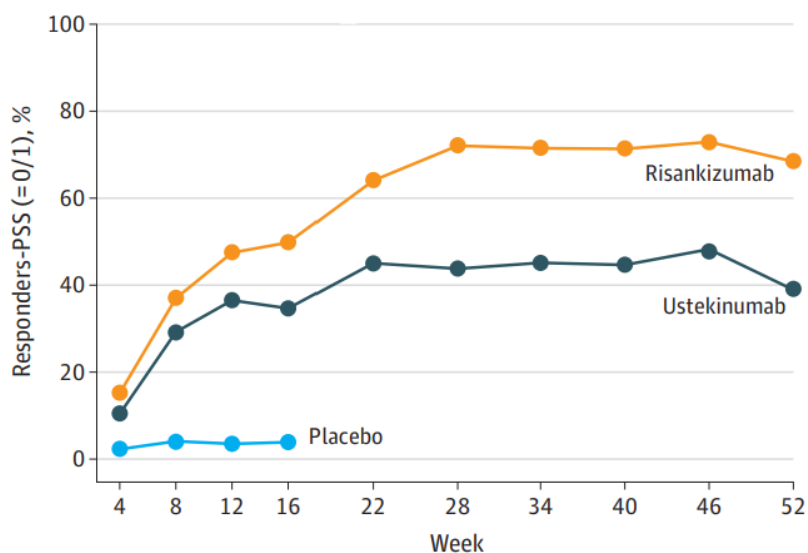
**Tabela 16.**  
**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PSS 0**

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

W 16. tygodniu obserwacji znacznie wyższy odsetek chorych leczonych ryzankizumabem osiągnął PSS 0/1 w porównaniu z chorymi leczonymi ustekinumabem – odpowiednio 49,8% chorych oraz 34,7%. Podobnie w 52. tygodniu z wyższą częstością raportowano wynik PSS=0/1 w grupie RIS względem grupy UST – odpowiednio 68,4% chorych oraz 39,2% chorych. Uzyskane wyniki były znamienne statystycznie a siłę interwencji można określić jako wysoką<sup>14</sup>.

Szczegóły przedstawiono na rysunku i w tabeli poniżej.

**Rysunek 17.**  
**Częstość występowania wyniku PSS 0/1**



No. at risk	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 22	Week 28	Week 34	Week 40	Week 46	Week 52
Placebo	200	200	200	200						
Ustekinumab	199	199	199	199	199	199	199	199	199	199
Risankizumab	598	598	598	598	598	598	598	598	598	598

Analiza NRI;

RIS vs UST:  $p=0,001$  w tyg. 12. oraz  $p<0,001$  w czasie od 16. do 52. tyg.

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Augustin 2020)*

**Tabela 17.**  
**Częstość występowania wyniku PSS 0/1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>PSS=0/1</b>									
<i>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Augustin 2020)</i>	16	298 (49,8)	598	69 (34,7)	199	1,87 (1,34; 2,61)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK p<0,001
	52	409 (68,4)	598	78 (39,2)	199	3,36 (2,41; 4,68)	0,29 (0,21; 0,37)	4 (3; 5)	TAK p<0,001

\*\*podane przez autorów publikacji

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

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

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 18.**  
**Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSS w czasie 16. tygodnia leczenia**

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

\*przeliczono z wartości SE przedstawionych przez autorów badania

#### 4.1.3.3. EQ-5D-5L

Jak wskazali autorzy publikacji początkowe wartości dla kwestionariusza EQ-5D-5L wynosiły 0,8 w obu analizowanych grupach.

W 16. tygodniu obserwacji raportowano znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w skali EQ-5D-5L spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST (odpowiednio 41,7% vs 31,5% chorych).

Również w 52. tygodniu obserwacji raportowano znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w skali EQ-5D-5L spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST (odpowiednio 44,4% vs 32,0% chorych). Uzyskane wyniki są również istotne klinicznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19.**  
**Częstość występowania wyniku w skali EQ-5D-5L spełniającego kryterium MCID**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS**
		n (%)	N	n (%)	N				
wynik EQ-5D-5L na podstawie MCID									
UtiMMa-1 i UtiMMa-2 (Augustin 2020)	16	249 (41,7)	597	62 (31,5)	197	1,56 (1,11; 2,19)	0,10 (0,03; 0,18)	10 (6; 34)	TAK p=0,01
	52	265 (44,4)	597	63 (32,0)	197	1,70 (1,21; 2,39)	0,12 (0,05; 0,20)	9 (5; 20)	TAK p=0,002*

\*w tekście podano p=0,003 przyczyna rozbieżności względem informacji w tabeli nieznana

\*\*podane przez autorów publikacji

#### 4.1.3.4. HADS

Autorzy publikacji *Augustin 2020* przedstawili dodatkowo również dane dla wyników w skalach HADS-A oraz HADS-D.

Średni wynik w skali HADS-A wynosił od 7,2 do 7,3, natomiast średni wynik HADS-D na początku badania wynosił 5,3. Na początku badania 56 ze 197 chorych (28,4%) w grupie UST oraz 150 z 596 chorych (25,2%) z grupy RIS wykazywało objawy lęku lub depresji (wynik HADS  $\geq$ 8). W 16. tygodniu obserwacji raportowano znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w skali HADS-A spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST (odpowiednio 69,1% vs 57,1% chorych).

W 52. tygodniu obserwacji raportowano znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w skali HADS-A spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST (odpowiednio 65,5% vs 60,4% chorych).

Uzyskane wyniki spełniają również kryteria istotności klinicznej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 20.**

**Częstość występowania wyniku w skali HADS-A spełniającego kryteria MCID**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik HADS-A spełniający kryteria MCID									
<i>UtiMMa-1 i UtiMMa-2 (Augustin 2020)</i>	16	381 (69,1)	551	104 (57,1)	184	1,72 (1,22; 2,43)	0,13 (0,04; 0,21)	8 (5; 25)	TAK p=0,004
	52	361 (65,5)	551	110 (60,4)	182	1,24 (0,88; 1,76)	0,05 (-0,03; 0,13)	n/d	NIE p=0,25

\*podane przez autorów publikacji

W publikacji przedstawiono również dane dotyczące odsetków chorych, u których odnotowano wynik w skali HADS-A <8. W 16. tygodniu statystycznie istotnie większy odsetek chorych leczonych RIS osiągnął wynik HADS-A <8 w porównaniu z chorymi stosującymi UST (82,1% chorych vs 73,2% chorych, p=0,009). Natomiast w 52. tygodniu obserwacji 81,6% chorych w grupie RIS oraz 79,8% chorych w grupie UST osiągnęło wynik HADS-A <8. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie (p=0,65).<sup>15</sup>

W 16. tygodniu obserwacji raportowano znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w skali HADS-D spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST (odpowiednio 71,1% [354/498] vs 60,4% [96/159], p=0,01).

W 52. tygodniu obserwacji raportowano znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w skali HADS-D spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST (odpowiednio 68,9% [343 /498] vs 66,7% [106/159], p=0,67), a tylko około 10% pacjentów miało objawy lęku lub depresji.

<sup>15</sup> autorzy publikacji nie przedstawili danych dotyczących liczby chorych w grupach, dlatego opis został oparty wyłącznie na danych przedstawionych w publikacji

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 21.**  
**Częstość występowania wyniku w skali HADS-D spełniającego kryterium MCID**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik HADS-D na podstawie MCID</b>									
<i>UtiMMa-1 i UtiMMa-2 (Augustin 2020)</i>	16	354 (71,1)	498	96 (60,4)	159	1,61 (1,11; 2,34)	0,11 (0,02; 0,19)	10 (6; 50)	TAK p=0,01
	52	343 (68,9)	498	106 (66,7)	159	1,11 (0,76; 1,62)	0,02 (-0,06; 0,11)	n/d	NIE p=0,67

\*podane przez autorów publikacji

W publikacji przedstawiono również dane dotyczące odsetków chorych, u których odnotowano wynik w skali HADS-D <8. W 16. tygodniu większy odsetek chorych leczonych RIS osiągnął wynik HADS-D <8 w porównaniu z chorymi stosującymi UST (89,3% chorych vs 85,4% chorych). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p=0,17). Natomiast w 52. tygodniu obserwacji 89,8% chorych w grupie RIS oraz 89,4% chorych w grupie UST osiągnęło wynik HADS-D <8. Podobnie jak w przypadku wyniku raportowanego w 16. tygodniu różnica między grupami nie była znamieną statystycznie (p=0,98)<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> autorzy publikacji nie przedstawili danych dotyczących liczby chorych w grupach, dlatego opis został oparty wyłącznie na danych przedstawionych w publikacji

## 4.2. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu względem ustekinumabu

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

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

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

### 4.2.1. Zgony

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

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie danych.

**Tabela 22.**  
**Częstość występowania zgonów w I oraz II etapie badania**

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

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

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



---

### **4.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia**

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

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

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.**  
**Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania**

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

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

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

\*zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania

### 4.2.3. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia

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

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

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

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

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia</b>										
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	151 (49,7)	304	50 (50,0)	100	0,99 (0,63; 1,55)	-0,00 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			134 (45,6)	294	53 (53,5)	99	0,73 (0,46; 1,15)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			285 (47,7)	598	103 (51,8)	199	0,85 (0,62; 1,17)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16-52.		182 (61,3)	297	66 (66,7)	99	0,79 (0,49; 1,28)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			162 (55,7)	291	70 (74,5)	94	0,43 (0,26; 0,72)	-0,19 (-0,29; -0,08)	NNT=6 (4; 13)	TAK
Wynik metaanalizy			344 (58,5)	588	136 (70,5)	193	0,59 (0,32; 1,07)	-0,12 (-0,25; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.	Ogółem	75 (24,7)	304	20 (20,0)	100	1,31 (0,75; 2,28)	0,05 (-0,05; 0,14)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			56 (19,1)	294	20 (20,2)	99	0,93 (0,53; 1,64)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d	NIE
Wynik metaanalizy			131 (21,9)	598	40 (20,1)	199	1,11 (0,75; 1,66)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-1 (Gordon 2018)</i>	16.-52.		112 (37,7)	297	41 (41,4)	99	0,86 (0,54; 1,36)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	NIE
<i>UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>			101 (34,7)	291	46 (48,9)	94	0,55 (0,35; 0,89)	-0,14 (-0,26; -0,03)	NNT=8 (4; 34)	TAK
Wynik metaanalizy			213 (36,2)	588	67 (36,9)	293	0,71 (0,47; 1,07)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d	NIE

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

#zdarzenia niepożądane będące przedmiotem specjalnego zainteresowania

## 5. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem sekukinumabu

### 5.1. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena skuteczności ryzankizumabu (RIS) względem sekukinumabu (SEK) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została przeprowadzona na podstawie wyników wysokiej jakości badania randomizowanego *IMMerge* przedstawionych w publikacjach *Warren 2021* (dane dla populacji ogółem) oraz *Crowley 2022* (dane dla podgrup oraz dane dla populacji ogółem).

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

Oceny skuteczności RIS w porównaniu do SEK dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie w skali PASI:**
  - PASI 90 w 16. i 52. tyg. leczenia (*non-inferiority, superiority*);
  - PASI 100 w 52. tyg. leczenia (*superiority*);
  - PASI 75 w 52. tyg. leczenia (*superiority*);
- **wynik w skali sPGA wynoszący 0 lub 1 w 52. tyg. leczenia (*superiority*)<sup>17</sup>;**
- **utrzymanie odpowiedzi klinicznej;**
- **czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej.**

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki analizy skuteczności RIS względem SEK.

---

<sup>17</sup> drugorzędowe punkty końcowe oceniano przy użyciu testowania hierarchicznego. Oznacza to, że przeprowadzono testowanie statystyczne dla drugiego drugorzędowego punktu końcowego tylko wtedy, gdy wynik pierwszego drugorzędowego punktu końcowego (czyli wyższego w hierarchii) był statystycznie istotny. Zastosowano następującą kolejność: odsetek chorych z PASI 100 w 52. tyg. leczenia, odsetek chorych z wynikiem w skali sPGA 0/1 w 52. tyg. leczenia oraz odsetek chorych z PASI 75 w 52. tyg. leczenia

## 5.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

### 5.1.1.1. PASI 90

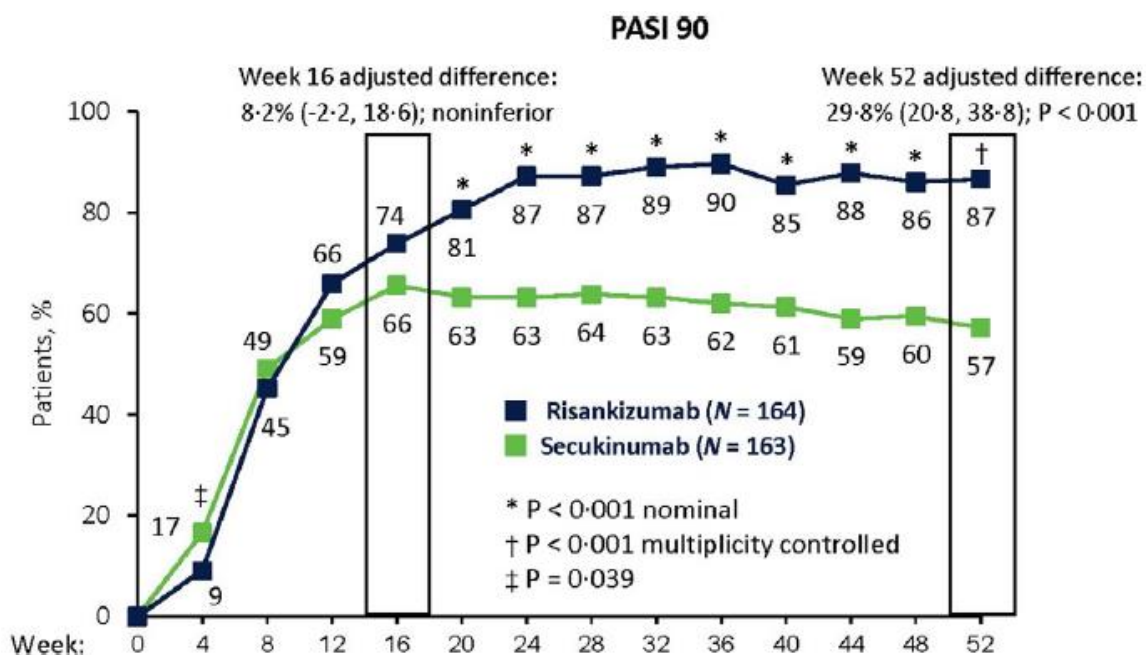
Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu *IMMerge* były odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 (redukcja nasilenia łuszczycy plackowatej względem wartości początkowych o co najmniej 90%) w 16. tyg. oraz w 52. tyg. leczenia. Zgodnie z zasadami analizy statystycznej, w 16. tyg. leczenia RIS i SEK porównywano w podejściu *non-inferiority* (przy zastosowaniu marginesu *non-inferiority* wynoszącym 12%), a w 52. tyg. leczenia w podejściu *superiority*.

W przypadku analizy przeprowadzonej w 16. tyg. obserwacji nie raportowano istotnej statystycznie różnicy między grupami (73,8% w grupie RIS i 65,6% w grupie SEK), natomiast w 52. tyg. wykazano znamienne statystyczną przewagę RIS względem SEK (odpowiednio 86,6% vs 57,1%), a niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Na poniższym wykresie przedstawiono częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 52. tygodnia w grupie chorych leczonych RIS oraz SEK. Zaobserwować można wyraźną tendencję, zgodnie z którą już od 12. tyg. leczenia znacznie więcej chorych otrzymujących RIS osiągało PASI 90 w porównaniu do chorych stosujących SEK, a różnica ta zwiększa się w miarę wzrostu długości trwania terapii. Świadczy to o długookresowej skuteczności interwencji badanej.

**Rysunek 18.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 52. tygodnia badania IMMerge**



Źródło: IMMerge (Warren 2021)

Zastosowano imputację danych NRI

Analiza danych w podgrupach wskazuje, że podobny odsetek chorych stosujących RIS osiągnął PASI 90 bez względu na to, czy chorzy stosowali uprzednio leczenie przeciwłuszczycowe (85,5% w przypadku chorych uprzednio leczonych i 87,3% w przypadku chorych uprzednio nieleczonych). U chorych leczonych SEK analizując ww. zmienne odnotowano 11-procentową różnicę (odsetek chorych wynosił odpowiednio 50% oraz 61%). Wśród chorych z grupy RIS z leczeniem biologicznym w wywiadzie największy odsetek chorych osiągnął PASI 90 w 52. tyg. obserwacji po uprzedniej terapii inhibitorem IL-12/23 (93,3% vs 50% w grupie SEK), następnie inhibitorem IL-17 (92,3% vs 50% w grupie SEK) oraz inhibitorem TNF (78,9% vs 42,1%). Również analiza danych w podgrupach wyróżnionych ze względu na niepowodzenie wcześniejszego leczenia biologicznego wykazała, że więcej chorych odpowiedziało na leczenie jeśli w wywiadzie nie odnotowano niepowodzenia uprzednio stosowanej terapii w porównaniu do chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia (88,2% vs 72,7% chorych w grupie RIS oraz 55,3% vs 27,3% chorych w grupie SEK). Należy przy tym podkreślić, że w każdej z analizowanych podgrup RIS okazał się bardziej skuteczny niż SEK, a odnotowane różnice między grupami były istotne statystycznie.

Ponadto, w załączniku 20.8 zaprezentowano dodatkowe wyniki w podgrupach dotyczące odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w czasie 52 tyg. W zakresie wszystkich analizowanych



---

podgrup większy odsetek chorych leczonych RIS osiągnął PASI 90 w 52. tygodniu terapii w porównaniu z chorymi leczonymi SEK. Wyniki te są spójne z danymi umieszczonymi w głównej części analizy.

Szczegółowe zestawienie omówionych powyżej wyników przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N					
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	16 <sup>^</sup>	Ogółem	121 (73,8)	164	107 (65,6)	163	1,47 (0,92; 2,37)	0,08 (-0,02; 0,18)*	n/d	NIE	
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ogółem	142 (86,6)	164	93 (57,1)	163	4,86 (2,81; 8,38)	0,30 (0,20; 0,39)**	4 (3; 5)	TAK (p<0,001) <sup>^^</sup>	
<b>Podział chorych ze względu na wcześniejsze leczenie</b>											
		Chorzy uprzednio leczeni	53 (85,5)	62	29 (50,0)	58	5,89 (2,46; 14,12)	0,35 (0,20; 0,51)	3 (2; 5)	TAK	
		Chorzy uprzednio nieleczeni	89 (87,3)	102	64 (61,0)	105	4,39 (2,17; 8,85)	0,26 (0,15; 0,38)	4 (3; 7)	TAK	
<b>Podział chorych ze względu na rodzaj wcześniejszego leczenia</b>											
<i>IMMerge</i> (Crowley 2022)		Chorzy z terapią inhibitorem IL-17 w wywiadzie	12 (92,3)	13	6 (50,0)	12	12,00 (1,16; 123,68)	0,42 (0,11; 0,74)	3 (2; 10)	TAK	
		Chorzy z terapią inhibitorem TNF w wywiadzie	30 (78,9)	38	16 (42,1)	38	5,16 (1,88; 14,18)	0,37 (0,16; 0,57)	3 (2; 7)	TAK	
		Chorzy z terapią inhibitorem IL-12/23 w wywiadzie	14 (93,3)	15	11 (50,0)	22	14,00 (1,56; 125,61)	0,43 (0,19; 0,68)	3 (2; 6)	TAK	
<b>Podział chorych ze względu na niepowodzenie leczenia biologicznego</b>											
		Z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia	8 (72,7)	11	3 (27,3)	11	7,11 (1,09; 46,44)	0,45 (0,08; 0,83)	3 (2; 13)	TAK	
		Bez niepowodzenia wcześniejszego leczenia	45 (88,2)	51	26 (55,3)	47	6,06 (2,17; 16,93)	0,33 (0,16; 0,50)	4 (2; 7)	TAK	

\* autorzy analizy do badania *IMMerge* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 8,2 (-2,2; 18,6)

---

\*\* autorzy analizy do badania *IMMerge* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 29,8 (20,8; 38,8)

^ wartość CI wynosiła 96,25%

^^p-wartość obliczono za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*, zastosowano stratyfikację ze względu na masę ciała ( $\leq 100$  kg vs  $> 100$  kg) oraz stosowanie biologicznych leków systemowych skierowanych na łuszczycę w wywiadzie. W przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie wystąpiła odpowiedź na leczenie PASI 90)

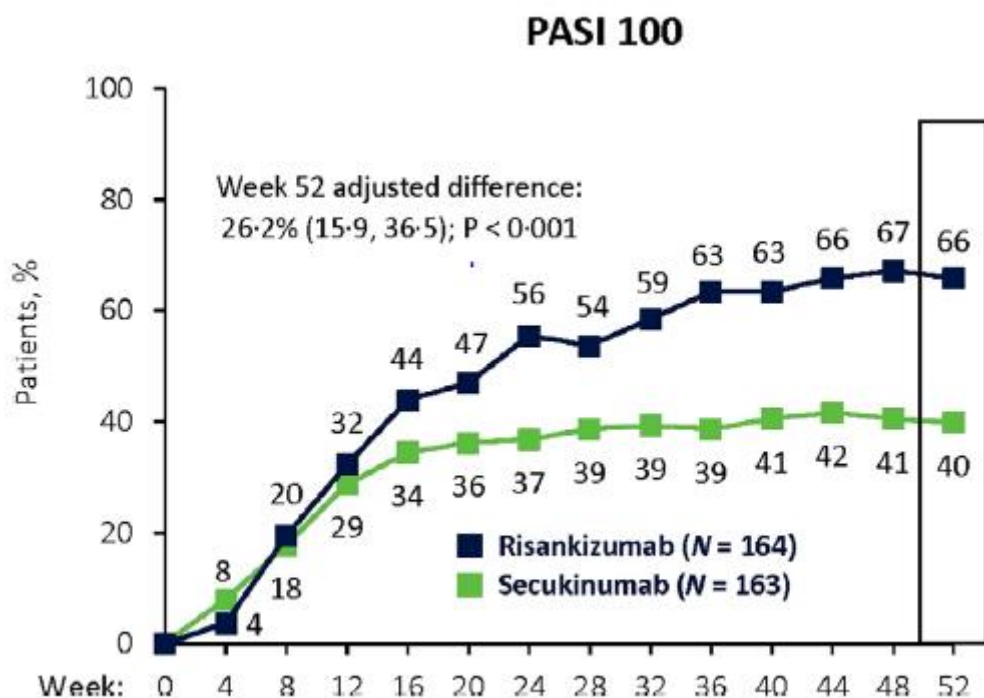
### 5.1.1.2. PASI 100

Drugorzędowy punkt końcowy badania *IMMerge* stanowiła odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w 52. tyg. terapii. Wynik ten raportowano u 65,9% chorych otrzymujących RIS oraz u 39,9% chorych stosujących SEK. Różnica między grupami była statystycznie istotna na korzyść grupy badanej.

Dodatkowo, obliczono także odsetek chorych z PASI 100 w 16. tyg. leczenia. Większy odsetek chorych z PASI 100 odnotowano w grupie RIS względem SEK, przy czym nie uzyskano istotności statystycznej różnicy (43,9% vs 34,4%).

Analiza częstości występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie została zaprezentowana poniżej. Zaobserwować można, że odsetek chorych przyjmujących RIS, którzy osiągnęli PASI 100 stale wzrastał do 48. tyg. leczenia, po czym utrzymywał się na zbliżonym poziomie do 52. tyg. terapii. Odsetek chorych otrzymujących SEK i osiągających PASI 100 był znacząco niższy od 8. tygodnia leczenia do końca okresu obserwacji. Pomiędzy 12. a 52. tygodniem leczenia oscylował wokół 30-40%. Należy podkreślić, że wartość 44% chorych stosujących RIS z PASI 100 została osiągnięta w 16. tyg. leczenia, a więc już na tym etapie przekraczała największą wartość raportowaną w grupie SEK.

**Rysunek 19.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 52. tygodnia badania IMMerge**



Źródło: IMMerge (Warren 2021)

Szczegóły zaprezentowano w poniższej tabeli.

**Tabela 26.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	16	Ogółem	72 (43,9)#	164	56 (34,4)##	163	1,50 (0,96; 2,34)	0,10 (-0,01; 0,20)	n/d	NIE
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ogółem	108 (65,9)^	164	65 (39,9)^^	163	2,91 (1,85; 4,56)	0,26 (0,16; 0,36)*	4 (3; 7)	TAK (p<0,001)**

# obliczenia własne na podstawie danych odczytanych z wykresu, odsetek chorych z PASI 100: 44%

## obliczenia własne na podstawie danych odczytanych z wykresu, odsetek chorych z PASI 100: 34%

\* autorzy analizy do badania *IMMerge* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 26,2 (15,9; 36,5)

\*\*p-wartość obliczono za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*, zastosowano stratyfikację ze względu na masę ciała ( $\leq 100$  kg vs  $> 100$  kg) oraz stosowanie biologicznych leków systemowych skierowanych na łuszczycę w wywiadzie. W przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie wystąpiła odpowiedź na leczenie PASI 100)

^ obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji wynoszącego 65,9%

^^ obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji wynoszącego 39,9%

### 5.1.1.3. PASI 75

W ramach drugorzędowych punktów końcowych w badaniu *IMMerge* oceniano także odpowiedź na leczenie w skali PASI 75 w 52. tyg. leczenia.

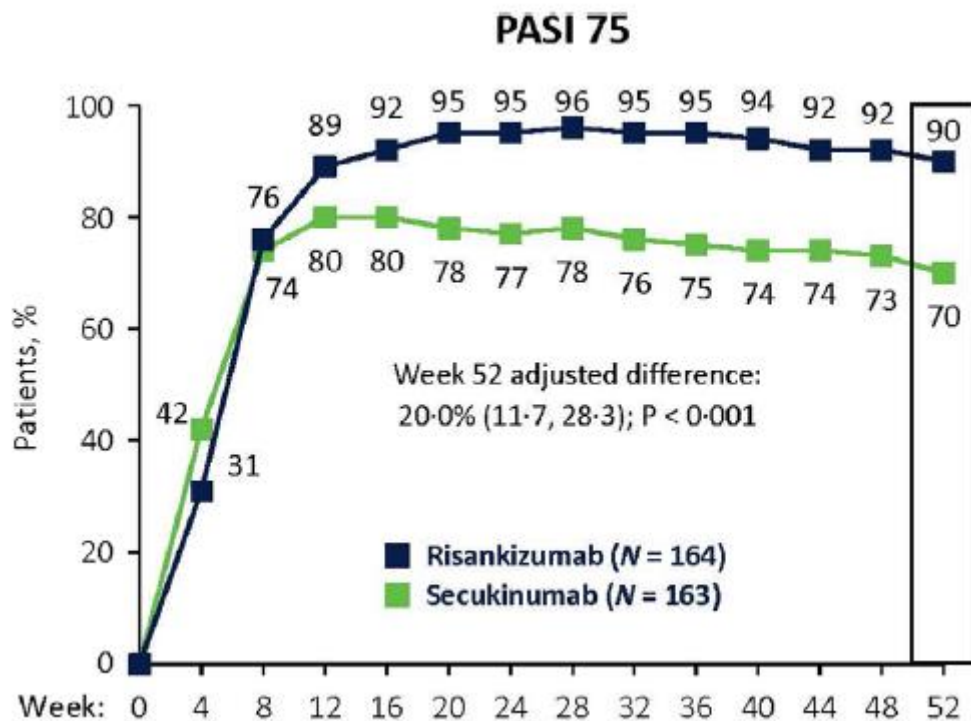
W 52. tygodniu obserwacji badania *IMMerge* istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych osiągnął odpowiedź w skali PASI 75 w grupie otrzymującej RIS względem grupy stosującej SEK (89,6% vs 69,9%).

W 16. tygodniu terapii również odnotowano statystycznie znamienne różnicę między grupami RIS i SEK wskazującą na korzyść interwencji badanej (odpowiednio 92,1% vs 79,8%).

Należy podkreślić, że od tygodnia 16. aż do końca okresu obserwacji odnotowano bardzo wysoki odsetek chorych (przekraczający 90%) z PASI 75 w grupie chorych stosujących RIS. W okresie tym zauważyć można jedynie niewielkie wahania odsetka chorych z PASI 75. W przeciwieństwie do interwencji badanej, w grupie chorych otrzymujących SEK wahania te były wyraźniejsze, a osiągnięty efekt terapeutyczny niższy w każdym analizowanym punkcie czasowym od tygodnia 8.

Omawiane tendencje zaprezentowano na wykresie poniżej.

**Rysunek 20.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 52. tygodnia badania IMMerge**



Źródło: IMMerge (Warren 2021)

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.



**Tabela 27.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	16	Ogółem	151 (92,1)#	164	130 (79,8)##	163	2,95 (1,49; 5,84)	0,12 (0,05; 0,20)	9 (5; 20)	TAK
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ogółem	147 (89,6)^	164	114 (69,9)^^	163	3,72 (2,03; 6,80)	0,20 (0,11; 0,28)*	5 (4; 10)	TAK (p<0,001)**

# obliczenia własne na podstawie danych odczytanych z wykresu, odsetek chorych z PAS 75: 92%

## obliczenia własne na podstawie danych odczytanych z wykresu, odsetek chorych z PAS 75: 80%

\* autorzy analizy do badania *IMMerge* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 20,0 (11,7; 28,3)

\*\*p-wartość obliczono za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*, zastosowano stratyfikację ze względu na masę ciała ( $\leq 100$  kg vs  $> 100$  kg) oraz stosowanie biologicznych leków systemowych skierowanych na łuszczycę w wywiadzie. W przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie wystąpiła odpowiedź na leczenie PASI 75)

^ obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji wynoszącego 89,6%

^^ obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji wynoszącego 69,9%

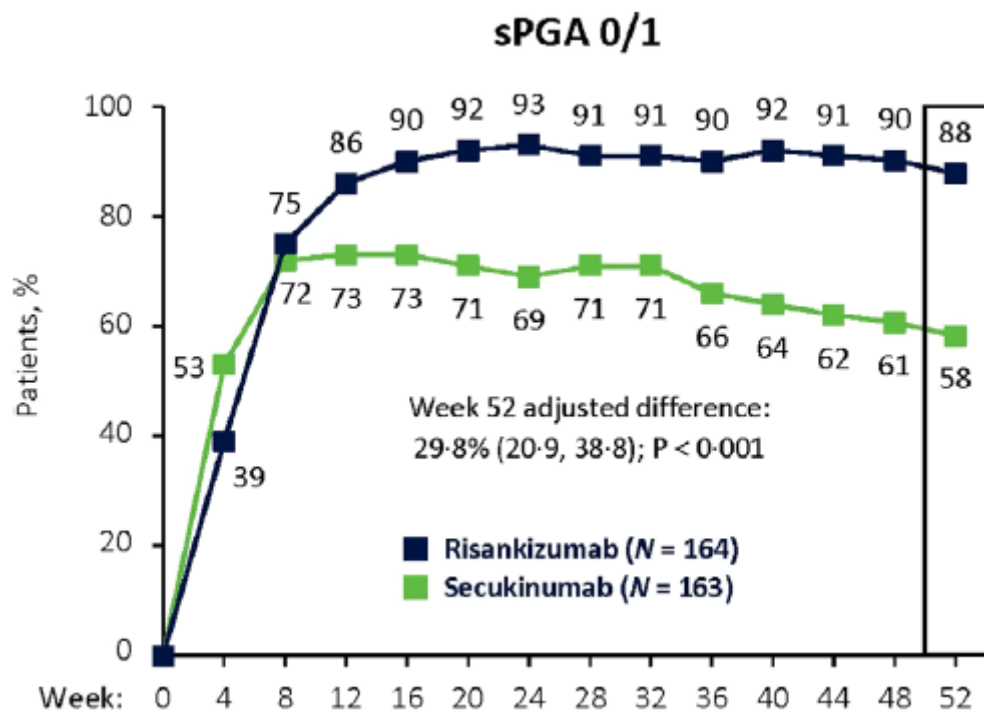
### 5.1.2. Wynik w skali sPGA

Wynik w skali sPGA wynoszący 0/1 w 52. tyg. leczenia stanowił drugorzędowy punkt końcowy w badaniu *IMMerge*. Raportowano go u 87,8% chorych otrzymujących RIS oraz u 58,3% chorych stosujących SEK. Różnica między grupami była istotna na korzyść interwencji badanej, a niskie wartości parametru NNT świadczą o dużej jej sile.

Dodatkowo, statystycznie istotne różnice między grupami odnotowano także w 16. tyg. leczenia. W tym przypadku także wykazano przewagę RIS nad SEK (ok. 90% vs 73%).

Na podstawie analizy częstości występowania wyniku w skali sPGA wynoszącego 0 lub 1 do 52. tygodnia terapii zaobserwować można wyraźny trend obniżania się odsetka chorych osiągających ww. punkt końcowy w miarę wzrostu czasu trwania terapii SEK. W grupie chorych otrzymujących RIS obserwuje się utrzymywanie wysokiego (oscylującego wokół 90%) odsetka chorych z wynikiem sPGA 0/1 od 16. do 48. tyg. terapii, z niewielkim, 2-procentowym spadkiem w ostatnich czterech tygodniach leczenia. Świadczy to o długookresowej i utrzymującej się skuteczności interwencji badanej. Opisywane tendencje przedstawiono poniżej.

**Rysunek 21.**  
**Częstość występowania wyniku w skali sPGA wynoszącego 0 lub 1 do 52. tygodnia badania *IMMerge***



Źródło: *IMMerge* (Warren 2021)

W tabeli umieszczono dane szczegółowe.

**Tabela 28.**  
**Częstość występowania wyniku w skali sPGA wynoszącego 0 lub 1**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	16	Ogółem	148 (90,2)#	164	119 (73,0)##	163	3,42 (1,84; 6,36)	0,17 (0,09; 0,25)	6 (4; 12)	TAK
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ogółem	144 (87,8)^	164	95 (58,3)^^	163	5,15 (2,94; 9,04)	0,30 (0,20; 0,39)*	4 (3; 5)	TAK (p<0,001)**

# obliczenia własne na podstawie danych odczytanych z wykresu, odsetek chorych z sPGA 0/1: 90%

## obliczenia własne na podstawie danych odczytanych z wykresu, odsetek chorych z sPGA 0/1: 73%

\* autorzy analizy do badania *IMMerge* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 29,8 (20,9; 38,8)

\*\*p-wartość obliczono za pomocą testu *Cochran-Mantel-Haenszel*, zastosowano stratyfikację ze względu na masę ciała ( $\leq 100$  kg vs  $> 100$  kg) oraz stosowanie biologicznych leków systemowych skierowanych na łuszczycę w wywiadzie. W przypadku brakujących danych zastosowano imputację (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie wystąpił wynik w skali sPGA równy 0/1)

^ obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji wynoszącego 87,8%

^^ obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji wynoszącego 58,3%

### 5.1.3. Utrzymanie odpowiedzi klinicznej

W ramach badania *IMMerge* analizowano także utrzymanie odpowiedzi klinicznej w 52. tyg. obserwacji.

Większy odsetek chorych przyjmujących RIS, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w 16. tyg. leczenia (PASI 90, PASI 100 i/lub sPGA 0/1) utrzymał uzyskany efekt terapeutyczny w 52. tyg. leczenia w porównaniu do chorych stosujących SEK:

- utrzymanie odpowiedzi PASI 90 raportowano u 90,9% chorych w grupie RIS i 81,3% chorych w grupie SEK (różnica między grupami istotna statystycznie);
- utrzymanie odpowiedzi PASI 100 raportowano u 81,9% chorych w grupie RIS i 67,9% chorych w grupie SEK (różnica między grupami nieistotna statystycznie);
- utrzymanie wyniku sPGA 0/1 raportowano u 89,2% chorych w grupie RIS i 74,8% chorych w grupie SEK (różnica między grupami istotna statystycznie).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 29.**  
**Częstość występowania utrzymania odpowiedzi klinicznej w czasie\***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Punkt końcowy	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
IMMerge (Crowley 2022)	52	Ogółem	Utrzymanie odpowiedzi PASI 90	110 (90,9)	121	87 (81,3)	107	2,30 (1,05; 5,05)	0,10 (0,01; 0,19)	10 (6; 100)	TAK
			Utrzymanie odpowiedzi PASI 100	59 (81,9)	72	38 (67,9)	56	2,15 (0,95; 4,89)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE
			Utrzymanie wyniku sPGA 0/1	132 (89,2)	148	89 (74,8)	119	2,78 (1,43; 5,40)	0,14 (0,05; 0,24)	8 (5; 20)	TAK

\* wykorzystano metodę NRI, w przypadku brakujących danych zastosowano imputację danych (uznano, że u chorych z brakującymi danymi nie wystąpiła odpowiedź na leczenie)

---

#### **5.1.4. Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej**

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi klinicznej w grupie chorych przyjmujących interwencję badaną i kontrolną nie różniła się statystycznie w przypadku PASI 90 oraz wyniku w skali sPGA 0/1, natomiast czas do uzyskania PASI 100 w czasie 52. tyg. był istotnie statystycznie krótszy u chorych stosujących RIS względem chorych otrzymujących SEK (20,0 tygodni vs 28,1 tygodnia).

Wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30.**  
**Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej\***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Podgrupa	Punkt końcowy	RIS		SEK		MD**	IS***
				Mediana [tyg.]	N	Mediana [tyg.]	N		
IMMerge (Crowley 2022)	52	Ogółem	Czas do uzyskania PASI 90	12,0	164	8,6	160	3,4	NIE (p=0,151)
			Czas do uzyskania PASI 100	20,0	164	28,1	160	-8,1	TAK (p<0,001)
			Czas do uzyskania wyniku sPGA 0/1	8,1	164	4,4	160	3,7	NIE (p=0,911)

\* w przypadku brakujących danych zastosowano imputację danych NRI; populacja ITT

\*\*obliczenia własne

\*\*\*p-wartość podana przez autorów badania; do jej obliczenia użyto testu *log-rank*. Analizowano liczbę wizyt w ramach badania, podczas których chorzy utrzymywali odpowiedź kliniczną od 16. do 52. tygodnia (spośród chorych, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w tygodniu 16.)



## 5.2. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu względem sekukinumabu – porównanie bezpośrednie

Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu (RIS) względem sekukinumabu (SEK) w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z lub bez łuszczycowego zapalenia stawów została przeprowadzona na podstawie wyników wysokiej jakości badania randomizowanego *IMMerge* przedstawionych w publikacji *Warren 2021*.

Ocenę bezpieczeństwa do 52. tyg. terapii przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RIS lub SEK w trakcie trwania badania (ang. *safety population*).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ( $\geq 3$  stopień);
- zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W trakcie trwającego 52 tygodnie leczenia RIS, a także wśród chorych przyjmujących SEK, nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w badaniu *IMMerge*.

Ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu występowały nieznacznie częściej w grupie RIS względem SEK (odpowiednio: 5,5% vs 3,7% oraz 6,7% vs 4,3%), natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem raportowano z taką samą częstością w obydwu analizowanych grupach (0,6%).

---

Raportowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem w grupie RIS i SEK (odpowiednio około 70% i około 30%). Więcej zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia odnotowano w grupie SEK względem grupy RIS (4,9% vs 1,2%).

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy między grupami w przypadku wszystkich omawianych punktów końcowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 31.**  
**Profil bezpieczeństwa na podstawie badania *IMMerge***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Zgon	0 (0,0)	164	0 (0,0)	163	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	9 (5,5)	164	6 (3,7)	163	1,52 (0,53; 4,37)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
		Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	1 (0,6)	164	1 (0,6)^	163	0,99 (0,06; 16,03)	-0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (≥ 3 stopień)</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu	11 (6,7)	164	7 (4,3)	163	1,60 (0,61; 4,24)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane*</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Zdarzenia niepożądane ogółem	117 (71,3)	164	116 (71,2)	163	1,01 (0,62; 1,63)	0,00 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	49 (29,9)	164	46 (28,2)	163	1,08 (0,67; 1,75)	0,02 (-0,08; 0,11)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,2)**	164	8 (4,9)***	163	0,24 (0,05; 1,14)	-0,04 (-0,07; 0,00)	n/d	NIE

---

\* w badaniu *IMMerge* opisane jako *treatment emergent adverse events*. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w badaniu *IMMerge* zdefiniowano jako wszelkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie 20 tygodni od podania ostatniej dawki leku, dlatego też w niniejszym raporcie zastosowano nazwę „zdarzenia niepożądane”

\*\*obydwa zdarzenia (hepatomegalia i myśli samobójcze) zostały uznane jako niezwiązane z leczeniem RIS

\*\*\*trzy zdarzenia zostały uznane za związane z leczeniem SEK, zdarzenia te obejmowały: bóle stawów u jednego chorego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u drugiego chorego oraz dyskomfort w klatce piersiowej, senność, wysypkę i ucisk w gardle u trzeciego chorego

^wrzodziejące zapalenie jelita grubego zostało ocenione jako ciężkie i związane z leczeniem, a także doprowadziło do przerwania terapii

---

### 5.2.2. Zdarzenia niepożądane

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u  $\geq 5\%$  chorych) w badaniu *IMMerge* zaliczono: zapalenie nosogardzieli (21,3% w grupie RIS i 16,6% w grupie SEK), zapalenie górnych dróg oddechowych (12,8% w grupie RIS i 8,6% w grupie SEK) oraz ból głowy (5,5% w grupie RIS i 9,2% w grupie SEK).

W przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami, z wyjątkiem zapalenia oskrzeli, które występowało częściej w grupie SEK w porównaniu do grupy RIS (odpowiednio: 6,7% vs 1,8%).

Dodatkowo, autorzy badania wskazali, że u 7 chorych (u 3 chorych leczonych RIS oraz u 4 chorych otrzymujących SEK) odnotowano przypadki kandydozy (w tym kandydozy jamy ustnej i kandydozy sromowo-pochwowej).

Dane szczegółowe znajdują się w poniższej tabeli.

**Tabela 32.**  
**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *IMMerge***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zdarzenia niepożądane występujące u &gt;5% chorych</b>										
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Zapalenie nosogardzieli	35 (21,3)	164	27 (16,6)	163	1,37 (0,78; 2,38)	0,05 (-0,04; 0,13)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (12,8)	164	14 (8,6)	163	1,56 (0,77; 3,19)	0,04 (-0,02; 0,11)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	3 (1,8)	164	11 (6,7)	163	0,26 (0,07; 0,94)	-0,05 (-0,09; -0,01)	NNT=20 (12; 100)	TAK
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ból głowy	9 (5,5)	164	15 (9,2)	163	0,57 (0,24; 1,35)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Biegunka	9 (5,5)	164	9 (5,5)	163	0,99 (0,38; 2,57)	-0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ból stawowy	9 (5,5)	164	10 (6,1)	163	0,89 (0,35; 2,25)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d	NIE

---

### **5.2.3. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania**

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowane w badaniu *IMMerge* występowały u pojedynczych chorych lub nie raportowano ich wystąpienia. Więcej nowotworów złośliwych oraz ciężkich reakcji nadwrażliwości odnotowano w grupie stosującej SEK w porównaniu do grupy stosującej RIS, natomiast odwrotna zależność wystąpiła w przypadku ciężkich infekcji oraz MACE.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

---

**Tabela 33.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania *IMMerge***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		SEK		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ciężkie zakażenie	3 (1,8)*	164	0 (0,0)	163	7,44 (0,77; 71,98)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
		Gruźlica	0 (0,0)	164	0 (0,0)	163	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	MACE	2 (1,2)**	164	0 (0,0)	163	7,39 (0,46; 118,64)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Nowotwór złośliwy	1 (0,6)	164	3 (1,8)	163	0,33 (0,03; 3,18)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwór złośliwy (inny niż nieczerniakowy nowotwór skóry)	0 (0,0)	164	0 (0,0)	163	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>IMMerge</i> (Warren 2021)	52	Ciężka reakcja nadwrażliwości	0 (0,0)	164	1 (0,6)	163	0,13 (0,03; 6,78)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE

\*u dwóch chorych wystąpiło zakażenie dróg moczowych, a u jednego chorego histiocytarne martwicze zapalenie węzłów chłonnych

\*\* u dwóch chorych raportowano wystąpienie zawału mięśnia sercowego, uznane przez komisję jako MACE. Pierwsze zdarzenie wystąpiło w 105. dniu badania u 49-letniego mężczyzny, który palił papierosy przez 35 lat (15 papierosów dziennie), miał nadwagę, niewłaściwe nawyki żywieniowe i obciążenia rodzinne (obydwoje rodziców miało chorobę serca w wieku 40 lat). Drugie zdarzenie wystąpiło w 311. dniu badania u 72-letniego mężczyzny, który palił papierosy przez 20 lat (10 papierosów dziennie), miał hiperlipidemię i obciążenia rodzinne (niewydolność serca u członka rodziny). Żaden z przypadków MACE nie został uznany za związany z leczeniem oraz żaden nie doprowadził do przerwania leczenia



## 6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem adalimumabu

### 6.1. Ocena skuteczności ryzankizumabu na podstawie badania *IMMvent*

Badanie *IMMvent* składało się z dwóch części: części A trwającej od 0 do 16 tygodnia (w której oceniano wyższość stosowania (ang. *superiority*) ryzankizumabu nad adalimumabem) oraz części B trwającej od 16 do 44 tygodnia (podczas której oceniano wyższość (ang. *superiority*) skuteczności zmiany leczenia z ADA na RIS stosowanego u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie ADA (wynik PASI  $\geq 50$  do PASI  $< 90$ ) względem braku zmiany leczenia – ciągle leczenie ADA).

W części A badania analizy przeprowadzono dla 301 chorych stosujących ryzankizumab oraz 304 chorych otrzymujących adalimumab. Natomiast do części B włączono chorych poddanych ponownej randomizacji w tygodniu 16.: 53 chorych w grupie ADA→RIS oraz 56 chorych w grupie ADA→ADA.

Skuteczność leczenia RIS względem ADA w łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w części A oceniano na podstawie następujących punktów końcowych<sup>18</sup>:

- równorzędnych pierwszorzędowych:
  - częstość występowania  $\geq 90\%$  poprawy wg wskaźnika PASI (PASI 90) w tygodniu 16. względem wartości początkowych;
  - częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 (odpowiednio „bez zmian” lub „prawie bez zmian”) w tygodniu 16. względem wartości początkowych;
- hierarchicznych drugorzędowych:

---

<sup>18</sup> w celu kontroli całkowitego ogólnego błędu typu I, porównania statystyczne dla równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz drugorzędowych punktów końcowych uszeregowanych w uprzednio ustalonej kolejności przeprowadzono przy użyciu testowania hierarchicznego

- częstość występowania 75% poprawy wg wskaźnika PASI (PASI 75) w tygodniu 16. względem wartości początkowych;
- częstość występowania 100% poprawy wg wskaźnika PASI (PASI 100) w tygodniu 16. względem wartości początkowych.

Skuteczność leczenia RIS w części B badania *IMMvent* stosowanego u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie ADA oceniano na podstawie następujących punktów końcowych:

- pierwszorzędowego: częstość występowania PASI 90 w 44. tygodniu u chorych poddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu;
- drugorzędowego: częstość występowania PASI 100 w 44. tygodniu (względem wartości początkowych).

W badaniu *IMMvent* skuteczność leczenia RIS oceniano również na podstawie:

- innych drugorzędowych punktów końcowych:
- częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 (odpowiednio „bez zmian” lub „prawie bez zmian”) w tygodniu 44.;
- częstość występowania wyniku sPGA równego 0 („bez zmian”) w tygodniu 44.;
- dodatkowych punktów końcowych:
- częstość występowania PASI 75 w 44. tygodniu;
- jakość życia (wynik kwestionariusza DLQI oraz produktywność (wynik kwestionariusza nt. ograniczeń w pracy WLQ, ang. *Work Limitations Questionnaire*)).

Punkty końcowe dotyczące skuteczności leczenia oceniano co 4 tygodnie do końca 44. tygodnia badania. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy oraz wszyscy chorzy poddani ponownej randomizacji w 16. Tygodniu badania).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 6.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI – część A badania

### IMMvent

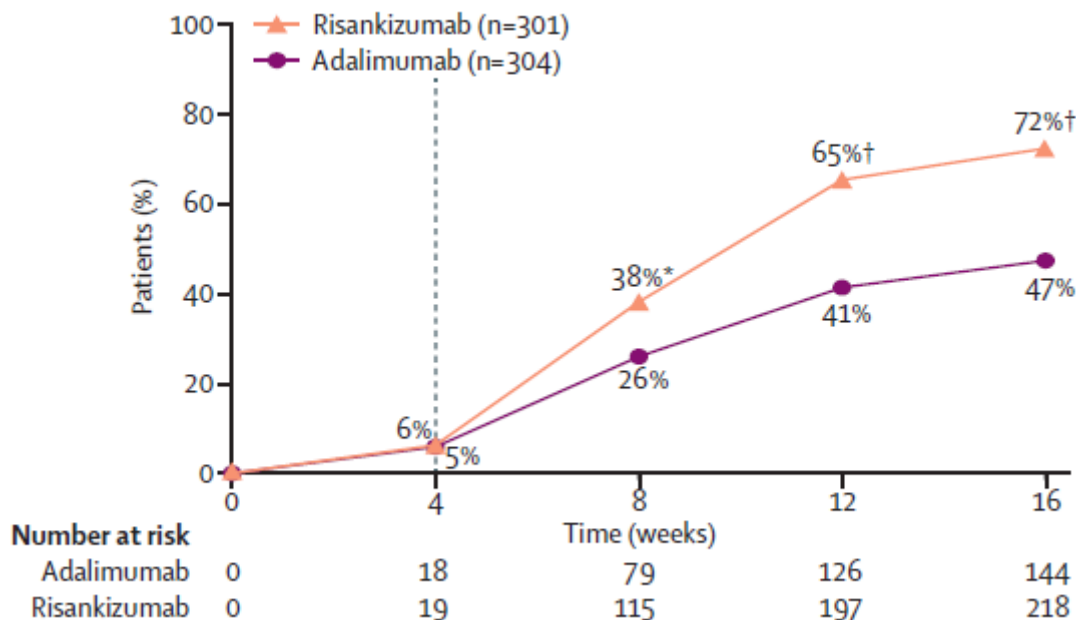
#### 6.1.1.1. PASI 90

W czasie 16 tygodni badania obserwowano wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 w grupie RIS względem grupy kontrolnej (odpowiednio 72,4% vs 47,4%).

Znamienne statystycznie różnice między grupami utrzymywały się przez okres 16 tygodni (tj. przez cały okres obserwacji części A badania *IMMvent*, były one obserwowane w każdym mierzonym punkcie czasowym badania). Dodatkowo, należy zauważyć, że już od 4. tyg. terapii większy odsetek chorych stosujących RIS osiągnął odpowiedź PASI 90 względem chorych otrzymujących ADA. Również od 4. tyg. leczenia RIS obserwowano dynamiczny przyrost chorych z PASI 90, który trwał do końca okresu obserwacji części A badania. W grupie otrzymującej ADA wielkość osiąganego efektu terapeutycznego była mniejsza względem grupy stosującej RIS. Omawiane tendencje przedstawiono na rysunku poniżej.

#### Rysunek 22.

#### Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie 16 tygodni



\* p=0,0012 vs ADA, † p<0,0001 vs ADA, § p=0,0171 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34.**

**Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 – część A badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PASI 90 – część A badania IMMvent</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	PASI 90	218 (72,4)	301	144 (47,4)	301	2,92 (2,08; 4,09)	0,25 (0,18; 0,33)	4 (4; 6)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

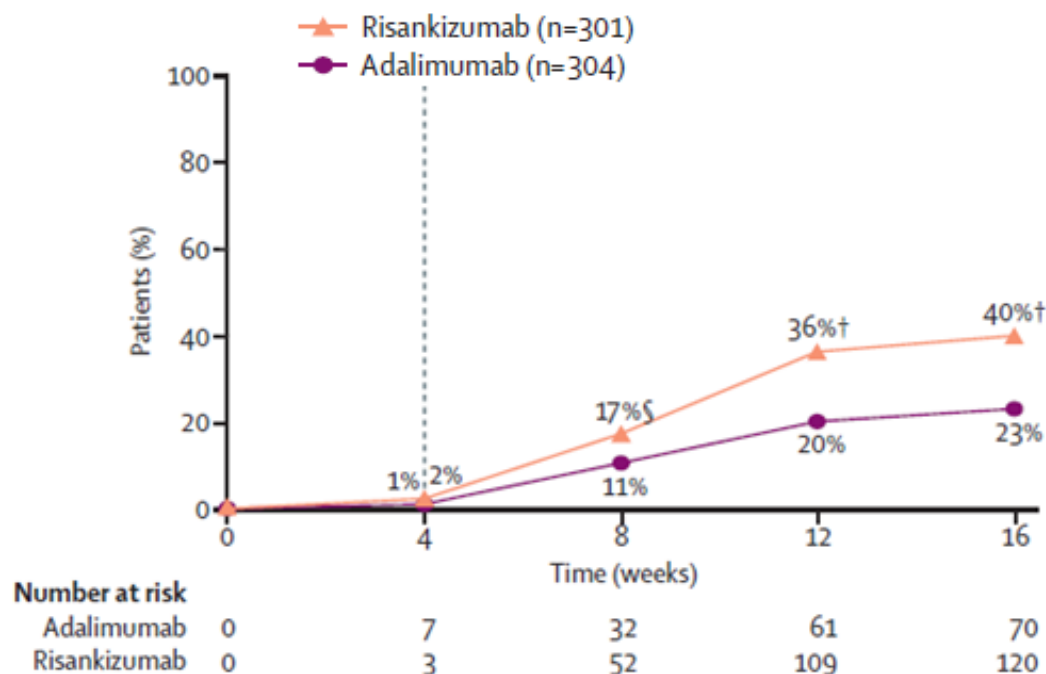
\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania *IMMvent* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 24,9% (17,5; 32,4)

**6.1.1.2. PASI 100**

W czasie 16 tygodni badania obserwowano wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 100 w grupie RIS względem grupy kontrolnej (odpowiednio 39,9% vs 23,0%).

Jak można zaobserwować na rysunku poniżej, od 8. tygodnia leczenia raportowano istotną statystycznie różnicę między grupami RIS i ADA w zakresie częstości występowania odpowiedzi PASI 100 świadcząca na korzyść interwencji badanej, która wzrastała wraz ze wzrostem długości trwania terapii.

**Rysunek 23.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 16 tygodni**



\* p=0,0012 vs ADA, † p<0,0001 vs ADA, § p=0,0171 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Dane szczegółowe przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 35.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 – część A badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PASI 100 – część A badania IMMvent</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	PASI 100	120 (39,9)	301	70 (23,0)	304	2,22 (1,56; 3,15)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania *IMMvent* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 100: 16,7% (9,5; 23,9)

### 6.1.1.3. PASI 75

W czasie 16 tygodni badania obserwowano wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 w grupie RIS względem grupy kontrolnej (odpowiednio 90,7% vs 71,7%). Różnica między grupami była istotna statystycznie i świadczy na korzyść interwencji badanej.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

**Tabela 36.**

**Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 – część A badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PASI 75 – część A badania IMMvent</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	PASI 75	273 (90,7)	301	218 (71,7)	304	3,85 (2,42; 6,11)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania *IMMvent* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 18,9% (13,0; 24,9)

## 6.1.2. Odpowiedź na leczenie w skali PASI – część B badania

### *IMMvent*

#### 6.1.2.1. PASI 90

Wśród chorych, którzy odpowiedzieli częściowo na leczenie ADA w części A badania *IMMvent* i którzy zostali ponownie zrandomizowani do leczenia RIS, obserwowano istotnie wyższy odsetek chorych osiągających odpowiedź PASI 90 w 44. tyg. leczenia niż wśród chorych z grupy ADA→ADA (znamienne różnice między grupami obserwowano już po 4 tygodniu od ponownej randomizacji).

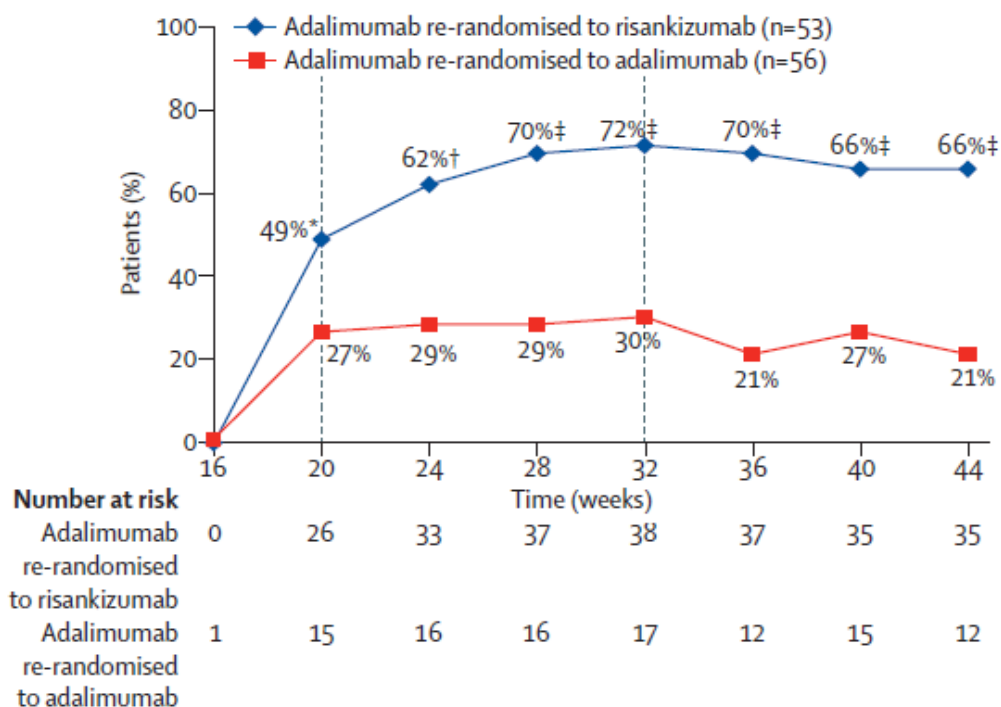
Ponadto, w 44. tyg. obserwacji średnia odpowiedź PASI w stosunku do wartości wyjściowej pozostawała wyższa u chorych ponownie zrandomizowanych w 16. tyg. terapii do grupy ADA→RIS w porównaniu z chorymi ponownie zrandomizowanymi do grupy ADA→ADA.

Jak wskazali autorzy badania również wśród chorych leczonych adalimumabem, którzy osiągnęli odpowiedź PASI ≤50 w 16. tygodniu, wykazano znamienne wyniki na korzyść zmiany leczenia na RIS, przy czym 23 (60,5%) z 38 chorych osiągnęło PASI 90 w 44. tygodniu.

Jak przedstawiono na poniższym wykresie, znamienne różnice między grupami utrzymywały się przez 44 tygodnie (tj. przez cały okres obserwacji części B badania *IMMvent*, były one obserwowane w każdym mierzonym punkcie czasowym). W grupie chorych otrzymujących RIS do 28. tyg. terapii raportowano dynamiczny wzrost odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 – po tym okresie aż do 44. tyg. odsetek chorych osiągających ww. punkt końcowych

oscylował wokół 70%. Należy podkreślić, że w grupie chorych ponownie zrandomizowanych do przyjmowania ADA częstość występowania PASI 90 nie przekroczyła 30%.

**Rysunek 24.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie 44 tygodni**



\* p=0,0142 vs ADA, \*\* p=0,0073 vs ADA, † p=0,0001 vs ADA, †† p=0,0220 vs ADA, ‡ p<0,0001 vs ADA, ‡‡ p=0,0022 vs ADA, § p=0,0002 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 37.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 – część B badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS		ADA→ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PASI 90 – część B badania IMMvent</b>										
IMMvent (Reich 2019)	44	PASI 90	35 (66,0)	53	12 (21,4)	56	7,13 (3,03; 16,76)	0,45 (0,28; 0,61)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania IMMvent przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 45,0% (28,9; 61,1)

### 6.1.2.2. PASI 100

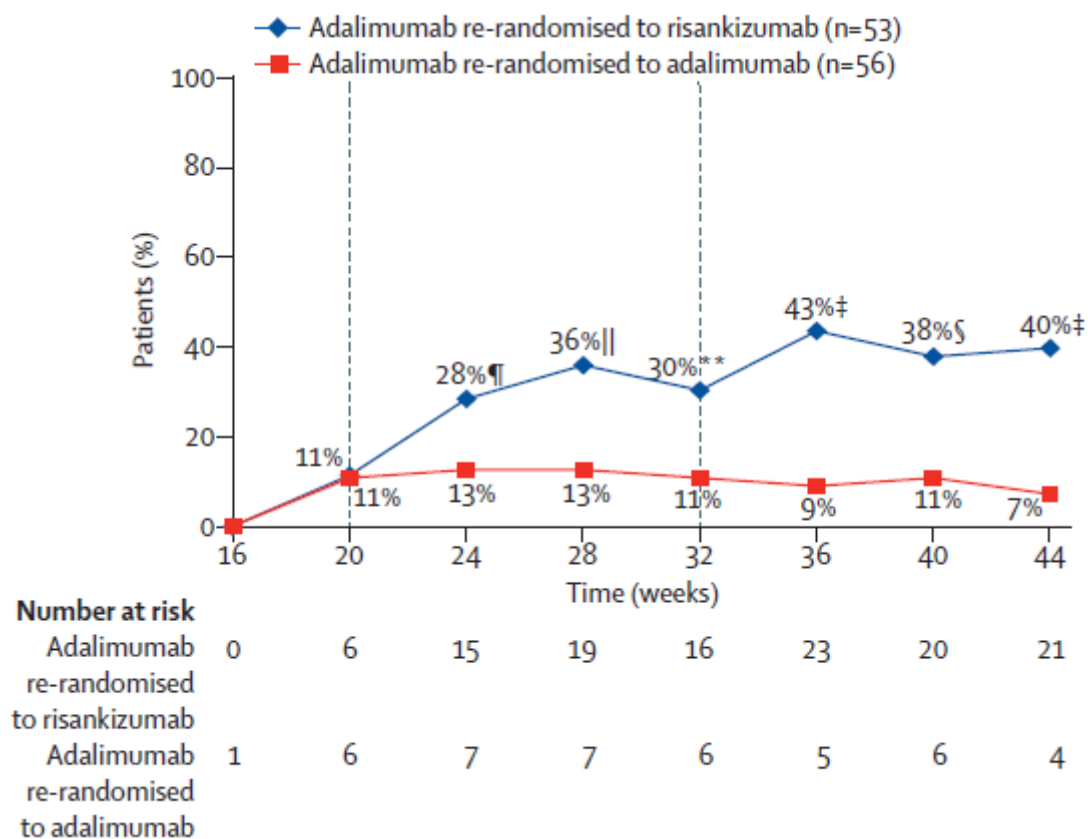
Wśród chorych, którzy odpowiedzieli częściowo na leczenie ADA w części A badania *IMMvent* i którzy zostali ponownie zrandomizowani do leczenia RIS, obserwowano istotnie wyższy odsetek chorych osiągających odpowiedź PASI 100 w 44. tyg. leczenia niż wśród chorych z grupy ADA→ADA (znamienne różnice między grupami obserwowano już po upływie 8. tyg. od ponownej randomizacji).

Znamienne różnice między grupami utrzymywały się przez 44 tygodnie tygodni (tj. przez cały okres obserwacji części B badania *IMMvent*, były one obserwowane w każdym mierzonym punkcie czasowym). Od 28. tyg. leczenia obserwowano ustabilizowanie się odsetka chorych z grupy ADA → RIS osiągających PASI 100, odnotowano jedynie nieznaczne wahania w 32. i 40. tyg. leczenia. W grupie chorych powtórnie zrandomizowanych do stosowania ADA odsetek chorych z PASI 100 był niski i utrzymywał się na zbliżonym poziomie do 44 tyg. leczenia.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 25.**

**Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 44 tygodni**





\* p=0,0142 vs ADA, \*\* p=0,0073 vs ADA, † p=0,0001 vs ADA, †† p=0,0220 vs ADA, ‡ p<0,0001 vs ADA, ††† p=0,0022 vs ADA, § p=0,0002 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 38.**

**Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 – część B badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS		ADA→ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PASI 100 – część B badania IMMvent</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	PASI 100	21 (39,6)	53	4 (7,1)	56	8,53 (2,68; 27,12)	0,32 (0,18; 0,47)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania *IMMvent* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 32,8% (18,8; 46,9)

**6.1.2.3. PASI 75**

Wśród chorych, którzy odpowiedzieli częściowo na leczenie ADA w części A badania *IMMvent* i którzy zostali ponownie zrandomizowani do leczenia RIS, obserwowano istotnie wyższy odsetek chorych osiągających odpowiedź PASI 75 w 44. tyg. leczenia niż wśród chorych z grupy ADA→ADA. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a niskie wartości parametru NNT (tj. 3) świadczą o dużej sile interwencji badanej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 39.**

**Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 – część B badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS		ADA→ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Odpowiedź PASI 75 – część B badania IMMvent</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	PASI 75	48 (90,6)	53	26 (46,4)	56	11,08 (3,84; 31,98)	0,44 (0,29; 0,59)	3 (2; 4)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania *IMMvent* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 44,2% (29,2; 59,2)

### 6.1.3. Wynik w skali sPGA – część A badania IMMvent

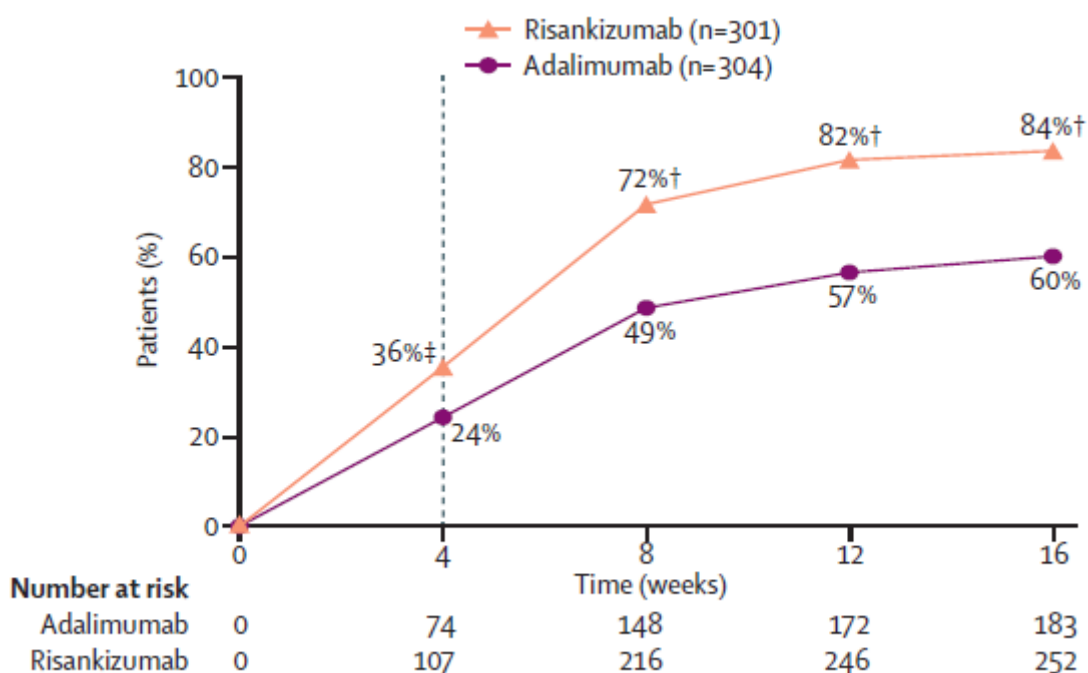
#### 6.1.3.1. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1

W czasie 16 tygodni badania odnotowano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 w grupie RIS względem grupy stosującej ADA, odpowiednio: 83,7% vs 60,2%.

W obydwu analizowanych grupach odnotowano dynamiczny wzrost odsetka chorych z wynikiem sPGA równym 0 lub 1 do 16. tyg. leczenia, przy czym należy zauważyć, iż wielkość osiąganego efektu terapeutycznego była wyższa w grupie chorych stosujących RIS względem chorych otrzymujących ADA w każdym ocenianym punkcie czasowym – znamienne różnice między grupami obserwowano już po 4 tygodniach trwania badania. Omawiane tendencje przedstawiono na poniższym wykresie.

#### Rysunek 26.

#### Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 w czasie 16 tygodni



‡ p=0,0026 vs ADA, † p<0,0001 vs ADA, ¶ p=0,0136 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Dane szczegółowe zaprezentowano poniżej.

**Tabela 40.**

**Częstość występowania wyniku sPGA= 0 lub 1 – część A badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik sPGA 0 lub 1 – część A badania IMMvent</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Wynik sPGA 0 lub 1	252 (83,7)	301	183 (60,2)	304	3,40 (2,32; 4,99)	0,24 (0,17; 0,30)	5 (4; 6)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania *IMMvent* przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 23,3% (16,6; 30,1)

**6.1.3.2. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0**

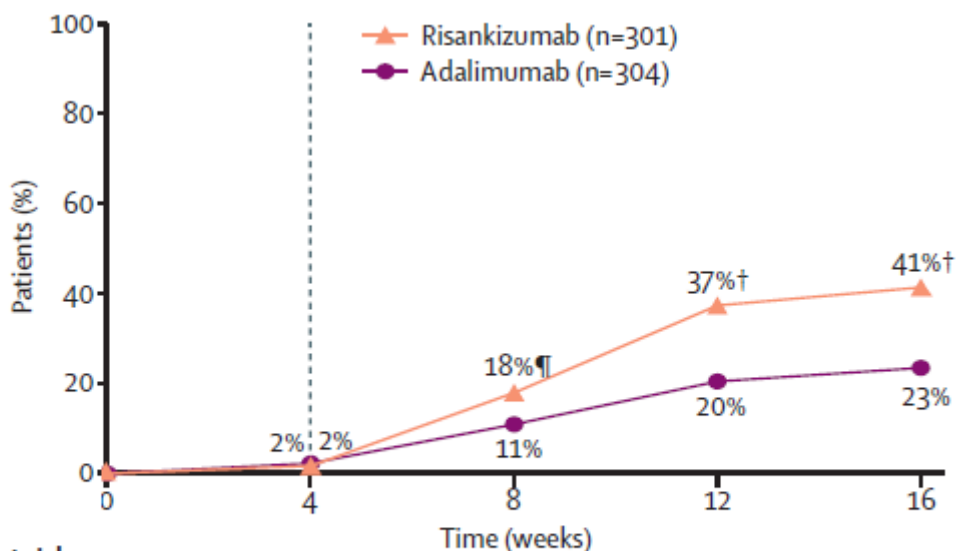
W czasie 16 tygodni badania odnotowano znamienne wyższą częstość występowania wyniku sPGA równy 0 raportowano w grupie chorych przyjmujących RIS względem ADA w okresie 16 tygodni (41,2% vs 23,4%).

Jak przedstawiono na wykresie poniżej, znamienne różnice między grupami obserwowano już po 4 tygodniach trwania badania. Częstość występowania odsetka chorych z wynikiem sPGA równym 0 była istotnie większa w grupie chorych stosujących RIS względem chorych otrzymujących ADA.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 27.

Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 w czasie 16 tygodni



Number at risk

Adalimumab	0	7	33	62	71
Risankizumab	0	5	54	112	124

‡ p=0,0026 vs ADA, † p<0,0001 vs ADA, ¶ p=0,0136 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.

Częstość występowania wyniku sPGA 0 – część A badania IMMvent

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik sPGA 0 – część A badania IMMvent										
IMMvent (Reich 2019)	16	Wynik sPGA 0	124 (41,2)	301	71 (23,4)	304	2,30 (1,62; 3,27)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania IMMvent przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 17,7% (10,4; 24,9)

## 6.1.4. Wynik w skali sPGA – część B badania *IMMvent*

### 6.1.4.1. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1

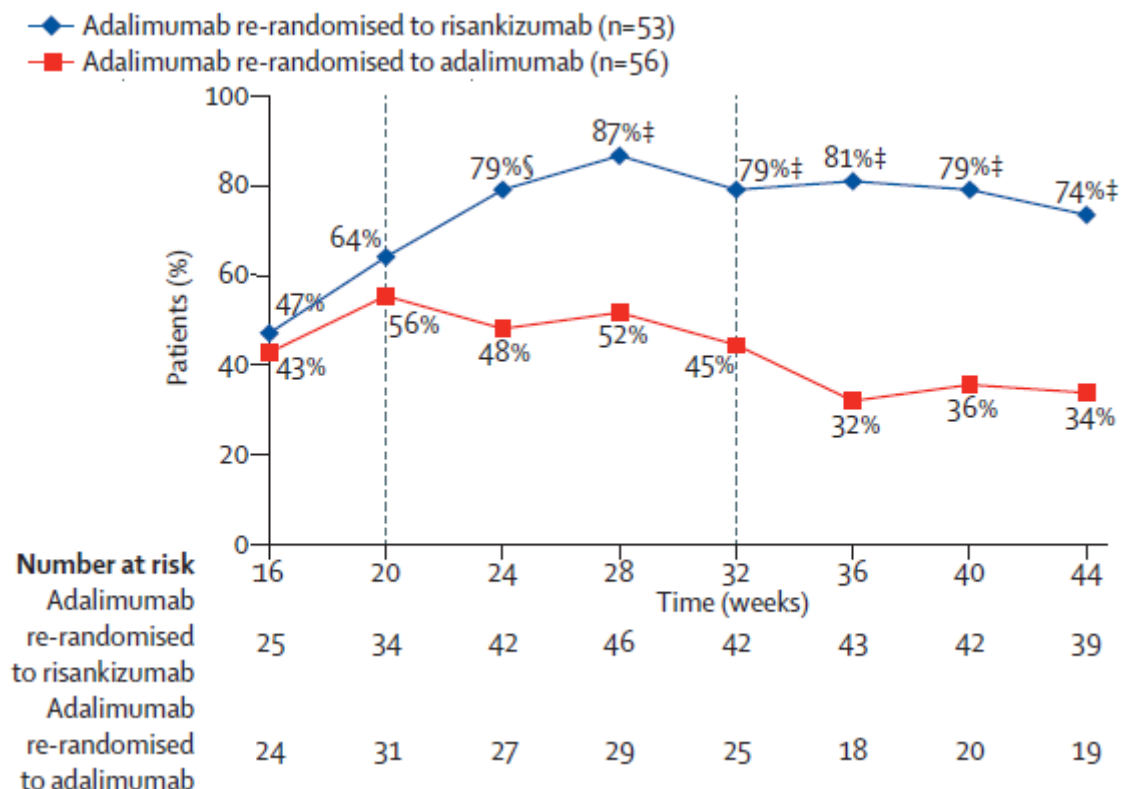
W czasie 44 tygodni obserwacji wyższy odsetek chorych uzyskał wynik sPGA=0 lub 1 w grupie ADA→RIS względem grupy ADA→ADA (odpowiednio 73,6% vs 33,9%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy ADA→RIS.

Znamienne różnice między grupami obserwowano po 8 tygodniach od ponownej randomizacji (24 tydzień obserwacji). W grupie chorych ADA→RIS do 28. tyg. terapii raportowano dynamiczny wzrost chorych z wynikiem sPGA równym 0 lub 1, po czym został on zhamowany (odnotowano niewielki spadek odsetka chorych osiągających ww. punkt końcowy) i utrzymywał się na podobnym poziomie (przekraczającym 74%) do końca okresu obserwacji. W przypadku grupy chorych ponownie zrandomizowanych do stosowania ADA od 32. tyg. leczenia zaobserwować można gwałtowny spadek odsetka chorych z wynikiem sPGA równym 0 lub 1.

Omawiane tendencje przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 28.

Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 w czasie 44 tygodni



§ p=0,0002 vs ADA, ‡ p<0,0001 vs ADA, ¶ p=0,0220 vs ADA, †† p=0,0049 vs ADA, †† p=0,0179 vs ADA  
 Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 42.

Częstość występowania wyniku sPGA 0/1 – część B badania IMMvent

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS		ADA→ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik sPGA 0 – część B badania IMMvent										
IMMvent (Reich 2019)	44	Wynik sPGA 0	21 (39,6)	53	4 (7,1)	56	8,53 (2,68; 27,12)	0,32 (0,18; 0,47)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania IMMvent przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 32,8% (18,8; 46,9)

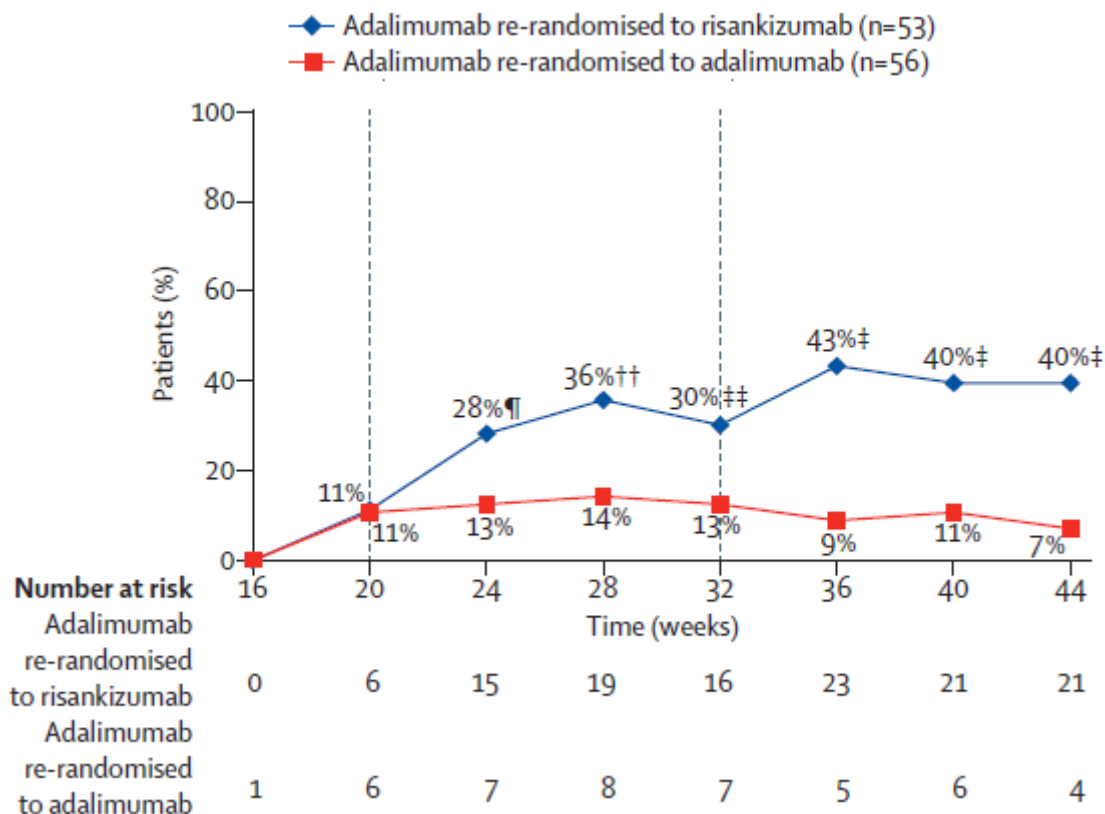
#### 6.1.4.2. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0

W czasie 44 tygodni obserwacji znacznie wyższy odsetek chorych uzyskał wynik sPGA=0 w grupie ADA→RIS względem grupy ADA→ADA (odpowiednio 39,6% vs 7,1%). Różnica między grupami była istotnie statystycznie na korzyść grupy ADA→RIS.

Podobnie jak w przypadku wyniku sPGA równego 0/1, znamienne różnice między grupami obserwowano po 8 tygodniach od ponownej randomizacji (24 tydzień obserwacji). Warto zauważyć, że pomiędzy 20. a 44. tygodniem leczenia w grupie chorych powtórnie zrandomizowanych do przyjmowania ADA odsetek chorych z wynikiem sPGA równym 0 pozostawał na niemal niezmiennym poziomie, a w 36. oraz 44. tyg. obserwacji była niższa niż 10%. W przypadku grupy ADA→RIS odnotowano wzrostową tendencję częstości występowania wyniku sPGA równego 0 do 36. tyg. leczenia (z wahaniami w 32. tyg. terapii), która następnie ustabilizowała się i pozostawała na poziomie ok. 40% do końca trwania badania.

Dane szczegółowe przedstawiono na poniższym wykresie.

**Rysunek 29.**  
**Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 w czasie 44 tygodni**



§ p=0,0002 vs ADA, ‡ p<0,0001 vs ADA, ¶ p=0,0220 vs ADA, †† p=0,0049 vs ADA, ‡‡ p=0,0179 vs ADA. Zastosowano imputację danych NRI, kropkowane linie wskazują rozpoczęcie drugiej dawki RIS. Procent w każdym punkcie wskazuje odsetek chorych, którzy osiągnęli punkt końcowy w danym punkcie czasowym

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 43.**  
**Częstość występowania wyniku sPGA=0 – część B badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS		ADA→ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Wynik sPGA 0 – część B badania IMMvent</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Wynik sPGA 0	21 (39,6)	53	4 (7,1)	56	8,53 (2,68; 27,12)	0,32 (0,18; 0,47)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji, autorzy analizy do badania IMMvent przedstawili wartość RD wyrażoną w %, tj. 32,8% (18,8; 46,9)



## 6.1.5. Jakość życia

### 6.1.5.1. Wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 – część A badania *IMMvent*

W 16. tyg. obserwacji znacznie większy odsetek chorych otrzymujących RIS uzyskał wynik w kwestionariuszu DLQI<sup>19</sup> równy 0 lub 1 (tj. brak wpływu choroby na życie chorego) niż chorych, którzy otrzymywali ADA (69,5% vs 51,4%). Wyniki były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Tabela 44.**  
Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI= 0 lub 1 – część A badania *IMMvent*

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)***	N	n (%)***	N				
Wynik DLQI 0 lub 1 – część A badania <i>IMMvent</i>										
<i>IMMvent</i> (Reich 2019)	16	Wynik DLQI 0 lub 1	198 (69,5) <sup>20</sup>	285	148 (51,4) <sup>21</sup>	288	2,15 (1,53; 3,03)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji

### 6.1.5.2. Wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 – część B badania *IMMvent*

W 44. tyg. terapii wyższy odsetek chorych z wynikiem DLQI=0 lub 1 obserwowano w grupie chorych, którzy zostali ponownie zrandomizowani do leczenia RIS w porównaniu z chorymi z grupy ADA→ADA (66,0% vs 28,6%). Wyniki były znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej, co widoczne jest także na poniższym rysunku.

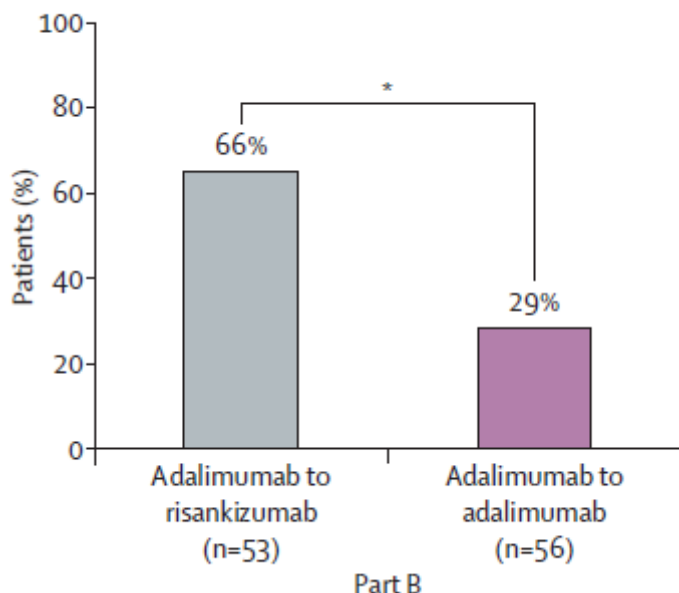
<sup>19</sup> maksymalny wynik, jaki można osiągnąć w skali DLQI wynosi 30 pkt, który oznacza bardzo duży wpływ choroby na życie chorego

<sup>20</sup> w publikacji podano odsetek 66,0%, przyczyna rozbieżności nieznana

<sup>21</sup> w publikacji podano odsetek 49,0%, przyczyna rozbieżności nieznana

Rysunek 30.

Częstość występowania kwestionariusza DLQI= 0 lub 1 w czasie 44 tygodni badania IMMvent



\* p<0,0001 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 45.

Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI=0 lub 1 – część B badania IMMvent

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS		ADA→ADA		OR* (95% CI)	RD* (95% CI)	NNT* (95% CI)	IS**
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik DLQI 0 lub 1 – część B badania IMMvent										
IMMvent (Reich 2019)	44	Wynik DLQI 0 lub 1	35 (66,0)	53	16 (28,6)	56	4,86 (2,16; 10,95)	0,37 (0,20; 0,55)	3 (2; 5)	TAK p<0,0001

\* obliczone samodzielnie

\*\* p podane przez autorów publikacji

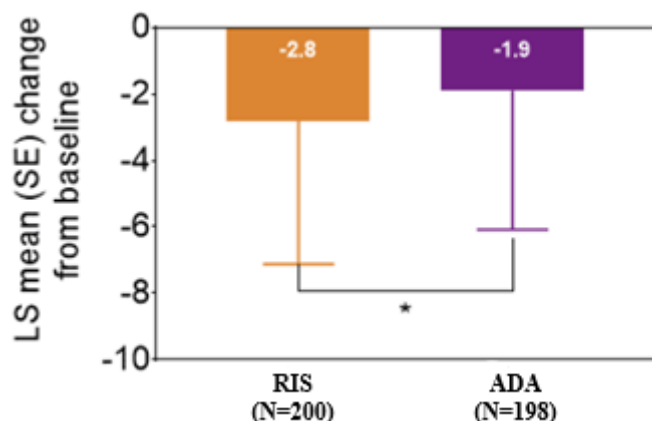
### 6.1.5.3. Wynik kwestionariusza WLQ – część A badania IMMvent

W czasie 16 tygodni zaobserwowano znamienne statystycznie większą zmianę wartości kwestionariusza WLQ względem wartości początkowych wśród chorych otrzymujących RIS niż wśród chorych otrzymujących ADA.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 31.**

**Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WLQ względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni badania IMMvent**



\* p=0,0123 vs ADA

Zastosowano imputację danych NRI

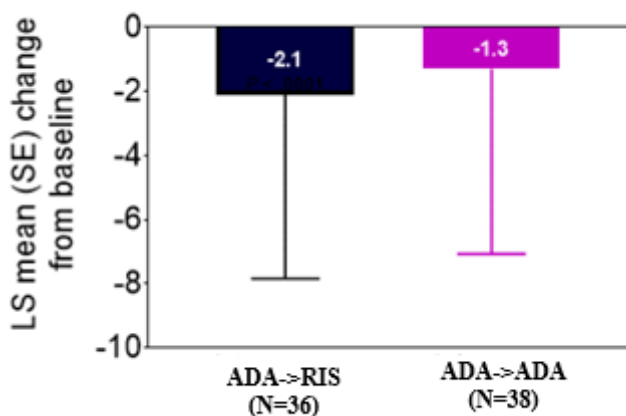
**6.1.5.4. Wynik kwestionariusza WLQ – część B badania IMMvent**

Średnia zmiana względem wartości początkowych w 44. tygodniu wyniku kwestionariusza WLQ, u chorych, których poddano ponownej randomizacji, była wyższa w grupie ADA→RIS względem grupy ADA→ADA.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

**Rysunek 32.**

**Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WLQ względem wartości początkowych w czasie 44 tygodni badania IMMvent**



\* p=0,0123 vs ADA  
Zastosowano imputację danych NRI

## 6.2. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania *IMMvent*

Analizę bezpieczeństwa ryzankizumabu względem adalimumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu *IMMvent*.

Badanie *IMMvent* składało się z dwóch części: części A trwającej od 0 do 16 tygodnia oraz części B trwającej od 16 do 44 tygodnia.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie działania niepożądane (ang. *drug-related serious adverse event*);
- działania niepożądane (ang. *drug-related adverse event*);
- zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu (ang. *severe adverse event*);
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);
- zdarzenia niepożądane.

Występujące w badaniu zdarzenia niepożądane klasyfikowano jako TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia zdefiniowane jako jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie lub po podaniu pierwszej dawki leczenia i w czasie do 105 dni po ostatniej dawce leczenia.

Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu zdefiniowano jako każde zdarzenie niepożądane sklasyfikowane jako występujące w nasileniu o stopniu 3 lub 4.

Wszystkie zdarzenia sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i zakrzepowe zgłoszone podczas badania były oceniane przez niezależną komisję.

W głównej części dokumentu przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone dla okresu obserwacji 0-16 tygodni (w ramach którego analizowano wyniki dla grup RIS vs ADA), a także dla okresu obserwacji 0-44 tygodni (w ramach którego analizowano wyniki dla grup chorych poddanych ponownej randomizacji (ADA→RIS i ADA→ADA) oraz grup chorych niepoddanych rerandomizacji (RIS→RIS oraz ADA→ADA).

Dodatkowo, w załączniku 20.10, przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa obserwowane w czasie od 16. do 44. tygodnia badania dla chorych z grupy ADA→RIS (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA w czasie 16 tygodni, z wynikiem PASI <50).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 6.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

### 6.2.1.1. Profil bezpieczeństwa – część A badania *IMMvent*

W badaniu *IMMvent* zgony wystąpiły w czasie 16 tygodni obserwacji (część A badania) z częstością 0,3% w grupie RIS oraz 0,7% w grupie ADA. Jeden chory zmarł z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego w 73. dniu badania, jeden chory zmarł z powodu raka pęcherzyka żółciowego w IV stopniu zaawansowania oraz jeden chory zmarł w wyniku zatrzymania krążenia z powodu ropnia brzucha, sepsy i perforacji żołądka w związku z kamcią żółciową, chory ten przeszedł operację woreczka żółciowego (zdarzenia nie zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy podkreślić, że zgony te nie zostały uznane za związane z leczeniem.

**Ciężkie działania niepożądane** występowały z niską częstością w czasie 16 tygodni obserwacji w obydwu analizowanych grupach (0,7% w grupie RIS oraz 1,3% w grupie ADA). Różnica nie była znamienna statystycznie.

**Działania niepożądane** występowały nieznacznie i nieistotnie statystycznie częściej w grupie chorych stosujących ADA względem grupy chorych przyjmującej RIS (20,1% vs 18,3%).

W czasie trwania części A badania *IMMvent* obserwowano częstość występowania **zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu** równą 3,3% w obu analizowanych grupach. Również **ciężkie zdarzenia niepożądane** występowały z podobną częstością (3,3% w grupie RIS względem 3,0% w grupie ADA).

**Zdarzenia niepożądane** raportowano u 55,8% chorych z grupy RIS oraz 56,9% chorych z grupy ADA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Natomiast **zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia** obserwowano w czasie 16 tygodni obserwacji z częstością 1,3% w grupie RIS względem 2,0% w grupie ADA. Różnica między grupami również nie była istotna statystycznie.

---

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 46.**  
**Profil bezpieczeństwa RIS vs ADA – część A badania IMMvent**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Zgon <sup>22</sup>	1 (0,3)*	301	2 (0,7)**	304	0,50 (0,05; 5,58)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Ciężkie działania niepożądane<sup>23</sup></b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Ciężkie działania niepożądane ogółem	2 (0,7)	301	4 (1,3)	304	0,50 (0,09; 2,76)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
<b>Działania niepożądane<sup>24</sup></b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Działania niepożądane ogółem	55 (18,3)	301	61 (20,1)	304	0,89 (0,59; 1,34)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	10 (3,3)	301	10 (3,3)	304	1,01 (0,41; 2,46)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										

<sup>22</sup> w tym zgon nie związany z leczeniem

<sup>23</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

<sup>24</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	10 (3,3)	301	9 (3,0)	304	1,13 (0,45; 2,81)	0,00 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Zdarzenia niepożądane ogółem	168 (55,8)	301	173 (56,9)	304	0,96 (0,69; 1,32)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	4 (1,3)		6 (2,0)		0,67 (0,19; 2,39)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

\*jeden chory z ostrym zawałem mięśnia sercowego w 73. dniu badania (zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)

\*\*jeden chory z rakiem pęcherzyka żółciowego w IV stopniu zaawansowania oraz jeden chory z kamicą żółciową, który przeszedł operację woreczka żółciowego, doznał zatrzymania krążenia i zmarł z powodu ropnia brzucha, sepsy i perforacji żołądka (zdarzenia nie zostały uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)



### 6.2.1.2. Profil bezpieczeństwa – część B badania *IMMvent* (chorzy ponownie poddani randomizacji)

W czasie od 16. do 44. tygodnia badania (część B) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupach chorych poddanych ponownej randomizacji (ponowna randomizacja w 16. tygodniu chorych z odpowiedzią PASI 50 do PASI <90).

Ciężkie działania niepożądane występowały z niską częstością w czasie 44. tygodni obserwacji w obydwu analizowanych grupach (1,9% w grupie ADA→RIS oraz 0,0% w grupie ADA→ADA).

Działania niepożądane występowały częściej w grupie chorych stosujących ADA→RIS względem grupy chorych ADA→ADA (odpowiednio: 30,2% vs 21,4%).

W czasie trwania części B badania *IMMvent* w grupach chorych poddanych ponownej randomizacji obserwowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu odpowiednio 5,7% w grupie ADA→RIS oraz 8,9% w grupie ADA→ADA. Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano z częstością 5,7% w grupie ADA→RIS oraz 3,6% w grupie ADA→ADA.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 75,5% chorych z grupy ADA→RIS oraz 66,1% chorych z grupy ADA→ADA. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia obserwowano z częstością 5,4% w grupie ADA→ADA, w grupie ADA→RIS nie obserwowano występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Względem wszystkich wymienionych powyżej punktów końcowych nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 47.**  
**Profil bezpieczeństwa RIS vs ADA – część B badania IMMvent (chorzy ponownie poddani randomizacji)**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>25</sup>		ADA→ADA <sup>26</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16-44	Zgon <sup>27</sup>	0 (0,0)	53	0 (0,0)	56	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Ciężkie działania niepożądane<sup>28</sup></b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16-44	Ciężkie działania niepożądane ogółem	1 (1,9)	53	0 (0,0)	56	7,82 (0,15; 394,66)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<b>Działania niepożądane<sup>29</sup></b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16-44	Działania niepożądane ogółem	16 (30,2)	53	12 (21,4)	56	1,59 (0,67; 3,77)	0,09 (-0,08; 0,25)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16-44	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	3 (5,7)	53	5 (8,9)	56	0,61 (0,14; 2,70)	-0,03 (-0,13; 0,06)	n/d	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										

<sup>25</sup> chorzy poddani ponownej randomizacji w 16. tygodniu, z odpowiedzią PASI 50 do PASI <90

<sup>26</sup> chorzy poddani ponownej randomizacji w 16. tygodniu, z odpowiedzią PASI 50 do PASI <90

<sup>27</sup> w tym zgon nie związany z leczeniem

<sup>28</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

<sup>29</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>25</sup>		ADA→ADA <sup>26</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16-44	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	3 (5,7)	53	2 (3,6)	56	1,62 (0,26; 10,10)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16-44	Zdarzenia niepożądane ogółem	40 (75,5)	53	37 (66,1)	56	1,58 (0,69; 3,64)	0,09 (-0,08; 0,26)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	0 (0,0)	53	3 (5,4)	56	0,14 (0,01; 1,35)	-0,05 (-0,12; 0,01)	n/d	NIE

### **6.2.1.3. Profil bezpieczeństwa – część B badania *IMMvent* (chorzy niepoddani ponownej randomizacji)**

W czasie od 16. do 44. tygodnia badania (część B) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu w grupach chorych RIS→RIS oraz ADA→ADA (chorzy z odpowiedzią PASI >90).

Ciężkie działania niepożądane występowały częściej w grupie RIS→RIS względem grupy ADA→ADA (odpowiednio 1,4% oraz 0,7%). Również działania niepożądane raportowano częściej w grupie RIS→RIS względem grupy ADA→ADA (odpowiednio 22,4% oraz 19,4%).

W czasie trwania części B badania *IMMvent* w grupach chorych nie poddanych ponownej randomizacji zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu raportowano u 4,8% w grupie RIS→RIS oraz 4,2% w grupie ADA→ADA. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 4,1% oraz 3,5% chorych odpowiednio w grupie RIS→RIS oraz ADA→ADA.

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano u 63,9% chorych z grupy RIS→RIS oraz 68,1% chorych z grupy ADA→ADA. Natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia obserwowano w czasie 44 tygodni obserwacji z częstością 1,7% w grupie RIS→RIS względem 0,7% w grupie ADA→ADA.

Względem wszystkich wymienionych powyżej punktów końcowych nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 48.**  
**Profil bezpieczeństwa RIS vs ADA– część B badania *IMMvent* (chorzy niepoddani ponownej randomizacji)**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS→RIS		ADA→ADA <sup>30</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zgon</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zgon	0 (0,0)	294	0 (0,0)	144	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Ciężkie działania niepożądane<sup>31</sup></b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ciężkie działania niepożądane ogółem	4 (1,4)	294	1 (0,7)	144	1,97 (0,22; 17,81)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<b>Działania niepożądane<sup>32</sup></b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Działania niepożądane ogółem	66 (22,4)	294	28 (19,4)	144	1,20 (0,73; 1,97)	0,03 (-0,05; 0,11)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	14 (4,8)	294	6 (4,2)	144	1,15 (0,43; 3,06)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										

<sup>30</sup> chorzy z odpowiedzią PASI >90

<sup>31</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

<sup>32</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS→RIS		ADA→ADA <sup>30</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	12 (4,1)	294	5 (3,5)	144	1,18 (0,41; 3,42)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zdarzenia niepożądane ogółem	188 (63,9)	294	98 (68,1)	144	0,83 (0,55; 1,27)	-0,04 (-0,13; 0,05)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	5 (1,7)	294	1 (0,7)	144	2,47 (0,29; 21,37)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

## **6.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane**

### **6.2.2.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane – część A badania *IMMvent***

W części A badania *IMMvent* (16 tygodni) ciężkie zakażenia raportowano u 0,3% chorych zarówno w grupie RIS jaki i w grupie ADA. W obu grupach w tym czasie nie raportowano występowania ciężkich reakcji nadwrażliwości. Nie zaobserwowano różnicy znamiennej statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 49.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część A badania *IMMvent***

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Ciężkie zakażenia	1 (0,3)	301	1 (0,3)	304	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE



### **6.2.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane – część B badania *IMMvent* (chorzy ponownie poddani randomizacji)**

W czasie trwania części B badania (od 16. do 44. tygodnia) wśród chorych poddanych ponownej randomizacji ciężkie zakażenia raportowano u 0,3% chorych w grupie ADA→RIS, natomiast w grupie ADA→ADA nie odnotowano wystąpienia ww. zdarzeń. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W okresie obserwacji od 16. do 44. tygodnia nie obserwowano wystąpienia przypadków ciężkich reakcji nadwrażliwości w grupach chorych poddanych ponownej randomizacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część B badania *IMMvent* (chorzy ponownie poddani randomizacji)**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>33</sup>		ADA→ADA <sup>34</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ciężkie zakażenia	2 (0,3)	53	0 (0,0)	56	7,97 (0,49; 129,23)	0,04 (-0,02; 0,10)	n/d	NIE
		Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

<sup>33</sup> chorzy poddani ponownej randomizacji w 16. tygodniu, z odpowiedzią PASI 50 do PASI <90

<sup>34</sup> chorzy poddani ponownej randomizacji w 16. tygodniu, z odpowiedzią PASI 50 do PASI <90

### **6.2.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane – część B badania *IMMvent* (chorzy niepoddani ponownej randomizacji)**

W czasie trwania części B badania (od 16. do 44. tygodnia) wśród chorych, którzy nie zostali poddani ponownej randomizacji w 16. tygodniu, ciężkie zakażenia obserwowano u 1,0% chorych w grupie RIS→RIS oraz 1,4% w grupie ADA→ADA. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W okresie obserwacji od 16. do 44. tygodnia nie obserwowano wystąpienia przypadków ciężkich reakcji nadwrażliwości w grupach chorych, którzy nie zostali poddani ponownej randomizacji.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 51.**  
**Ciężkie zdarzenia niepożądane RIS vs ADA– część B badania *IMMvent* (chorzy niepoddani ponownej randomizacji)**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS→RIS		ADA→ADA <sup>35</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ciężkie zakażenia	3 (1,0)	294	2 (1,4)	144	0,73 (0,12; 4,43)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

<sup>35</sup> chorzy z odpowiedzią PASI >90

## 6.2.3. Zdarzenia niepożądane

### 6.2.3.1. Zdarzenia niepożądane – część A badania *IMMvent*

W czasie 16 tygodni obserwacji najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia (29,2% chorych w grupie RIS oraz 24,3% chorych w grupie ADA), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (8,6% chorych w grupie RIS oraz 7,9% chorych w grupie ADA), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,0% chorych w grupie RIS oraz 3,9% chorych w grupie ADA), ból głowy (4,0% chorych w grupie RIS oraz 6,6% chorych w grupie ADA) oraz zdarzenia wątrobowe (1,7% chorych w grupie RIS oraz 1,0% chorych w grupie ADA). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 0,3%.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 52.**  
**Zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część A badania IMMvent**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Zakażenia ogółem <sup>36</sup>	88 (29,2)	301	74 (24,3)	304	1,28 (0,90; 1,84)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	26 (8,6)		24 (7,9)		1,10 (0,62; 1,97)	0,01 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	21 (7,0)		12 (3,9)		1,82 (0,88; 3,78)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
		Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)		1 (0,3)		0,14 (0,003; 6,89)	-0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Czynna gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Utajona gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Nowotwory złośliwe	1 (0,3)	301	1 (0,3)	304	1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry)	1 (0,3) <sup>37</sup>		1 (0,3) <sup>38</sup>		1,01 (0,06; 16,22)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										

<sup>36</sup> najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie górnych dróg oddechowych

<sup>37</sup> u jednej chorej rozpoznano inwazyjnego raka zrazikowego piersi w 63. dniu badania po rutynowej mammografii (zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)

<sup>38</sup> jeden chory z rakiem pęcherzyka żółciowego w IV stopniu zaawansowania

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Ból głowy	12 (4,0)	301	20 (6,6)	304	0,59 (0,28; 1,23)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	MACE (orzeczone)	1 (0,3) <sup>39</sup>	301	0 (0,0)	304	7,46 (0,15; 376,13)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych<sup>40</sup></b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	16	Zdarzenia wątrobowe	5 (1,7)	301	3 (1,0)	304	1,69 (0,40; 7,16)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

<sup>39</sup> u jednego chorego wystąpiło ostre niedokrwienie mięśnia sercowego w 73. dniu badania (uznane przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem)

<sup>40</sup> zdarzenia wątrobowe doprowadziły do odstawienia badanego leku u 1 chorego z grupy RIS. Chory ten otrzymywał jednocześnie izoniazyd (o znanym działaniu hepatotoksycznym) w ramach profilaktyki utajonej gruźlicy, zdarzenie to ustąpiło po odstawieniu obu leków

### **6.2.3.2. Zdarzenia niepożądane – część B badania *IMMvent* (chorzy ponownie poddani randomizacji)**

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupach chorych poddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania, najczęściej raportowano (odpowiednio w grupie ADA→RIS oraz ADA→ADA) zakażenia (47,2% vs 32,1%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (26,4% vs 12,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,5% vs 8,9%), ból głowy (5,7% vs 5,4%), zakażenie dróg moczowych (5,7% vs 0,0%).

Ponadto raportowano również zdarzenia wątrobowe (1,9% w grupie ADA→RIS oraz 7,1% w grupie ADA→ADA) oraz ból stawów, ból pleców i zapalenie oskrzeli obserwowane z częstością 3,8% w grupie ADA→RIS oraz 5,4% w grupie ADA→ADA.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 53.**  
**Zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część B badania IMMvent (chorzy ponownie poddani randomizacji)**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>41</sup>		ADA→ADA <sup>42</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
IMMvent (Reich 2019)	44	Zakażenia ogółem	25 (47,2)	53	18 (32,1)	56	1,88 (0,87; 4,10)	0,15 (-0,03; 0,33)	n/d	NIE
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	14 (26,4)		7 (12,5)		2,51 (0,92; 6,83)	0,14 (-0,01; 0,29)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	4 (7,5)		5 (8,9)		0,83 (0,21; 3,28)	-0,01 (-0,12; 0,09)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	3 (5,7)		0 (0,0)		8,13 (0,83; 79,89)	0,06 (-0,01; 0,13)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	2 (3,8)		3 (5,4)		0,69 (0,11; 4,32)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Czynna gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Utajona gruźlica <sup>43</sup>	1 (1,9) <sup>44</sup>		0 (0,0)		7,82 (0,15; 394,66)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
	44	Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	53	0 (0,0)	56	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

<sup>41</sup> chorzy poddani ponownej randomizacji w 16. tygodniu, z odpowiedzią PASI 50 do PASI <90

<sup>42</sup> chorzy poddani ponownej randomizacji w 16. tygodniu, z odpowiedzią PASI 50 do PASI <90

<sup>43</sup> test na gruźlicę przeprowadzono podczas badania przesiewowego i na koniec leczenia za pomocą testu skórniego QuantiFERON lub oczyszczonej pochodnej białkowej

<sup>44</sup> jeden chory z prątkami gruźliczymi z kompleksu *Mycobacterium tuberculosis* uzyskał wynik pozytywny podczas badania, nie miał objawów zakażenia

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>41</sup>		ADA→ADA <sup>42</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>		Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry)	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ból głowy	3 (5,7)	53	3 (5,4)	56	1,06 (0,20; 5,50)	0,00 (-0,08; 0,09)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	MACE (orzeczone)	0 (0,0)	53	0 (0,0)	56	n/o	0,00 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zdarzenia wątrobowe	1 (1,9)	53	4 (7,1)	56	0,25 (0,03; 2,31)	-0,05 (-0,13; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ból stawów	2 (3,8)	53	3 (5,4)	56	0,69 (0,11; 4,32)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE
		Ból pleców	2 (3,8)		3 (5,4)		0,69 (0,11; 4,32)	-0,02 (-0,09; 0,06)	n/d	NIE

### **6.2.3.3. Zdarzenia niepożądane – część B badania *IMMvent* (chorzy niepoddani ponownej randomizacji)**

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupach chorych niepoddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania, najczęściej raportowano (odpowiednio w grupie RIS→RIS oraz ADA→ADA) zakażenia (40,5% vs 47,2%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (13,3% vs 18,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,6% vs 10,4%).

Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 4,9%.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 54.**  
**Zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część B badania *IMMvent* (chorzy niepoddani ponownej randomizacji)**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS→RIS		ADA→ADA <sup>45</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
<i>IMMvent</i> (Reich 2019)	44	Zakażenia ogółem	119 (40,5)	294	68 (47,2)	144	0,76 (0,51; 1,14)	-0,07 (-0,17; 0,03)	n/d	NIE
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	39 (13,3)		26 (18,1)		0,69 (0,40; 1,19)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	34 (11,6)		15 (10,4)		1,12 (0,59; 2,14)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		Zakażenie dróg moczowych	7 (2,4)		3 (2,1)		1,15 (0,29; 4,50)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Zapalenie oskrzeli	7 (2,4)		5 (3,5)		0,68 (0,21; 2,17)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
		Zakażenia oportunistyczne	2 (0,7)		0 (0,0)		4,45 (0,23; 85,35)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
		Czynna gruźlica	0 (0,0)		0 (0,0)		n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Utajona gruźlica <sup>46</sup>	1 (0,3)		0 (0,0)		4,44 (0,07; 287,73)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
	44	Nowotwory złośliwe	2 (0,7)	294	0 (0,0)	144	4,45 (0,23; 85,35)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

<sup>45</sup> chorzy z odpowiedzią PASI >90

<sup>46</sup> test na gruźlicę przeprowadzono podczas badania przesiewowego i na koniec leczenia za pomocą testu skórniego QuantiFERON lub oczyszczonej pochodnej białkowej

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	RIS→RIS		ADA→ADA <sup>45</sup>		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>		Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry)	1 (0,3) <sup>47</sup>		0 (0,0)		4,44 (0,07; 287,73)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ból głowy	6 (2,0)	294	3 (2,1)	144	0,98 (0,24; 3,97)	-0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia serca</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	MACE (orzeczone)	0 (0,0)	294	0 (0,0)	144	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zdarzenia wątrobowe	8 (2,7)	294	6 (4,2)	144	0,64 (0,22; 1,89)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ból stawów	4 (1,4)	294	7 (4,9)	144	0,27 (0,08; 0,94)	-0,04 (-0,07; 0,00)	n/d	NIE
		Ból pleców	7 (2,4)		3 (2,1)		1,15 (0,29; 4,50)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

<sup>47</sup> u jednego chorego rozpoznano gruczolakoraka prostaty w 202. dniu badania (zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)

## 7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu względem komparatorów – porównania pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania dla bezpośredniego porównania ryzankizumabu (inhibitor IL-23) ze zdefiniowanymi komparatorami, tj.:

- adalimumabem (inhibitor TNF-alfa);
- ustekinumabem (inhibitor IL-12/23);
- sekukinumabem (inhibitor IL-17).

Są to substancje o różnych mechanizmach działania, które reprezentują wszystkie grupy leków objętych finansowaniem w ramach Programu lekowego B.47.

W celu przedstawienia kompleksowej analizy zdecydowano jednak o uzupełnieniu wyników o dane dla porównania z pozostałymi zdefiniowanymi komparatorami, tj. ETA, INF, CERT, GUS, TIL i IKS pochodzące z odnalezionych przeglądów systematycznych.

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano i wskazano łącznie 29 przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz wyników. Spośród nich wyselekcjonowano opracowania, które zostały poddane szczegółowej ocenie w skali AMSTAR 2 a następnie zostały scharakteryzowane (wyniki oceny oraz charakterystyka przeglądów systematycznych zostały zaprezentowane w załącznikach – rozdziały 20.5 oraz 20.6 niniejszego opracowania).

Na potrzeby niniejszej części analizy zdecydowano o wykorzystaniu danych przedstawionych w 2 przeglądach systematycznych, tj. *Sbidian 2022*, który jest najwyższej jakości przeglądem spośród wszystkich wskazanych w analizie (przegląd z NMA opracowany przez Cochrane Collaboration obejmujący wyniki dla okresu obserwacji wynoszący od 8 do 24 tygodni) oraz *Armstrong 2022*, który jest również przeglądem systematycznym z NMA i zawiera wyniki dla odpowiednich porównań w możliwie najdłuższym okresie obserwacji, tj. 48-56 tygodni.

Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie przedstawiono dla częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90, PASI 75, PGA oraz oceny jakości życia. Wyniki w dłuższym okresie obserwacji, tj. 48-56 tyg. przedstawiono dla odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100.

W poniższych rozdziałach przedstawiono zestawienie wyników porównań ryzankizumabu względem komparatorów. Ze względu na szerokie zakresy opcji terapeutycznych poddanych analizie we wskazanych przeglądach, zaprezentowane dane przedstawiają również porównania z lekami, które nie stanowią w niniejszej analizie komparatorów. Porównania te nie będą omawiane.

## 7.1. Ocena skuteczności

Ocenę skuteczności ryzankizumabu względem komparatorów przeprowadzono na podstawie rankingów prawdopodobieństwa wystąpienia poszczególnych efektów zdrowotnych przedstawionych w przeglądach systematycznych *Sbidian 2022* oraz *Armstrong 2022*. W przeglądzie *Sbidian 2022* wyniki NMA przedstawiono w postaci parametru RR lub SMD (odpowiednio dla dychotomicznych i ciągłych punktów końcowych) wraz z 95% przedziałem ufności (CI), w związku z czym możliwe było dokonanie interpretacji istotności statystycznej wyników.

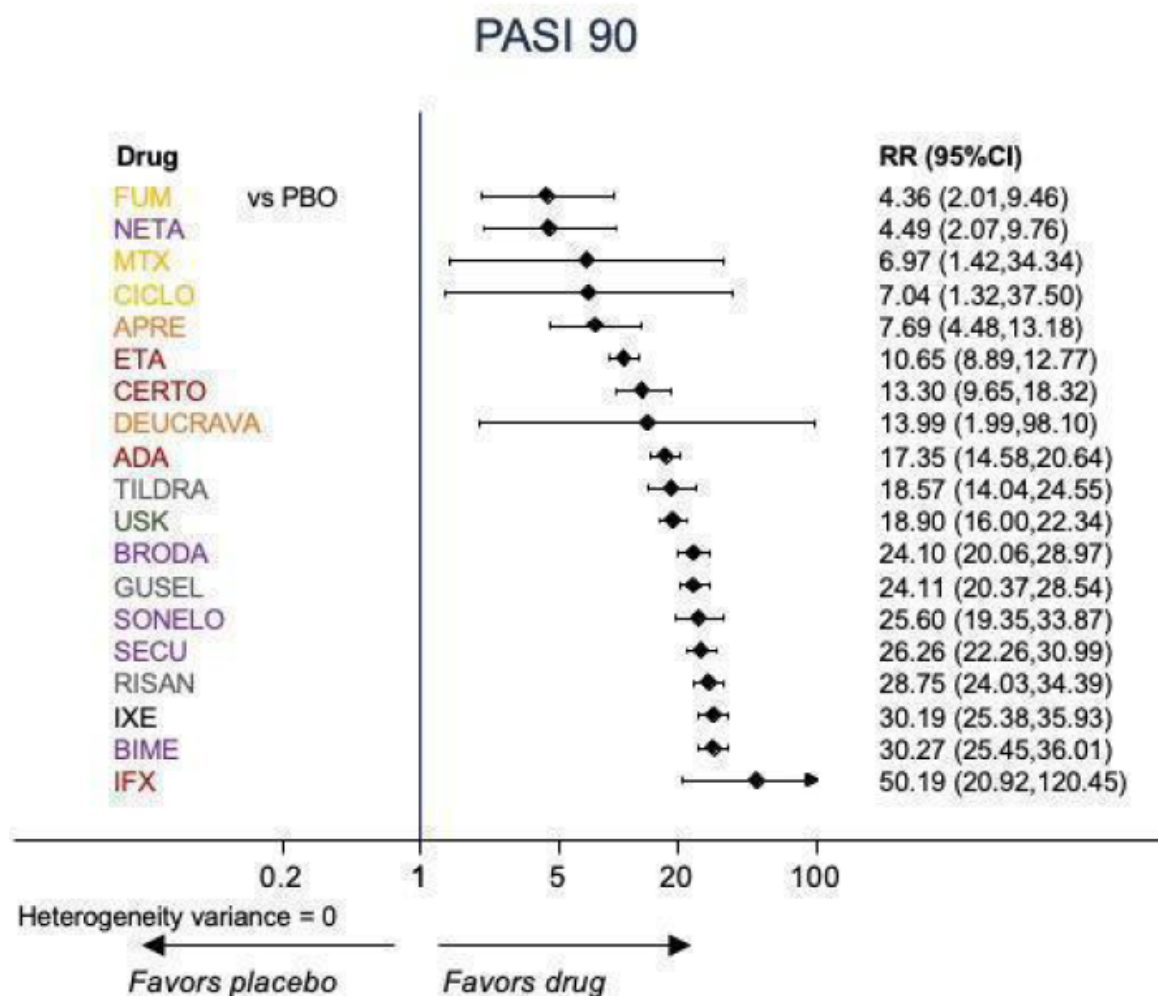
Z kolei w publikacji *Armstrong 2022* autorzy przedstawili wyniki w postaci median wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI), który zgodnie z podejściem statystycznym Bayesa nie powinien być traktowany jako wyznacznik istotności statystycznej analizowanej różnicy.

### 7.1.1. PASI

Wyniki NMA dla częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90 w czasie 8-24 tyg. wskazuje, że ryzankizumab jest jednym z leków o najwyższej pozycji w rankingu prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi.

Jak przedstawia poniższy rysunek skuteczność RIS w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa jest znacząco wyższa a w porównaniu względem inhibitorów interleukin jest zbliżona. Infliksymab wydaje się lekiem o najwyższej skuteczności, jednak należy podkreślić, iż przedstawiony przedział ufności jest bardzo szeroki, co może sugerować znaczącą rozbieżność wyników w badaniach włączonych do tej analizy.

**Rysunek 33.**  
**Odpowiedź PASI 90 – wyniki NMA Sbidian 2022 w czasie 8-24 tyg.**

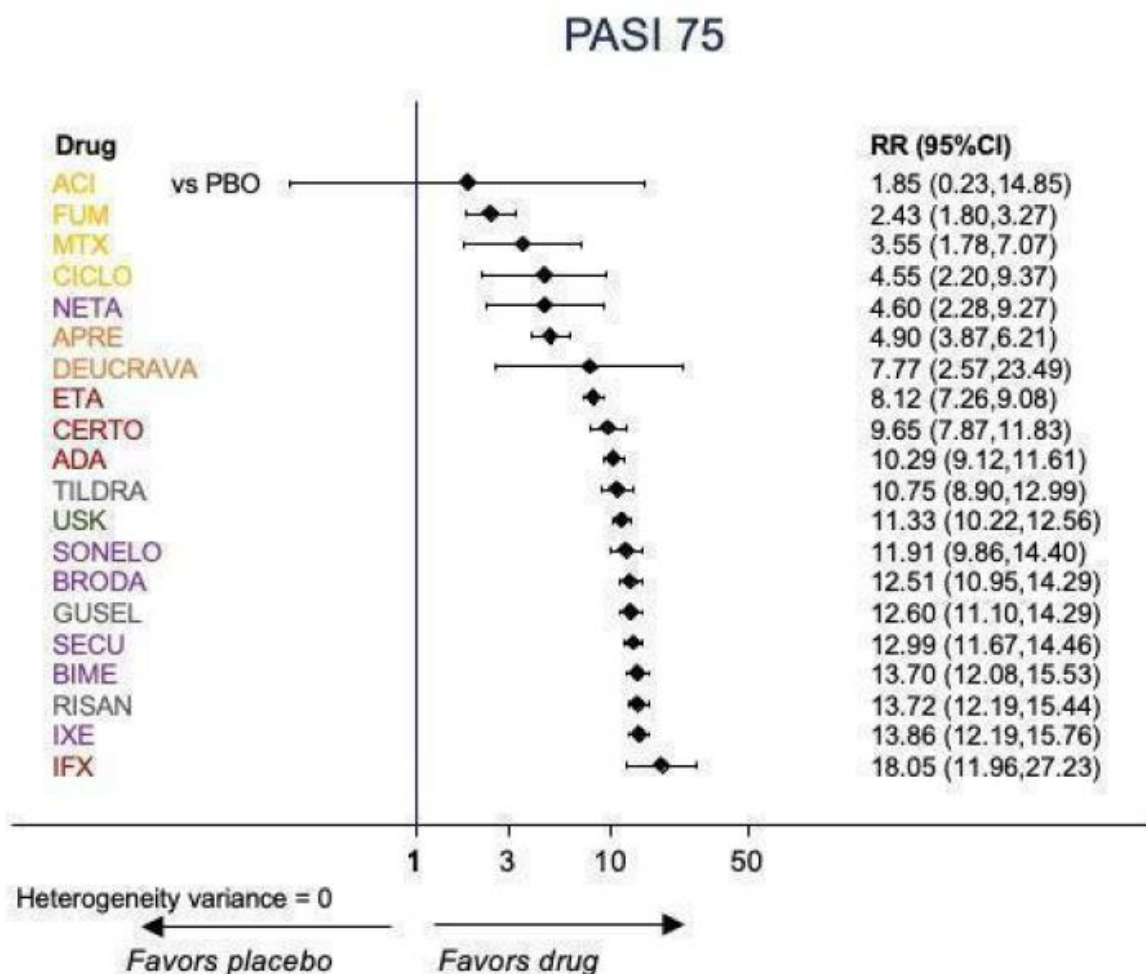


Wyniki NMA przedstawione dla częstości występowania odpowiedzi PASI 75 dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie wskazują na wysoką skuteczność RIS w porównaniu z komparatorami. Podobnie jak w przypadku odpowiedzi PASI 90, RIS znajduje się na jednej z najwyższych pozycji rankingu. Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność RIS względem inhibitorów TNF-alfa jest wyraźnie wyższa, podczas gdy w porównaniu z inhibitorami interleukin jest zbliżona. Infliksymab analogicznie jak w przypadku PASI 90 uzyskał najwyższą pozycję w rankingu i ponownie należy zwrócić uwagę na szeroki 95%CI.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 34.  
Odpowiedź PASI 75 – wyniki NMA *Sbidian 2022* w czasie 8-24 tyg.



Wyniki NMA w dłuższym okresie obserwacji, tj. w czasie 48-56 tygodni przedstawiono na podstawie publikacji *Armstrong 2022*. Ze względu na konstrukcję badań dla poszczególnych leków biologicznych, w zestawieniach nie mogły znaleźć się wszystkie komparatory. Z tego powodu w ocenie skuteczności nie przedstawiono wyników dla porównania z infliksymabem, certolizumabem pegol i tyltrakizumabem.

Przedstawione w poniższej tabeli wyniki wskazują na wyraźną przewagę ryzankizumabu nad wszystkimi lekami stanowiącymi komparatory w ramach niniejszej analizy dla każdego z analizowanych punktów końcowych, tj. PASI 75, PASI 90 i PASI 100.

**Tabela 55.**  
**Odpowiedź PASI 75/90/100 – wyniki NMA *Armstrong 2022* w czasie 48-56 tyg.**

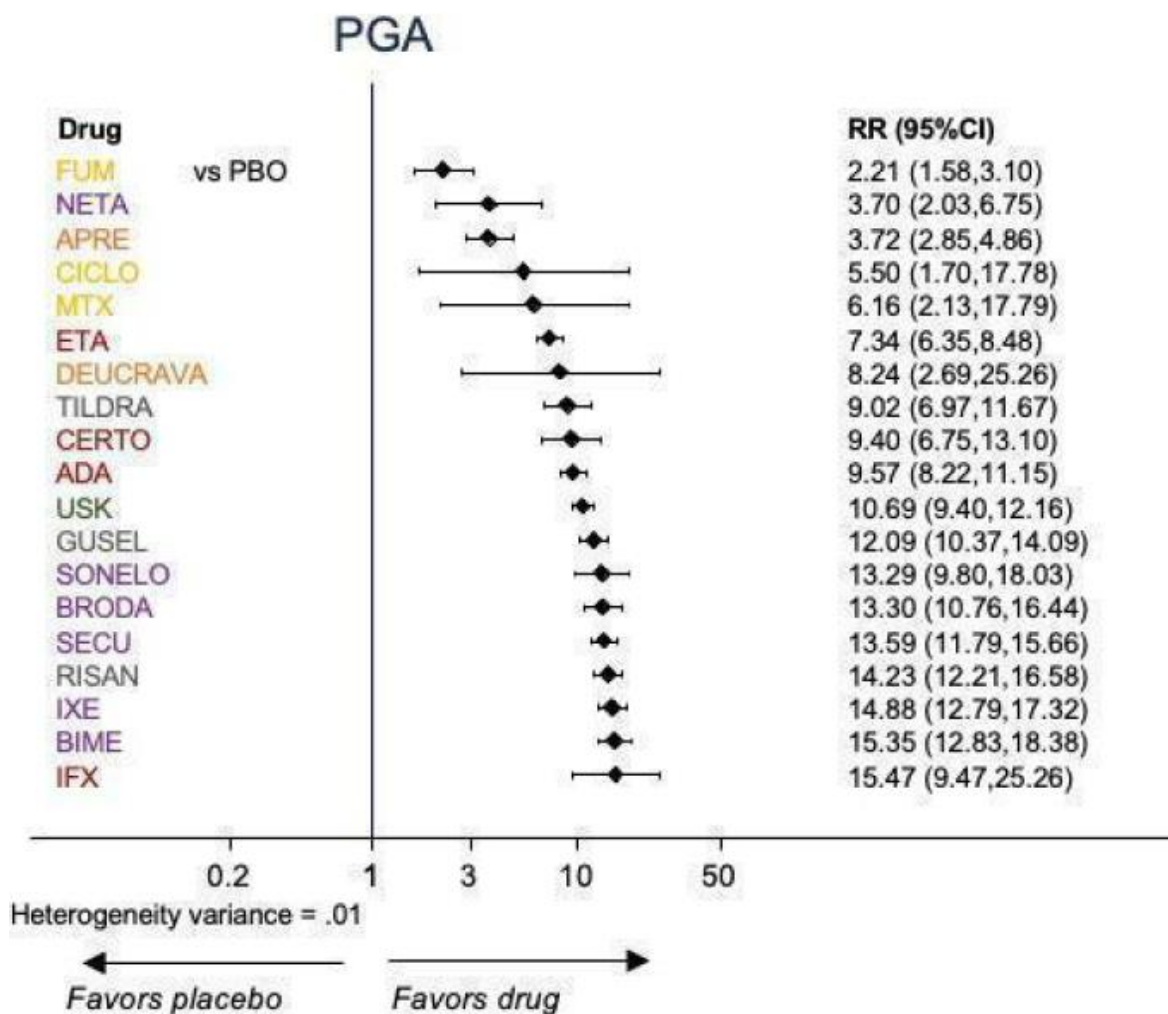
Treatment	Posterior median, % (95% CrI)			SUCRA <sup>a</sup>
	PASI 75	PASI 90	PASI 100	
Risankizumab 150 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	92.9% (90.5%, 94.9%)	84.9% (80.9%, 88.3%)	65.4% (59.4%, 71.0%)	98.5%
Bimekizumab 320 mg Q4W	90.8% (87.7%, 93.3%)	81.3% (76.5%, 85.4%)	59.9% (53.3%, 66.2%)	83.8%
Bimekizumab 320 mg at weeks 0, 4, 8, 12, and 16, then Q8W	89.6% (85.6%, 92.8%)	79.4% (73.4%, 84.6%)	57.3% (49.5%, 64.9%)	72.7%
Brodalumab 210 mg at weeks 0, 1, and 2, then Q2W	89.1% (85.8%, 91.7%)	78.6% (73.8%, 82.8%)	56.1% (49.9%, 62.2%)	68.5%
Guselkumab 100 mg at weeks 0 and 4, then Q8W	88.2% (84.3%, 91.4%)	77.3% (71.6%, 82.3%)	54.4% (47.4%, 61.4%)	61.9%
Ixekizumab 160 mg at week 0, 80 mg Q2W until week 12, then 80 mg Q4W	84.6% (77.6%, 90.0%)	72.0% (62.6%, 80.0%)	47.8% (37.5%, 58.1%)	46.6%
Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, 3, and 4, then Q4W	80.4% (77.2%, 83.3%)	66.2% (62.2%, 70.1%)	41.3% (37.1%, 45.7%)	34.6%
Ustekinumab 45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0, and 4, then Q12W	71.4% (69.3%, 73.4%)	55.1% (52.9%, 57.2%)	30.5% (28.4%, 32.7%)	20.1%
Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	67.7% (58.4%, 75.9%)	50.8% (41.2%, 60.4%)	26.9% (19.4%, 35.5%)	13.1%
Etanercept 50 mg BIW until week 12, then QW	54.7% (46.6%, 62.6%)	37.4% (30.1%, 45.3%)	16.9% (12.3%, 22.5%)	0.1%

### 7.1.2. PGA

W publikacji *Sbidian 2022* przedstawiono również wyniki NMA dla oceny odpowiedzi PGA. Uzyskane wyniki są spójne z omawianymi powyżej dla częstości występowania odpowiedzi PASI 90 i PASI 75. Również w przypadku tego punktu końcowego należy podkreślić bardzo szeroki przedział ufności dla INF.

Zestawienie danych przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 35.  
Odpowiedź PGA– wyniki NMA *Sbidian 2022* w czasie 8-24 tyg.

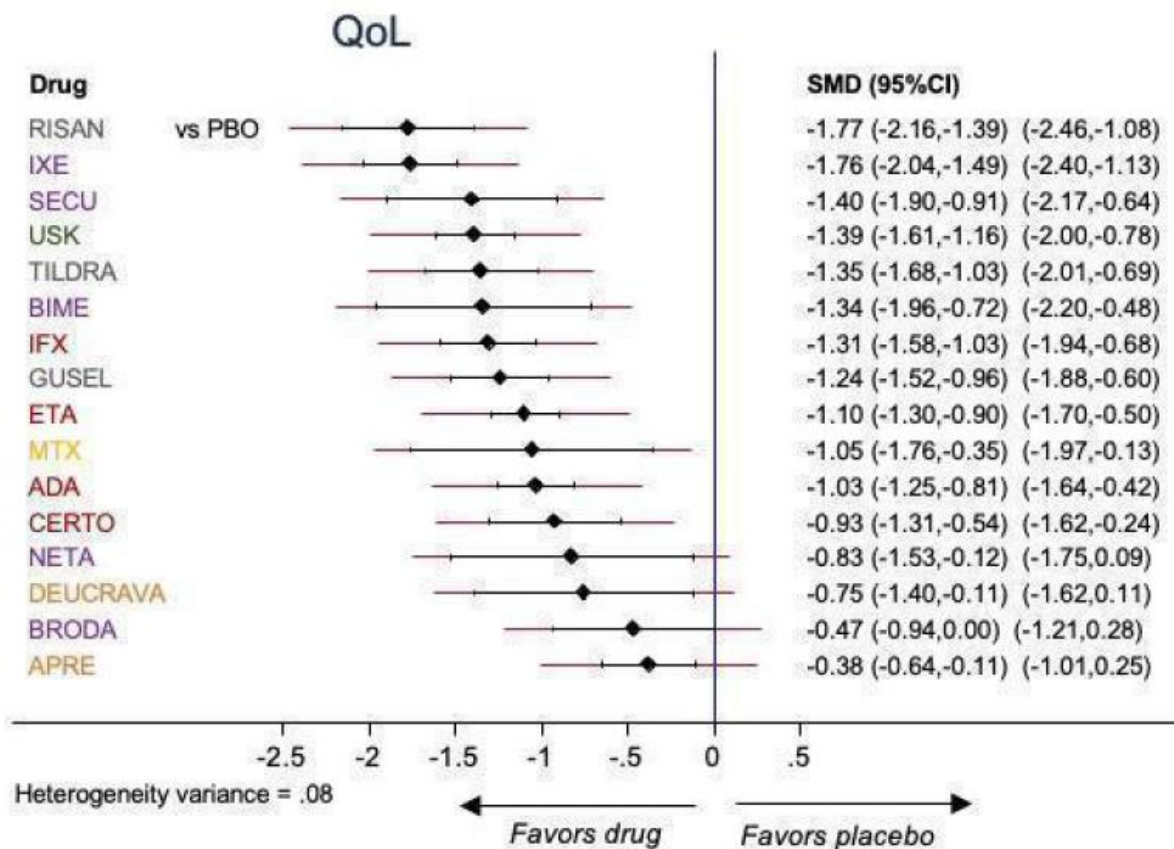


### 7.1.3. Jakość życia

Wyniki NMA dla w czasie 8-24 tygodnie dotyczące oceny jakości życia wskazują jednoznacznie na najwyższą skuteczność ryzankizumabu w porównaniu z wszystkimi komparatorami uwzględnionymi w rankingu.

Dane zaprezentowano na poniższym rysunku.

**Rysunek 36.**  
**Jakość życia – wyniki NMA *Sbidian 2022* w czasie 8-24 tyg.**

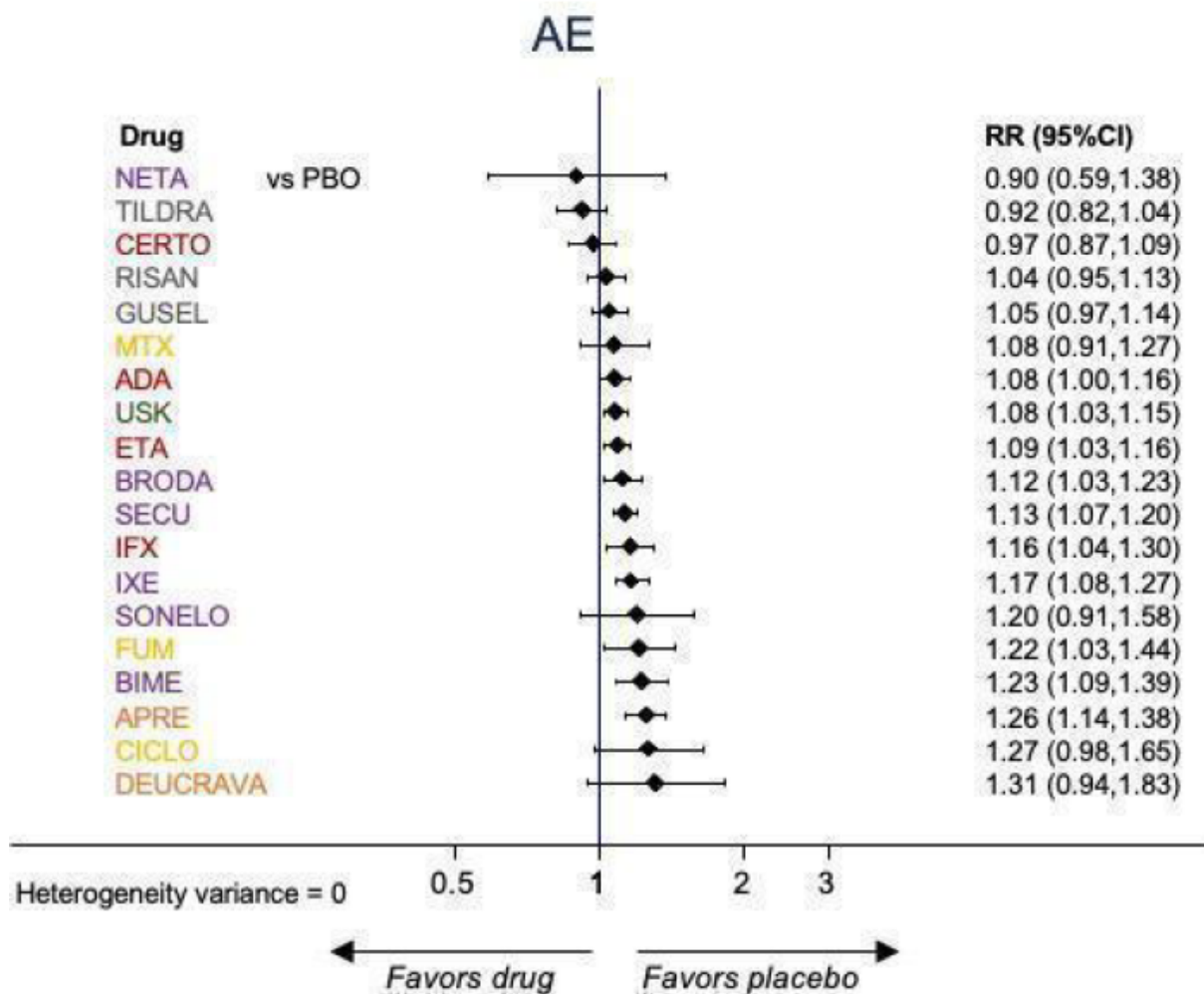


## 7.2. Ocena bezpieczeństwa

Wyniki NMA dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawione dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie wskazują, że ryzankizumab jest jednym z najbezpieczniejszych leków w rankingu.

Dane zaprezentowane na poniższym rysunku wskazują, że w trakcie terapii RIS częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie była statystycznie wyższa w porównaniu z PLC. W przypadku inhibitorów TNF-alfa, jak również takich przedstawicieli inhibitorów interleukin jak SEK czy IKS można zaobserwować odwrotny trend.

Rysunek 37.  
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – wyniki NMA *Sbidian 2022* w czasie 8-24 tyg.

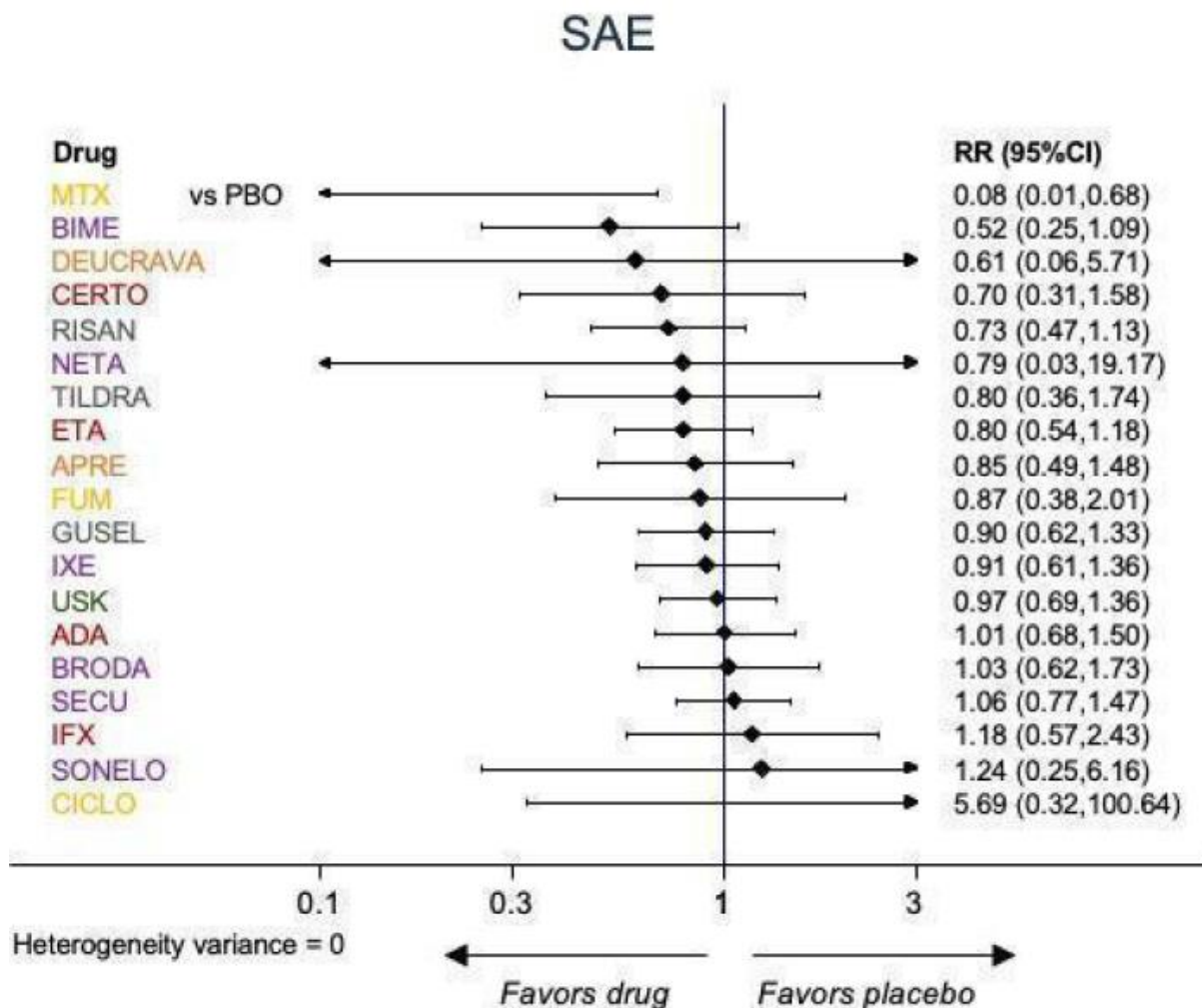


Wyniki dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazują na wysoką pozycję RIS w rankingu. Częstość występowania SAEs dla porównania RIS oraz komparatorów względem PLC nie była znamienne statystycznie, jednak wartości parametrów RR świadczą o lepszym profilu bezpieczeństwa RIS w porównaniu z INF, SEK, ADA, UST, IKS, GUS i ETA oraz zbliżonych profilach bezpieczeństwa z TIL i CERT.

Zestawienie danych przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 38.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – wyniki NMA *Sbidian 2022* w czasie 8-24 tyg.



Analiza bezpieczeństwa dla porównania RIS względem komparatorów została przeprowadzona dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 48-56 tygodni na podstawie wyników NMA pochodzących z publikacji *Armstrong 2022*. Ze względu m.in. na konstrukcję badań dla poszczególnych leków biologicznych, w zestawieniach nie mogły znaleźć się wszystkie komparatory. W niniejszym zestawieniu nie zostały przedstawione wyniki dla porównania z infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol i tyldrakizumabem.

Ranking pozycjonuje RIS na najwyższej pozycji w zakresie oceny bezpieczeństwa pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 56.**

**Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia – wyniki NMA Armstrong 2022 w czasie 48-52 tyg.**

Safety events (any AE, any SAE, and AEs leading to treatment discontinuation)

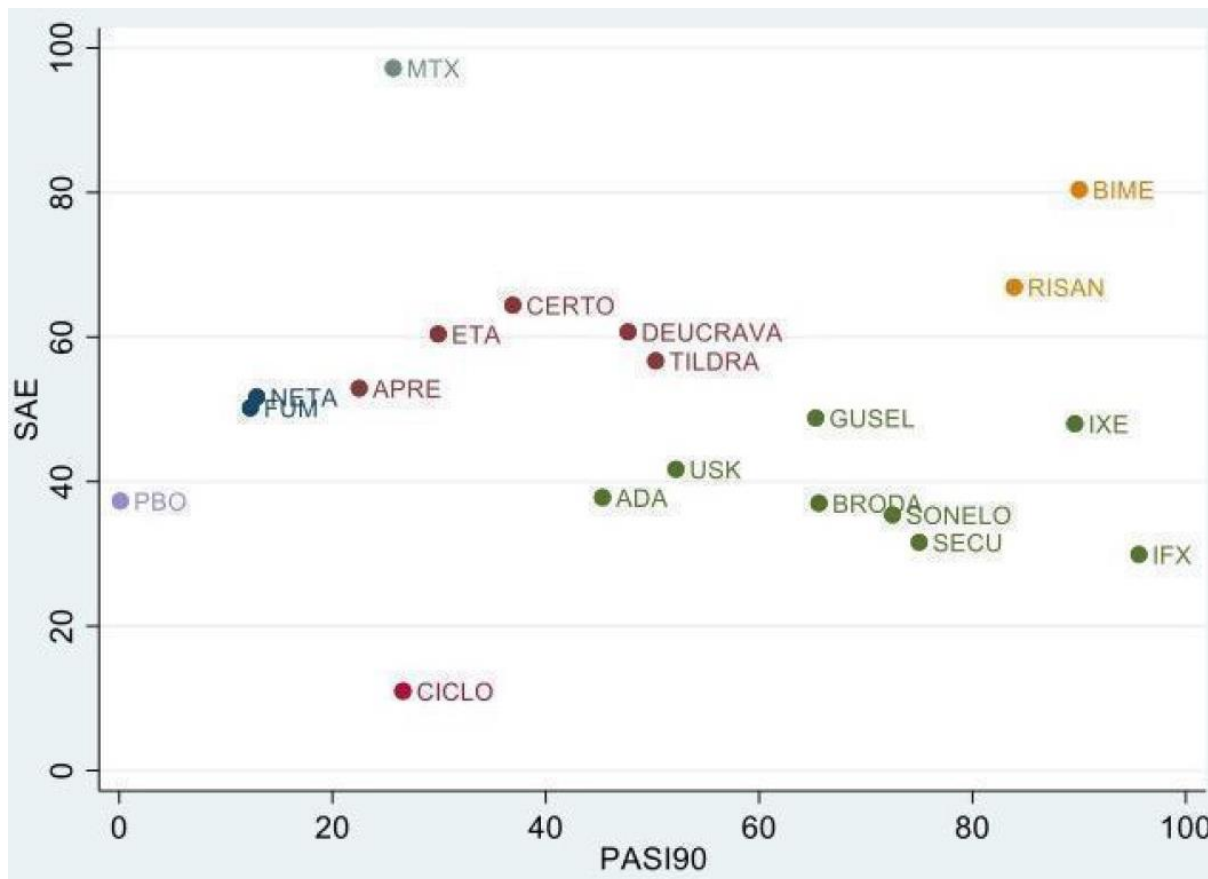
Treatment	Any AE		Any SAE		AEs leading to treatment discontinuation	
	Posterior median, % (95% CrI)	SUCRA	Posterior median, % (95% CrI)	SUCRA	Posterior median, % (95% CrI)	SUCRA <sup>a</sup>
Risankizumab 150 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	67.5% (57.8%, 75.5%)	92.1%	4.4% (2.4%, 8.0%)	82.0%	0.9% (0.2%, 4.0%)	91.0%
Guselkumab 100 mg at weeks 0 and 4, then Q8W	72.2% (63.6%, 79.5%)	75.0%	5.9% (3.1%, 11.0%)	56.7%	2.5% (0.9%, 7.1%)	58.0%
Adalimumab 80 mg at week 0, then 40 mg Q2W	72.9% (61.3%, 82.0%)	67.6%	5.4% (2.1%, 13.4%)	62.1%	3.4% (0.8%, 12.6%)	38.1%
Secukinumab 300 mg at weeks 0, 1, 2, 3, and 4, then Q4W	76.6% (71.7%, 80.9%)	42.9%	6.9% (4.4%, 10.6%)	35.2%	3.2% (1.7%, 6.1%)	39.1%
Ustekinumab 45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0, and 4, then Q12W	76.9% (74.5%, 79.2%)	40.7%	5.7% (4.5%, 7.1%)	61.3%	2.2% (1.5%, 3.2%)	66.4%
Ixekizumab 160 mg at week 0, 80 mg Q2W until week 12, then 80 mg Q4W	80.9% (68.7%, 89.3%)	22.0%	10.5% (3.8%, 27.2%)	16.5%	4.3% (0.6%, 28.9%)	31.7%
Bimekizumab 320 mg at weeks 0, 4, 8, 12, and 16, then Q4W or Q8W	82.3% (74.4%, 88.2%)	9.6%	7.2% (3.4%, 14.5%)	36.2%	4.1% (1.4%, 11.5%)	25.7%

### 7.3. Stosunek korzyści do ryzyka

W NMA *Sbidian 2022* i *Armstrong 2022* autorzy przedstawili dodatkowo dane dotyczące oceny stosunku wielkości uzyskiwanych korzyści zdrowotnych w stosunku do bezpieczeństwa stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.

Wyniki na poniższym rysunku przedstawiają ocenę częstości występowania odpowiedzi PASI 90 względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 8-24 tygodnie. Dane te jednoznacznie wskazują, że spośród leków refundowanych w Programie lekowym B.47 ryzankizumab cechuje się najkorzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka.

**Rysunek 39.**  
**Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 90 w stosunku do ciężkich zdarzeń niepożądanych)**  
**– wyniki NMA *Sbidian 2022* w czasie 8-24 tyg.**

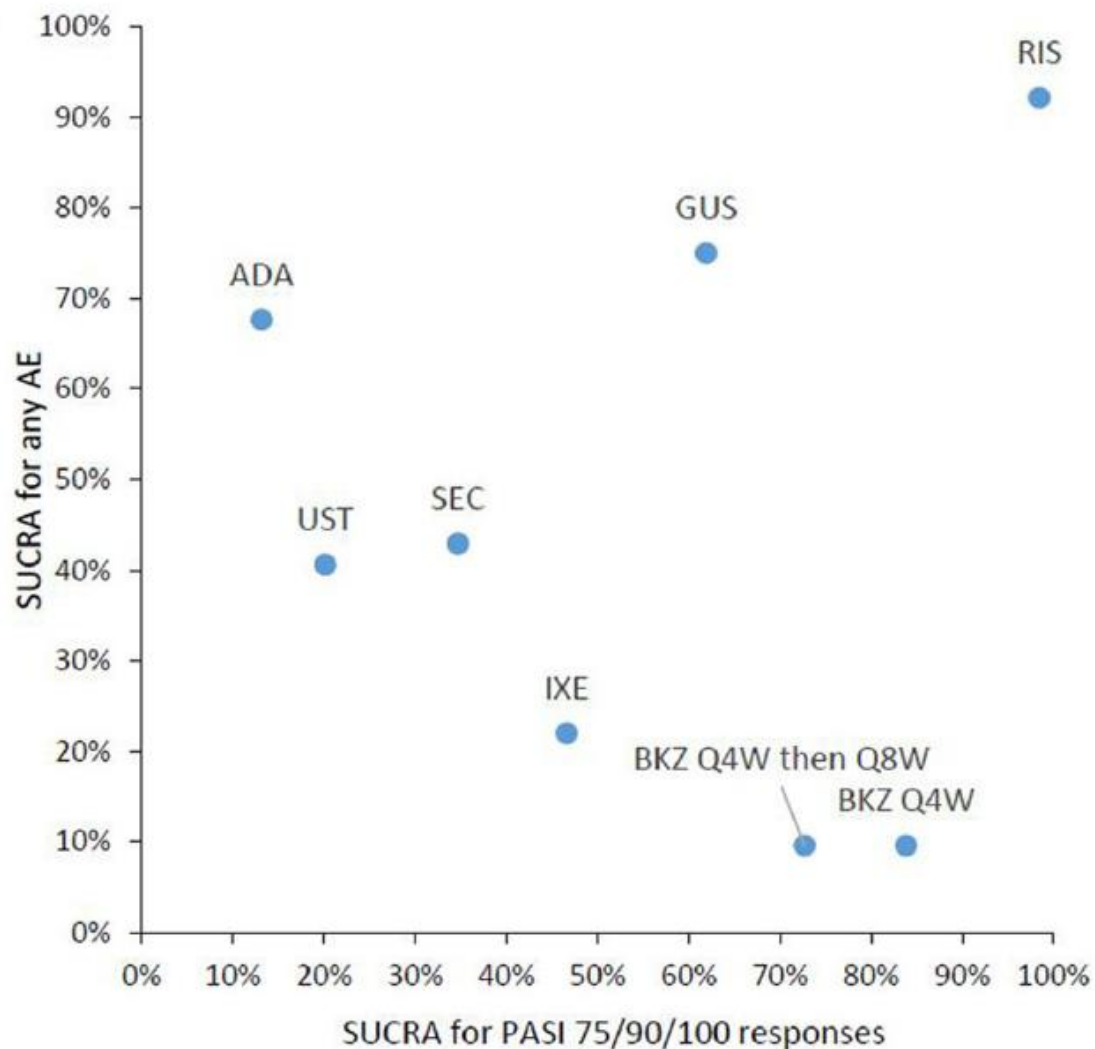


W okresie obserwacji wynoszącym 48-56 tyg. również stosunek korzyści zdrowotnych w postaci odpowiedzi PASI 75/90/100 w stosunku do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jak również częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia jest najlepszy w odniesieniu do ryzankizumabu.

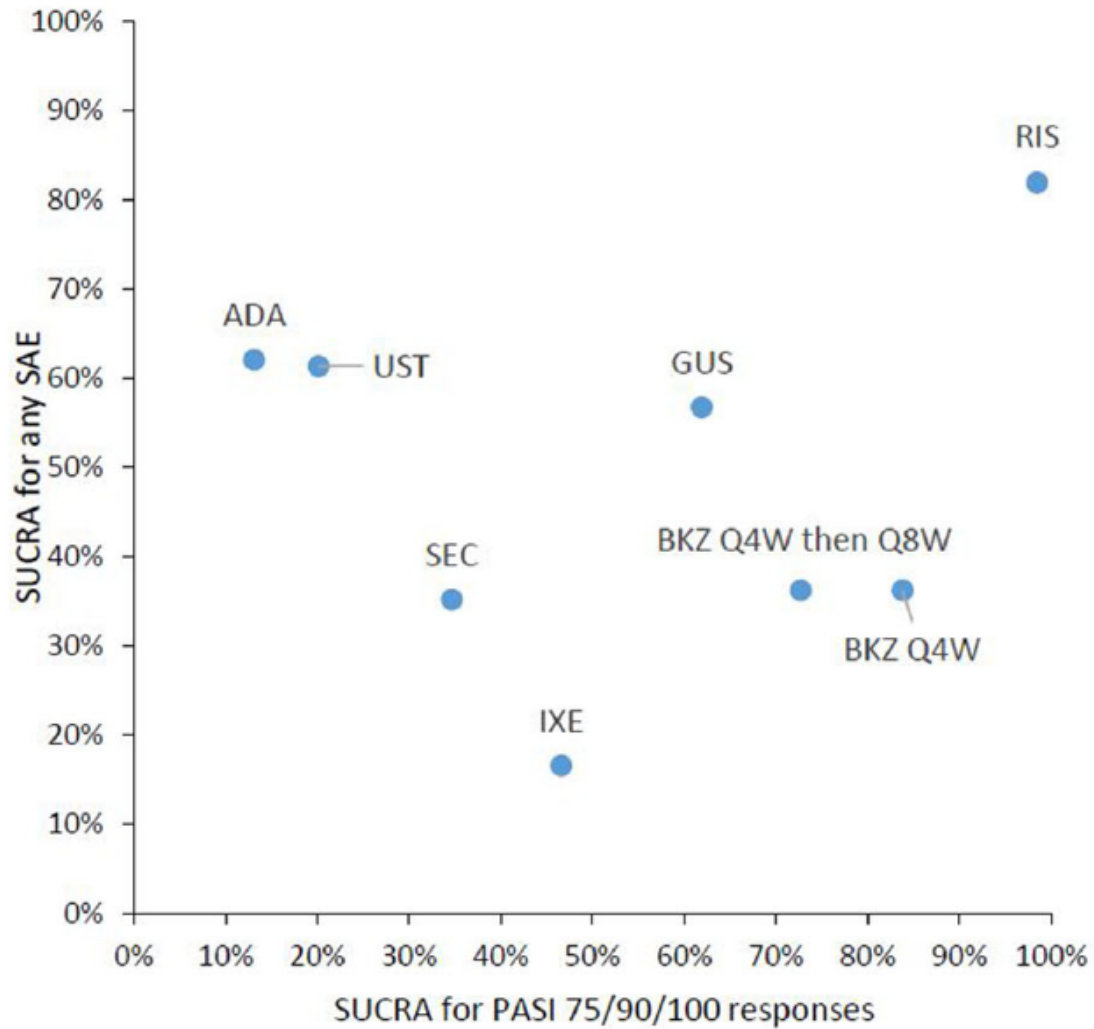
Wyniki zaprezentowano na poniższych rysunkach.



**Rysunek 40.**  
Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 75/90/100 w stosunku do zdarzeń niepożądanych) –  
wyniki NMA *Armstrong 2022* w czasie 48-56 tyg.

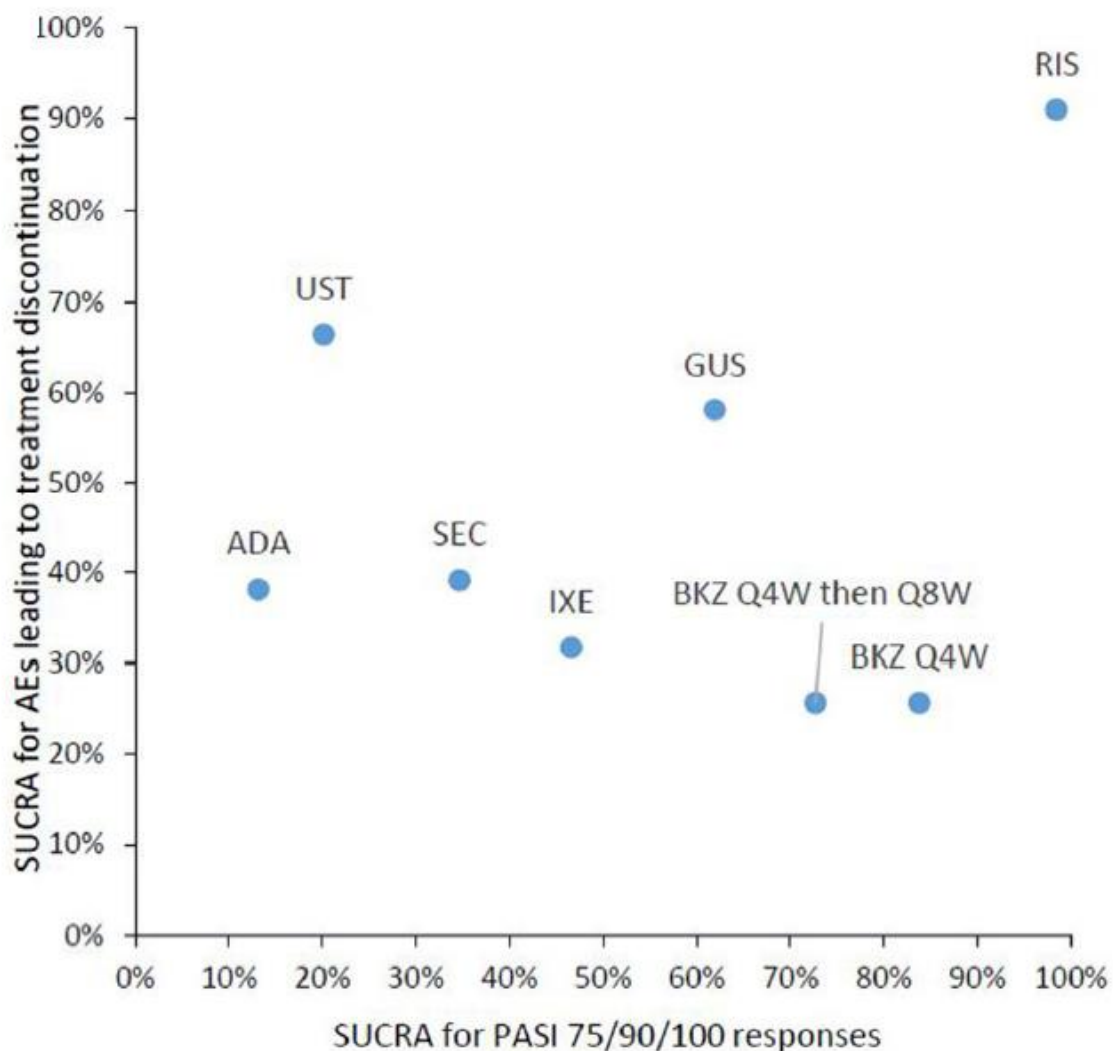


**Rysunek 41.**  
Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 75/90/100 w stosunku do ciężkich zdarzeń niepożądanych) – wyniki NMA *Armstrong 2022* w czasie 48-56 tyg.



Rysunek 42.

Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 75/90/100 w stosunku do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia) – wyniki NMA *Armstrong 2022* w czasie 48-56 tyg.



## 7.4. Wyniki NMA – Sbidian 2022

Analiza kliniczna w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r. została uzupełniona o wyniki NMA pochodzące z publikacji *Sbidian 2022*, które zostały przedstawione w postaci macierzy wyników. Dokonano oceny dla częstości występowania odpowiedzi PASI 75 i PASI 90, jakości życia i PGA, jak również dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 8-24 tygodni.

Uzyskane w wyniku NMA wyniki wskazują, że:

- 1) w odniesieniu do oceny częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi:
  - a. PASI 75 – wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS a INF, IKS, SEK, GUS. Jednocześnie wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność dla RIS w porównaniu względem UST, TIL, ADA, CERT oraz ETA;
  - b. PASI 90 – wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS a INF oraz IKS. Jednocześnie stwierdzono znamienne statystycznie przewagę RIS w porównaniu z SEK, GUS, UST, TIL, ADA, CERT, ETA;
  - c. PGA – wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS a IKS, INF i SEK oraz znamienne statystycznie przewagę RIS nad GUS, UST, CERT, ADA, TIL oraz ETA.
- 2) w odniesieniu do oceny jakości życia stwierdzono brak różnic pomiędzy RIS a IKS, INF, SEK i TIL oraz znamienne statystycznie wyższą skuteczność RIS w porównaniu z GUS, UST, CERT, ADA i ETA;
- 3) w odniesieniu do częstości:
  - a. zdarzeń niepożądanych odnotowano istotnie statystycznie wyższą częstość ich występowania wśród chorych leczonych IKS w porównaniu z RIS. Wyniki porównań z pozostałymi komparatorami wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
  - b. ciężkich zdarzeń niepożądanych, dla których wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS i komparatorami, przy czym dla większości z nich wartości parametrów RR wskazują korzyść RIS.

Szczegółowe macierze zawierające przedstawione wyniki zaprezentowano poniżej.

**Tabela 57.**  
**NMA – odpowiedź PASI 75 oraz zdarzenia niepożądane**

Adverse events																				
IFX	1.00 (0.87,1.14)	1.12 (0.97,1.29)	0.95 (0.80,1.12)	1.03 (0.91,1.16)	1.11 (0.96,1.27)	1.04 (0.90,1.19)	0.97 (0.72,1.30)	1.07 (0.95,1.21)	1.26 (1.07,1.48)	1.08 (0.94,1.23)	0.89 (0.63,1.26)	1.20 (1.02,1.40)	1.06 (0.95,1.20)	0.93 (0.80,1.07)	0.92 (0.69,1.22)	1.29 (0.83,2.01)	1.08 (0.89,1.32)	-	0.96 (0.78,1.17)	1.16 (1.04,1.30)
1.30 (0.86,1.98)	<b>IXE</b>	1.13 (1.00,1.27)	0.95 (0.82,1.10)	1.03 (0.94,1.13)	1.11 (1.00,1.23)	1.04 (0.93,1.17)	0.97 (0.73,1.29)	1.08 (0.99,1.18)	1.26 (1.10,1.46)	1.08 (0.97,1.20)	0.89 (0.63,1.25)	1.20 (1.05,1.38)	1.07 (0.98,1.17)	0.93 (0.82,1.05)	0.92 (0.70,1.21)	1.30 (0.84,2.01)	1.09 (0.90,1.30)	-	0.96 (0.80,1.16)	1.17 (1.08,1.27)
1.32 (0.86,2.00)	1.01 (0.89,1.15)	<b>RISAN</b>	0.84 (0.73,0.98)	0.91 (0.83,1.01)	0.99 (0.88,1.11)	0.92 (0.82,1.04)	0.86 (0.65,1.15)	0.96 (0.87,1.05)	1.12 (0.97,1.30)	0.96 (0.87,1.07)	0.79 (0.56,1.11)	1.07 (0.92,1.23)	0.95 (0.85,1.05)	0.83 (0.72,0.94)	0.82 (0.62,1.08)	1.15 (0.74,1.78)	0.96 (0.80,1.16)	-	0.85 (0.71,1.03)	1.04 (0.95,1.13)
1.32 (0.86,2.01)	1.01 (0.89,1.16)	1.00 (0.90,1.12)	<b>BIME</b>	1.09 (0.95,1.24)	1.17 (1.01,1.35)	1.09 (0.94,1.27)	1.03 (0.76,1.38)	1.13 (1.00,1.29)	1.33 (1.12,1.58)	1.14 (1.00,1.30)	0.94 (0.66,1.33)	1.26 (1.07,1.50)	1.13 (0.98,1.29)	0.98 (0.84,1.15)	0.97 (0.73,1.29)	1.37 (0.87,2.13)	1.14 (0.93,1.40)	-	1.01 (0.82,1.25)	1.23 (1.09,1.39)
1.39 (0.92,2.11)	1.07 (0.95,1.20)	1.06 (0.97,1.15)	1.05 (0.97,1.15)	<b>SECU</b>	1.08 (0.98,1.18)	1.01 (0.91,1.12)	0.94 (0.72,1.24)	1.05 (0.97,1.12)	1.23 (1.07,1.40)	1.05 (0.96,1.15)	0.86 (0.62,1.21)	1.17 (1.03,1.32)	1.04 (0.96,1.12)	0.90 (0.81,1.01)	0.89 (0.68,1.17)	1.26 (0.82,1.94)	1.05 (0.88,1.26)	-	0.93 (0.78,1.11)	1.13 (1.07,1.20)
1.43 (0.94,2.19)	1.10 (0.95,1.27)	1.09 (0.98,1.21)	1.09 (0.97,1.22)	1.03 (0.94,1.13)	<b>GUSEL</b>	0.94 (0.83,1.06)	0.88 (0.66,1.17)	0.97 (0.88,1.07)	1.14 (1.00,1.32)	0.97 (0.89,1.07)	0.80 (0.57,1.13)	1.08 (0.94,1.24)	0.96 (0.87,1.06)	0.84 (0.74,0.95)	0.83 (0.63,1.09)	1.17 (0.75,1.81)	0.98 (0.81,1.18)	-	0.87 (0.72,1.04)	1.05 (0.97,1.14)
1.44 (0.94,2.21)	1.11 (0.97,1.27)	1.10 (0.97,1.24)	1.10 (0.96,1.25)	1.04 (0.93,1.16)	1.01 (0.88,1.16)	<b>BRODA</b>	0.94 (0.70,1.25)	1.04 (0.94,1.14)	1.22 (1.05,1.41)	1.04 (0.93,1.17)	0.86 (0.61,1.20)	1.16 (1.00,1.33)	1.03 (0.92,1.14)	0.89 (0.79,1.02)	0.89 (0.67,1.17)	1.25 (0.81,1.93)	1.04 (0.87,1.26)	-	0.92 (0.77,1.12)	1.12 (1.03,1.23)
1.51 (0.97,2.37)	1.16 (0.96,1.41)	1.15 (0.96,1.38)	1.15 (0.96,1.37)	1.09 (0.93,1.27)	1.05 (0.88,1.27)	1.05 (0.87,1.27)	<b>SONELO</b>	1.11 (0.84,1.46)	1.30 (0.96,1.75)	1.11 (0.84,1.48)	0.91 (0.60,1.40)	1.23 (0.92,1.66)	1.10 (0.83,1.45)	0.90 (0.71,1.28)	0.89 (0.65,1.38)	1.33 (0.80,2.22)	1.11 (0.81,1.54)	-	0.99 (0.72,1.36)	1.20 (0.91,1.58)
1.59 (1.05,2.42)	1.22 (1.10,1.36)	1.21 (1.12,1.31)	1.21 (1.10,1.32)	1.15 (1.07,1.22)	1.11 (1.00,1.23)	1.10 (1.00,1.21)	1.05 (0.89,1.25)	<b>USK</b>	1.17 (1.03,1.34)	1.00 (0.92,1.10)	0.83 (0.59,1.15)	1.11 (0.98,1.26)	0.99 (0.92,1.07)	0.86 (0.77,0.96)	0.85 (0.65,1.12)	1.20 (0.78,1.85)	1.01 (0.84,1.20)	-	0.89 (0.75,1.06)	1.08 (1.03,1.15)
1.68 (1.08,2.61)	1.29 (1.07,1.55)	1.28 (1.05,1.55)	1.27 (1.04,1.55)	1.21 (1.00,1.46)	1.17 (0.96,1.44)	1.16 (0.95,1.43)	1.11 (0.87,1.41)	1.05 (0.88,1.26)	<b>TILDRA</b>	0.86 (0.74,0.99)	0.70 (0.50,1.00)	0.95 (0.81,1.12)	0.85 (0.74,0.96)	0.74 (0.63,0.86)	0.73 (0.54,0.97)	1.03 (0.66,1.60)	0.86 (0.70,1.05)	-	0.76 (0.62,0.93)	0.92 (0.82,1.04)
1.75 (1.15,2.68)	1.35 (1.17,1.55)	1.33 (1.21,1.47)	1.33 (1.20,1.48)	1.26 (1.15,1.39)	1.22 (1.13,1.33)	1.22 (1.06,1.39)	1.16 (0.97,1.39)	1.10 (1.00,1.22)	1.04 (0.86,1.28)	<b>ADA</b>	0.82 (0.59,1.15)	1.11 (0.97,1.27)	0.99 (0.90,1.09)	0.86 (0.76,0.97)	0.85 (0.65,1.12)	1.20 (0.78,1.85)	1.00 (0.84,1.20)	-	0.89 (0.74,1.07)	1.08 (1.00,1.16)
2.32 (0.71,7.56)	1.78 (0.59,5.43)	1.77 (0.58,5.37)	1.76 (0.58,5.37)	1.67 (0.55,5.08)	1.62 (0.53,4.94)	1.61 (0.53,4.90)	1.53 (0.50,4.71)	1.46 (0.48,4.43)	1.38 (0.45,4.25)	1.32 (0.44,4.03)	<b>DEUCRAVA</b>	1.35 (0.95,1.91)	1.20 (0.86,1.68)	1.04 (0.74,1.47)	1.03 (0.68,1.57)	1.46 (0.85,2.50)	1.22 (0.84,1.76)	-	1.08 (0.75,1.56)	1.31 (0.94,1.83)
1.87 (1.19,2.93)	1.44 (1.17,1.76)	1.42 (1.15,1.76)	1.42 (1.15,1.76)	1.35 (1.10,1.65)	1.31 (1.05,1.62)	1.30 (1.04,1.61)	1.23 (0.96,1.59)	1.17 (0.96,1.43)	1.11 (0.87,1.42)	1.07 (0.86,1.32)	0.81 (0.26,2.48)	<b>CERTO</b>	0.89 (0.79,1.01)	0.77 (0.67,0.90)	0.77 (0.57,1.02)	1.08 (0.69,1.68)	0.90 (0.74,1.11)	-	0.80 (0.65,0.98)	0.97 (0.87,1.09)
2.22 (1.47,3.36)	1.71 (1.55,1.88)	1.69 (1.51,1.89)	1.69 (1.49,1.90)	1.60 (1.45,1.76)	1.55 (1.36,1.76)	1.54 (1.35,1.75)	1.47 (1.22,1.76)	1.39 (1.27,1.53)	1.32 (1.13,1.56)	1.27 (1.12,1.43)	0.96 (0.31,2.91)	1.19 (0.99,1.42)	<b>ETA</b>	0.87 (0.78,0.97)	0.86 (0.66,1.13)	1.21 (0.79,1.87)	1.02 (0.85,1.21)	-	0.90 (0.75,1.07)	1.09 (1.03,1.16)
3.68 (2.30,5.89)	2.83 (2.19,3.65)	2.80 (2.17,3.61)	2.79 (2.16,3.62)	2.65 (2.06,3.40)	2.57 (1.98,3.33)	2.55 (1.96,3.32)	2.43 (1.81,3.26)	2.31 (1.80,2.96)	2.19 (1.64,2.93)	2.10 (1.62,2.71)	1.58 (0.51,4.91)	1.97 (1.46,2.66)	1.66 (1.30,2.11)	<b>APRE</b>	0.99 (0.75,1.31)	1.39 (0.90,2.16)	1.17 (0.96,1.41)	-	1.03 (0.85,1.25)	1.26 (1.14,1.38)
3.97 (1.73,9.12)	3.05 (1.46,6.35)	3.02 (1.45,6.28)	3.01 (1.45,6.28)	2.86 (1.38,5.94)	2.77 (1.33,5.78)	2.75 (1.32,5.74)	2.62 (1.24,5.54)	2.49 (1.20,5.18)	2.37 (1.09,4.71)	2.26 (1.46,6.41)	1.71 (0.46,6.41)	2.12 (1.00,4.50)	1.79 (0.86,3.72)	1.08 (0.50,2.31)	<b>CICLO</b>	1.41 (0.85,2.33)	1.18 (0.96,1.45)	-	1.04 (0.79,1.38)	1.27 (0.98,1.65)
3.92 (1.74,8.84)	3.01 (1.48,6.14)	2.98 (1.47,6.07)	2.98 (1.46,6.07)	2.82 (1.39,5.74)	2.74 (1.34,5.58)	2.72 (1.33,5.55)	2.59 (1.25,5.35)	2.46 (1.21,5.00)	2.34 (1.13,4.83)	2.24 (1.10,4.56)	1.69 (0.46,6.26)	2.10 (1.01,4.35)	1.77 (0.87,3.59)	1.07 (0.51,2.23)	0.99 (0.36,2.71)	<b>NETA</b>	0.84 (0.53,1.33)	-	0.74 (0.47,1.17)	0.90 (0.59,1.38)
5.09 (2.28,11.37)	3.91 (1.94,7.89)	3.87 (1.92,7.80)	3.86 (1.91,7.80)	3.66 (1.82,7.37)	3.53 (1.76,7.17)	3.53 (1.75,7.13)	3.36 (1.64,6.88)	3.20 (1.59,6.43)	3.03 (1.48,6.21)	2.90 (1.44,5.85)	2.19 (0.59,8.08)	2.72 (1.32,5.59)	2.29 (1.14,4.61)	1.38 (0.67,2.87)	1.28 (0.95,1.73)	1.30 (0.49,3.47)	<b>MTX</b>	-	0.89 (0.73,1.07)	1.08 (0.91,1.27)
9.78 (1.17,81.85)	7.51 (0.93,60.61)	7.43 (0.92,59.96)	7.42 (0.92,59.89)	7.04 (0.87,56.76)	6.82 (0.85,55.09)	6.77 (0.84,54.71)	6.45 (0.80,52.35)	6.14 (0.76,49.49)	5.82 (0.72,47.24)	5.57 (0.69,44.98)	4.21 (0.40,44.58)	5.23 (0.64,42.46)	4.40 (0.55,35.49)	2.66 (0.33,21.65)	2.46 (0.27,22.37)	2.49 (0.28,22.47)	1.92 (0.21,17.27)	<b>ACI</b>	-	-
7.44 (4.48,12.36)	5.71 (4.13,7.90)	5.65 (4.10,7.79)	5.64 (4.08,7.80)	5.35 (3.90,7.35)	5.19 (3.75,7.18)	5.15 (3.72,7.15)	4.91 (3.45,6.99)	4.67 (3.41,6.40)	4.43 (3.11,6.31)	4.24 (3.07,5.85)	3.20 (1.02,10.07)	3.98 (2.77,5.71)	3.35 (2.43,4.60)	2.02 (1.38,2.96)	1.87 (0.90,3.92)	1.90 (0.89,4.06)	1.46 (0.72,2.95)	0.76 (0.09,6.25)	<b>FUM</b>	1.22 (1.03,1.44)
18.05 (11.96,27.23)	13.86 (12.19,15.76)	13.72 (12.19,15.44)	13.70 (12.08,15.53)	12.99 (11.67,14.46)	12.60 (11.10,14.29)	12.51 (10.95,14.29)	11.91 (9.86,14.40)	11.33 (10.22,12.56)	10.75 (8.90,12.99)	10.29 (9.12,11.61)	7.77 (2.57,23.49)	9.65 (7.87,11.83)	8.12 (7.26,9.08)	4.90 (3.87,6.21)	4.60 (2.20,9.37)	4.60 (2.28,9.27)	3.55 (1.78,7.07)	1.85 (0.23,14.85)	2.43 (1.80,3.27)	<b>PBO</b>

PASI 75

**Tabela 58.**  
**NMA – odpowiedź PASI 90 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane**

		Serious adverse events																			
Number of participants (studies)	1693 (6)	1730 (4)	5775 (7)	2930 (8)	8459 (20)	313 (1)	4579 (5)	4467 (7)	11342 (16)	2217 (3)	267 (1)	5440 (11)	1323 (5)	8464 (14)	127 (1)	120 (1)	2676 (7)	213 (1)	1130 (2)	-	
1693 (6)	<b>IFX</b> 2.26 (0.81,6.33)		1.30 (0.57,2.97)	1.62 (0.69,3.76)	1.11 (0.50,2.45)	0.95 (0.16,5.50)	1.14 (0.47,2.79)	1.31 (0.58,2.95)	1.22 (0.55,2.71)	1.49 (0.52,4.28)	1.94 (0.18,20.45)	1.17 (0.51,2.67)	1.69 (0.57,5.01)	1.48 (0.66,3.33)	0.21 (0.01,4.01)	<b>14.82</b> (1.5,143.4)	1.38 (0.56,3.44)	1.49 (0.06,38.93)	1.35 (0.45,4.07)	1.18 (0.57,2.43)	19 per 1000
2473 (5)	1.66 (0.68,4.03)	<b>BIME</b>	0.58 (0.25,1.31)	0.72 (0.31,1.63)	0.49 (0.23,1.07)	0.42 (0.07,2.44)	0.51 (0.21,1.22)	0.58 (0.26,1.29)	0.54 (0.25,1.15)	0.65 (0.23,1.91)	0.86 (0.08,9.07)	0.52 (0.14,1.11)	0.75 (0.25,2.23)	0.66 (0.29,1.49)	0.09 (0.00,1.78)	6.56 (0.68,63.61)	0.61 (0.24,1.53)	0.66 (0.03,17.25)	0.60 (0.20,1.81)	0.52 (0.25,1.09)	3 per 1000
5775 (7)	1.66 (0.68,4.03)	1.00 (0.91,1.11)	<b>IXE</b>	1.24 (0.70,2.20)	0.85 (0.53,1.36)	0.73 (0.14,3.79)	0.88 (0.46,1.69)	1.00 (0.94,1.58)	0.94 (0.58,1.53)	1.14 (0.49,2.67)	1.49 (0.15,34.54)	0.90 (0.53,1.54)	1.30 (0.52,3.21)	1.14 (0.71,1.82)	0.16 (0.01,2.90)	<b>11.39</b> (1.3,101.6)	1.06 (0.54,2.10)	1.14 (0.05,28.29)	1.04 (0.41,2.62)	0.91 (0.61,1.36)	16 per 1000
2930 (8)	1.75 (0.72,4.24)	1.05 (0.95,1.17)	1.05 (0.94,1.18)	<b>RISAN</b>	0.69 (0.42,1.11)	0.59 (0.11,3.07)	0.71 (0.37,1.37)	0.81 (0.47,1.38)	0.76 (0.48,1.20)	0.92 (0.38,2.24)	1.20 (0.12,11.78)	0.72 (0.43,1.21)	1.04 (0.41,2.63)	0.92 (0.52,1.62)	0.13 (0.01,2.34)	<b>9.17</b> (1.02,82.36)	0.86 (0.42,1.73)	0.92 (0.04,22.88)	0.84 (0.33,2.14)	0.73 (0.47,1.13)	10 per 1000
9202 (11)	1.91 (0.79,4.63)	<b>1.15</b> (1.08,1.23)	<b>1.15</b> (1.06,1.25)	<b>1.09</b> (1.00,1.20)	<b>SECU</b>	0.86 (0.17,4.31)	1.03 (0.57,1.86)	1.18 (0.82,1.69)	1.10 (0.75,1.61)	1.34 (0.58,3.09)	1.75 (0.18,26.83)	1.06 (0.66,1.69)	1.52 (0.63,3.65)	1.34 (0.83,2.15)	0.19 (0.01,3.36)	<b>13.35</b> (1.5,117.6)	1.25 (0.66,2.36)	1.34 (0.05,32.88)	1.22 (0.50,2.98)	1.06 (0.77,1.47)	19 per 1000
313 (1)	1.96 (0.79,4.89)	1.18 (0.93,1.56)	1.18 (0.93,1.50)	1.12 (0.88,1.43)	1.03 (0.82,1.29)	<b>SONELO</b>	1.20 (0.22,6.46)	1.37 (0.27,7.06)	1.29 (0.25,6.56)	1.55 (0.26,9.27)	2.04 (0.13,32.09)	1.23 (0.24,6.40)	1.78 (0.30,10.71)	1.56 (0.30,6.09)	0.22 (0.01,5.85)	<b>15.61</b> (1.1,227.9)	1.46 (0.27,7.93)	1.57 (0.04,55.24)	1.42 (0.23,8.64)	1.24 (0.25,6.16)	26 per 1000
4579 (5)	2.08 (0.86,5.07)	<b>1.26</b> (1.12,1.41)	<b>1.25</b> (1.11,1.42)	<b>1.19</b> (1.05,1.36)	1.09 (0.98,1.21)	1.06 (0.83,1.36)	<b>BRODA</b>	1.14 (0.61,2.14)	1.07 (0.61,1.87)	1.30 (0.51,3.30)	1.70 (0.17,36.90)	1.02 (0.54,1.95)	1.48 (0.56,3.87)	1.30 (0.68,2.46)	0.18 (0.01,3.35)	<b>12.95</b> (1.4,118.3)	1.21 (0.57,2.58)	1.30 (0.05,32.65)	1.28 (0.44,3.14)	1.03 (0.62,1.73)	18 per 1000
4467 (7)	2.08 (0.86,5.05)	<b>1.26</b> (1.16,1.36)	<b>1.25</b> (1.16,1.35)	<b>1.19</b> (1.08,1.32)	<b>1.08</b> (1.02,1.16)	1.06 (0.84,1.34)	<b>GUSEL</b>	0.94 (0.89,1.12)	1.00 (0.89,1.12)	1.14 (0.48,2.68)	1.49 (0.15,34.44)	0.90 (0.56,1.44)	1.29 (0.53,3.18)	1.14 (0.88,1.89)	0.16 (0.01,2.88)	<b>11.36</b> (1.3,101.0)	1.06 (0.54,2.07)	1.14 (0.05,28.14)	1.03 (0.41,2.59)	0.90 (0.62,1.33)	17 per 1000
11063 (16)	<b>2.66</b> (1.09,5.44)	<b>1.60</b> (1.48,1.73)	<b>1.60</b> (1.46,1.74)	<b>1.52</b> (1.38,1.67)	<b>1.39</b> (1.31,1.47)	1.35 (1.07,1.71)	<b>1.28</b> (1.17,1.39)	<b>1.28</b> (1.18,1.38)	<b>USK</b>	1.22 (0.53,2.82)	1.59 (0.16,35.33)	0.96 (0.59,1.56)	1.38 (0.67,3.33)	1.21 (0.75,1.96)	0.17 (0.01,3.06)	<b>12.14</b> (1.4,107.1)	1.13 (0.56,2.16)	1.22 (0.05,29.92)	1.11 (0.44,3.27)	0.97 (0.69,1.36)	15 per 1000
2217 (3)	<b>2.70</b> (1.09,6.73)	<b>1.63</b> (1.26,2.10)	<b>1.63</b> (1.27,2.08)	<b>1.55</b> (1.19,2.01)	<b>1.41</b> (1.10,1.81)	1.38 (0.98,1.93)	<b>1.30</b> (1.00,1.69)	<b>1.30</b> (1.01,1.67)	1.02 (0.79,1.31)	<b>TILDRA</b>	1.31 (0.12,34.02)	0.79 (0.33,1.89)	1.14 (0.37,3.50)	1.00 (0.46,2.18)	0.14 (0.01,2.74)	<b>9.98</b> (1.01,98.41)	0.93 (0.36,2.41)	1.00 (0.04,26.56)	0.91 (0.29,2.85)	0.80 (0.36,1.74)	14 per 1000
267 (1)	3.59 (0.42,30.37)	2.16 (0.31,15.30)	2.16 (0.31,15.26)	2.06 (0.29,14.54)	1.88 (0.27,13.26)	1.83 (0.26,13.10)	1.72 (0.24,12.19)	1.72 (0.24,12.18)	1.35 (0.19,9.55)	1.33 (0.19,9.50)	<b>DEUCRAVA</b>	0.60 (0.59,1.56)	0.87 (0.08,9.43)	0.76 (0.68,7.42)	0.11 (0.00,4.08)	7.63 (0.3,170.4)	0.71 (0.07,7.17)	0.77 (0.02,37.57)	0.70 (0.06,7.59)	0.61 (0.05,5.71)	10 per 1000
5276 (10)	<b>2.89</b> (1.19,7.03)	<b>1.75</b> (1.59,1.91)	<b>1.74</b> (1.57,1.93)	<b>1.66</b> (1.50,1.83)	1.51 (1.39,1.65)	1.48 (1.16,1.88)	<b>1.39</b> (1.22,1.58)	<b>1.39</b> (1.29,1.50)	1.09 (0.99,1.20)	1.07 (0.83,1.38)	0.81 (0.11,5.70)	<b>ADA</b>	1.44 (0.58,3.56)	1.26 (0.73,2.18)	0.18 (0.01,3.21)	<b>12.85</b> (1.4,112.7)	1.28 (0.60,2.33)	1.27 (0.05,31.39)	1.25 (0.46,2.90)	1.01 (0.68,1.50)	17 per 1000
1323 (5)	<b>3.77</b> (1.50,9.53)	<b>2.28</b> (1.69,3.07)	<b>2.27</b> (1.69,3.05)	2.16 (1.59,2.93)	<b>1.98</b> (1.47,2.69)	1.93 (1.33,2.79)	<b>1.81</b> (1.33,2.47)	<b>1.81</b> (1.35,2.44)	<b>1.42</b> (1.06,1.91)	1.40 (0.98,1.99)	1.05 (0.15,7.57)	1.30 (0.96,1.77)	<b>CERTO</b>	0.88 (0.36,2.14)	0.12 (0.01,2.43)	8.78 (0.88,87.37)	0.82 (0.31,2.19)	0.88 (0.03,23.55)	0.80 (0.25,2.56)	0.70 (0.31,1.58)	13 per 1000
9759 (16)	<b>4.71</b> (1.94,11.44)	<b>2.84</b> (2.50,3.22)	<b>2.83</b> (2.54,3.16)	2.70 (2.35,3.10)	<b>2.47</b> (2.20,2.76)	2.40 (1.87,3.10)	<b>2.26</b> (1.96,2.61)	<b>2.26</b> (2.01,2.54)	<b>1.77</b> (1.58,1.99)	<b>1.74</b> (1.39,2.18)	1.31 (0.19,9.29)	<b>1.63</b> (1.43,1.86)	1.25 (0.95,1.65)	<b>ETA</b>	0.14 (0.01,2.54)	<b>10.00</b> (1.12,89.10)	0.93 (0.49,1.80)	1.00 (0.04,24.82)	0.91 (0.36,2.29)	0.80 (0.54,1.18)	15 per 1000
172 (2)	<b>7.13</b> (1.08,47.09)	4.30 (0.80,23.11)	4.29 (0.80,23.05)	4.08 (0.76,21.96)	3.73 (0.69,20.03)	3.64 (0.57,19.82)	3.42 (0.64,18.42)	3.42 (0.54,18.39)	2.68 (0.50,14.42)	2.64 (0.48,14.37)	1.99 (0.15,25.89)	2.46 (0.46,13.24)	1.89 (0.34,10.37)	1.51 (0.28,3.14)	<b>CICLO</b>	<b>71.47</b> (2.0,2585.3)	6.68 (0.4,124.4)	7.17 (0.1,522.0)	6.51 (0.3,129.5)	5.69 (0.3,100.6)	25 per 1000
388 (5)	<b>7.20</b> (1.17,44.37)	4.34 (0.87,21.58)	4.33 (0.87,21.53)	4.12 (0.83,20.51)	3.77 (0.76,18.74)	3.67 (0.73,18.53)	3.46 (0.69,17.21)	3.46 (0.70,17.18)	2.71 (0.55,13.47)	2.65 (0.53,13.43)	2.01 (0.16,24.86)	2.49 (0.50,12.37)	1.91 (0.38,9.70)	1.53 (0.31,7.60)	1.01 (0.61,1.68)	<b>MTX</b>	0.09 (0.01,0.86)	0.10 (0.00,4.68)	0.09 (0.01,0.91)	0.08 (0.01,0.68)	7 per 1000
2113 (5)	<b>6.53</b> (2.34,18.15)	<b>3.94</b> (2.29,6.77)	<b>3.93</b> (2.29,6.74)	3.74 (2.17,6.45)	<b>3.42</b> (1.99,5.86)	<b>3.33</b> (1.83,5.98)	<b>3.14</b> (1.82,5.41)	<b>3.14</b> (1.83,5.38)	<b>2.46</b> (1.43,4.22)	<b>2.42</b> (1.35,4.31)	1.82 (0.24,13.73)	<b>2.25</b> (1.31,3.88)	1.73 (0.95,3.15)	1.39 (0.81,2.37)	0.92 (0.16,5.31)	0.91 (0.17,4.88)	<b>APRE</b>	1.07 (0.04,27.15)	0.98 (0.36,2.65)	0.85 (0.49,1.48)	15 per 1000
333 (2)	11.18 (3.47,35.99)	6.74 (3.04,14.92)	6.72 (3.04,14.89)	6.40 (2.89,14.19)	5.85 (2.65,12.93)	5.70 (2.50,13.00)	5.37 (2.42,11.91)	5.37 (2.43,11.87)	4.21 (1.90,9.31)	4.13 (1.81,9.43)	3.11 (0.38,25.35)	3.86 (1.74,8.55)	<b>2.96</b> (1.28,6.85)	<b>2.37</b> (1.07,5.26)	1.57 (0.25,9.91)	1.55 (0.26,3.14)	1.71 (0.67,4.40)	<b>NETA</b>	0.91 (0.03,24.40)	0.79 (0.05,19.17)	26 per 1000
764 (2)	<b>11.52</b> (3.58,37.11)	<b>6.95</b> (3.14,15.39)	<b>6.93</b> (3.13,15.35)	<b>6.40</b> (2.98,14.63)	<b>6.03</b> (2.73,13.33)	<b>5.88</b> (2.58,13.40)	<b>5.53</b> (2.49,12.28)	<b>5.53</b> (2.50,12.24)	<b>4.34</b> (1.96,9.59)	<b>4.25</b> (1.87,9.72)	3.21 (0.39,26.13)	<b>3.98</b> (1.80,8.82)	<b>3.05</b> (1.32,7.07)	<b>2.45</b> (1.10,5.42)	1.62 (0.30,8.80)	1.60 (0.32,8.06)	1.76 (0.69,4.54)	1.03 (0.34,3.09)	<b>FUM</b>	0.87 (0.38,1.01)	17 per 1000
50.19 (20.9,120.5)	30.27 (25.5,36.0)	30.19 (25.4,35.9)	28.75 (24.0,34.4)	26.26 (22.3,31.0)	25.60 (19.4,33.9)	24.30 (20.1,29.0)	24.11 (20.4,28.5)	18.90 (16.0,22.3)	18.57 (14.0,24.6)	13.99 (1.99,98.10)	17.35 (14.6,20.6)	13.30 (9.65,18.32)	<b>10.65</b> (8.89,12.77)	<b>7.04</b> (1.32,37.50)	<b>6.97</b> (1.42,34.34)	<b>7.69</b> (4.48,13.18)	<b>4.49</b> (2.07,9.76)	<b>4.36</b> (2.01,9.46)	<b>PBO</b>	25 per 1000	
443 per 1000	880 per 1000	422 per 1000	415 per 1000	360 per 1000	210 per 1000	326 per 1000	388 per 1000	258 per 1000	256 per 1000	210 per 1000	267 per 1000	182 per 1000	146 per 1000	148 per 1000	147 per 1000	110 per 1000	123 per 1000	55 per 1000	25 per 1000	Anticipated absolute effects	

PASI 90

**Tabela 59.**  
**NMA – ocena jakości życia i PGA**

Quality of life																			
BIME	0.42 (-0.26,1.10)	-0.03 (-0.71,0.65)	0.43 (-0.30,1.16)	0.06 (-0.73,0.86)	-	-0.87 (-1.65,-0.09)	-0.10 (-0.75,0.55)	0.05 (-0.61,0.71)	-0.59 (-1.48,0.31)	-0.41 (-1.14,0.32)	-0.31 (-0.89,0.27)	0.01 (-0.69,0.72)	-0.29 (-1.23,0.65)	-0.24 (-0.90,0.41)	-	-0.51 (-1.45,0.43)	-0.96 (-1.64,-0.28)	-	-1.34 (-1.96,-0.72)
1.03 (0.86,1.24)	<b>IXE</b>	-0.45 (-0.84,-0.07)	0.01 (-0.46,0.48)	-0.36 (-0.93,0.21)	-	-1.29 (-1.84,-0.75)	-0.52 (-0.92,-0.13)	-0.37 (-0.73,-0.02)	-1.01 (-1.70,-0.31)	-0.84 (-1.31,-0.37)	-0.73 (-1.08,-0.38)	-0.41 (-0.83,0.01)	-0.71 (-1.46,0.05)	-0.66 (-0.96,-0.36)	-	-0.94 (-1.69,-0.18)	-1.38 (-1.77,-1.00)	-	-1.76 (-2.04,-1.49)
0.99 (0.59,1.66)	0.96 (0.58,1.59)	<b>IFX</b>	0.46 (-0.01,0.94)	0.09 (-0.47,0.66)	-	-0.84 (-1.38,-0.30)	-0.07 (-0.46,0.33)	0.08 (-0.28,0.44)	-0.55 (-1.25,0.14)	-0.38 (-0.85,0.09)	-0.28 (-0.63,0.07)	0.04 (-0.38,0.47)	-0.25 (-1.01,0.50)	-0.21 (-0.54,0.12)	-	-0.48 (-1.24,0.27)	-0.93 (-1.31,-0.55)	-	-1.31 (-1.58,-1.03)
1.08 (0.90,1.30)	1.05 (0.88,1.25)	1.09 (0.66,1.81)	<b>RISAN</b>	-0.37 (-1.00,0.26)	-	-1.30 (-1.91,-0.70)	-0.53 (-1.01,-0.06)	-0.39 (-0.76,-0.01)	-1.02 (-1.76,-0.27)	-0.85 (-1.39,-0.31)	-0.74 (-1.18,-0.30)	-0.42 (-0.92,0.08)	-0.72 (-1.52,0.08)	-0.67 (-1.11,-0.24)	-	-0.95 (-1.75,-0.15)	-1.39 (-1.86,-0.93)	-	-1.77 (-2.16,-1.39)
1.13 (0.97,1.32)	1.10 (0.95,1.26)	1.14 (0.69,1.88)	1.05 (0.90,1.21)	<b>SECU</b>	-	-0.93 (-1.62,-0.25)	-0.16 (-0.74,0.41)	-0.01 (-0.56,0.53)	-0.65 (-1.46,0.16)	-0.48 (-1.10,0.15)	-0.37 (-0.92,0.17)	-0.05 (-0.65,0.55)	-0.35 (-1.21,0.51)	-0.30 (-0.84,0.23)	-	-0.58 (-1.44,0.28)	-1.02 (-1.59,-0.46)	-	-1.40 (-1.90,-0.91)
1.16 (0.85,1.57)	1.12 (0.83,1.52)	1.16 (0.66,2.06)	1.07 (0.79,1.46)	1.02 (0.78,1.34)	<b>SONELO</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.15 (0.92,1.45)	1.12 (0.90,1.38)	1.16 (0.69,1.97)	1.07 (0.85,1.34)	1.02 (0.84,1.24)	1.00 (0.72,1.39)	<b>BRODA</b>	0.77 (0.22,1.32)	0.92 (0.40,1.44)	0.29 (-0.51,1.08)	0.46 (-0.15,1.06)	0.56 (0.04,1.08)	0.88 (0.31,1.46)	0.59 (-0.26,1.43)	0.63 (0.12,1.14)	-	0.36 (-0.49,1.20)	-0.09 (-0.63,0.45)	-	-0.47 (-0.94,0.00)
1.27 (1.06,1.53)	1.23 (1.05,1.44)	1.28 (0.77,2.12)	1.18 (1.00,1.38)	1.12 (0.97,1.31)	1.10 (0.81,1.50)	1.10 (0.87,1.39)	<b>GUSEL</b>	0.15 (-0.22,0.51)	-0.49 (-1.19,0.21)	-0.31 (-0.79,0.16)	-0.21 (-0.51,0.09)	0.11 (-0.32,0.55)	-0.19 (-0.95,0.57)	-0.14 (-0.49,0.21)	-	-0.41 (-1.17,0.34)	-0.86 (-1.25,-0.47)	-	-1.24 (-1.52,-0.96)
1.44 (1.23,1.68)	1.39 (1.21,1.60)	1.45 (0.88,2.38)	1.33 (1.17,1.52)	1.27 (1.14,1.42)	1.24 (0.93,1.66)	1.24 (1.05,1.48)	1.13 (0.97,1.32)	<b>USK</b>	-0.63 (-1.31,0.05)	-0.46 (-0.91,-0.02)	-0.36 (-0.67,-0.04)	-0.04 (-0.43,0.36)	-0.33 (-1.07,0.41)	-0.29 (-0.59,0.01)	-	-0.56 (-1.30,0.18)	-1.01 (-1.36,-0.66)	-	-1.39 (-1.61,-1.16)
1.86 (0.60,5.79)	1.81 (0.58,5.59)	1.88 (0.55,6.37)	1.73 (0.56,5.34)	1.65 (0.53,5.10)	1.61 (0.51,5.15)	1.61 (0.52,5.04)	1.47 (0.47,4.54)	1.30 (0.42,4.00)	<b>DEUCRAVA</b>	0.17 (-0.57,0.92)	0.28 (-0.40,0.95)	0.60 (-0.12,1.32)	0.30 (-0.65,1.25)	0.34 (-0.33,1.02)	-	0.07 (-0.88,1.02)	-0.38 (-1.07,0.32)	-	-0.75 (-1.40,-0.11)
1.63 (1.15,2.32)	1.58 (1.14,2.19)	1.64 (0.92,2.93)	1.51 (1.06,2.15)	1.45 (1.04,2.00)	1.41 (0.93,2.15)	1.41 (1.00,2.01)	1.29 (0.91,1.83)	1.14 (0.82,1.57)	0.88 (0.27,2.82)	<b>CERTO</b>	0.11 (-0.34,0.55)	0.43 (-0.08,0.93)	0.13 (-0.67,0.93)	0.17 (-0.26,0.60)	-	-0.10 (-0.90,0.70)	-0.55 (-1.01,-0.08)	-	-0.93 (-1.31,-0.54)
1.60 (1.34,1.92)	1.56 (1.30,1.86)	1.62 (0.97,2.69)	1.49 (1.28,1.73)	1.42 (1.21,1.67)	1.39 (1.01,1.91)	1.39 (1.09,1.78)	1.26 (1.11,1.43)	1.12 (0.95,1.31)	0.86 (0.28,2.67)	0.98 (0.69,1.41)	<b>ADA</b>	0.32 (-0.07,0.72)	0.02 (-0.72,0.76)	0.07 (-0.23,0.37)	-	-0.20 (-0.94,0.53)	-0.65 (-1.00,-0.31)	-	-1.03 (-1.25,-0.81)
1.70 (1.28,2.27)	1.65 (1.27,2.14)	1.72 (1.00,2.94)	1.58 (1.19,2.09)	1.51 (1.16,1.96)	1.47 (1.01,2.14)	1.47 (1.09,1.99)	1.34 (1.01,1.78)	1.19 (0.92,1.54)	0.91 (0.29,2.88)	1.04 (0.72,1.51)	1.06 (0.80,1.41)	<b>TILDRA</b>	-0.30 (-1.08,0.48)	-0.25 (-0.61,0.11)	-	-0.53 (-1.30,0.25)	-0.97 (-1.40,-0.55)	-	-1.35 (-1.68,-1.03)
2.49 (0.85,7.31)	2.42 (0.83,7.06)	2.51 (0.78,8.08)	2.31 (0.79,6.75)	2.21 (0.76,6.43)	2.16 (0.72,6.51)	2.16 (0.73,6.37)	1.96 (0.67,5.73)	1.74 (0.60,5.05)	1.34 (0.29,6.26)	1.53 (0.50,4.64)	1.55 (0.53,4.54)	1.46 (0.49,4.36)	<b>MTX</b>	0.05 (-0.69,0.78)	-	-0.23 (-1.22,0.77)	-0.68 (-1.43,0.08)	-	-1.05 (-1.76,-0.35)
2.09 (1.73,2.53)	2.03 (1.77,2.32)	2.11 (1.29,3.44)	1.94 (1.63,2.31)	1.85 (1.60,2.14)	1.81 (1.34,2.46)	1.81 (1.46,2.24)	1.65 (1.38,1.96)	1.46 (1.27,1.67)	1.12 (0.36,3.47)	1.28 (0.95,1.73)	1.30 (1.09,1.57)	1.23 (0.98,1.55)	0.84 (0.29,2.45)	<b>ETA</b>	-	-0.27 (-1.00,0.46)	-0.72 (-1.05,-0.39)	-	-1.10 (-1.30,-0.90)
2.79 (0.85,9.14)	2.71 (0.83,8.83)	2.81 (0.79,10.03)	2.59 (0.79,8.45)	2.47 (0.76,8.05)	2.42 (0.72,8.11)	2.42 (0.73,7.95)	2.20 (0.67,7.18)	1.94 (0.60,6.33)	1.50 (0.30,7.59)	1.71 (0.51,5.78)	1.74 (0.53,5.68)	1.64 (0.49,5.45)	1.12 (0.62,2.03)	1.33 (0.41,4.35)	<b>CICLO</b>	-	-	-	-
4.14 (2.22,7.74)	4.02 (2.17,7.44)	4.18 (1.92,9.06)	3.84 (2.07,7.14)	3.67 (1.99,6.78)	3.59 (1.84,7.01)	3.59 (1.91,6.75)	3.26 (1.76,6.07)	2.89 (1.57,5.32)	2.23 (0.62,7.93)	2.54 (1.29,5.01)	2.58 (1.39,4.81)	2.43 (1.27,4.66)	1.66 (0.49,5.62)	1.98 (1.07,3.67)	1.48 (0.40,5.54)	<b>NETA</b>	-0.45 (-1.20,0.30)	-	-0.83 (-1.53,-0.12)
4.13 (3.01,5.66)	4.00 (2.97,5.39)	4.16 (2.39,7.24)	3.83 (2.83,5.18)	3.65 (2.72,4.91)	3.57 (2.40,5.33)	3.58 (2.56,5.00)	3.25 (2.40,4.40)	2.88 (2.15,3.84)	2.22 (0.70,7.01)	2.53 (1.67,3.83)	2.57 (1.90,3.49)	2.43 (1.69,3.48)	1.66 (0.55,4.94)	1.97 (1.48,2.64)	1.48 (0.44,4.93)	1.00 (0.52,1.92)	<b>APRE</b>	-	-0.38 (-0.64,-0.11)
6.94 (4.74,10.16)	6.73 (4.66,9.73)	6.99 (3.86,12.68)	6.43 (4.44,9.31)	6.14 (4.27,8.85)	6.01 (3.82,9.45)	6.01 (4.05,8.94)	5.47 (3.78,7.91)	4.83 (3.37,6.93)	3.73 (1.16,12.00)	4.25 (2.66,6.81)	4.33 (2.99,6.26)	4.08 (2.67,6.23)	2.78 (0.92,8.47)	3.32 (2.30,4.78)	2.49 (0.73,8.43)	1.68 (0.84,3.33)	1.68 (1.09,2.58)	<b>FUM</b>	-
15.35 (12.83,18.38)	14.88 (12.79,17.32)	15.47 (9.47,25.26)	14.23 (12.21,16.58)	13.59 (11.79,15.66)	13.29 (9.80,18.03)	13.30 (10.76,16.44)	12.09 (10.37,14.09)	10.69 (8.24,12.16)	8.24 (2.69,25.26)	9.40 (6.75,13.10)	9.57 (8.22,11.15)	9.02 (6.97,11.67)	6.16 (2.13,17.79)	7.34 (6.35,8.48)	5.50 (1.70,17.78)	3.70 (2.03,6.75)	3.72 (2.85,4.86)	2.21 (1.58,3.10)	<b>PBO</b>

**PGA**

## 8. Długookresowa oceny skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu

### 8.1. Ocena skuteczności ryzankizumabu na podstawie badania LIMMitless

Skuteczność ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu *LIMMitless* na podstawie następujących punktów końcowych:

- nasilenie choroby według wskaźnika PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*):
  - częstość występowania  $\geq 90\%$  poprawy wg wskaźnika PASI (PASI 90);
  - częstość występowania 100% poprawy wg wskaźnika PASI (PASI 100);
- nasilenie choroby według sPGA (ang. *Static Physician's Global Assessment*):
  - częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 (odpowiednio „bez zmian” lub „prawie bez zmian”);
- częstość występowania poprawy PASI w stosunku do wartości początkowych (w badaniu pierwotnym) wraz z poprawą wyniku kwestionariusza DLQI;
- jakość życia (wynik kwestionariusza DLQI).

We wszystkich analizach skuteczności, termin wartości początkowe (ang. *baseline*) odnosi się do ostatniej niebrakującej wartości przed pierwszą dawką badanego leku w badaniach pierwotnych.

Skuteczność ciągłego stosowania RIS oceniano do 172 tygodni (tydzień 120. badania *LIMMitless*). Jakość życia oceniano co 24 tygodnie.

Wyniki dotyczące odsetków chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 oraz PASI 100 na początku badania *LIMMitless* (52 tygodnie) oraz po czasie 172 tygodni leczenia w podgrupach chorych przedstawiono w załączniku 20.11.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.



### 8.1.1. Nasilenie choroby według wskaźnika PASI

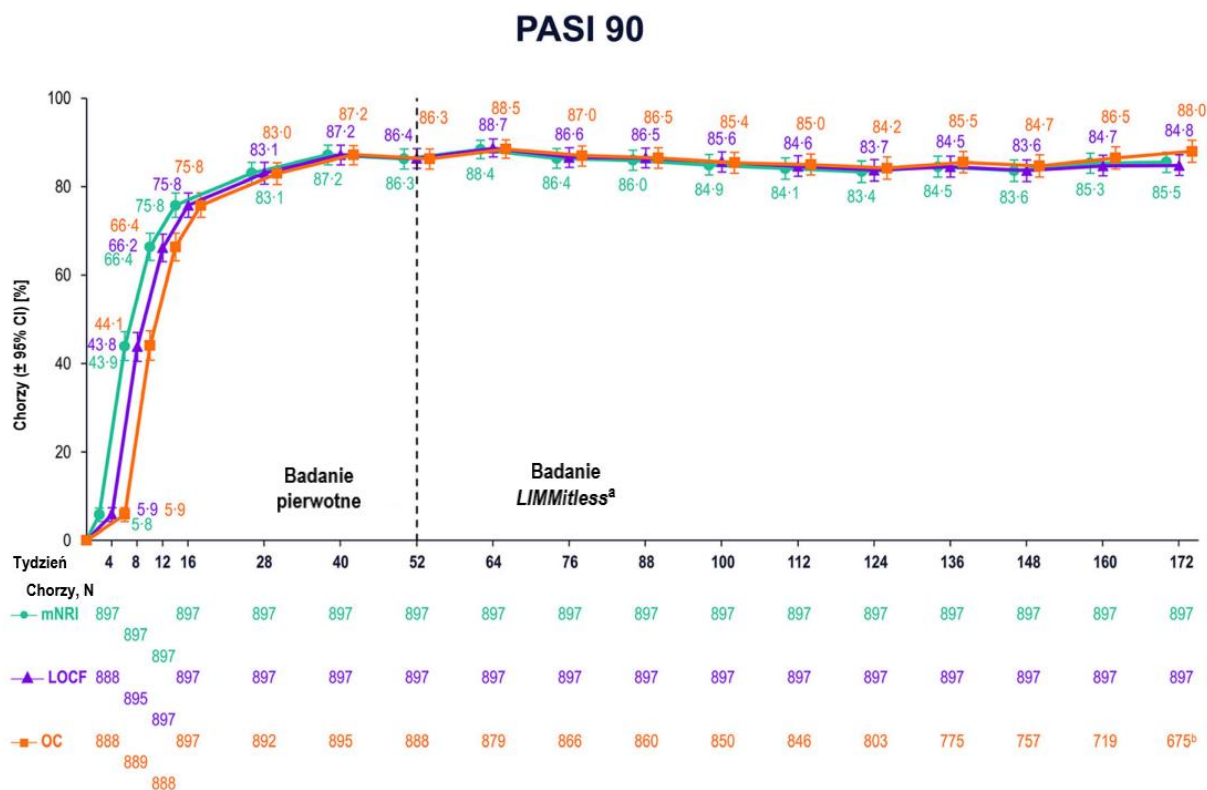
Analizy skuteczności wykazały znaczną poprawę nasilenia łuszczycy podczas badań podstawowych, które utrzymywało się podczas trwania badania *LIMMitless*. Wszystkie trzy metody statystyczne użyte do analizy skuteczności (mNRI, LOCF i OC) wykazały spójne wyniki.

#### 8.1.1.1. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90

Po 16 tygodniach leczenia RIS w ramach badań pierwotnych >75% chorych osiągnęło PASI 90, po 52 tygodniach leczenia risankizumabem PASI 90 osiągnęło >86% chorych. Odsetek chorych, którzy uzyskali PASI 90 w czasie 172 tyg. badania *LIMMitless* był w dużej mierze stały.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 43.**  
**Częstość występowania ≥90% poprawy według wskaźnika PASI**



<sup>a</sup> ze względu na różnice w długościach badań pierwotnych, niektórzy chorzy zostali włączeni do badania *LIMMitlessa* przed 52 tygodniem

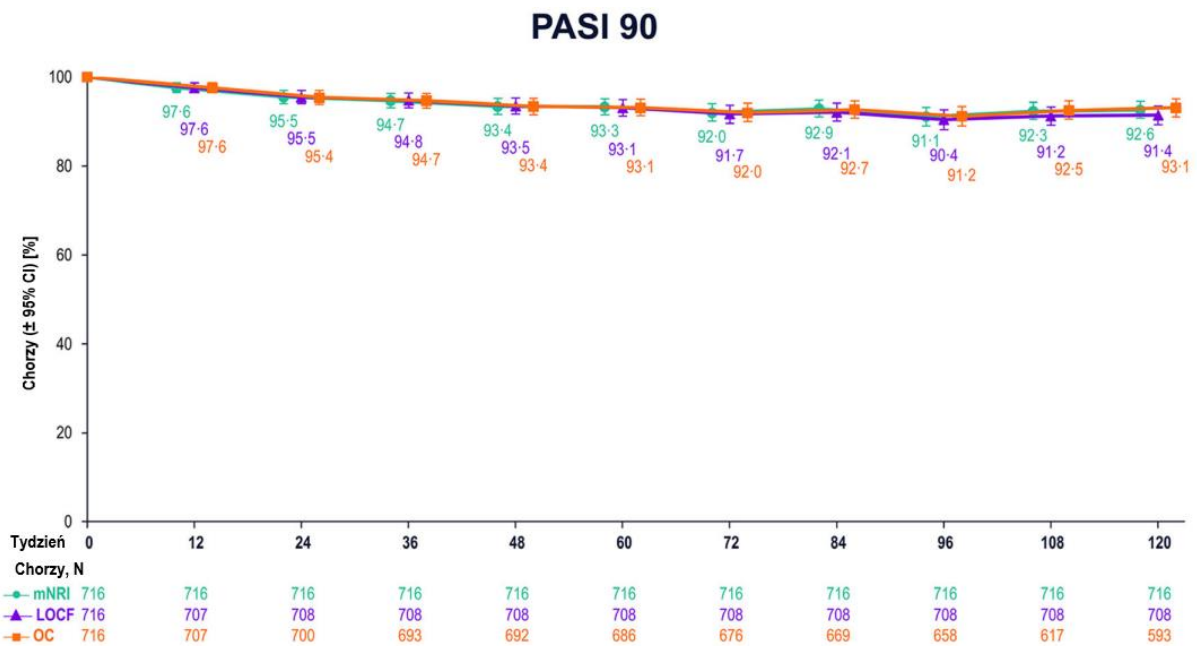
<sup>b</sup> 675 z 722 włączonych chorych ukończyło wizytę oceniającą w 172. tygodniu; 47 chorych osiągnęło okno oceny, ale jeszcze nie ukończyło wizyty oceniającej w 172. tygodniu

Analizie poddano również utrzymywanie się odpowiedzi PASI 90 u chorych, którzy po pierwszych 52 tygodni ją osiągnęli. Uzyskane wyniki wskazują, że u większości chorych uzyskany w czasie pierwszych 52 tygodni efekt zdrowotny utrzymuje się przez kolejnych 120 tygodni.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 44.**

**Częstość utrzymywania się  $\geq 90\%$  poprawy wg wskaźnika PASI w czasie 120 tyg. badania LIMMitless**

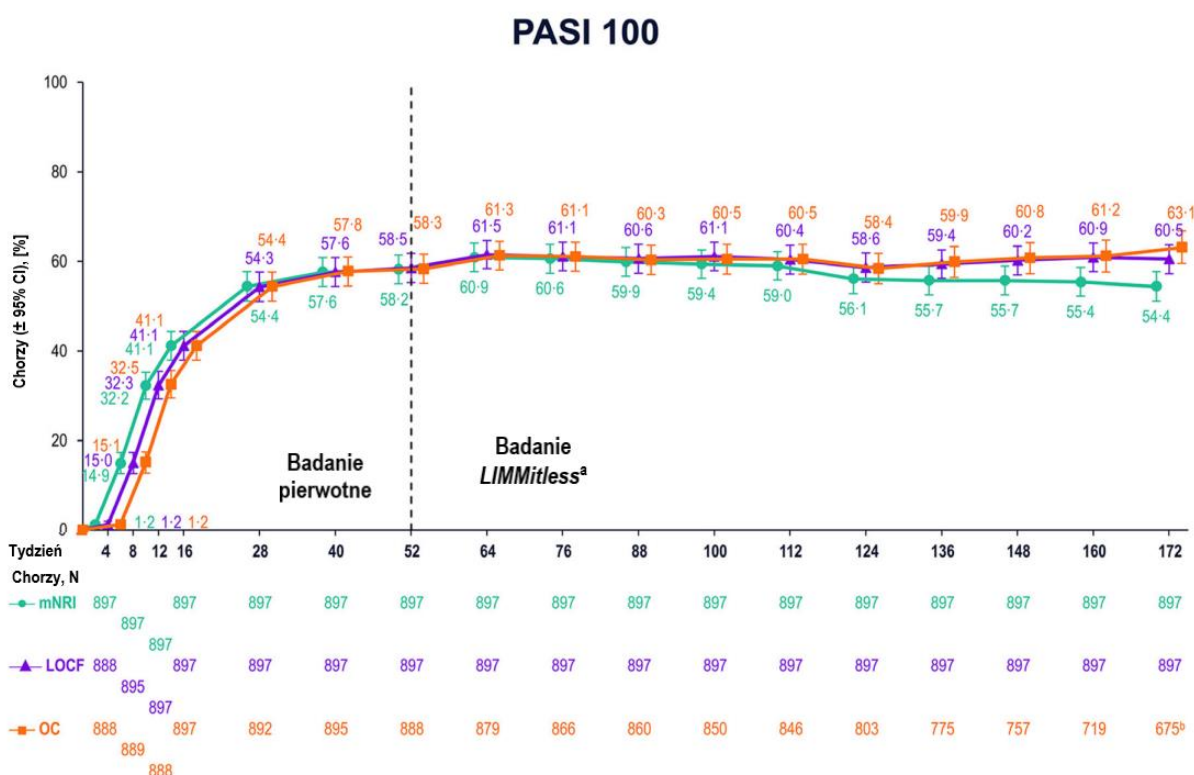


### 8.1.1.2. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100

Po 16 tygodniach leczenia RIS ponad 40% chorych osiągnęło PASI 100, po 52 tygodniach leczenia RIS >58% chorych osiągnęło PASI 100. Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 100 pozostał w dużej mierze stały w czasie 172 tygodni leczenia RIS.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 45.**  
**Częstość występowania 100% poprawy według wskaźnika PASI**



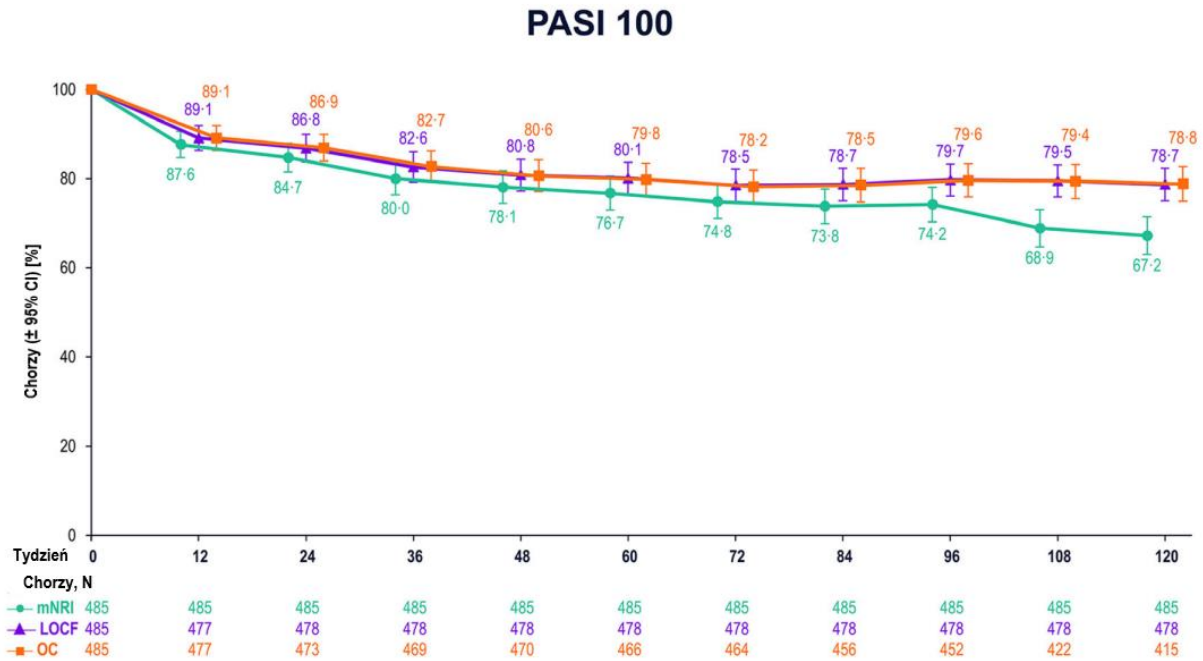
<sup>a</sup> ze względu na różnice w długościach badań pierwotnych, niektórzy chorzy zostali włączeni do badania LIMMitless przed 52 tygodniem

<sup>b</sup> 675 z 722 włączonych chorych ukończyło wizytę oceniającą w 172. tygodniu; 47 chorych osiągnęło okno oceny, ale jeszcze nie ukończyło wizyty oceniającej w 172. tygodniu

Analizie poddano również utrzymywanie się odpowiedzi PASI 100 u chorych, którzy po pierwszych 52 tygodni ją osiągnęli. Uzyskane wyniki wskazują, że u znaczącego odsetka chorych uzyskany w czasie pierwszych 52 tygodni efekt zdrowotny utrzymuje się przez kolejnych 120 tygodni.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 46.**  
**Częstość utrzymywania się 100% poprawy wg wskaźnika PASI w czasie 120 tyg. badania LIMMitless**

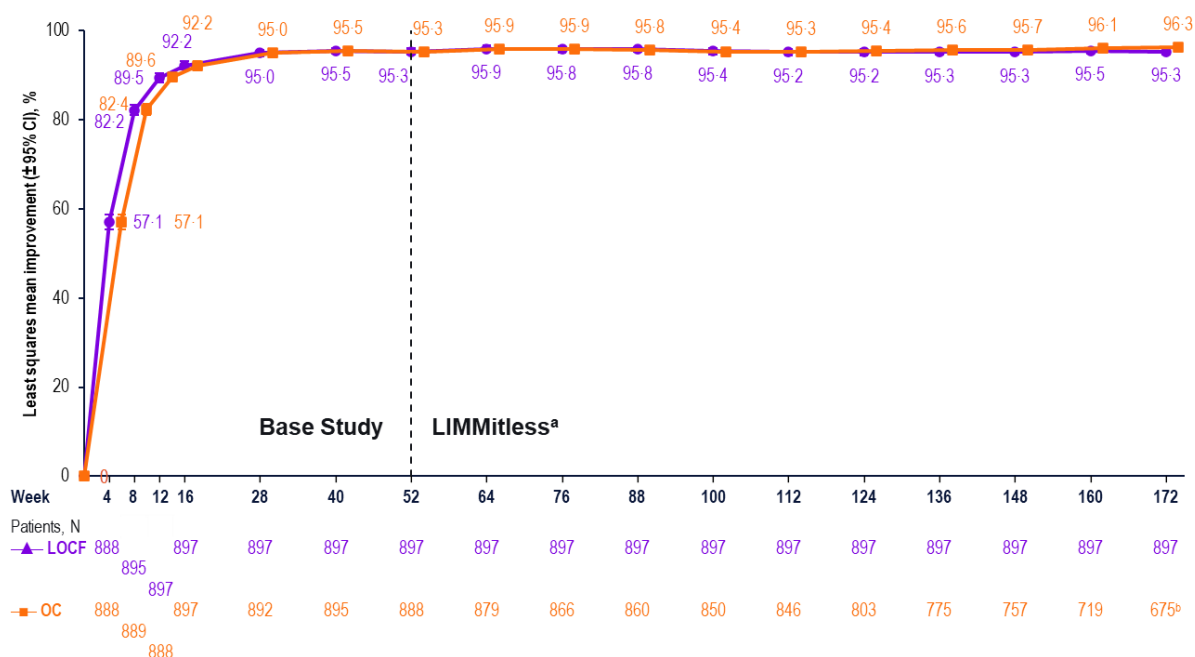


### 8.1.1.3. Zmiana wyniku w skali PASI

Analiza średniej procentowej poprawy wyniku uzyskanego przez chorych w skali PASI wskazuje na utrzymywanie się wysokich wyników skuteczności ryzankizumabu w czasie do 172 tygodnia obserwacji chorych.

Wyniki przedstawiono na poniższym rysunku.

**Rysunek 47.**  
**Średnia procentowa poprawa wyniku w skali PASI w czasie 172 tyg. badania LIMMitless**

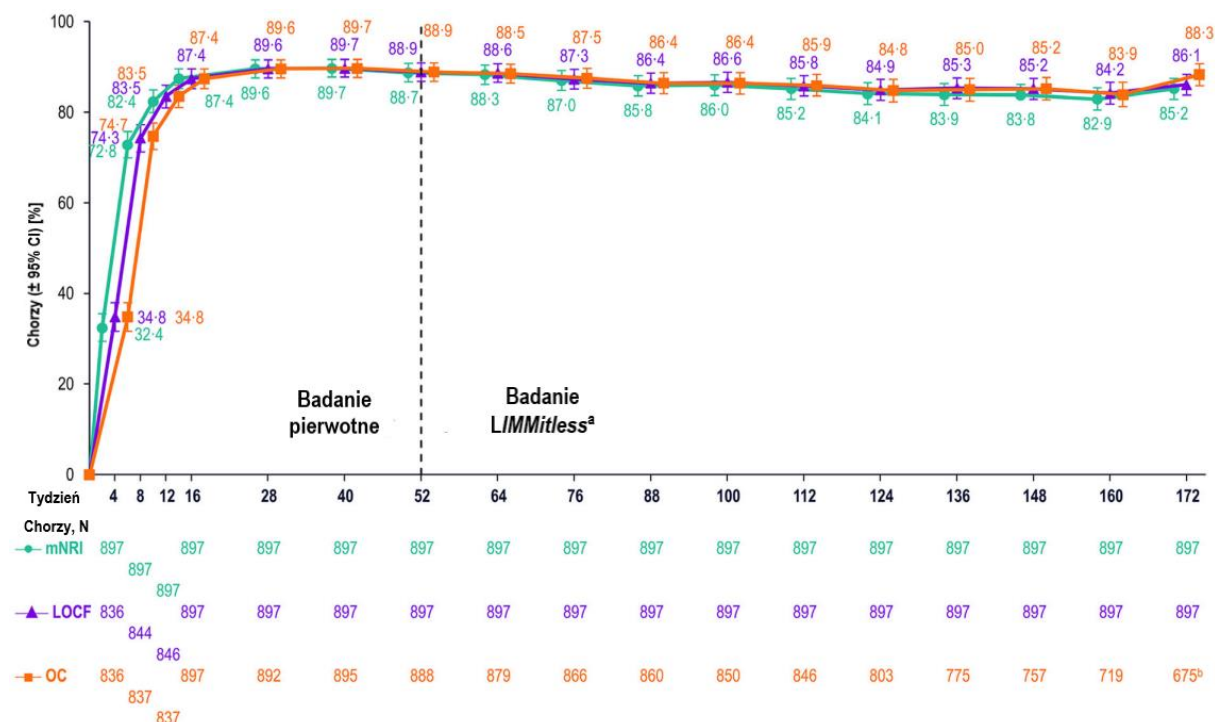


### 8.1.2. Nasilenie choroby według sPGA

Ocenę nasilenia objawów łuszczycy plackowatej w badaniu *LIMMitless* przeprowadzono z wykorzystaniem skali sPGA. Wynik skali sPGA wynoszący 0 lub 1 (odpowiednio „bez zmian” lub „prawie bez zmian”) został osiągnięty przez ponad 87% chorych po 16 tygodniach leczenia w badaniach pierwotnych, po 52 tygodniach odsetek ten wynosił ok. 88% chorych i utrzymywał się na podobnym poziomie podczas trwania badania (do 172. tygodnia).

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 48.**  
**Częstość występowania wyniku sPGA 0 lub 1**



<sup>a</sup> ze względu na różnice w długościach badań pierwotnych, niektórzy chorzy zostali włączeni do badania LIMMitless przed 52 tygodniem

<sup>b</sup> 675 z 722 włączonych chorych ukończyło wizytę oceniającą w 172. tygodniu; 47 chorych osiągnęło okno oceny, ale jeszcze nie ukończyło wizyty oceniającej w 172. tygodniu

### 8.1.3. Jakość życia

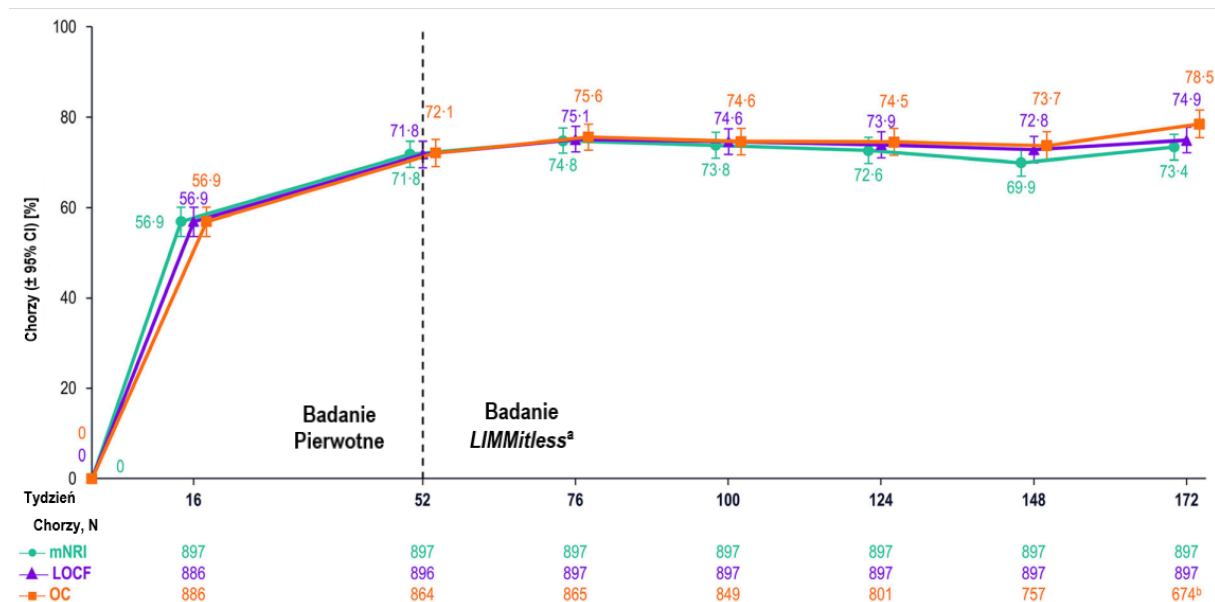
#### 8.1.3.1. Częstość występowania poprawy PASI w stosunku do wartości początkowych (w badaniu pierwotnym) wraz z poprawą wyniku kwestionariusza DLQI

Ponad połowa chorych (56,9%) osiągnęła zarówno PASI 90, jak i wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia) po 16 tygodniach leczenia RIS w ramach badań pierwotnych. Podczas trwania badania LIMMitless odsetek tych chorych wzrósł do  $\geq 70\%$ , a następnie pozostał stabilny przez 172 tygodnie leczenia.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 49.**

**Częstość występowania zarówno poprawy wskaźnika PASI  $\geq 90\%$ , jak i poprawy jakości życia wyrażonej jako wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1**



<sup>a</sup> ze względu na różnice w długościach badań pierwotnych, niektórzy chorzy zostali włączeni do badania LIMMitless przed 52 tygodniem

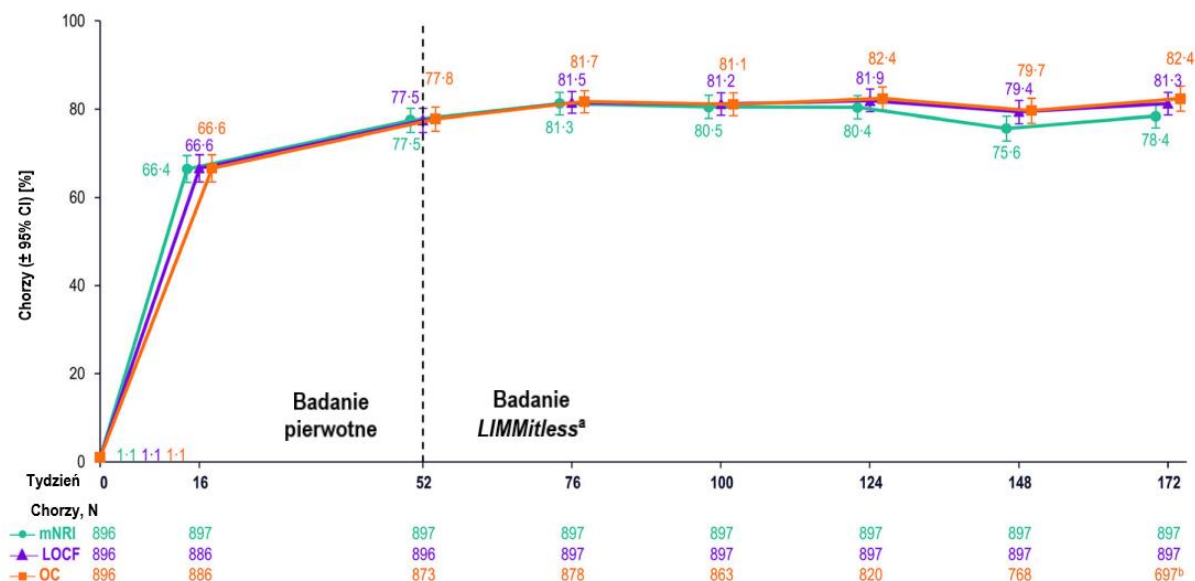
<sup>b</sup> 674 z 722 włączonych chorych ukończyło wizytę oceniającą w 172. tygodniu; 48 chorych osiągnęło okno oceny, ale jeszcze nie ukończyło wizyty oceniającej w 172. tygodniu

**8.1.3.2. Wynik kwestionariusza DLQI**

Jakość życia chorych oceniano za pomocą kwestionariusza DLQI. Otrzymane wyniki wykazały znaczną poprawę jakości życia chorych podczas badań pierwotnych. Wyniki te utrzymywały się również podczas badania LIMMitless. Po 16 tygodniach leczenia RIS ponad 66% chorych osiągnęło wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia), odsetek ten wzrósł do >77% chorych po 52 tygodniach a następnie do ponad 78% chorych po 172 tygodniach leczenia.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

**Rysunek 50.**  
**Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1**



<sup>a</sup> ze względu na różnice w długościach badań pierwotnych, niektórzy chorzy zostali włączeni do badania LIMMitless przed 52 tygodniem

<sup>b</sup> 697 z 722 włączonych chorych ukończyło wizytę oceniającą w 172. tygodniu; 25 chorych osiągnęło okno oceny, ale jeszcze nie ukończyło wizyty oceniającej w 172. tygodniu

## 8.2. Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania LIMMitless

Analizę bezpieczeństwa ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przeprowadzono na podstawie wyników badania LIMMitless.

Oceny bezpieczeństwa prowadzono w sposób ciągły przez cały czas trwania badania (przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 26 marca 2020 r., tj. do 208 tygodni leczenia RIS). Zdarzenia niepożądane przedstawiono jako liczbę zdarzeń na 100 pacjentolat (PY), aby uwzględnić różnice czasach trwania badań pierwotnych. Obserwacje prowadzono przez 402,2 PY dla RIS oraz 92,0 PY dla PLC w przypadku pierwotnej oceny bezpieczeństwa po 16 tygodniach oraz 3 106,2 PY dla daty odcięcia 26 marca 2020 r., tj. do 208 tygodni leczenia RIS.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. *serious adverse event*);



- zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania ze względu na profil bezpieczeństwa (ang. *TEAE of safety interest*);
- ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment Emergent Adverse Event*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 8.2.1. Profil bezpieczeństwa

Po 16 tyg. leczenia zaobserwowano 2 przypadki zgonu w grupie RIS, nie obserwowano zgonów w grupie PLC. W czasie badania *LIMMitless* (do 208 tyg. obserwacji) doszło do pięciu zgonów, żaden z tych zgonów nie został uznany przez badaczy za związany z leczeniem ryzankizumabem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 9,9 zdarzeń/100 PY w grupie RIS oraz 17,4 zdarzeń/100 PY w grupie PLC po 16 tyg. leczenia, natomiast dla daty odcięcia 26.03.2020 r. w badaniu *LIMMitless* obserwowano występowanie SAE z częstością 6,7 zdarzeń/100 PY.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia RIS była niska: 1,4 zdarzeń/100 PY dla okresu obserwacji do 208 tygodni oraz 2,7 zdarzeń/100 PY w grupie RIS dla okresu obserwacji wynoszącym 16 tygodni (w grupie PLC było to 9,8 zdarzeń/100 PY).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 60.**  
**Profil bezpieczeństwa RIS**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS		OBS <sup>48</sup>	Punkt końcowy	RIS		PLC	
			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>49</sup> )	N			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>50</sup> )	N	n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>51</sup> )	N
<b>Zgon</b>										
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zgon	5 (0,2)*	897	16 tyg.	Zgon	2 (0,5)	1 306	0 (0,0)	300
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)</b>										
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	SAE ogółem	209 (6,7)	897	16 tyg.	SAE ogółem	40 (9,9)	1 306	16 (17,4)	300
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia</b>										
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	44 (1,4)	897	16 tyg.	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia ogółem	11 (2,7)	1 306	9 (9,8)	300

<sup>48</sup> Pierwotna ocena bezpieczeństwa leczenia łuszczycy obejmowała chorych z badań *NCT02054481*, *UltIMMa-1*, *UltIMMa-2*, *IMMhance* (NCT02672852) i *IMMvent*

<sup>49</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 3 106,2

<sup>50</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 402,2

<sup>51</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 92,0

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS		OBS <sup>48</sup>	Punkt końcowy	RIS		PLC	
			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>49</sup> )	N			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>50</sup> )	N	n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>51</sup> )	N
<b>Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE)</b>										
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	TEAE ogółem	5 295 (170,5)	897	16 tyg.	TEAE ogółem	1 279 (318,0)	1 306	261 (283,7)	300

\* zgon z przyczyn naturalnych (n=1), w wyniku wypadku (n=1), z powodu zatrzymania krążenia (n=1), nagły zgon sercowy (n=1) i z przyczyny nieznannej (n=1); żadne ze zdarzeń nie dotyczyło risankizumabu

### **8.2.2. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie szczególnego zainteresowania ze względu na profil bezpieczeństwa**

W czasie 16 tygodni leczenia RIS obserwowano występowanie: orzeczonych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) z częstością 0,2 zdarzeń/100 PY w grupie RIS względem 1,1 zdarzeń/100 PY w grupie PLC, ciężkich zakażeń z częstością 1,7 zdarzeń/100 PY w grupie RIS względem 1,1 zdarzeń/100 PY w grupie PLC, nowotworów złośliwych (w tym nieczerniakowych nowotworów skóry – NMSC) z częstością 1,5 zdarzeń/100 PY w grupie RIS względem 1,1 zdarzeń/100 PY w grupie PLC. Nie obserwowano ciężkich reakcji nadwrażliwości.

W czasie badania *LIMMitless* dla okresu obserwacji do 208 tygodni, w grupie RIS zgłaszano podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania ze względu na profil bezpieczeństwa do częstości obserwowanej w 16 tygodniu leczenia: 0,2 zdarzeń/ 100 PY dla orzeczonych poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), 1,7 zdarzeń/100 PY dla ciężkich zakażeń oraz 0,8 zdarzeń/100 PY w przypadku nowotworów złośliwych (w tym nieczerniakowych nowotworów skóry – NMSC). Jak wskazali autorzy publikacji częstość występowania nowotworów złośliwych nie wzrastała wraz z dłuższym okresem leczenia RIS, a najczęściej zgłaszane nowotwory w badaniu obserwowane są w populacji ogólnej (rak piersi i rak jelita grubego), nie obserwowano nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, w tym białaczek i chłoniaków. Ciężkie reakcje nadwrażliwości zgłaszano z częstością <0,1 zdarzeń/100 PY.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 61.**  
**Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania ze względu na profil bezpieczeństwa**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		RIS		OBS <sup>52</sup>	Punkt końcowy		RIS		PLC	
				n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>53</sup> )	N				n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>54</sup> )	N	n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>55</sup> )	N
<b>Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia mające znaczenie dla profilu bezpieczeństwa</b>												
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – MACE (orzeczone)		5 (0,2)	897	16 tyg.	Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe – MACE (orzeczone)		1 (0,2)	1306	1 (1,1)	300
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ciężkie zakażenia		37 (1,2)	897	16 tyg.	Ciężkie zakażenia		7 (1,7)	1306	1 (1,1)	300
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych	Nowotwory złośliwe	Ogółem	25 (0,8)*	897	16 tyg.	Nowotwory złośliwe	Ogółem	6 (1,5)	1306	1 (1,1)	300
			NMSC	15 (0,5)	897			NMSC	3 (0,7)	1306	1 (1,1)	300

<sup>52</sup> Pierwotna ocena bezpieczeństwa leczenia łuszczycy obejmowała chorych z badań *NCT02054481*, *UltIMMa-1*, *UltIMMa-2*, *IMMhance* (NCT02672852) i *IMMvent*

<sup>53</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 3 106,2

<sup>54</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 402,2

<sup>55</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 92,0

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		RIS		OBS <sup>52</sup>	Punkt końcowy		RIS		PLC	
				n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>53</sup> )	N				n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>54</sup> )	N	n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>55</sup> )	N
	(26.03.2020 r.)		Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem NMSC)	10 (0,3)	897			Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem NMSC)	3 (0,7)	1306	0 (0,0)	300
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ciężkie reakcje nadwrażliwości		3 (<0,1)**	897	16 tyg.	Ciężkie reakcje nadwrażliwości		0 (0,0)	1306	0 (0,0)	300

\* nowotworami złośliwymi były: gruczolakorak jelita grubego (n=2), rak jelita grubego z przerzutami (n=1), rak podstawnokomórkowy (n=9), choroba Bowena (n=1), rak piersi (n=3), rak błony śluzowej macicy (n=1), przerzutowy rak płaskonabłonkowy jamy ustnej z przerzutami do węzłów chłonnych (n=1), rak płaskonabłonkowy z przerzutami (n=1), rak gruczołu krokowego (n=2) i rak płaskonabłonkowy skóry (n=4)

\*\* ciężkie reakcje nadwrażliwości (wszystkie niezwiązane z badanym lekiem): alergia na parafenylenodiaminę (n=1; o nasileniu łagodnym, przypisywana nałożeniu farby do włosów), uogólniony wyprysk mikrobiologiczny (n=1; o nasileniu umiarkowanym, przypisywana wydłużonemu czasowi trwania uogólnionego wyprysku i brakowi odpowiedzi na leczenie hydrokortyzonem) i zespół Stevensa-Johnsona (n=1; o nasileniu ciężkim, przypisywany dodaniu chloropromazy)

### 8.2.3. Ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia

W czasie trwania badania *LIMMitless* oceniano również ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia risankizumabem. Odnotowano 37 przypadków ciężkich zakażeń. Ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia występowały nie częściej niż 0,1 zdarzeń na 100 pacjentolat.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 62.**  
**Ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS	
			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>56</sup> )	N
<b>Ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia</b>				
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ropień kończyny	3 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zapalenie uchyłków	3 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zapalenie płuc	3 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Posocznica	3 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ropień szczęki	2 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zapalenie wyrostka robaczkowego	2 (<0,1)	897

<sup>56</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 3 106,2

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS	
			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>56</sup> )	N
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zapalenie tkanki łącznej	2 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Półpasiec	2 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ropień okołoodbytniczy	2 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	2 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Septyczne zapalenie stawów	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zapalenie oskrzelików	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Róża	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zgorzel Fourniera	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Grypa	1 (<0,1)	897



Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS	
			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>56</sup> )	N
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Kiła układu nerwowego	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zapalenie szpiku kostnego	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zapalenie otrzewnej	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ropień okołomigdałkowy	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zakażenie dróg moczowych	1 (<0,1)	897
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Posocznica moczopochodna	1 (<0,1)	897

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

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi podczas leczenia RIS w badaniu *LIMMitless* w czasie obserwacji do 208 tyg. (data odcięcia danych 26.03.2020 r.) były: zapalenie nosogardzieli (17,3 zdarzeń/100 PY), zakażenie górnych dróg oddechowych (10,7 zdarzeń/100 PY) oraz ból stawów (3,8 zdarzeń/100 PY).

Nie odnotowano przypadków kandydozy układowej, nieswoistego zapalenia jelit ani aktywnej gruźlicy. Zgłoszono 20 przypadków zakażenia *Candida* (0,6 zdarzeń/100 PY): po 7 przypadków kandydozy jamy ustnej oraz kandydozy narządów płciowych, 4 przypadki kandydozy przełyku oraz po 1 przypadku kandydozy jelit i kandydozy skóry.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

**Tabela 63.**  
**Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia**

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS	
			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>57</sup> )	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Zakażenie <i>Candida</i> <sup>58</sup>	20 (0,6)*	897
		Kandydoza układu <sup>59</sup>	0 (0,0)	897
		Zapalenie nosogardzieli	537 (17,3)	897
		Zakażenia górnych dróg oddechowych	332 (10,7)	897
		Grypa	78 (2,5)	897
		Zapalenie zatok	68 (2,2)	897
		Zapalenie oskrzeli	62 (2,0)	897
		Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	60 (1,9)	897
		Zakażenie dróg moczowych	51 (1,6)	897
		Grzybica stóp	33 (1,1)	897
		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	897
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ból głowy	96 (3,1)	897
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Nadciśnienie	87 (2,8)	897
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Kaszel	44 (1,4)	897
		Ból jamy ustnej i gardła	37 (1,2)	897

<sup>57</sup> Liczba pacjentolat obserwacji: 3 106,2

<sup>58</sup> 2 zdarzenia (0,5 zdarzeń/100 PY) dla 402,2 PY w grupie RIS (N=1 306) po 16 tyg. obserwacji, brak zdarzeń w grupie PLC

<sup>59</sup> Brak zdarzeń w grupie RIS oraz PLC po 16 tyg. obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS	
			n (zdarzenia / 100 pacjentolat <sup>57</sup> )	N
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Biegunka	49 (1,6)	897
		Nieswoiste zapalenie jelit	0 (0,0)	897
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Kontaktowe zapalenie skóry	42 (1,4)	897
		Świąd	33 (1,1)	897
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Ból stawów	119 (3,8)	897
		Ból pleców	86 (2,8)	897
		Choroba zwyrodnieniowa stawów	33 (1,1)	897
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	do 208 tyg. w momencie odcięcia danych (26.03.2020 r.)	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	36 (1,2)	897
		Zmęczenie	35 (1,1)	897

\* zgłoszona 20 zdarzeń niepożądanych związanych z *Candida* u 16 chorych. Ponad połowa zdarzeń wystąpiła u chorych ze znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak cukrzyca, stosowanie sterydów i wcześniejsze zakażenia *Candida*. Żadne ze zdarzeń nie było ciężkie i nie doprowadziło do przerwania leczenia

## 9. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie rejestru BIOREP

### 9.1. Ocena skuteczności

Oceny skuteczności RIS dokonano na podstawie danych zgromadzonych w czeskim rejestrze BIOREP opisanych w publikacji *Gkalpakiotis 2021*. W ramach ww. retrospektywnego badania włączano chorych z łuszczycą plackowatą wpisanych do rejestru BIOREP w okresie do 7 stycznia 2021 r.

Wyniki przedstawiono dla maksymalnie 52-tygodniowego okresu obserwacji.

Oceny skuteczności RIS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie w skali PASI:**
  - PASI 90 w 16., 28. i 52. tyg. leczenia (w 16. tyg. dane dla populacji ogółem i dla podgrup chorych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz na wartość BMI);
  - PASI 100 w 16., 28. i 52. tyg. leczenia (w 16. tyg. dane dla populacji ogółem i dla podgrup chorych ze względu na wcześniejsze leczenie oraz na wartość BMI);
  - średnia zmiana wyniku w skali PASI w 16., 28. i 52. tyg. leczenia;
  - bezwzględna poprawa w skali PASI;
- **wynik w skali DLQI:**
  - średnia poprawa wyniku w skali DLQI PASI 90 w 16., 28. i 52. tyg. leczenia;
  - różnica w redukcji wyniku w skali DLQI wśród chorych, którzy osiągnęli PASI 90 i PASI 100 w 16. tyg. leczenia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

## 9.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

### 9.1.1.1. PASI 90 i PASI 100

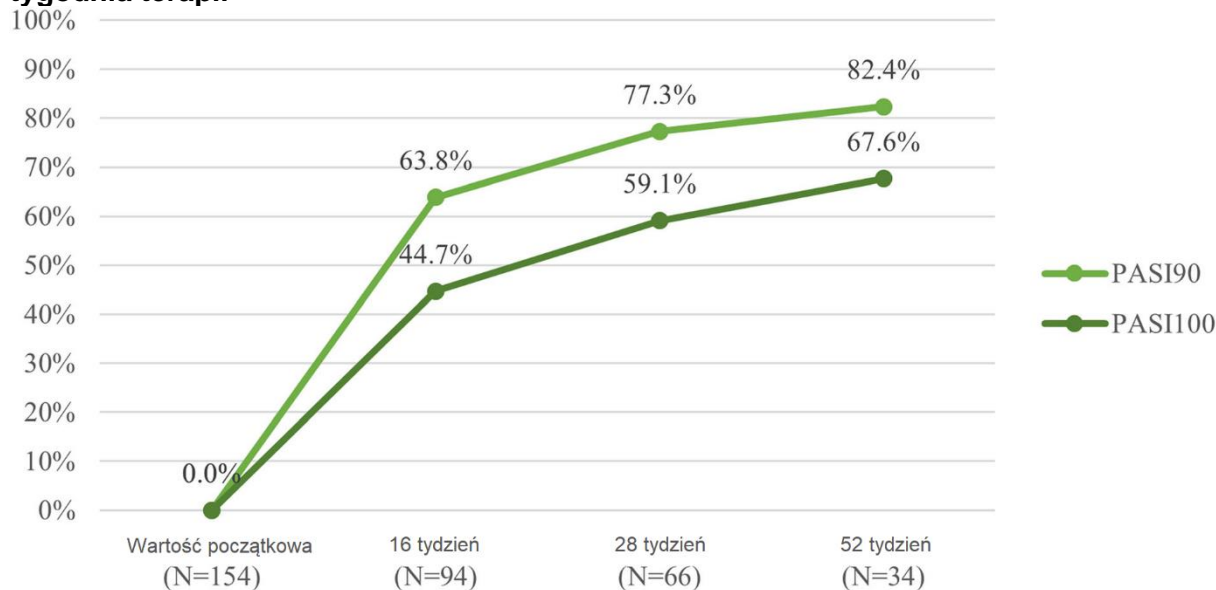
Zaobserwować można wyraźną tendencję do wzrostu częstości występowania odpowiedzi w skali PASI 90 wraz ze wzrostem długości trwania terapii RIS – w 16. tyg. leczenia odsetek chorych z PASI 90 wynosił 63,8%, natomiast w 52. tygodniu wynosił 82,4%.

W przypadku odpowiedzi PASI 100 odnotowano taką samą zależność – najwyższy odsetek chorych z PASI 100 (67,6%) raportowano w 52. tygodniu leczenia.

Dane przedstawiające częstość występowania odpowiedzi PASI 90 i PASI 100 w trakcie terapii RIS znajdują się na rysunku poniżej.

#### Rysunek 51.

#### Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 i PASI 100 w czasie do 52. tygodnia terapii



Źródło: BIOREP (Gkalpakiotis 2021)

### 9.1.1.1. PASI 90 i PASI 100 – analiza w podgrupach

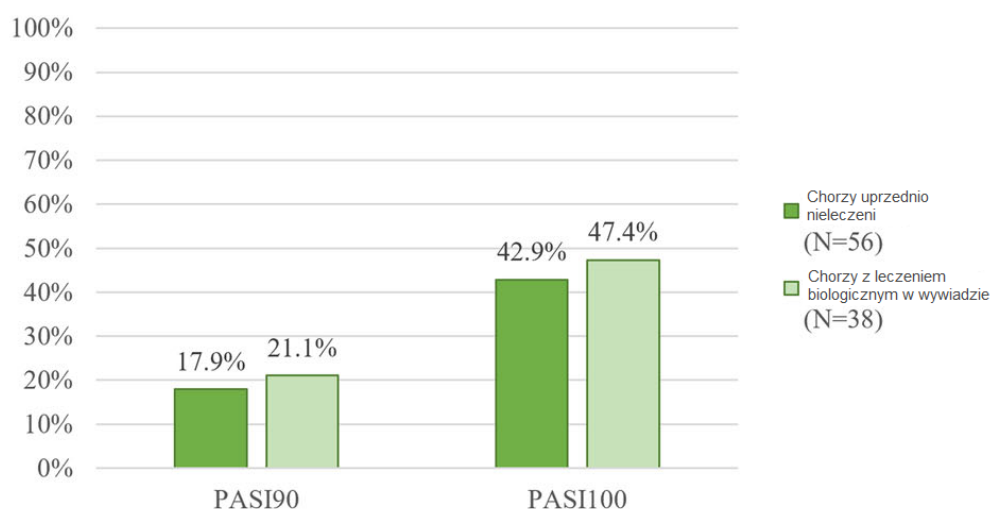
Analiza częstości występowania PASI 90 i PASI 100 w podgrupach wykazała, że zbliżony odsetek chorych uzyskał odpowiedź na leczenie niezależnie od uprzednio stosowanego leczenia biologicznego. Obydwa oceniane punkty końcowe (PASI 90 i PASI 100) raportowano u nieznacznie większego odsetka chorych z terapią biologiczną w wywiadzie względem chorych uprzednio nieleczonych. Również wyższa wartość BMI nie wiązała się z mniejszą częstością uzyskiwania odpowiedzi PASI 90 i PASI 100. W 16. tygodniu leczenia PASI 90

raportowano u 57,1% chorych z BMI <25, natomiast u chorych z BMI ≥25 wartość ta wynosiła 65,8%. Odpowiedź PASI 100 odnotowano u 38,1% chorych z BMI <25 i u 46,6% chorych z BMI ≥25.

Szczegółowe dane przedstawiono na rysunkach poniżej.

**Rysunek 52.**

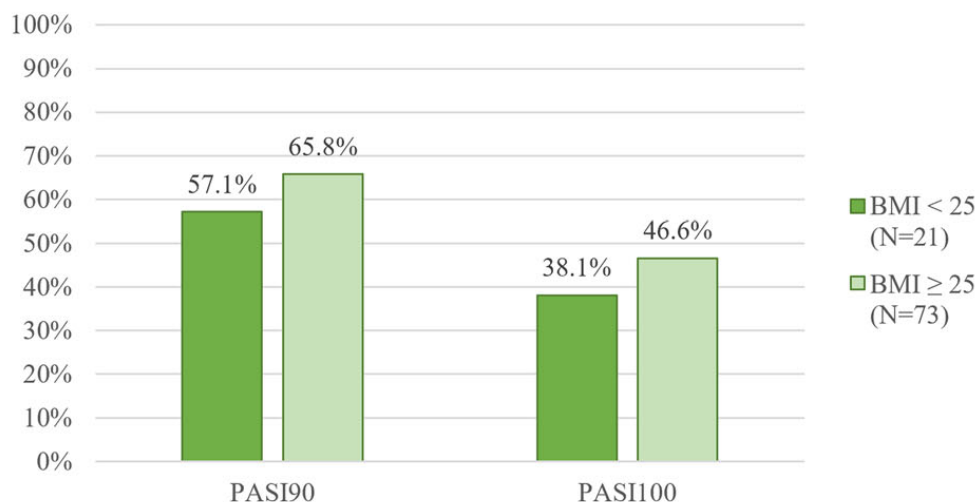
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 i PASI 100 w podgrupach (chorzy uprzednio nieleczeni i chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie) w 16. tyg. leczenia**



Źródło: *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)*

**Rysunek 53.**

**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 i PASI 100 w podgrupach (chorzy z BMI <25 i chorzy z BMI ≥25 w wywiadzie) w 16. tyg. leczenia**



Źródło: *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)*

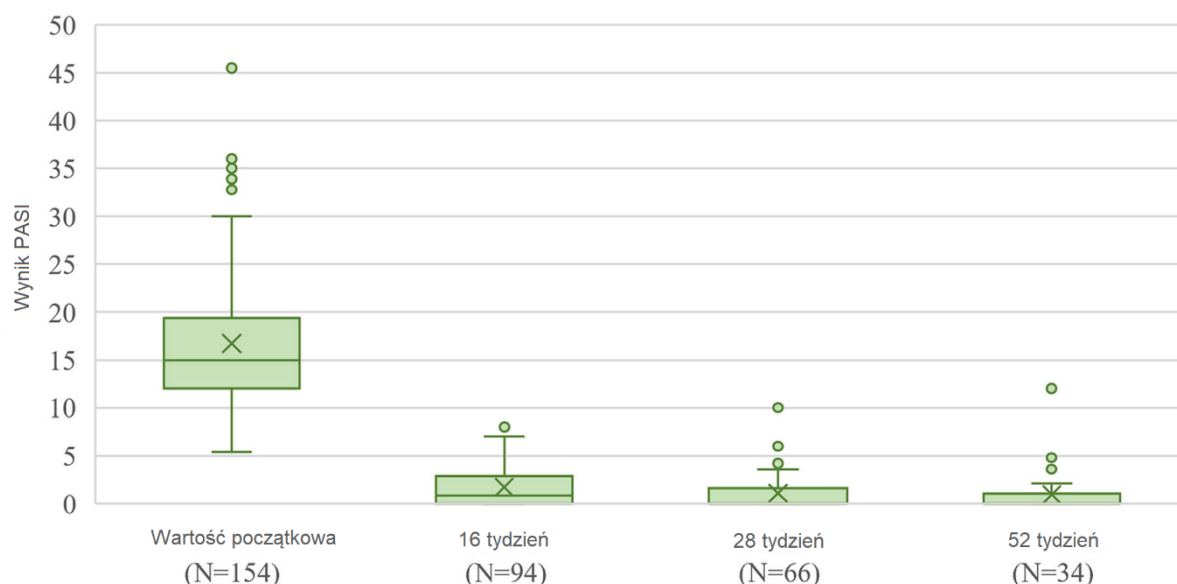
### 9.1.1.2. Średnia zmiana wyniku w skali PASI

W ramach badania *BIOREP* analizowano także średnią zmianę wyniku w skali PASI w tygodniach 16., 28. i 52. w porównaniu z wartością początkową.

Podczas 52. tygodni obserwacji obserwowano redukcję średniego wyniku w skali PASI. Wartość ta spadała w miarę trwania leczenia i najniższa była w 52. tygodniu terapii (wynosiła wówczas  $0,9 \pm 2,3$ ).

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany wyniku w skali PASI w trakcie terapii RIS znajdują się na rysunku poniżej.

**Rysunek 54.**  
**Średnia zmiana wyniku w skali PASI w porównaniu z wartością początkową do 52. tygodnia terapii**



Źródło: *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)*

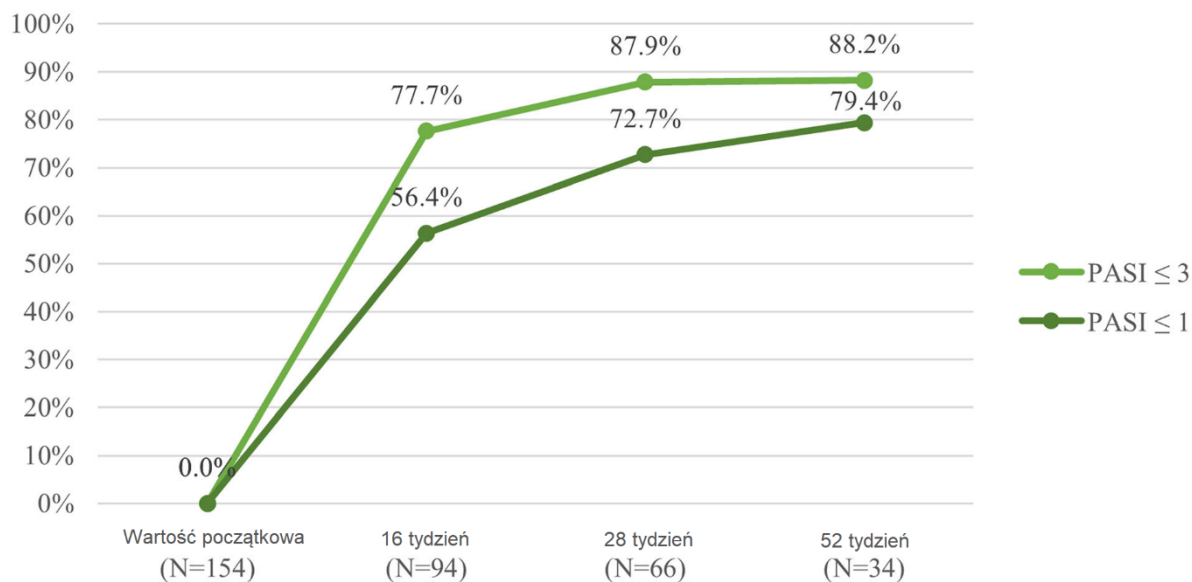
średni wynik w skali PASI wynosił  $16,7 \pm 7,0$  na początku badania,  $1,7 \pm 2,3$  w 16. tyg. leczenia,  $1,1 \pm 1,9$  w 28. tyg. leczenia oraz  $0,9 \pm 2,3$  w 52. tyg. leczenia

### 9.1.1.3. Bezwzględna poprawa w skali PASI

Wyniki analizy częstości występowania bezwzględnej poprawy w skali PASI wynoszącej  $\leq 3$  oraz  $\leq 1$  potwierdzają wyniki dotyczące średniej zmiany wyniku w skali PASI opisane wyżej. Zaobserwować można zależność, zgodnie z którą im dłuższy był czas trwania leczenia RIS tym więcej chorych osiągało poprawę w skali PASI  $\leq 3$  i  $\leq 1$ . Na koniec okresu obserwacji odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie ww. punktów końcowych wynosił odpowiednio 88,2% dla PASI  $\leq 3$  oraz 79,4% dla PASI  $\leq 1$ .

Szczegółowe dane znajdują się na rysunku poniżej.

**Rysunek 55.**  
**Częstość występowania bezwzględnej poprawy w skali PASI wynoszącej  $\leq 3$  oraz  $\leq 1$  w czasie do 52. tygodnia terapii**



Źródło: BIOREP (*Gkalpakiotis 2021*)

## 9.1.2. Wynik w skali DLQI

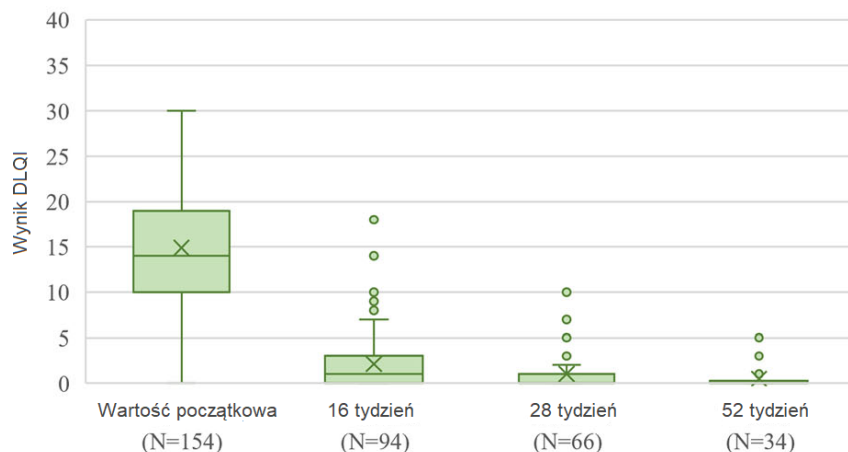
### 9.1.2.1. Średnia poprawa wyniku w skali DLQI

Zgodnie z wykresem przedstawiającym średnią poprawę wyniku w skali DLQI w tygodniach 16., 28. i 52. raportowano redukcję wartości DLQI, która była większa w miarę trwania długości leczenia – najkorzystniejszy wynik odnotowano w 52. tygodniu terapii (wyniósł  $0,5 \pm 1,1$ ).

Dane szczegółowe przedstawiono na poniższym wykresie.



**Rysunek 56.**  
**Średnia poprawa wyniku w skali DLQI w porównaniu z wartością początkową do 52. tygodnia terapii**



Źródło: *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)*

Średnia poprawa wyniku w skali DLQI wynosiła  $14,9 \pm 6,5$  na początku badania,  $2,1 \pm 3,2$  w 16. tyg. leczenia,  $1,0 \pm 1,9$  w 28. tyg. leczenia oraz  $0,5 \pm 1,1$  w 52. tyg. leczenia

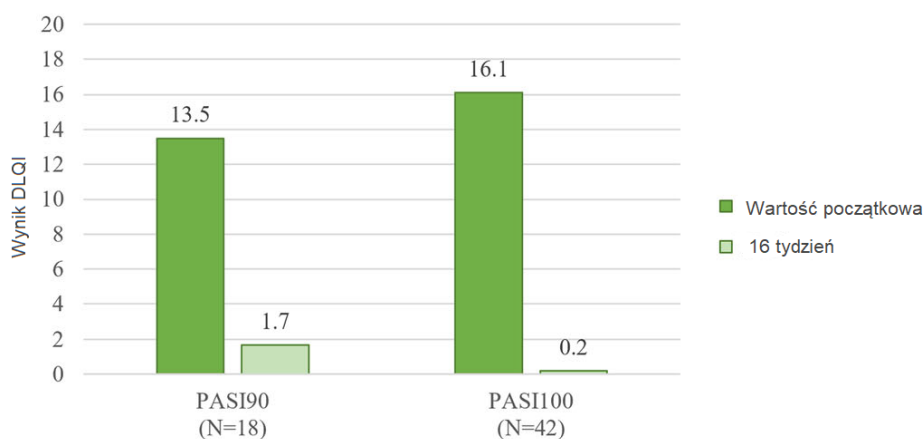
### 9.1.2.2. Różnica w redukcji wyniku w skali DLQI

W ramach badania *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)* analizowano także różnicę w redukcji wyniku w skali DLQI wśród chorych, którzy osiągnęli PASI 90 i PASI 100 w 16. tyg. leczenia.

U chorych, u których odnotowano wystąpienie odpowiedzi PASI 100 raportowano większą redukcję wyniku w skali DLQI w porównaniu z chorymi osiagającymi PASI 90 (różnica między wynikiem w skali DLQI odnotowanym na początku badania i w 16. tyg. terapii wynosiła odpowiednio 15,9 oraz 11,8 punktów,  $p=0,033$ ).

Szczegółowe dane znajdują się na rysunku poniżej.

**Rysunek 57.**  
**Różnica w redukcji wyniku w skali DLQI wśród chorych, którzy osiągnęli PASI 90 i PASI 100 w 16. tyg. leczenia**



Źródło: *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)*

## 9.2. Ocena bezpieczeństwa

W czasie 52. tyg. obserwacji w badaniu *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)*:

- odnotowano wystąpienie 4 zdarzeń niepożądanych, które doprowadziły do przerwania leczenia;
- u 3 chorych raportowano stałe zaprzestanie leczenia, w tym u 1 chorego z powodu wystąpienia nowotworu jelita grubego, u 1 chorego z powodu wystąpienia choroby Morbihan (chory z trądzikiem różowatym; nie można było stwierdzić, czy wystąpienie tej choroby miało związek ze stosowaniem RIS; lekarz prowadzący podjął decyzję o przerwaniu terapii i zmianie leku na lek anty-IL-17) oraz u 1 chorego z powodu braku odpowiedzi na leczenie;
- u 1 chorego raportowano czasowe zaprzestanie leczenia z powodu wystąpienia zakażenia COVID-19 o łagodnym stopniu nasilenia.. Stosowanie leku u tego chorego zostało wznowione od momentu, w którym nie wykazywał on już żadnych objawów zakażenia wirusem COVID-19 (leczenie zostało wznowione po trzech dniach od ustąpienia objawów).

Dodatkowo, autorzy badania umieścili informację, zgodnie z którą profil bezpieczeństwa RIS wykazany w publikacji *Gkalpakiotis 2021* był spójny z profilem bezpieczeństwa przedstawionym w innych badaniach klinicznych.

## 10. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania *Caldarola 2022*

### 10.1. Ocena skuteczności

Skuteczność ryzankizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej została oceniona na podstawie retrospektywnego, jednoramiennego badania *Caldarola 2022* względem następujących punktów końcowych:

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

Wyniki dla powyższych punktów końcowych przedstawiono dla okresu obserwacji równego 4, 16, 28 oraz 52 tygodnie. Dodatkowo dla odpowiedzi PASI 90 przedstawiono częstość występowania określoną na podstawie rzeczywistych obserwacji oraz na podstawie modelu NRI implementacji brakujących danych.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 10.1.1. PASI

Do niniejszego badania włączono 112 chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Ryzankizumab wykazywał wysoką skuteczność przez cały okres obserwacji. Wyniki raportowano dla 112 (100% pierwotnie włączonych chorych), 108 (96,4% pierwotnie włączonych chorych), 100 (89,3% pierwotnie włączonych chorych) i 63 chorych (56,3% pierwotnie włączonych chorych) odpowiednio w 4., 16., 28. i 52. tygodniu obserwacji.

Czas trwania leczenia RIS wynosił 15,23 miesiąca (zakres 8,53; 17,23) natomiast średni wynik PASI na początku badania wynosił 15,25 (zakres 10; 20).

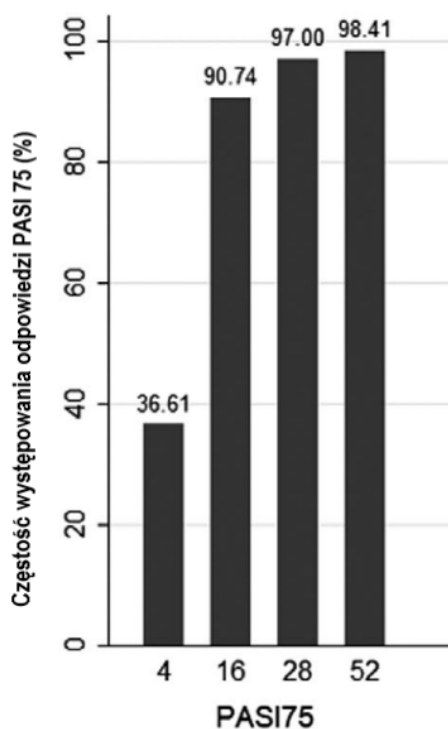
##### 10.1.1.1. PASI 75

Odpowiedź PASI 75 w 4. tygodniu osiągnęło 41 (36,61%) ze 112 chorych. Od tygodnia 16. obserwowano wzrost częstości występowania odpowiedzi PASI 75: 98 (90,74%) ze 108

chorych osiągnęło PASI 75 w 16. tyg. oraz 97 (97,0%) ze 100 chorych w 28. tygodniu. W 52. tygodniu obserwacji dostępne były dane jedynie dla 63 (56,25%) ze 112 pierwotnie włączonych chorych: u 98,41% (61 z 63 chorych) tych chorych raportowano osiągnięcie PASI 75.

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej

**Rysunek 58.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 75**



tydz. 4.: N=112, tydz. 16.: N=108, tydz. 28.: N=100, tydz. 52.: N=63

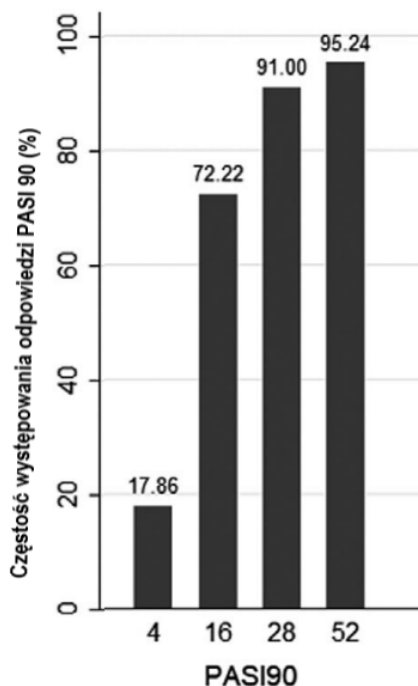
Źródło: *Caldarola 2022*

### **10.1.1.2. PASI 90**

Odpowiedź PASI 90 w 4. tygodniu osiągnęło 20 (17,86%) ze 112 chorych. Od tygodnia 16. obserwowano wzrost częstości występowania odpowiedzi PASI 90: 78 (72,22%) ze 108 chorych osiągnęło PASI 90 w 16. tyg. oraz 91 (91,0%) ze 100 chorych w 28. tygodniu. W 52. tygodniu obserwacji dostępne były dane jedynie dla 63 (56,25%) ze 112 pierwotnie włączonych chorych: u 95,24% (60 z 63 chorych) tych chorych raportowano osiągnięcie PASI 90.

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej

**Rysunek 59.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 90**



tydz. 4.: N=112, tydz. 16.: N=108, tydz. 28.: N=100, tydz. 52.: N=63

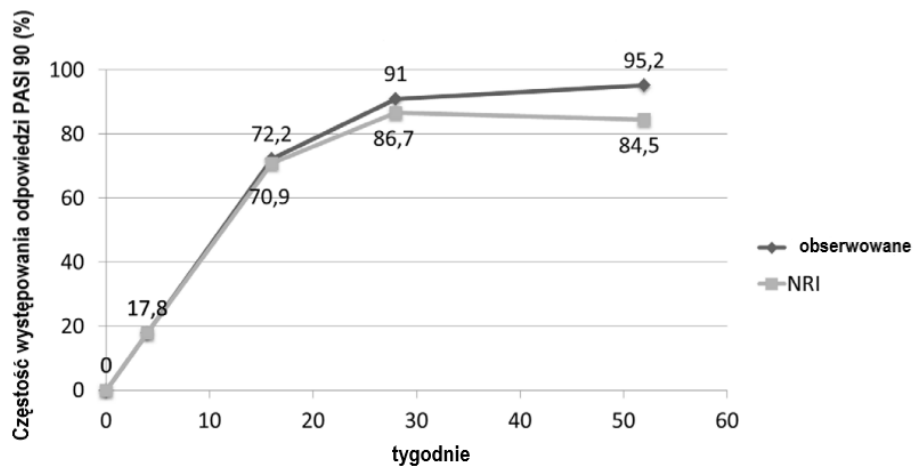
Źródło: *Caldarola 2022*

Na wykresie poniżej przedstawiono raportowaną częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie do 52 tygodni w zależności od zastosowanej metody podejścia do imputacji brakujących danych.

Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI wzrastała w czasie trwania badania: w 4. tygodniu obserwacji ok. 18% chorych osiągnęło PASI 90, w 16. tygodniu ok. 71%-72% chorych, w 28. tygodniu ok. 88%-91%, natomiast w 52. tygodniu ok. 85%-95% chorych.

Wyniki były na ogół zbieżne niezależnie od zastosowanej metody imputacji brakujących danych, największą rozbieżność zaobserwowano dla wyników z 52. tygodnia obserwacji.

**Rysunek 60.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w zależności od metody imputacji danych**



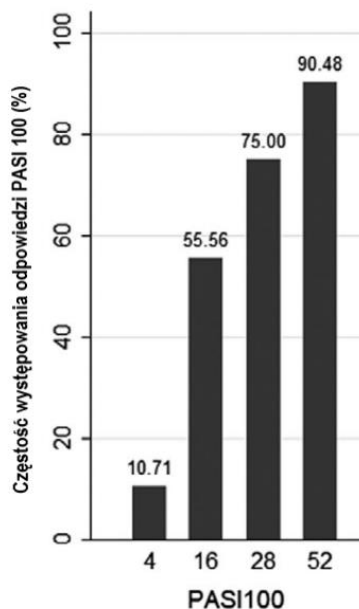
Źródło: *Caldarola 2022*

### 10.1.1.3. PASI 100

Odpowiedź PASI 90 w 4. tygodniu osiągnęło 12 (10,71%) ze 112 chorych. Podobnie jak w przypadku odpowiedzi PASI 75 oraz PASI 90 od tygodnia 16. obserwowano wzrost częstości występowania odpowiedzi PASI 100: 60 (55,56%) ze 108 chorych osiągnęło PASI 100 w 16. tyg. oraz 75 (75,0%) ze 100 chorych w 28. tygodniu. W 52. tygodniu obserwacji dostępne były dane jedynie dla 63 (56,25%) ze 112 pierwotnie włączonych chorych: u 90,48% (57 z 63 chorych) tych chorych raportowano osiągnięcie PASI 100.

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej

**Rysunek 61.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 100**



tydz. 4.: N=112, tydz. 16.: N=108, tydz. 28.: N=100, tydz. 52.: N=63

Źródło: *Caldarola 2022*

## 10.2. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w rzeczywistej praktyce klinicznej przedstawiono na podstawie danych przedstawionych w retrospektywnym, jednoramiennym badaniu *Caldarola 2022* względem następujących punktów końcowych:

- częstość występowania przerwania leczenia (z jakiegokolwiek powodu).

Jak wskazano przez autorów publikacji przerwanie leczenia odnotowano łącznie u 10 (14,7%) chorych<sup>60</sup>. W okresie obserwacji nie wystąpiły żadne łagodne ani ciężkie zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa i nie zgłoszono żadnych przypadków przerwania leczenia związanych z zdarzeniami niepożądanymi. Ryzankizumab wykazał korzystny profil bezpieczeństwa.

<sup>60</sup>6 chorych utracono z okresu obserwacji, 2 chorych przerwało leczenie z powodu trudności logistycznych związanych z pandemią COVID-19, po 1 chorym z powodu planowanego zabiegu chirurgicznego oraz z powodu pogorszenia ŁZS wraz z minimalnym pogorszeniem istniejącego wcześniej WZJG

## 11. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie badania *Gargiulo 2022*

### 11.1. Ocena skuteczności

Skuteczność ryzankizumabu stosowanego w rzeczywistej praktyce klinicznej została oceniona na podstawie retrospektywnego, jednoramiennego badania *Gargiulo 2022* względem następujących punktów końcowych:

- zmiana średniego wyniku w skali PASI (wartość bezwzględna);
- odpowiedź PASI 75;
- odpowiedź PASI 90;
- odpowiedź PASI 100;
- PASI ≤2.

Wyniki dla powyższych punktów końcowych przedstawiono dla okresu obserwacji wynoszącego do 104 tygodni.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

#### 11.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI

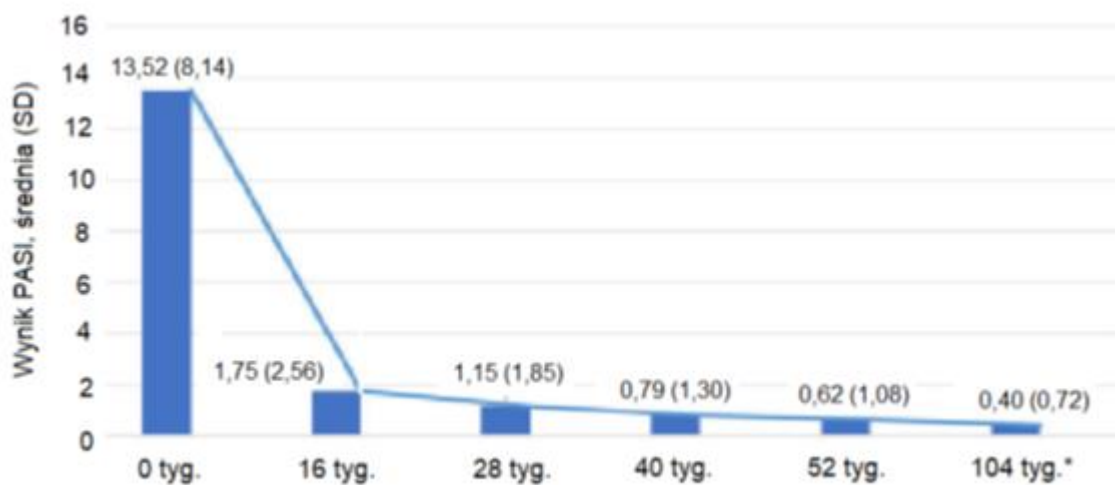
##### 11.1.1.1. Bezwzględna poprawa w skali PASI

Wyniki badania *Gargiulo 2022* wskazują na wysoką skuteczność RIS w odniesieniu do redukcji średniej wartości bezwzględnej PASI w czasie 104 tygodni.

Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie poniżej.



**Rysunek 62.**  
**Zmiana wyniku PASI (wartość bezwzględna) w czasie 104 tygodni**



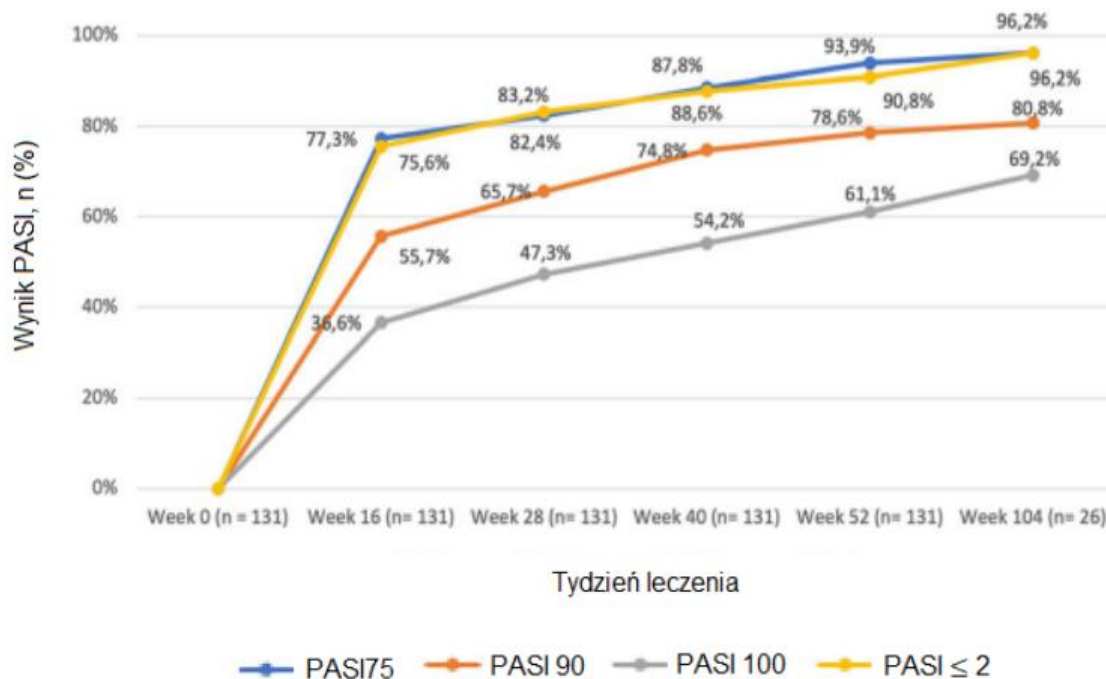
Źródło: Gargiulo 2022

#### **11.1.1.2. PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz PASI $\leq$ 2**

Częstość uzyskiwania przez chorych leczonych RIS odpowiedzi PASI 75, PASI 90, PASI 100 oraz wartości bezwzględnej nie wyższej niż 2 wzrastała przez cały okres trwania badania. Warto zwrócić uwagę, że niemal wszyscy chorzy (96,2%) w czasie 104 tygodni uzyskali odpowiedź PASI 75 a 69,2% - odpowiedź PASI 100.

Przedstawione poniżej wyniki wskazują jednoznacznie na wysoką skuteczność analizowanej interwencji.

**Rysunek 63.**  
**Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 104 tygodni**



Źródło: Gargiulo 2022

## 11.2. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa ryzankizumabu w rzeczywistej praktyce klinicznej przedstawiono na podstawie danych przedstawionych w retrospektywnym, jednoramiennym badaniu *Gargiulo 2022* względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych odnotowanych w czasie 104 tygodni leczenia.

Autorzy badania wskazali, że nie zidentyfikowano istotnych kwestii związanych z bezpieczeństwem leczenia z zastosowaniem RIS.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wykazały wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem u 5 chorych (3,8%), w tym:

- 1) bólu głowy u 2 chorych (1,6%);
- 2) zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosogardzieli) u 1 chorego (0,8%);
- 3) reakcji w miejscu iniekcji (rumień) u 1 chorego (0,8%);
- 4) biegunki u 1 chorego (0,8%).

U żadnego chorego nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, jak również żaden chory nie doświadczył zdarzenia niepożądanego, które doprowadziło do przerwania leczenia. Nie odnotowano także hospitalizacji i zgonów związanych z zakażeniem COVID-19.

## 12. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa – analiza badania Gordon 2021

Przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa ryzankizumabu na podstawie danych zawartych w badaniu *Gordon 2021*. Skróconą charakterystykę opracowania wraz z charakterystyką populacji chorych włączonych przedstawiono w załączniku 20.7.6.

Celem opracowania była ocena bezpieczeństwa terapii ryzankizumabem w leczeniu łuszczycy plackowatej w krótkim i długim okresie obserwacji przedstawiona odpowiednio na podstawie wyników 5 badań i na podstawie 17 badań klinicznych od I do III fazy.

Łącznie 3 072 chorych leczonych RIS zostało włączonych do analizy długoterminowej, co stanowi 7 927 PY ekspozycji na ryzankizumab. Mediana czasu trwania leczenia RIS wynosiła 2,9 lat. Czas trwania leczenia (tj. czas pomiędzy pierwszą a ostatnią dawką plus 12 tyg.) wynosił  $\geq 3$ ,  $\geq 6$ ,  $\geq 12$ ,  $\geq 24$ ,  $\geq 36$  i  $\geq 48$  mies. odpowiednio u 2 942 (96%), 2 831 (92%), 2 447 (80%), 2 019 (66%), 1 455 (47%) i 172 (6%) chorych. W ramach analizy krótkoterminowej uwzględniono 1 306 chorych otrzymujących 150 mg RIS (402 PY ekspozycji).

### 12.1. Profil bezpieczeństwa

Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych (EAER) w ramach analizy długoterminowej wynosił 171 zdarzeń na 100 PY. Większość zdarzeń niepożądanych występowała z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego oraz nie wymagała przerwania stosowania leku, ponadto uznano je za nie mające związku z leczeniem RIS. Analiza krótkoterminowa wykazała porównywalne wyniki chorych leczonych RIS i placebo oraz spójność w stosunku do analizy długoterminowej.

W kolejnych przedziałach czasowych częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była coraz niższa a częstość występowania dyskontynuacji leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych utrzymywała się na względnie stałym, niskim poziomie.

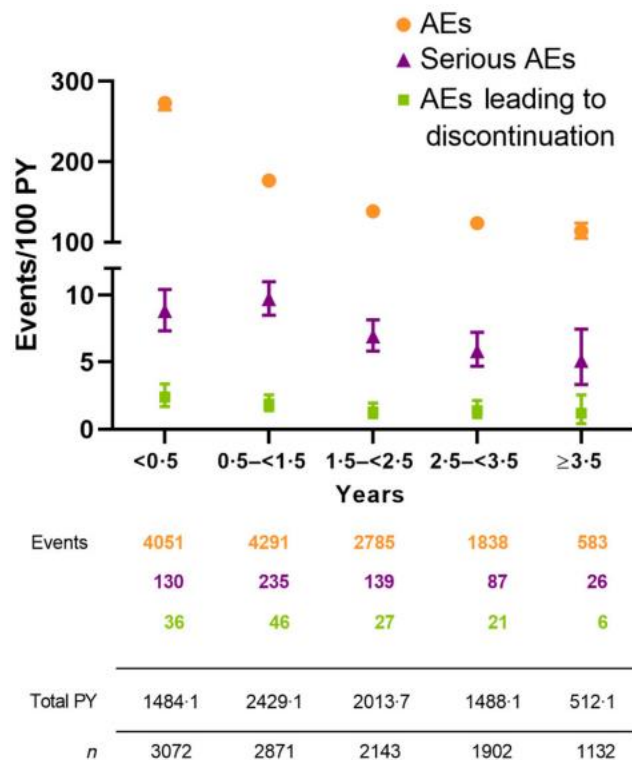
---

Poniższy rysunek obrazuje częstość występowanie zdarzeń niepożądanych w czasie.

---

Rysunek 64.

Wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE), ciężkich AE, AE prowadzących do przerwania leczenia w kolejnych okresach obserwacji



Wyniki analizy post hoc przeprowadzonej w podgrupie chorych w wieku  $\geq 65$  lat (11,7% analizowanej populacji) były spójne lub nawet korzystniejsze w porównaniu do populacji ogółem, z wyjątkiem nowotworów z wyłączeniem NMSC oraz zgonów, dla których zaobserwowano trendy typowe dla starszej podgrupy chorych.

Uzyskane dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 64.

Przegląd zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na 100 pacjentolat u chorych w wieku  $\geq 65$  lat (cała populacja RIS)

Zdarzenia niepożądane	Wszystkie RIS (n=360) (904,0 PY) Zdarzenia (zdarzenia/100 PY)
AE ogółem	1668 (184,5)
Ciężkie AE	130 (14,4)
AE prowadzące do przerwania leczenia	22 (2,4)
AE o ciężkim nasileniu	103 (11,4)

Zdarzenia niepożądane	Wszystkie RIS (n=360) (904,0 PY) Zdarzenia (zdarzenia/100 PY)
AE uznane przez badacza za związane z badanym lekiem	166 (18,4)
SAE uznane przez badacza za związane z badanym lekiem	15 (1,7)
Orzeczenie MACE*	5 (0,6)
Ciężka infekcja	5 (0,6)
Aktywna gruźlica	0
Zakażenia oportunistyczne z wyjątkiem gruźlicy i półpaśca	2 (0,2)
Nowotwory złośliwe	41 (4,5)
Nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC	14 (1,5)
Ciężka nadwrażliwość	0
AE prowadzące do zgonu	4 (0,4)
Zgony (włączając niezwiązane z badaniem)	3 (0,3)

AE, zdarzenie niepożądane; MACE – poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; NMSC - nieczerniakowy rak skóry; PY - pacjentolata; \*MACE zdefiniowano jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu zakończony zgonem oraz zgon sercowo-naczyniowy, w tym nagły zgon z nieznaną przyczyną;

## 12.2. Zdarzenia niepożądane

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Analiza częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia ogółem w ramach analiz długoterminowych zaobserwowano przewagę tych o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (256 zdarzeń; 3,2 zdarzenia na 100 PY). Żadna reakcja nie doprowadziła do przerwania podawania leku.

### Zapalna choroba jelit

Jeden chory zgłosił pogorszenie (umiarkowane nasilenie) istniejącego wcześniej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w dniu 468. Ustąpiło ono w czasie 7 dni po leczeniu i nie zostało uznane za związane z RIS.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania zostały zdefiniowane na podstawie wyższej częstości ich występowania w populacji chorych na łuszczycę umiarkowaną do

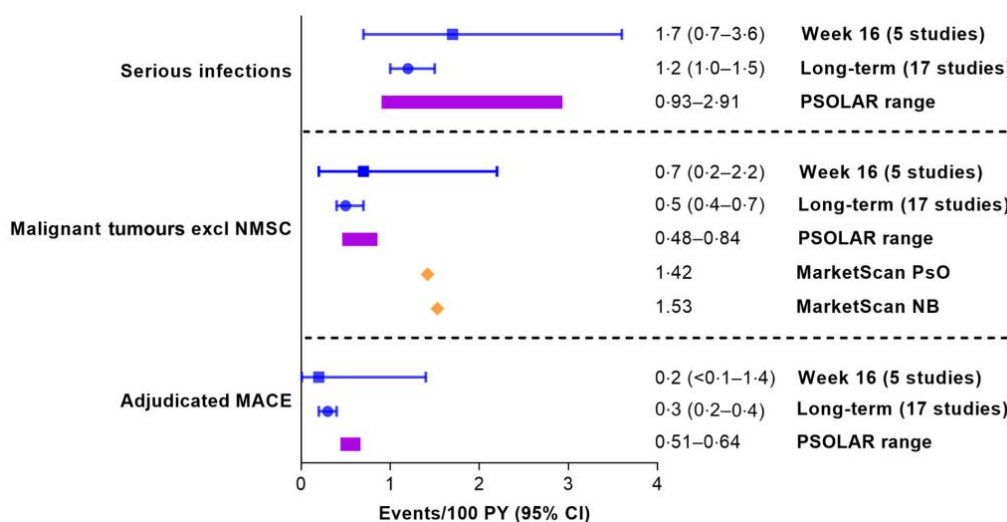
ciężkiej. AE w tej grupie chorych zwykle dotyczą wstrzykiwanych produktów immunoglobulinowych lub immunomodulacyjnej aktywności ryzankizumabu.

Wskaźniki częstości występowania zdarzeń istotnych z punktu widzenia bezpieczeństwa były niskie zarówno w ramach analizy w krótkim, jak i w długim okresie obserwacji i na ogół pozostawały na stałym poziomie lub zmniejszały się w czasie.

Poniższy rysunek przedstawia częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w trakcie leczenia istotnych z punktu widzenia analizy bezpieczeństwa w 16-tygodniowej i długookresowej ocenie RIS.

### Rysunek 65.

**Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat (PY) w 16-tygodniowym i długoterminowym okresie analizy RIS. – ramię niebiologiczne; NMSC – nieczerniakowy rak skóry; PsO – kohorta łuszczycy**



Zestawy analizy RIS z 16. tygodnia (n = 1306; 402 rok po roku) i długoterminowej (n = 3072; 7927 rok po roku) reprezentują różne pule chorych o różnej długości ekspozycji na leczenie, włączonych do analizy długoterminowej. Zdarzenia zliczone w danych z 16 tygodnia są również uwzględnione w danych długoterminowych. Dane referencyjne pochodzą z Psoriasis Longitudinal Assessment Registry (PSOLAR) (zakresy pokazane dla ustekinumabu, infliksymabu, innych leków biologicznych i niebiologicznych) oraz badania kohortowego bazy danych MarketScan®; CI – przedział ufności; MACE – poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; NB

### Infekcje

Wskaźniki częstości występowania infekcji dla krótkiego i długiego okresu obserwacji wynosiły odpowiednio 90,8 i 56,4 zdarzeń na 100 PY. Najczęściej było to zapalenie nosogardzieli i infekcje górnych dróg oddechowych. Wskaźniki ciężkich infekcji wynosiły 1,7 i 1,2 zdarzenia na 100 PY, odpowiednio dla krótkiego i długiego okresu obserwacji, dodatkowo dla analizy długoterminowej były porównywalne z placebo po 16 tyg. (1,1 zdarzenia na 100 PY).

## Infekcje oportunistyczne

Spośród 37 przypadków półpaśca trzy zostały sklasyfikowane jako ciężkie, wszystkie dotyczyły pojedynczego dermatomu, żaden nie wymagał przerwania leczenia ani nie odnotowano nawrotu. W badaniu nie odnotowano przypadków aktywnej gruźlicy. W badaniu IMMhance u 31 chorych z dodatnim wynikiem testu QuantiFERON Gold na początku badania, którzy nie otrzymywali profilaktyki, nie rozwinęła się aktywna gruźlica podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 55 tygodni.

Wskaźniki częstości występowania zakażeń drożdżakowych w ramach analiz długoterminowych wyniósł 0,6 zdarzeń na 100 PY (44 zdarzenia). Nie zaobserwowano głębokiej lub ogólnoustrojowej kandydozy.

Poniższa tabela przedstawia informacje o zaistniałych zakażeniach Candida odnotowanych w trakcie krótko- i długoterminowej analizy bezpieczeństwa.

**Tabela 65.**  
**Zakażenie Candida\* TEAE na 100 pacjentolat: analiza 16-tygodniowa i długoterminowa**

TEAE (zdarzenia/100 PY) (95% CI)	PBO	RIS	RIS
	16 tyg.; (n=300); (92,0 PY)	16 tyg. †; 150 mg (n=1306); (402,2 PY)	Długoterminowo ‡; (n=3072); (7927,2 PY)
Infekcje Candida ogółem	0 (0) [0,0, 3,3]	2 (0,5) [<0,1;1,8]	44 (0,6) [0,40;0,75]
Kandydoza jamy ustnej	0 (0)	0 (0)	13 (0,2)
Kandydoza sromu i pochwy	0 (0)	0 (0)	10 (0,1)
Kandydoza skóry	0 (0)	1 (0,2)	6 (<0,1)
Zakażenie Candida	0 (0)	0 (0)	6 ‡ (<0,1)
Kandydoza przełyku	0 (0)	0 (0)	4 (<0,1)
Kandydoza narządów płciowych	0 (0)	0 (0)	2 (<0,1)
Kandydoza żołądki	0 (0)	1 (0,2)	1 (<0,2)
Kandydoza cewki moczowej	0 (0)	0 (0)	1 (<0,2)
Kandydoza jamy ustnej i gardła	0 (0)	0 (0)	1 (<0,2)

PY - pacjentolata; TEAE - zdarzenie niepożądane związane z leczeniem; \*wyższy poziom wyszukiwanego terminu; † 16 tydzień (pula z 5 badań) i długoterminowo (pula z 17 badań) reprezentują różne pule chorych o różnej długości ekspozycji na leczenie włączonych do zestawu długoterminowego. Zdarzenia RIS zliczone w kolumnie 16 tydzień są również uwzględnione w kolumnie długoterminowo; ‡Obejmuje 2 przypadki kandydozy jelitowej u tego samego chorego, 1 przypadek kandydozy podpiersiowej i 3 przypadki nieokreślonej kandydozy;

## Depresja i samobójstwa



Wskaźniki depresji wynosiły odpowiednio 1,0 i 0,7 na 100 PY w ramach analiz krótko- i długoterminowych. Większość z nich nie była ciężka i żadna nie skutkowała odstawieniem badanego leku. Wskaźniki myśli i zachowań samobójczych wynosiły odpowiednio 0,5 i < 0,1 na 100 PY odpowiednio w ramach analiz krótko- i długoterminowych. Wszyscy chorzy posiadali wiele czynników zakłócających (przebyta depresja, choroba afektywna dwubiegunowa, myśli samobójcze). Nie odnotowano przypadków zakończonych samobójstwem.

### **Ciężka nadwrażliwość**

Ciężką nadwrażliwość zgłosiło czterech chorych w ramach analiz długoterminowych (<0,1 zdarzenia na 100 PY). Wszystkie zostały uznane za niezwiązane z RIS i żaden z nich nie doprowadził do przerwania stosowania badanego leku. Nie stwierdzono doniesień o reakcjach anafilaktycznych lub podobnych do choroby posurowiczej.

### **Nowotwory złośliwe**

W ramach analizy długoterminowej odnotowano 42 nowotwory inne niż NMSC (0,5 na 100 PY), najczęściej zgłaszano je w populacji ogólnej (jelita grubego <0,1 na 100 PY; prostaty <0,1 na 100 PY; piersi 0,1 na 100 PY). Częstość ich występowania zawierała się w zakresie referencyjnym dla łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej zgłaszanej w badaniu PSOLAR (0,48–0,84 zdarzeń na 100 PY) i była niższa niż w badaniu kohortowym MarketScan®. Nie odnotowano żadnych niepokojących trendów w typie patologicznym wśród nowotworów złośliwych oraz doniesień o chłoniaku lub złośliwości hematologicznej. Częstość występowania NMSC (54 zdarzenia, 0,7 na 100 PY) była niższa niż zgłoszona w badaniu MarketScan® (całkowita populacja łuszczycy, 1,80 zdarzeń na 100 PY; ramię inne niż biologiczne, 1,99 zdarzeń na 100 PY). Rak podstawnokomórkowy (BCC) zgłoszono u 23 chorych, a raka płaskonabłonkowego skóry (SCC) u 14 chorych (stosunek BCC: SCC wynoszący 1,6 : 1). W ramach analizy danych długoterminowych odnotowano dwa przypadki nawrotu raka piersi: jedna osoba kontynuowała badanie, druga się wycofała. Nie zgłoszono żadnego innego nawrotu nowotworu.

### **MACE**

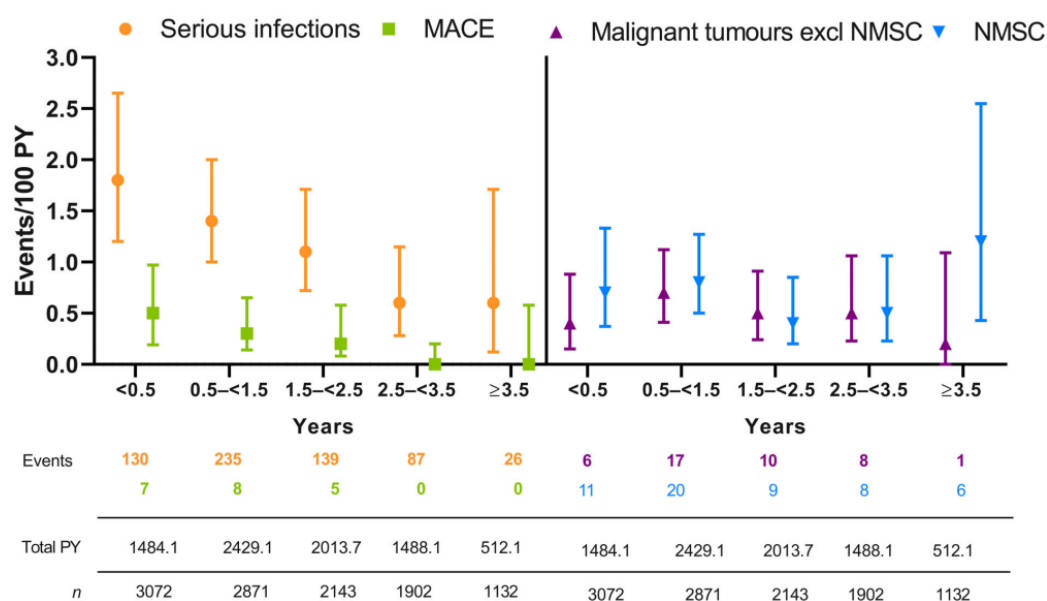
Częstość orzeczonych poważnych niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE) wynosiła odpowiednio 0,2 i 0,3 zdarzenia na 100 PY w ramach analizy krótko- i

długoterminowej oraz była zgodna ze wskaźnikami referencyjnymi w badaniu PSOLAR (0,51–0,64 zdarzenia na 100 PY).

Na poniższym rysunku podsumowano częstość występowania ciężkich infekcji, MACE, NMSC i nowotworów złośliwych z wyłączeniem NMSC w przedziałach czasowych.

**Rysunek 66.**

**Wskaźnik ciężkich infekcji, nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry (NMSC), NMSC i poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w odstępach od 6 miesięcy do 1 roku, obliczone na podstawie zdarzeń w każdym przedziale przez całkowitą liczbę pacjentolat (PY) ekspozycji na RIS. Słupki błędów pokazują 95% CI**



W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania ciężkich infekcji, nowotworów złośliwych i MACE analizowanych jako TEAE szczególnego zainteresowania, które zaobserwowano 2 lub więcej razy podczas długoterminowej analizy bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w populacji ogólnej były: posocznica, zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków oraz zapalenie wyrostka robaczkowego.

**Tabela 66.**

**Ciężkie infekcje, nowotwory złośliwe i MACE analizowane jako TEAE szczególnego**

**zainteresowania, które były obserwowane 2 lub więcej razy podczas oceny długoterminowej (≥ 2 zdarzenia)**

Zdarzenia niepożądane	RIS N=3072 (7927,2 PY)	
	Zdarzenia	Zdarzenia/100 PY (95% CI)
Ciężka infekcja	97	1,2 (1,0;1,5)
Posocznica	12	0,2
Zapalenie płuc	10	0,1
Cellulit	7	<0,1
Zapalenie uchyłków	6	<0,1
Zapalenie wyrostka robaczkowego	5	<0,1
Odmiedniczkowe zapalenie nerek	4	<0,1
Zapalenie dróg moczowych	4	<0,1
Ropień kończyny	3	<0,1
Róża	3	<0,1
Półpasiec	3	<0,1
Zapalenie szpiku	3	<0,1
Ropień szpiku	2	<0,1
Bakteryjne zapalenie stawów	2	<0,1
Wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego	2	<0,1
Grypa	2	<0,1
Ropień krocza	2	<0,1
Ropień okołodbytniczy	2	<0,1
Zapalenie otrzewnej	2	<0,1
Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem NMSC)	42	0,5 (0,4;0,7)
Nowotwór piersi	10	0,1
Nowotwór jelita grubego	7	<0,1
Nowotwór prostaty	6	<0,1
Czerniak złośliwy in situ	3	<0,1
Nowotwór trzustki	2	<0,1
NMSC	54	0,7
Rak podstawnocomórkowy	35	0,4

Zdarzenia niepożądane	RIS N=3072 (7927,2 PY)	
	Zdarzenia	Zdarzenia/100 PY (95% CI)
Rak płaskonabłonkowy skóry	11	0,1
Choroba Bowena	2	<0,1
Rak płaskonabłonkowy	2	<0,1
MACE	20	0,3 (0,2;0,4)
Zgony sercowo-naczyniowe*	8	0,1
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	7	<0,1
Udar niezakończony zgonem	5	<0,1

MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe; NMSC - nieczerniakowy rak skóry; PY - pacjentolata; \*MACE zdefiniowany jako zawał mięśnia sercowego, zgon sercowo-naczyniowy i nagły zgon z nieznaną przyczyną. Obejmuje 4 zgony z nieokreślonej przyczyny;

## Zgony

Łącznie zgłoszono 17 zgonów, w tym 16 zgonów związanych z leczeniem: po dwa z powodu nagłego zgonu sercowego, zawału mięśnia sercowego i zatrzymania akcji serca oraz po jednym przypadku zgonu spowodowanego gruczolakorakiem jelitowym/rakiem z przerzutami do wątroby, zapaleniem trzustki, epilepsją, drgawkami (określanymi następnie jako zgon z powodu przedawkowania leku), zastoinową niewydolnością serca, marskością wątroby i wypadkiem. Nie ustalono przyczyn pozostałych czterech zgonów. Jeden zgon z powodu zastoinowej niewydolności serca u 64-letniego mężczyzny z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego został oceniony przez badacza jako prawdopodobnie związany z leczeniem. Standaryzowany współczynnik śmiertelności dla zgonów wymagających leczenia wyniósł 0,32 (95%CI: 0,18; 0,53).

Poniższa tabela zawiera dane o zaistniałych zdarzeniach niepożądanych związanych z leczeniem (TEAE) pod kątem ogólnym oraz ze szczególnym odniesieniem do TEAE w obszarach zainteresowania bezpieczeństwa.

Tabela 67.

Zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem i TEAE szczególnego zainteresowania na 100 pacjentolat (PY): analizy 16-tygodniowe i długoterminowe

TEAE		PLC (n=300; 92,0 PY)	RIS (150 mg; n=1306; 402 PY)	RISb (n=3072; 7927 PY)
		16 tygodnia		Długoterminowo
		Zdarzenia niepożądane (zdarzenia/100 PY)		
Zdarzenia niepożądane ogółem		261 (284)	1279 (318)	13 548 (171)
Najczęstsze AEs	Zapalenie nosogardzieli	1 (1,1)	7 (1,7)	1333 (16,8)
	Zakażenie wirusowe górnych dróg oddechowych	14 (15,2)	86 (21,4)	62 (0,8)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (9,8)	63 (15,7)	724 (9,1)
	Bóle stawów	10 (10,9)	35 (8,7)	284 (3,6)
	Ból głowy	6 (6,5)	46 (11,4)	275 (3,5)
	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	5 (5,4)	26 (6,5)	256 (3,2)
	Nadciśnienie	6 (6,5)	15 (3,7)	236 (3,0)
Ciężkie AE		16 (17,4)	40 (9,9)	617 (7,8)
Ciężkie AE związane z leczeniem		1 (1,1)	6 (1,5)	82 (1,0)
AE prowadzące do przerwania leczenia		9 (9,8)	11 (2,7)	136 (1,7)
AE prowadzące do zgonu		0 (0,0)	1 (0,2)	17 (0,2)
AE szczególnego zainteresowania(zdarzenia/100 PY; 95% CI)				
Ciężkie infekcje		1 (1,1; < 0,1;6,1)	7 (1,7; 0,7;3,6)	97 (1,2; 1,0;1,5)
Depresja		2 (2,2; 0,3;7,9)	4 (1,0; 0,3;2,6)	56 (0,7; 0,5;0,9)
NMSC		1 (1,1; < 0,1;6,1)	3 (0,7; 0,2;2,2)	54 (0,7; 0,5;0,9)
Nowotwory złośliwe z wyłączeniem NMSC		0 (0; 0;3,3)	3 (0,7; 0,2;2,2)	42 (0,5; 0,4;0,7)
Orzeczenie MACE		1 (1,1; < 0,1;6,1)	1 (0,2; < 0,1;1,4)	20 (0,3; 0,2;0,4)
Myśli i zachowania samobójcze		1 (1,1; < 0,1;6,1)	2 (0,5; < 0,1;1,8)	7 (< 0,1; < 0,1;0,2)
Ciężka nadwrażliwość		0	0	4 (< 0,1; < 0,1;0,1)f

MACE – poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; NMSC - nieczerniakowy rak skóry; RIS - ryzankizumab. a. 16 tygodni (pula 5 badań) i długoterminowo (pula 17 badań) reprezentują różne pule chorych, o różnej długości ekspozycji na leczenie włączonych do zestawu długoterminowego. Zdarzenia RZB zliczone w kolumnie 16 tygodni są również uwzględnione w kolumnie długoterminowej;

---

b. obliczenia czasu trwania leczenia i ekspozycji obejmują dane od czterech chorych z trwających badań z błędnymi datami dawkowania, które zawyżają czas trwania leczenia i ekspozycję; c. AE z co najmniej trzema zdarzeniami na 100 PY w zestawie analizy długoterminowej; d. małe objawy przeziębienia, objawy przeziębienia, zespół objawów przeziębienia, przeziębienie gorączkowe, w tym choroby grypopodobne, przeziębienie głowy i przeziębienie gorączkowe, zostały zakodowane jako preferowany termin „wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych” w MedDRA w wersji 20.0 w analizie z 16 tygodni oraz zapalenie nosogardzieli z zastosowaniem MedDRA w wersji 22.1 w analizie długoterminowej; e. według oceny badacza; f. po jednym przypadku rumienia wielopostaciowego (przypisywany antybiotykowi), zespołu Stevensa-Johnsona (chloropromazyna), nadwrażliwości (nałożenie farby do włosów) i egzemie

---

### 13. Ocena czasu pozostawania na jednym leku (ang. *drug survival*) na podstawie badania *Torres 2021*

Cel badania *Torres 2021* stanowiła ocena oraz porównanie czasu pozostawania na jednym leku (ang. *drug survival*) najnowszych leków biologicznych zatwierdzonych do leczenia łuszczycy o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej. Czas pozostawania na jednym leku (ang. *drug survival*) zdefiniowano jako czas stosowania przez chorego określonego rodzaju leczenia od rozpoczęcia do definitywnego zakończenia terapii. W badaniu uwzględniono leki takie jak ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, ryzankizumab, guselkumab oraz brodalumab<sup>61</sup>. Cel badania stanowiła również identyfikacja klinicznych czynników prognostycznych o prawdopodobnym wpływie na czas pozostawania na jednym leku.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabelach poniżej.

Łącznie 615 (18,6%) chorych przerwało leczenie z powodu braku skuteczności terapii. Z tego powodu najwięcej chorych utracono w grupach stosujących ustekinumab i sekukinumab, natomiast najmniej w grupach otrzymujących guselkumab oraz ryzankizumab. Należy zaznaczyć, że zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem w największym odsetku dotyczyło chorych stosujących sekukinumab 20 (2,2%), zaś wśród chorych otrzymujących ryzankizumab odsetek ten stanowił 0,0%. W sumie wśród wszystkich 3312 cykli leczenia z powodu kwestii związanych z bezpieczeństwem stosowanego leczenia utracono jedynie 48 (1,4%). Dodatkowo należy zauważyć, że łącznie w 447 (13,5%) cyklach leczenia, zwiększono dawkę leku biologicznego z powodu niewystarczającej odpowiedzi. Zwiększenie dawki najczęściej odnotowano u chorych otrzymujących ustekinumab (23,3%), zaś najrzadziej w grupie otrzymującej ryzankizumab (0,8%). Natomiast w celu poprawy skuteczności leczenia, terapię ogólnoustrojową dodano do 202 (6,1%) stosowanych terapii biologicznych, przy czym najczęściej postępowanie to odnotowano w grupie chorych stosujących sekukinumab 81 (8,9%), zaś najrzadziej w grupie otrzymującej ryzankizumab 1

---

<sup>61</sup> Brodalumab rozpatrywany w badaniu *Torres 2021*, nie jest uwzględniony w Programie Lekowym B.47. i w rozumieniu tej analizy nie stanowi komparatora dla RIS, dlatego wyniki dla niego nie będą przedstawiane.

(0,8%). Wśród wszystkich rodzajów leczenia, najczęstszym zdarzeniem związanym z bezpieczeństwem było występowanie co najmniej jednego zakażenia. Odsetek ten stanowił 311, czyli 9,4%. Do występowania zakażeń najczęściej dochodziło w przypadku stosowania ustekinumabu 132 (11,80%), zaś najrzadziej w grupie stosującej guselkumab 15 (3,8%) oraz ryzankizumab 5 (4,2%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 68.**

**Przyczyny przerwania leczenia, optymalizacja dawki leku, skojarzenie z terapią ogólnoustrojową oraz zdarzenia związane z bezpieczeństwem stosowanych leków biologicznych**

Badanie	Charakterystyka	Ogółem	UST	SEK	IKS	GUS	RIS	
Torres 2021	Liczba zastosowanych cykli terapii	3312	1118	911	651	398	118	
	Przyczyna przerwania leczenia, n (%)^							
	Brak skuteczności leczenia	615 (18,6)	259 (23,2)	221 (24,3)	96 (14,7)	25 (6,3)	4 (3,4)	
	Niepowodzenie pierwszego leczenia	101 (3,0)	31 (2,8)	34 (3,7)	23 (3,5)	7 (1,8)	3 (2,6)	
	Niepowodzenie drugiego leczenia	514 (15,6)	228 (20,4)	187 (20,6)	73 (11,2)	18 (4,5)	1 (0,8)	
	Bezpieczeństwo	48 (1,4)	11 (0,9)	20 (2,2)	13 (2,0)	1 (0,2)	0 (0,0)	
	Zakażenie <i>Candida</i>	7 (0,2)	1 (0,1)	3 (0,3)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Zakażenie przez inne czynniki	23 (0,7)	3 (0,2)	12 (1,4)	6 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Nieswoiste zapalenie jelit	3 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,3)	1 (0,2)	0 (0,0)	
	Nowotwór złośliwy	9 (0,3)	4 (0,3)	3 (0,3)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Depresja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Zgony	6 (0,2)	3 (0,2)	2 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Utrata z okresu obserwacji	20 (0,5)	15 (1,3)	3 (0,3)	2 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
	Z powodu decyzji chorego	35 (1,1)	22 (2,0)	6 (0,7)	3 (0,5)	2 (0,5)	0 (0,0)	
	Z powodu innych, nieokreślonych przyczyn	42 (1,3)	12 (1,1)	12 (1,3)	15 (2,3)	3 (0,8)	0 (0,0)	
	Ogółem	760 (22,9)	319 (28,5)	262 (28,8)	129 (19,8)	31 (7,8)	4 (3,4)	
Optymalizacja dawki leku biologicznego i połączenie z terapią ogólnoustrojową, n (%)^								



Badanie	Charakterystyka	Ogółem	UST	SEK	IKS	GUS	RIS
	Optymalna dawka leku biologicznego	447 (13,5)	261 (23,3)	93 (10,2)	61 (9,4)	28 (7,0)	1 (0,8)
Skojarzenie z terapią ogólnoustrojową, n (%) <sup>^</sup>							
	Nie	3110 (93,9)	1051 (94,0)	830 (91,1)	615 (94,5)	384 (96,5)	117 (99,2)
	Tak						
	MTX	131 (3,9)	47 (4,2)	51 (5,7)	20 (3,1)	9 (2,3)	1 (0,8)
	CyA	11 (0,3)	5 (0,4)	5 (0,5)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,0)
	Retinoidy	23 (0,7)	11 (1,0)	7 (0,8)	3 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,0)
	Fototerapia	12 (0,4)	4 (0,4)	4 (0,4)	3 (0,5)	1 (0,2)	1 (0,0)
	Fumaran	3 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,5)	1 (0,0)
	Apremilast	22 (0,7)	0 (0,0)	14 (1,5)	8 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Ogółem	202 (6,1)	67 (6,0)	81 (8,9)	36 (5,5)	14 (3,5)	1 (0,8)
Zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa, n (%) <sup>^</sup>							
	Zakażenia	311 (9,4)	132 (11,8)	109 (12,0)	43 (6,6)	15 (3,8)	5 (4,2)
	Hospitalizacja	55 (1,7)	32 (2,9)	11 (1,2)	6 (0,9)	2 (0,5)	1 (0,8)
	Zakażenie <i>Candida</i>	51 (1,5)	6 (0,5)	32 (3,5)	9 (1,4)	1 (0,3)	0 (0,0)
	MACE	14 (0,4)	7 (0,6)	4 (0,4)	2 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)
	IBD	4 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,3)	0 (0,0)
	Depresja	50 (1,5)	16 (1,4)	15 (1,6)	8 (1,2)	9 (2,3)	2 (1,7)
	Nowotwór złośliwy	17 (0,5)	8 (0,7)	6 (0,7)	3 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

<sup>^</sup>Dane przedstawiono jako n, co oznacza odsetek zdarzeń w stosunku do całkowitej liczby cykli leczenia w każdej grupie).

**Tabela 69**

**Prawdopodobieństwo pozostawania na jednym leku, przedstawione w różnych okresach obserwacji, w oparciu o przyczyny odstawienia leku.**

Badanie	OBS [m-ce]	Prawdopodobieństwo pozostawania na jednym leku				
		UST	SEK	IKS	GUS	RIS
Jakakolwiek przyczyna przerwania leczenia						
Torres 2021	3	0,974 (0,005)	0,959 (0,007)	0,966 (0,007)	0,980 (0,007)	1,0
	6	0,946 (0,007)	0,919 (0,009)	0,924 (0,010)	0,957 (0,010)	0,974 (0,015)
	12	0,899 (0,009)	0,855 (0,012)	0,867 (0,014)	0,920 (0,014)	0,964 (0,018)
	18	0,861 (0,011)	0,799 (0,014)	0,820 (0,016)	0,911 (0,015)	0,964 (0,018)
	24	0,828 (0,012)	0,741 (0,016)	0,791 (0,018)	0,902 (0,018)	b/d
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności						

Badanie	OBS [m-ce]	Prawdopodobieństwo pozostawania na jednym leku				
		UST	SEK	IKS	GUS	RIS
	3	0,980 (0,004)	0,973 (0,005)	0,974 (0,006)	0,985 (0,006)	1,0
	6	0,953 (0,006)	0,943 (0,008)	0,945 (0,009)	0,967 (0,009)	0,974 (0,015)
	12	0,915 (0,008)	0,885 (0,011)	0,900 (0,012)	0,933 (0,014)	0,964 (0,018)
	18	0,884 (0,010)	0,832 (0,013)	0,867 (0,014)	0,928 (0,015)	0,964 (0,018)
	24	0,857 (0,011)	0,775 (0,015)	0,839 (0,016)	0,920 (0,017)	b/d

## 14. Długookresowa ocena skuteczności ryzankizumabu względem komparatorów

Celem niniejszego rozdziału jest opisowa analiza porównawcza skuteczności ryzankizumabu względem wybranych komparatorów w możliwie jak najdłuższym okresie obserwacji.

Długookresowe wyniki skuteczności dla ryzankizumabu przedstawiono na podstawie badania *LiMMItless* (rozdział 8.1).

Do oceny długookresowej skuteczności włączono badania, w których analizie poddano substancje będące komparatorami, stosowane w dawkowaniu zgodnym z tym przedstawionym w odpowiednich *Charakterystykach Produktów Leczniczych* dla analizowanego wskazania oraz w których przedstawiono wyniki dla odpowiedzi PASI dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących długookresową skuteczność RIS z przyjętymi w analizie komparatorami oraz przez wzgląd na bardzo zróżnicowane sposoby prezentacji danych zawartych w badaniach dla komparatorów w dłuższym okresie obserwacji, zdecydowano o zaprezentowaniu w niniejszym rozdziale jedynie ogólnych tendencji dotyczących częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi na leczenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji.

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej ograniczenia dla wskazanych w niniejszej analizie komparatorów, zdecydowano o przedstawieniu skuteczności na podstawie następujących, kluczowych w ocenie skuteczności terapii łuszczycy, punktów końcowych:

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

Wyniki dla każdego z komparatorów przedstawiono dla najdłuższego dostępnego w publikacji okresu obserwacji.

Szczegóły zaprezentowano w poniższych podrozdziałach.

---

## 14.1. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu i adalimumabu

Długookresową skuteczność adalimumabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *REVEAL* (publikacja *Gordon 2012*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 160. tygodnia.

Poniżej przedstawiono wyniki dla chorych z grupy C (N=250), w której znaleźli się chorzy zrandomizowani do leczenia ADA od początku trwania badania *REVEAL* a następnie zostali ponownie zrandomizowani do przyjmowania ADA w 33. tygodniu badania.

Częstość występowania odpowiedzi PASI przez chorych w czasie otwartego przedłużenia badania *REVEAL* utrzymywała się na względnie stałym poziomie (u ok. 80% chorych utrzymywało odpowiedź PASI 75; ok. 60% - PASI 90 oraz ok. 30% - PASI 100).

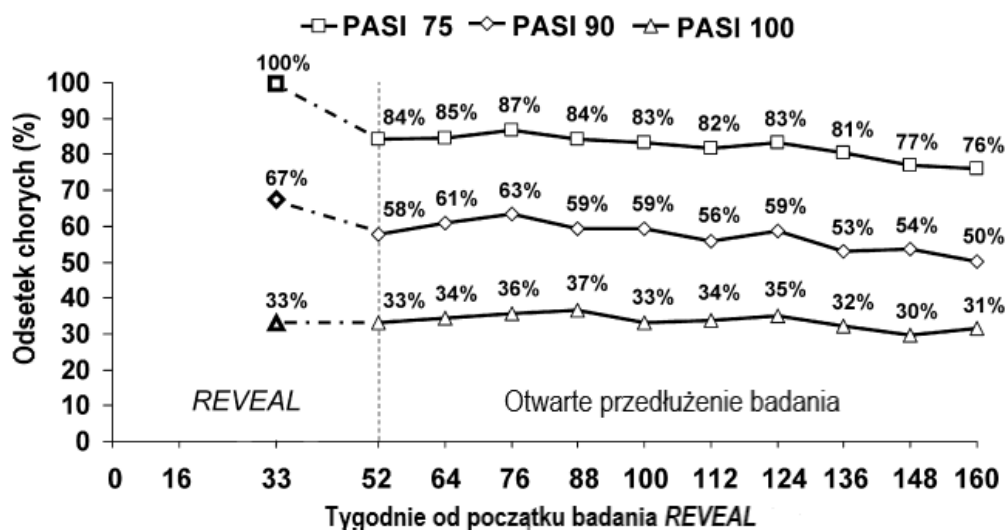
W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u blisko 90% chorych a odpowiedź PASI 100 – u około 60% chorych. W badaniu *LiMMitless* nie poddano analizie danych nt. odpowiedzi PASI 75. Oznacza to, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z adalimumabem.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

---

**Rysunek 67.**

**Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, dane dla 52.-160. tygodnia**



Przerywanymi liniami oznaczono czas trwania badania *REVEAL*, ciągłymi liniami oznaczono otwarte przedłużenie badania. Wyniki przedstawiono w odniesieniu do wartości początkowych w badaniu *REVEAL*, brakujące dane imputowano z wykorzystaniem metody przeniesienia ostatniej obserwacji.

## 14.2. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem certolizumabu pegol

Długookresową skuteczność dla certolizumabu pegol przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *CIMPACT* (publikacja *Warren 2021*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 144. tygodnia<sup>62</sup>.

W okresie otwartego przedłużenia badania *CIMPACT* (od 48. do 144. tygodnia obserwacji) w grupie chorych CERT 400 mg Q2W→CERT 200 mg Q2W częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 przez chorych utrzymywała się na względnie stałym poziomie (ok. 70%). Na koniec okresu obserwacji w zależności od analizowanej grupy odsetek chorych z PASI 90 zawierał się w przedziale od ok. 66% do ok. 76%.

<sup>62</sup> ze względu na brak wyniku dla RIS dla PASI 75 i tym samym brak możliwości zestawienia wyników, nie przedstawiano wyników dla PASI 75 z badania *CIMPACT*

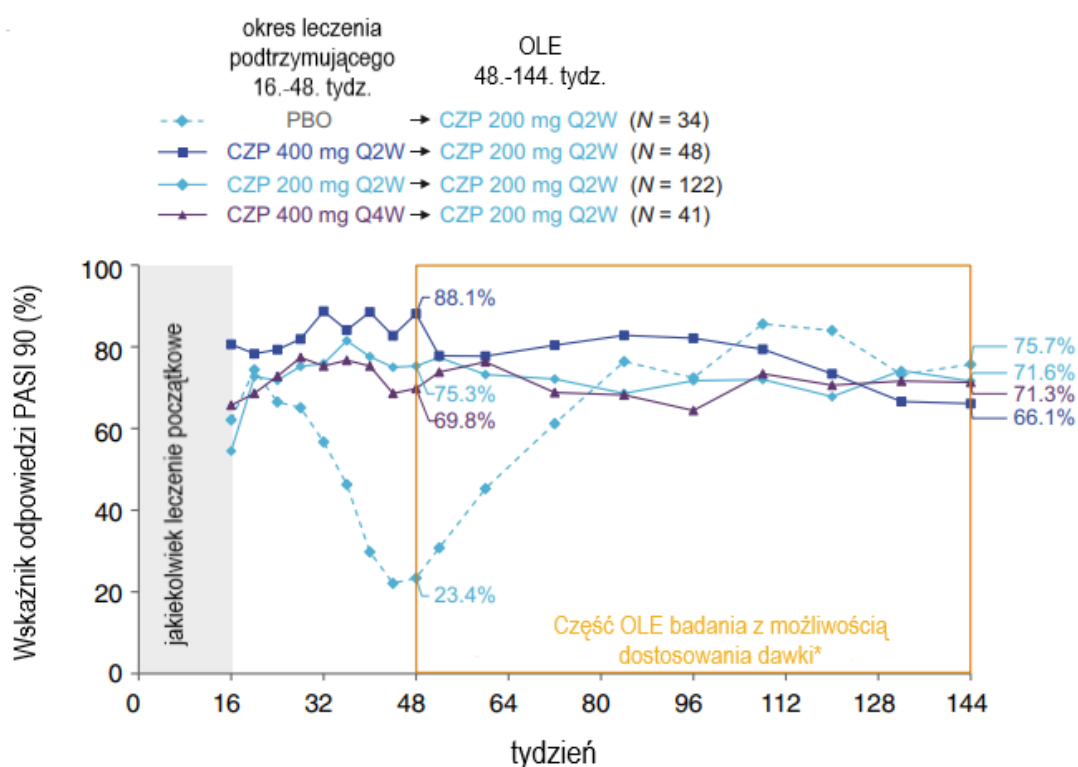
Podobne tendencje w osiąganiu przez chorych odpowiedzi PASI 90 obserwowano dla tego okresu obserwacji w przypadku pozostałych grup terapeutycznych, w których chorzy stosowali CERT. Zmienną w czasie częstość osiągania odpowiedzi PASI 90 obserwowano jedynie w przypadku grupy chorych stosujących PLC w okresie leczenia podtrzymującego (16.-48. tydzień) a następnie CERT 200 mg Q2W w czasie otwartego przedłużenia badania (48.-144. tydzień).

W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u blisko 90% chorych co oznacza, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z certolizumabem pegol.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

#### Rysunek 68.

#### Częstość osiągania odpowiedzi PASI 90, dane dla 48.-144. tygodnia



Do przedłużonej części badania włączano chorych niezależnie od początkowego leczenia. Chorzy, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 w 16. tygodniu, pozostawali na leczeniu zaślepionym leczeniu do 48. tygodnia a następnie byli włączani do otrzymywania CERT 200 mg co 2 tyg. po wejściu do części OLE. Chorzy, którzy wycofali się z badania i którzy nie osiągnęli odpowiedzi PASI 50 od 32. tygodnia, byli uznawani za niereagujących na leczenie we wszystkich kolejnych punktach czasowych. Wszystkie inne brakujące dane zostały imputowane przy użyciu metody wielokrotnej imputacji.

\* Dostosowanie dawki było obowiązkowe lub według uznania badacza, w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI

### 14.3. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem etanerceptu

Długookresową skuteczność etanerceptu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *Tyring 2007*. Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 96. tygodnia<sup>63</sup>.

Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 utrzymywał się zasadniczo na stałym poziomie w obu analizowanych grupach i wynosił ok. 25% (36.-96. tydzień).

W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u blisko 90% chorych co oznacza, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się znacznie wyższą skutecznością w porównaniu z etanerceptem.

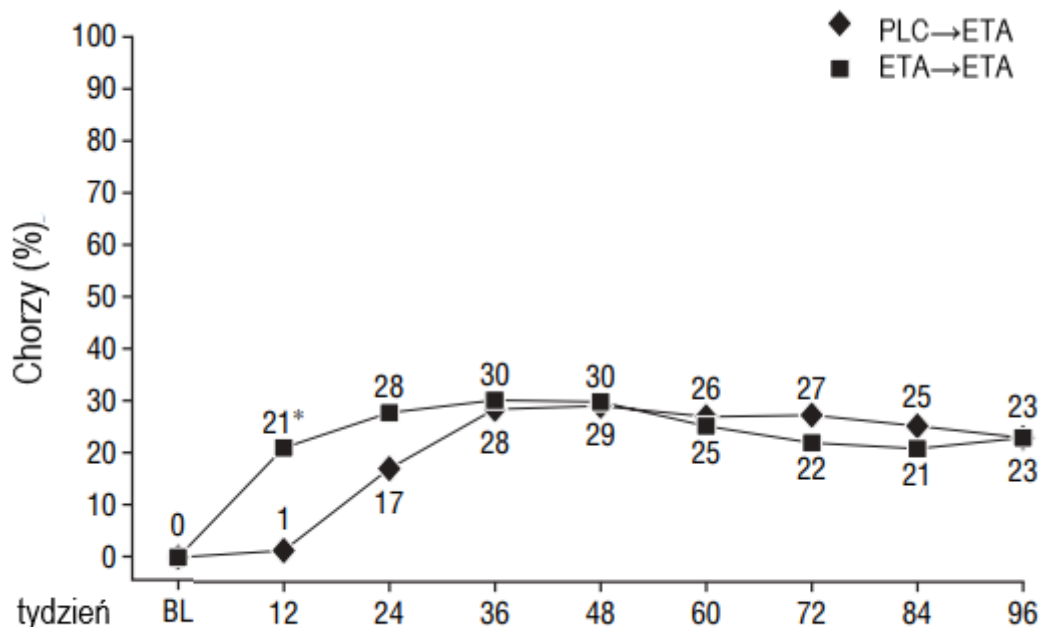
Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

---

<sup>63</sup> ze względu na brak wyniku dla RIS dla PASI 75 i tym samym brak możliwości zestawienia wyników, nie przedstawiano wyników dla PASI 75 z badania *Tyring 2007*

---

**Rysunek 69.**  
**Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90, dane dla 96 tygodni**



BL –pierwotna wartość na początku badania

\*  $p < 0,001$ , ETA 50 mg Q2W vs PLC w 12. tygodniu (dwustronny test van Elterena stratyfikowany na podstawie wcześniejszej terapii) analiza dla populacji ITT, dane imputowane metodą przeniesienia ostatniej obserwacji

## 14.4. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem infliksymabu

Długookresową skuteczność infliksymabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniu *REALITY* (publikacja *Shear 2014*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 98. tygodnia<sup>64</sup>.

W niniejszym badaniu nie poddano ocenie odpowiedzi PASI 100. Oceniono natomiast odpowiedź PASI 50, jednakże nie była ona uwzględnionym punktem końcowym dla niniejszej długookresowej skuteczności leczenia infliksymabu.

<sup>64</sup> ze względu na brak wyniku dla RIS dla PASI 75 i tym samym brak możliwości zestawienia wyników, nie przedstawiano wyników dla PASI 75 z badania *REALITY*



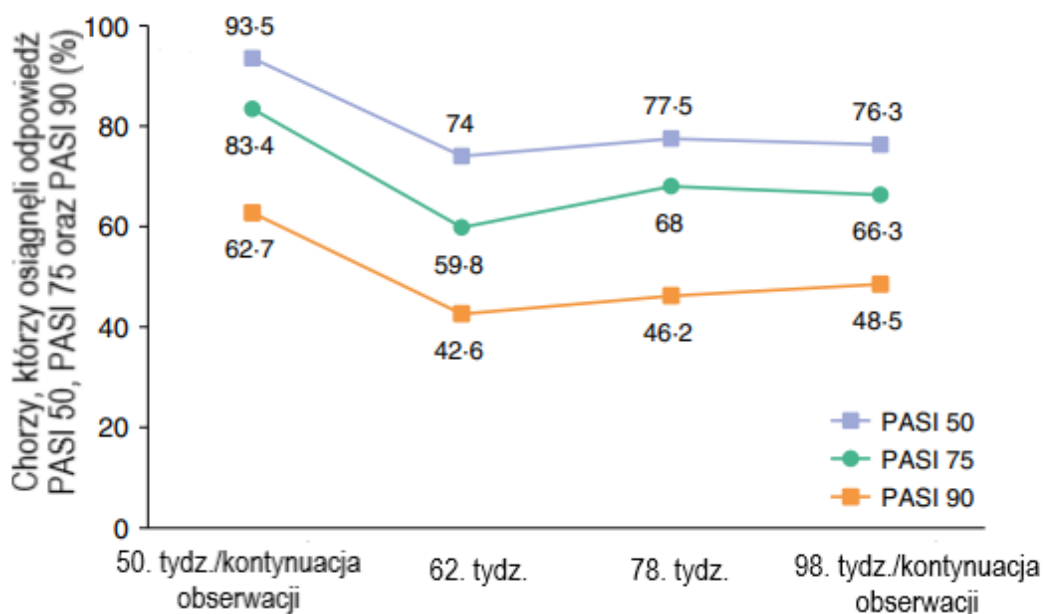
Wyniki przedstawiono dla czterech punktów czasowych (50., 62., 78. oraz 98. tydzień obserwacji). W tygodniu 50. obserwowano wyższe odsetki chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 75 oraz PASI 90. Natomiast od 62. tygodnia obserwacji odsetek chorych, którzy osiągnęli zarówno odpowiedź PASI 75 jak i PASI 90 utrzymywał się na względnie stałym poziomie (ok. 65% dla PASI 75 oraz ok. 45% dla PASI 90).

W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u blisko 90% chorych co oznacza, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się znacznie wyższą skutecznością w porównaniu z infliksymabem.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

#### Rysunek 70.

#### Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90, dane dla 98 tygodni



Brakujące dane w przedłużonym okresie leczenia uznawano za brak odpowiedzi na leczenie

## 14.5. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem tyltrakizumabu

Długookresową skuteczność tyltrakizumabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniach *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* (publikacja *Thaci 2021*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 244. tygodnia<sup>65</sup>.

Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, wśród chorych odpowiadających na leczenie TIL w dawce 100 mg utrzymywała się na względnie stałym poziomie w analizowanym czasie obserwacji (28.-244. tydzień). Odpowiedź PASI 90 i PASI 100 w 244. tygodniu odnotowano odpowiednio u ok. 66% oraz około 33% spośród chorych, u których odnotowano te odpowiedzi w czasie 28 tygodni.

Również w przypadku grupy chorych, którzy odpowiadali na leczenie TIL w dawce 200 mg, obserwowano względnie stałą częstość utrzymywanie się odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, w czasie obserwacji wynoszącym 28.-244. tygodnie. Odpowiedź PASI 90 i PASI 100 w 244. tygodniu odnotowano odpowiednio u ok. 70% oraz około 41% spośród chorych, u których odnotowano te odpowiedzi w czasie 28 tygodni.

W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u powyżej 90% chorych a odpowiedź PASI 100 – u około 79% chorych. W badaniu *LiMMitless* nie poddano analizie danych nt. odpowiedzi PASI 75. Oznacza to, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z tyltrakizumabem.

Szczegóły przedstawiono na wykresie poniżej.

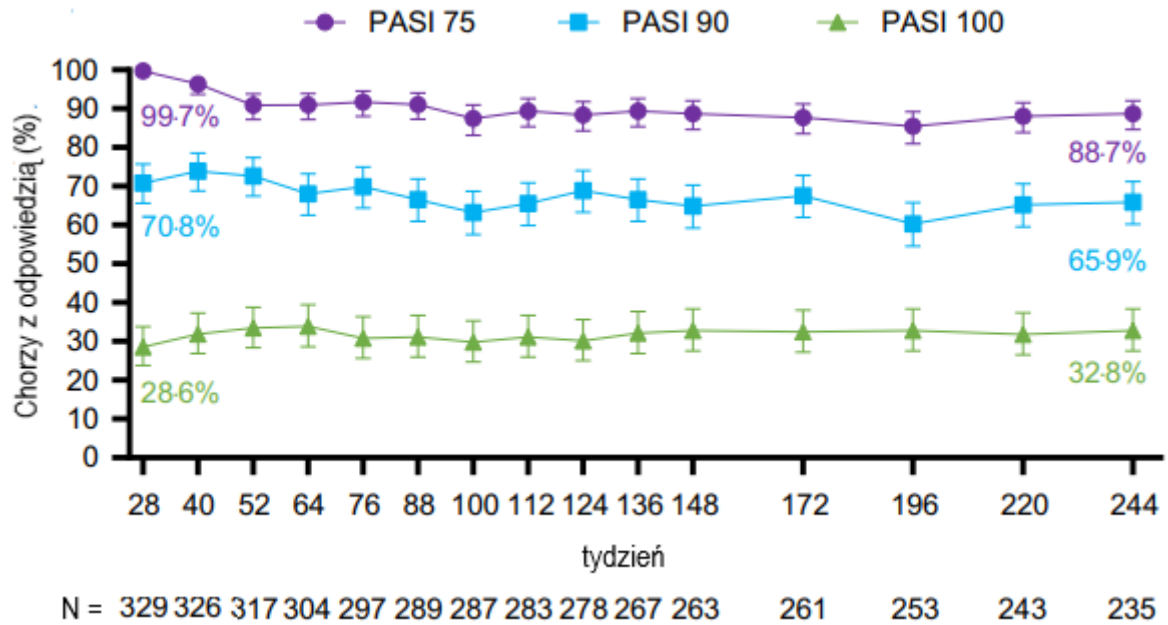
---

<sup>65</sup> ze względu na brak wyniku dla RIS dla PASI 75 i tym samym brak możliwości zestawienia wyników, nie przedstawiano wyników dla PASI 75 z badań *reSURFACE*

---

Rysunek 71.

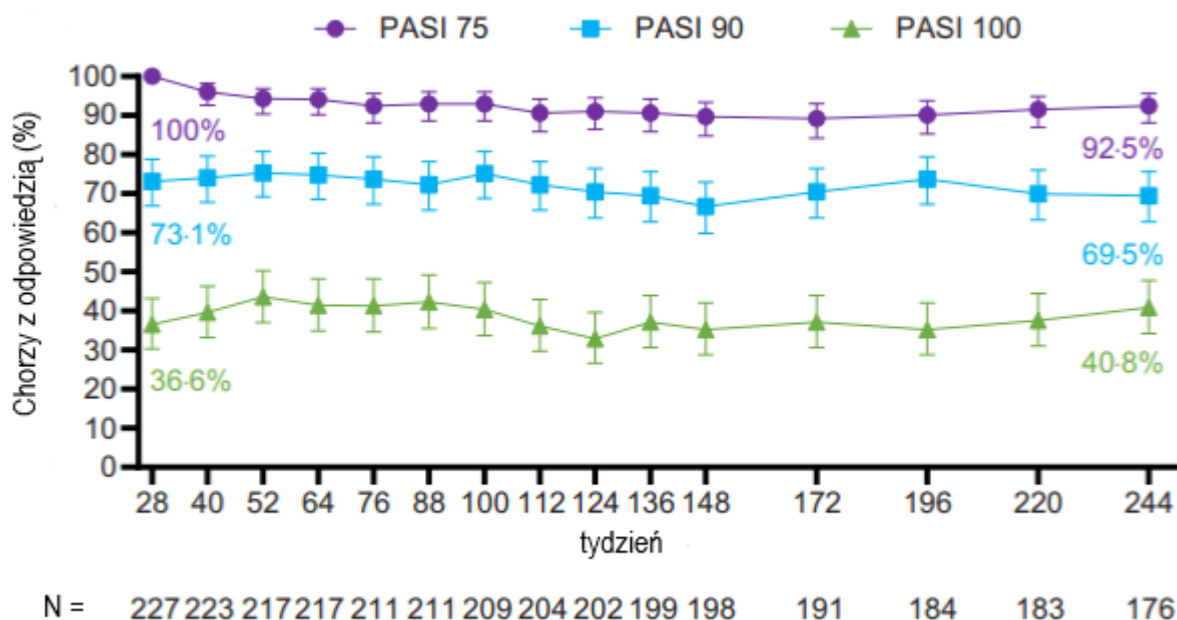
Częstość utrzymywania się odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 100 mg, dane dla 28.-244. tygodnia



W przypadku brakujących danych zastosowano imputację wielokrotną. Słupki błędów prezentują 95% przedział ufności (95% CI)

**Rysunek 72.**

**Częstość utrzymywania się odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 200 mg, dane dla 28.-244. tygodnia**



W przypadku brakujących danych zastosowano imputację wielokrotną. Słupki błędów prezentują 95% przedział ufności (95% CI)

## 14.6. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem guselkumabu

Długookresową skuteczność guselkumabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 22* (publikacja Reich 2021). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 244. tygodnia<sup>66</sup>.

Wykazano, że odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 90 utrzymywał się do 252 tygodnia na relatywnie zbliżonym poziomie. W 252. tygodniu odpowiedź PASI 90 raportowano u 84,1% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 82,5% chorych z grupy ADA→GUS.

<sup>66</sup> ze względu na brak wyniku dla RIS dla PASI 75 i tym samym brak możliwości zestawienia wyników, nie przedstawiano wyników dla PASI 75 z badań *VOYAGE*

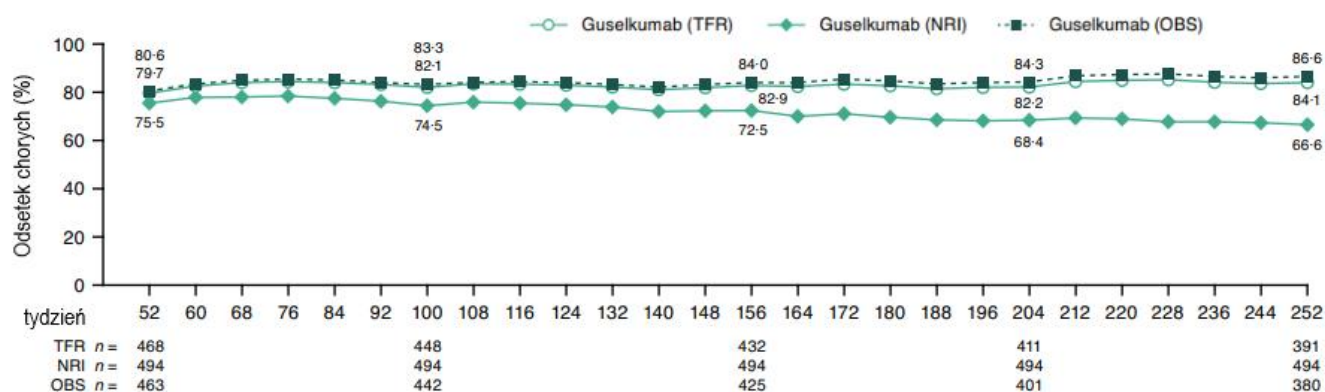
W badaniu VOYAGE 2 w czasie od 100. do 252. tygodnia częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 90 utrzymywała się na względnie stałym poziomie począwszy od tygodnia 100. aż do tygodnia 252. (82,0% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 79,1% w grupie ADA→GUS).

W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u blisko 90% chorych co oznacza, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z guselkumabem.

Szczegółowe dane zobrazowano na rysunkach poniżej.

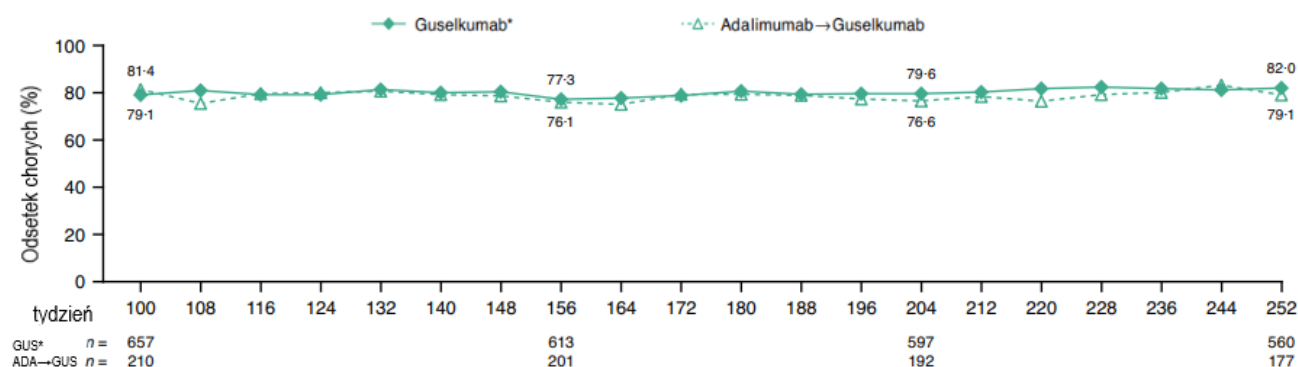
### Rysunek 73.

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 1, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych**



### Rysunek 74.

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

Począwszy od 76. tygodnia obserwowana częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w badaniu *VOYAGE 1* utrzymywała się na stałym poziomie (ok. 52,0%) w obu ocenianych grupach. W 252. tygodniu odpowiedź PASI 100 raportowano u 53,3% chorych z grupy GUS (obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS) oraz u 52,7% chorych z grupy ADA→GUS.

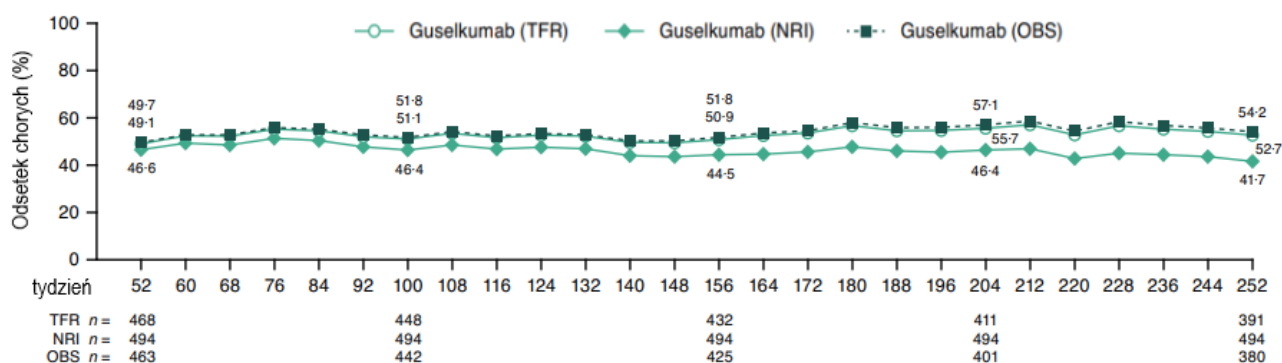
W badaniu *VOYAGE 2* w czasie obserwacji do 100. do 252. tygodnia częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 100 utrzymywała się na względnie stałym poziomie począwszy od tygodnia 100. aż do tygodnia 252. (52,5% w grupie GUS obejmującej chorych leczonych GUS od początku badania oraz chorych z grupy PLC→GUS oraz 53,0% w grupie ADA→GUS).

W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 100 odnotowywano u około 60% chorych. Oznacza to, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się wyższą skutecznością w porównaniu z guselkumabem.

Szczegóły zaprezentowano na rysunkach poniżej.

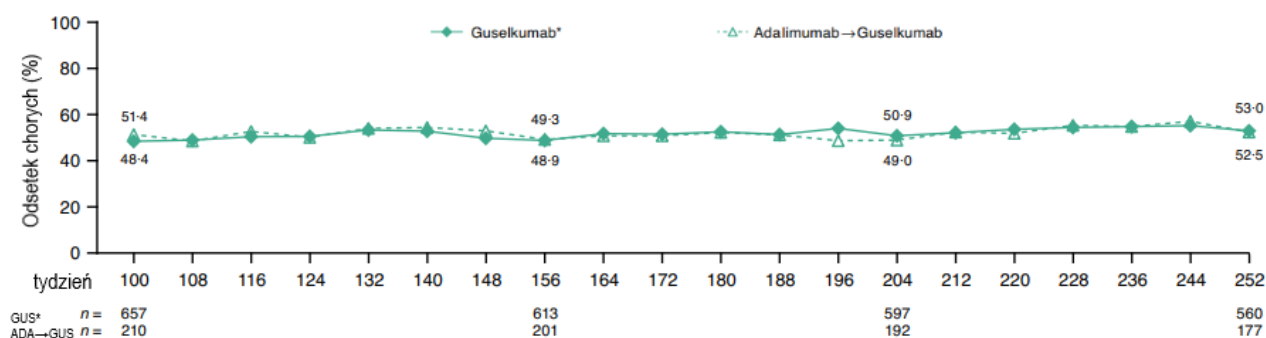
#### Rysunek 75.

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu *VOYAGE 1*, wyniki do 252 tygodnia**



**Rysunek 76.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu VOYAGE 2, wyniki do 252 tygodnia**



\*obejmuje chorych przydzielonych losowo do grupy przyjmującej GUS na początku badania oraz chorych przydzielonych losowo do grupy PLC na początku badania, u których w 16. tygodniu rozpoczęto terapię GUS

## 14.7. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem sekukinumabu

Długookresową skuteczność guselkumabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniach *FIXTURE*, *ERASURE* i *SCULPTURE* (publikacja Reich 2020). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 5 lat<sup>67</sup>.

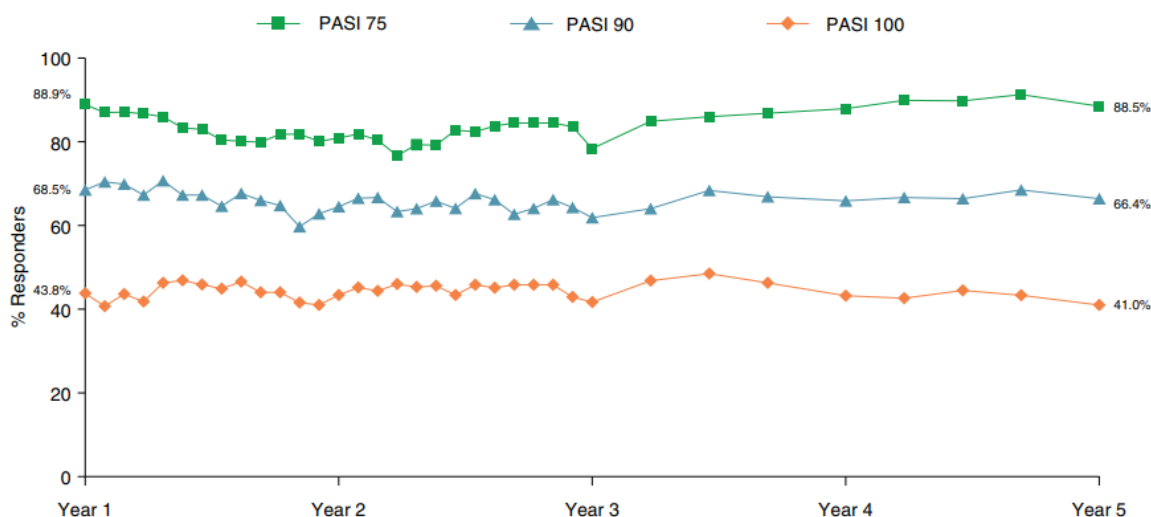
Dane przedstawiona na poniższym rysunku wskazują, że wyniki uzyskane po pierwszym roku leczenia SEK utrzymują się w długim okresie obserwacji na względnie stałym poziomie. Odpowiedź PASI 90 po 5 latach odnotowano u ok. 89% chorych, podczas gdy odpowiedź PASI 100 uzyskało 41% chorych.

W badaniu *LIMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u blisko 90% chorych a odpowiedź PASI 100 – u około 60% chorych. Oznacza to, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje się w porównaniu z sekukinumabem zbliżoną skutecznością w zakresie PASI 90 i wyższą skutecznością w odniesieniu do PASI 100.

<sup>67</sup> ze względu na brak wyniku dla RIS dla PASI 75 i tym samym brak możliwości zestawienia wyników, nie przedstawiano wyników dla PASI 75 z badań *FIXTURE*, *ERASURE* i *SCULPTURE*

**Rysunek 77.**

**Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w badaniu *FIXTURE*, *ERASURE* i *SCULPTURE*, wyniki do 5 lat**



## 14.8. Długookresowa skuteczność ryzankizumabu względem iksekizumabu

Długookresową skuteczność guselkumabu przedstawiono w oparciu o dane przedstawione w badaniach *UNCOVER-3* (publikacja *Blauvelt 2021*). Wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji do 5 lat<sup>68</sup>.

Dane przedstawiona na poniższym rysunku wskazują, że wyniki uzyskane po pierwszym roku leczenia IKS utrzymują się w długim okresie obserwacji na względnie stałym poziomie. Odpowiedź PASI 90 po 5 latach odnotowano u ok. 90% chorych, podczas gdy odpowiedź PASI 100 uzyskało ok. 67% chorych.

W badaniu *LiMMitless* chorzy po 52 tygodniach kontynuowali leczenie RIS przez kolejnych 120 tygodni. Odpowiedź PASI 90 utrzymywała się u blisko 90% chorych a odpowiedź PASI 100 – u około 60% chorych. Oznacza to, że w długim okresie obserwacji ryzankizumab cechuje w porównaniu z iksekizumabem zbliżoną skutecznością w zakresie PASI 90 i PASI 100.

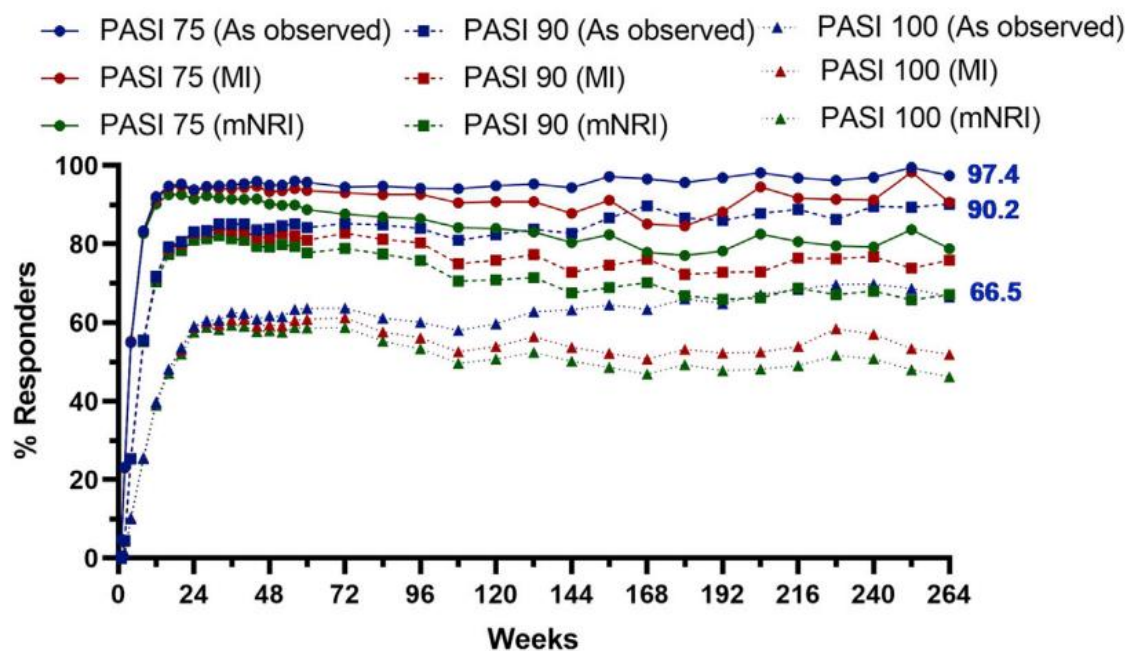
Wyniki z badania *UNCOVER-3* przedstawiono poniżej.

<sup>68</sup> ze względu na brak wyniku dla RIS dla PASI 75 i tym samym brak możliwości zestawienia wyników, nie przedstawiano wyników dla PASI 75 z badań *FIXTURE*, *ERASURE* i *SCULPTURE*



Rysunek 78.

Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w badaniu UNCOVER-3, wyniki do 5 lat



## 15. Ocena stosunku korzyści do ryzyka na podstawie EMA EPAR 2019

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla ryzankizumabu przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA EPAR 2019*.

Wykazano wysoką skuteczność ryzankizumabu w leczeniu populacji chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w której u znacznego odsetka chorych doszło do ustąpienia objawów choroby. Statystycznie znamienne wyniki na korzyść RIS raportowano względem PLC, UST (poprawa jakości życia oraz znaczna poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych łuszczycy) oraz ADA u chorych, którzy nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi na leczenie adalimumabem (PASI <50, PASI 50-90) [EMA EPAR 2019].

Jak wskazano powyżej RIS stanowi dodatkową opcję leczenia dla szerokiej populacji chorych, od wcześniej nieleczonych terapiami układowymi, aż po tych, których choroby nie można odpowiednio kontrolować za pomocą ADA lub UST. Ryzankizumab wpływa również na poprawę objawów związanych z łuszczycą paznokci, skóry głowy oraz stóp i dłoni [EMA EPAR 2019].

RIS wykazuje długotrwałe utrzymanie skuteczności leczenia: zdecydowana większość chorych leczonych RIS w sposób ciągły, po 52 tygodniach utrzymywała odpowiedzi PASI i sPGA obserwowane w 16. tygodniu obserwacji [EMA EPAR 2019].

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2019*, do **ważnych zidentyfikowanych zagrożeń** związanych z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Skyrizi® należą:

- zakażenia (ciężkie zakażenia, zakażenia grzybicze, zakażenia wirusem *Herpes Zoster*).

Pomimo tego, iż ogólny wskaźnik ciężkich zakażeń jest porównywalny z innymi lekami z tej grupy, potencjalnym problemem jest progresja ciężkich zakażeń do przypadków sepsy. Potencjalne występowanie ciężkich zakażeń zostało zidentyfikowane w planie zarządzania ryzykiem, planowane są badania dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu w

---

celu dalszego monitorowania ciężkich zakażeń wymagających hospitalizacji [EMA EPAR 2019].

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano:

- ryzyko hepatotoksyczności (autoimmunologiczne zapalenie wątroby, marskość wątroby);
- ryzyko zwiększonej częstości występowania nowotworów złośliwych (oceniane względem innych podobnych leków);
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy w czasie dłuższej ekspozycji na RIS (w planie zarządzania ryzykiem dla RIS uwzględniono potencjalne ryzyko związane z występowaniem MACE) [EMA EPAR 2019].

Dodatkowo wskazano na konieczność monitorowania bezpieczeństwa w populacji chorych w wieku >65 lat oraz immunogenności [EMA EPAR 2019].

Podsumowując, skuteczność RIS w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego została jednoznacznie wykazana w szerokiej populacji chorych. W czasie stosowania ryzankizumabu raportowano niską częstość występowania zdarzeń niepożądanych (porównywalną z PLC i korzystniejszą względem UST i ADA). Dane dotyczące bezpieczeństwa u chorych w wieku >65 lat są ograniczone [EMA EPAR 2019].

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono iż, korzystne efekty z leczenia RIS znacząco przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Skyrizi® jest pozytywny [EMA EPAR 2019].

---

## 16. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- 2 publikacje EMA [*ChPL Skyrizi® oraz EMA RMP 2022*];
- 1 publikację FDA [*FDA 2022*];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [*WHO UMC 2022*];
- 1 rekord w bazie ADRReports [*ADR 2022*].

### 16.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

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

#### 16.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

##### Identyfikacja produktu

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

##### Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia.

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

Chorych leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u chorego wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, chory powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

## Gruźlica

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

## Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli chory otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby poczekać co najmniej 4 tygodnie na rozpoczęcie leczenia ryzankizumabem. Chorzy leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

## Reakcje nadwrażliwości

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

## Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Skyrizi® 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce

Ten produkt leczniczy jest uznawany za „wolny od sodu”, z uwagi na zawartość mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce.

### Produkt leczniczy Skyrizi® 75 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

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

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

### **Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Kobiety w wieku rozrodczym

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

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania ryzankizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania ryzankizumabu w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Brak jednoznacznych dowodów świadczących o przenikaniu ryzankizumabu do ludzkiego mleka. Zbadano, iż ludzkie immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w czasie pierwszych kilku dni po porodzie, następnie stężenie IgG ulega obniżeniu. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy jednak podjąć decyzję, czy przerwać leczenie ryzankizumabem lub go nie stosować, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia ryzankizumabem dla kobiety.

#### Płodność

Nie badano wpływu ryzankizumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ryzankizumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 16.1.2. Częstość występowania zdarzeń / działań niepożądanych

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

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

**Tabela 70.**  
**Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Skyrizi®**

	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	Bardzo często
	Grzybica dermatofitowa**	Często
	Zapalenie mieszków włosowych	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy***	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia <sup>^</sup>	Często
	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia <sup>^^</sup>	Często

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

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

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

<sup>^</sup> Obejmuje: uczucie zmęczenia, astenię

<sup>^^</sup> Obejmuje: zasinienie, rumień, krwiał, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypkę w miejscu wstrzyknięcia

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zakażenia

Częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat.

## Immunogenność

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

U chorych leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 52 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycy, związane z leczeniem przeciwciała przeciw lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 24% (263/1079) i 14% (150/1079) zbadanych chorych.

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

## Chorzy w podeszłym wieku

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u osób w wieku  $\geq 65$  lat są ograniczone.

### 16.1.3. 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.



## 16.2. 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 ryzankizumabu 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 03.04.2022 r.

**Tabela 71.**  
**Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem.**

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	177 (57 – grupa wiekowa nieokreślona)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	102 (31 - grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	13 (4 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia układu immunologicznego	32 (9 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia endokrynologiczne	5 (0 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	31 (7 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia psychiczne	60 (15 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia układu nerwowego	102 (31 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia w obrębie oka	16 (4 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia ucha i błędnika	13 (4 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia serca	41 (11 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia naczyniowe	28 (5 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	66 (18 – grupa wiekowa nieokreślona)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia żołądka i jelit	79 (31 - grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	13 (3 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	273 (97 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	103 (34 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	21 (3 – grupa wiekowa nieokreślona)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	12 (3 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7 (1 – grupa wiekowa nieokreślona)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2 (1 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	223 (71 - grupa wiekowa nieokreślona)
Badania diagnostyczne	108 (29 – grupa wiekowa nieokreślona)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	80 (26 – grupa wiekowa nieokreślona)
Uwarunkowania społeczne	5 (1 – grupa wiekowa nieokreślona)
Procedury medyczne i chirurgiczne	30 (12 – grupa wiekowa nieokreślona)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	7 (3 – grupa wiekowa nieokreślona)
Ogółem	843

Najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

## 16.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku wskazano na następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:

- reakcje nadwrażliwości;
- gruźlica;
- Szczepienia.

## Reakcje nadwrażliwości

W dokumencie FDA ze stycznia 2022 r., w sekcji „Ostrzeżenia i środki ostrożności”, przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka poważnej reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji. Wskazano, iż w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® i niezwłocznie rozpocząć odpowiednią terapię.

## Zakażenia

Podczas stosowania produktu leczniczego Skyrizi® istnieje zwiększone ryzyko zakażenia. W przeprowadzonych badaniach klinicznych zakażenia wystąpiły częściej u chorych stosujących produkt leczniczy Skyrizi® (22,1%) w porównaniu z chorymi w grupie placebo (14,7%) przez 16 tygodni leczenia. Występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych i grzybic odnotowano częściej w grupie stosującej produkt leczniczy Skyrizi® niż w grupie placebo. Chorzy z rozpoznanymi, przewlekłymi lub ostrymi zakażeniami nie byli włączani do badań klinicznych. Odsetek ciężkich zakażeń w obu grupach wyniósł  $\leq 0,4\%$

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

## Gruźlica

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Skyrizi® istnieje konieczność oceny chorego pod kątem zakażenia gruźlicą. Zwrócono uwagę, iż u chorych z utajoną postacią gruźlicy, którzy otrzymywali jednocześnie produkt leczniczy Skyrizi® oraz stosowali profilaktykę przeciwgruźliczą, nie rozwinęła się aktywna postać gruźlicy. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Skyrizi® u chorych z utajoną lub czynną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia. Należy monitorować chorych, u których występują objawy

czynnej postaci gruźlicy w trakcie i po leczeniu. Nie należy podawać produktu leczniczego Skyrizi® chorym z czynną postacią gruźlicy.

### Szczepienia

Należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Należy unikać stosowania żywych szczepionek u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi®. Wskazano na możliwość zwiększenia ryzyka infekcji po podaniu żywych szczepionek, u chorych stosujących leki wchodzące w interakcje z układem odpornościowym. Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionkę żywą lub inaktywowaną nie są dostępne.

### Działania niepożądane

Dokument ten zawiera również informacje dotyczące najczęściej występujących ( $\geq 1\%$ ) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi® tj.: zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i zakażenie grzybicze [FDA 2022].

## 16.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skyrizi® (ryzankizumab). Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

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

**Tabela 72.**

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1189 (w tym najczęściej COVID-19, zapalenie płuc)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	557 (w tym najczęściej rak skóry, nowotwór złośliwy)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	63 (w tym najczęściej niedokrwistość, powiększenie węzłów chłonnych)
Zaburzenia układu immunologicznego	131 (w tym najczęściej nadwrażliwość na leki, nadwrażliwość)
Zaburzenia endokrynologiczne	17 (w tym najczęściej niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	163 (w tym najczęściej cukrzyca, odwodnienie)
Zaburzenia psychiczne	268 (w tym najczęściej stres, niepokój)
Zaburzenia układu nerwowego	776 (w tym najczęściej ból głowy, incydent naczyniowo-mózgowy)
Zaburzenia w obrębie oka	175 (w tym najczęściej zaćma, zaburzenia widzenia)
Zaburzenia ucha i błędnika	63 (w tym najczęściej zawroty głowy, głuchota)
Zaburzenia serca	308 (w tym najczęściej zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków)
Zaburzenia naczyniowe	238 (w tym najczęściej nadciśnienie tętnicze, zakrzepica)
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	506 (w tym najczęściej duszność, kaszel)
Zaburzenia żołądka i jelit	526 (w tym najczęściej nudności, biegunka)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	92 (w tym najczęściej marskość wątroby, kamica żółciowa)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1496 (w tym najczęściej łuszczycy, świąd)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	715 (w tym najczęściej bóle stawów, ból kończyn)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	135 (w tym najczęściej kamica nerkowa, niewydolność nerek)
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	23 (w tym najczęściej aborcja spontaniczna, żywe narodziny)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	75 (w tym najczęściej torbiel jajnika, prostatomegalia, świąd narządów płciowych)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	8 (w tym tak samo często niedobór alfa-1 antytrypsyny, zespół Gilberta, wrodzona choroba serca, zaburzenia rotacji nerek, makrognatia, niedobór inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1, Hiperlipidemia typu IIa)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1805 (w tym najczęściej zmęczenie, lek nieskuteczny)
Badania diagnostyczne	594 (w tym najczęściej zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	744 (w tym najczęściej upadek, zastosowanie leków poza wskazaniem)
Uwarunkowania społeczne	50 (w tym najczęściej niepełnosprawność, utrata samodzielności w codziennych czynnościach)
Procedury medyczne i chirurgiczne	647 (w tym najczęściej chirurgia, artroplastyka stawu kolanowego)
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i> )	47 (w tym najczęściej problem z urządzeniem, igła)
Ogółem	5990

U chorych leczonych RIS najczęściej występującymi przypadkami były zdarzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

## 16.5. Plan zarządzania ryzykiem

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Skyrizi® [EMA RMP 2022].

W dokumencie tym wyszczególniono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem ryzankizumabu, 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 Skyrizi®:

- 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 Skyrizi®;
  - zagrożenia potencjalne (ang. *important potential risks*) – zagrożenia, dla których związek ze stosowaniem produktu leczniczego Skyrizi® 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 Skyrizi®, których obecnie brakuje i które powinny zostać zebrane (np. dotyczące długotrwałego stosowania produktu).

W dokumencie znajduje się informacja o braku zagrożeń zidentyfikowanych.

Najważniejsze informacje dotyczące zagrożeń potencjalnych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Skyrizi® przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 73.**  
**Zagrożenia potencjalne związane ze stosowaniem ryzankizumabu**

Zagrożenie	Dowody na związek zagrożenia ze stosowaniem leku	Czynniki i grupy ryzyka
MACE	Zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz udaru mózgu u chorych z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów	Chorzy z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych tj., wiek, płeć, występowanie CAD w wywiadzie rodzinnym, aktualne palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, niski poziom lipoprotein o dużej gęstości są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia CAD.  Inne czynniki ryzyka to cukrzyca, przewlekła choroba nerek i czynniki związane ze stylem życia takie jak brak ruchu, czynniki psychospołeczne oraz zespół metaboliczny.
Ciężkie zakażenia	Podobnie jak w przypadku wielu leków immunomodulujących, ryzankizumab może upośledzać czynność układu odpornościowego,	Na zwiększone ryzyko narażone są osoby starsze i chorzy z innymi czynnikami ryzyka obniżającymi odporność, takimi jak cukrzyca czy przewlekła niewydolność nerek.

Zagrożenie	Dowody na związek zagrożenia ze stosowaniem leku	Czynniki i grupy ryzyka
	powodując ryzyko ciężkich zakażeń.	
Nowotwory złośliwe	<p>Istnieje teoretyczna możliwość zmniejszenia nadzoru immunologicznego ze zmianą szlaków immunologicznych prowadząca do rozwoju nowotworów złośliwych podczas stosowania ryzankizumabu.</p> <p>Dorośli chorzy z łuszczycą mają zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka czy NMSC</p>	<p>Wiele czynników może przyczyniać się do zwiększonej częstości występowania nowotworów złośliwych u chorych z łuszczycą, w tym stosowanie terapii immunosupresyjnych lub immunomodulacyjnych. Stosowanie psoralenu i ultrafioletu A podawanych długotrwale, wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry, raka płaskonabłonkowego skóry i czerniaka złośliwego.</p> <p>Tradycyjne ogólnoustrojowe terapie łuszczycy, metotreksat, cyklosporyna A i mykofenolan mofetylu, mogą być związane z podwyższonym ryzykiem zaburzeń limfoproliferacyjnych podczas leczenia.</p> <p>Badania sugerują, że inhibitory TNF-<math>\alpha</math> mogą powodować nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym NMSC i nowotworów układu krwiotwórczego.</p>
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	<p>Zgłaszano, że leki biologiczne mogą powodować reakcje nadwrażliwości.</p> <p>Ryzyko to różni się w zależności od stosowanego leku biologicznego.</p>	<p>Czynniki ryzyka obejmują stopień humanizacji przeciwciała, linię komórkową, z której lek jest otrzymywany oraz zastosowane substancje pomocnicze.</p> <p>Czynniki związane z chorym obejmują wskazania do leczenia (np. skłonności do atopii u chorych z astmą), stan immunologiczny chorego oraz stosowane leki.</p>

Według EMA RMP 2022 brakujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skyrizi® dotyczą m.in:

- stosowania leku w trakcie ciąży i laktacji;
- stosowania leku u chorych z przewlekłym HBV lub HCV;
- stosowania leku u chorych z udokumentowanym czynnym nowotworem złośliwym, podejrzeniem nowotworu złośliwego lub nowotworem złośliwym w wywiadzie w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy *in situ*;
- długotrwałego stosowania leku.



## 17. Ograniczenia

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

- brak badań dla bezpośredniego porównania RIS względem ETA, INF, CERT, GUS, TIL i IKS wskazanych jako komparatory, jednak należy podkreślić, że dla porównań RIS względem aż 3 komparatorów (ADA, UST i SEK) wykonano porównania bezpośrednie a dodatkowo dla wszystkich komparatorów zaprezentowano wyniki porównań w ramach NMA;
- przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);
- populacja w badaniach włączonych do analizy była zbliżona do populacji docelowej, jednak:
  - kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej (przy czym należy podkreślić, że badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy *Programu lekowego* sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom *Programu lekowego*);
  - część wyników przedstawiono jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2*). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr  $I^2$  oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu *forest plot* (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);
- badania *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)* oraz *Caldarola 2022* i *Gargiulo 2022* były badaniami retrospektywnym przeprowadzonymi bez udziału grupy kontrolnej. Należy jednak podkreślić, że jest to standardowa konstrukcja badania wykorzystywana do analizy danych opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną;

- 
- populacja analizowana w ramach badania *BIOREP (Gkalpakiotis 2021)* nie była liczna, przy czym na moment wydania publikacji w badaniu oceniono dane zgromadzone dla największej populacji chorych leczonych RIS pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej;
  - w badaniu *IMMvent* nie analizowano wyników skuteczności dla grup RIS-RIS i ADA-ADA dla okresu obserwacji powyżej 16 tygodni. Badanie nie zostało zaprojektowane do przeprowadzenia takiej analizy skuteczności. Przedstawiono natomiast dla tych grup wyniki dotyczące bezpieczeństwa;
  - w badaniu *Gargiulo 2022* uczestniczyło 33,6% chorych z wynikiem PASI poniżej 10.
-

## 18. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej dla leku Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego wykonano m.in. porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z ustekinumabem, sekukinumabem i adalimumabem oraz oceniono skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu w długim okresie obserwacji.

### 18.1. Ocena skuteczności

#### 18.1.1. RIS względem UST, SEK i ADA – wyniki porównań bezpośrednich

Bezpośrednie porównanie skuteczności dla ryzankizumabu przeprowadzono względem:

- ustekinumabu (badania *UltIMMa-1* oraz badanie *UltIMMa-2*);
- sekukinumabu (badanie *IMMvent*);
- adalimumabu (badanie *IMMerge*).

Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników m.in. dla takich istotnych klinicznie punktów końcowych jak odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90, PASI 100) i w skali PGA oraz jakość życia w skali DLQI.

We wszystkich badaniach dotyczących bezpośredniego porównania RIS względem komparatorów RIS uzyskiwał w ocenie kluczowych punktów końcowych znamienne statystycznie wyższe wyniki w porównaniu z komparatorami a uzyskany efekt kliniczny był trwały. Szczególnie należy podkreślić korzystne efekty w długim okresie obserwacji. Ponadto warto wskazać, że w grupach zrandomizowanych do przyjmowania komparatorów, po zmianie leczenia na RIS chorzy szybko uzyskiwali wysokie wskaźniki odpowiedzi na leczenie a efekty zdrowotne również były trwałe.

#### Odpowiedź na leczenie – PASI 100

Wyniki porównania RIS względem UST wskazują na znamienne statystycznie przewagę RIS w zakresie występowania odpowiedzi PASI 100 zarówno w czasie 16, jak i 52 tygodni. Odsetek chorych, u których odnotowano całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych w czasie 52 tyg. w grupie RIS wyniósł ok. 58%, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosił on jedynie ok. 26%.

W przypadku porównania względem SEK odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w 52. tyg. terapii raportowano u 65,9% chorych otrzymujących RIS oraz u 39,9% chorych stosujących SEK. Przewaga RIS była znamieną statystycznie,

Wyniki porównania RIS względem ADA wskazują na znamieną statystycznie przewagę interwencji badanej w czasie 16 tygodni. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 100 wyniosły odpowiednio 39,9% i 23,0% w grupach RIS i ADA.

Uzyskane wyniki należy również traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

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

Porównano częstość występowania odpowiedzi PASI 90 u chorych leczonych RIS względem UST. Wykazano znamieną statystycznie przewagę RIS w każdym punkcie czasowym pomiaru w okresie od 8. do 52. tygodnia. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 90 w czasie 52 tygodni wyniosły dla RIS i UST odpowiednio 81% i ok. 47%.

W przypadku analizy przeprowadzonej dla porównania RIS względem SEK w 16. tyg. obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między grupami (odpowiedź PASI 90 uzyskało 73,8% w grupie RIS i 65,6% w grupie SEK), natomiast w 52. tyg. wykazano znamienne statystyczną przewagę RIS nad SEK (odpowiedź PASI 90 uzyskało odpowiednio 86,6% vs 57,1% chorych).

W czasie 16 tygodni obserwowano wyższy odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI 90 w grupie RIS względem ADA (odpowiednio 72,4% vs 47,4%).

Uzyskane wyniki należy traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką.

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

Wyniki analizy statystycznej danych dotyczących odpowiedzi PASI 75 wskazują na znamienne statystycznie różnice pomiędzy RIS a UST w każdym z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od 12 do 52 tygodni. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 75 w czasie 52 tygodni wyniosły dla RIS i UST odpowiednio 92% oraz 70%.

Analiza porównawcza RIS względem SEK wykazała znamieną statystycznie przewagę RIS w okresie wynoszącym zarówno 16, jak i 52 tygodni. Odsetki chorych z odpowiedzią PASI 75

w czasie 16 tygodni wyniosły dla RIS i SEK odpowiednio 92,1% i 79,8% a w czasie 52 tygodni odpowiednio 89,6% i 69,9%).

Znamienną statystycznie przewagę RIS nad ADA wykazano w stosunku do częstości występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 16 tygodni. Odsetki chorych wyniosły dla RIS i ADA odpowiednio 90,7% i 71,7%.

Uzyskane wyniki należy traktować jako klinicznie istotne, a siłę interwencji jako wysoką

### **Bezwzględny wynik w skali PASI i czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej**

Dokonano porównania RIS względem UST w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych bezwzględnej wartości PASI wynoszącej  $\leq 3$ , równej 0 oraz  $\leq 1$ . Dla każdego z tych punktów końcowych odnotowano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami w każdym okresie obserwacji z przedziału od 8 do 52 tygodni a w przypadku odsetków chorych z PASI  $\leq 3$  istotną statystycznie przewagę RIS odnotowano już w 4 tygodniu. Analiza czasu do uzyskania wskazanych wartości PASI również dla każdego z analizowanych punktów końcowych była znamienne statystycznie na korzyść RIS.

Wyniki porównania RIS względem SEK wskazują na brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do czasu do uzyskania odpowiedzi PASI 90 i sPGA 0/1, natomiast wykazano istotną statystycznie przewagę RIS nad SEK w stosunku do czasu do uzyskania odpowiedzi PASI 100.

### **Odpowiedź w skali sPGA**

Dokonano porównania odsetków chorych, którzy uzyskali wynik w skali sPGA wynoszący 0 oraz wynoszący 0/1. Oznaczają one odpowiednio całkowite oraz całkowite lub prawie całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych.

Wyniki wskazują na znamienne statystycznie przewagę RIS nad UST w zakresie odsetków chorych, u których stwierdzono zarówno wynik sPGA wynoszący 0, jak i 0/1. Istotne statystycznie różnice stwierdzono dla każdego z analizowanych okresów obserwacji z zakresu od oceny indukcji odpowiedzi na leczenie do 52 tygodni. Odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedzi sPGA pokrywają się z odsetkami chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 100.

Porównanie RIS względem SEK wykazało znamienne statystycznie przewagę RIS w odniesieniu do odsetków chorych z sPGA równym 0/1 zarówno w czasie 16., jak i 52 tygodni.

Dane uzyskane dla porównania RIS względem ADA dla odsetków chorych, u których odnotowano sPGA 0/1 oraz sPGA równy 0 wskazują na istotne statystycznie przewagi RIS w czasie 16 tyg.

### **Ocena jakości życia**

Wykazano, że po 16. i 52. tyg. istotnie statystycznie częściej osiągnęto wynik 0/1 w skali DLQI, jak również jednocześnie bezwzględny wynik w skali PASI  $\leq 3$  i DLQI  $\leq 5$  lub PASI  $\leq 1$  i DLQI 0/1 w grupie chorych poddanych terapii RIS niż w grupie otrzymującej UST. Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania odsetków chorych z wynikiem DLQI spełniających kryterium MCID.

Chorzy leczeni RIS uzyskiwali również znamienne statystycznie częściej niż poddani terapii UST wynik w skali PSS wynoszący 0 w czasie zarówno 16., jak i 52 tygodni. Oznacza to, że cechowali się wyższą jakością życia wynikającą z redukcji takich objawów jak ból, zaczerwienienie, swędzenie i stan zapalny skóry niż chorzy z grupy kontrolnej. Analogiczne wyniki wykazano dla odsetków chorych, którzy osiągnęli wynik w skali PSS wynoszący 0/1 oraz redukcji wyniku w skali PSS względem wartości początkowych. Znamienne statystycznie wyższą częstość występowania wyniku w kwestionariuszu EQ-5D-5L spełniającego kryterium MCID wykazano w grupie RIS względem grupy UST (również dla obydwu okresów obserwacji).

Ocena objawów lęku i depresji w skalach HADS-A i HADS-D wykazała znamienne statystycznie wyższą częstość uzyskania wyniku w obydwu tych skalach spełniającego kryterium MCID w grupie RIS względem grupy UST w czasie 16 tygodni. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w okresie obserwacji wynoszącym 52 tygodnie.

Znamienne statystycznie różnicę na korzyść RIS wykazano dla porównania względem ADA w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku DLQI wynoszącego 0/1, jak również zmiany wyniku w skali WLQ w czasie 16 tygodni.

### **Ocena skuteczności RIS u chorych wcześniej leczonych ADA względem ADA**

Badanie IMMvent było skonstruowane w taki sposób, że w czasie 16-44 tyg. możliwa była ocena skuteczności dla zmiany leczenia z ADA na RIS stosowanego u chorych z częściową

odpowiedzią na leczenie ADA (wynik PASI  $\geq 50$  do PASI  $< 90$ ) względem braku zmiany leczenia – ciągłe leczenie ADA).

Wyniki wskazują, że chorzy, u których rozpoczęto leczenie RIS po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na ADA szybko uzyskują wysoką odpowiedź na leczenie a wielkość uzyskanych efektów zdrowotnych jest znamienne statystycznie wyższa w porównaniu do chorych, u których kontynuowano leczenie ADA. Zależność taką zaobserwowano w odniesieniu do takich punktów końcowych jak PASI 90, PASI 100 i PASI 75, jak również sPGA 0/1 i sPGA 0, DLQI 0/1 i DLQI 0.

### **18.1.2. RIS względem komparatorów – wyniki porównań pośrednich**

W celu przedstawienia porównań RIS względem wszystkich komparatorów wykorzystano dane przedstawione w 2 przeglądach systematycznych, tj. *Sbidian 2022*, który jest najwyższej jakości przeglądem spośród wszystkich wskazanych w analizie (przeгляд z NMA opracowany przez Cochrane Collaboration obejmujący wyniki dla okresu obserwacji wynoszący od 8 do 24 tygodni) oraz *Armstrong 2022*, który jest również przeglądem systematycznym z NMA i zawiera wyniki dla odpowiednich porównań w możliwie najdłuższym okresie obserwacji, tj. 48-56 tygodni.

Wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie przedstawiono dla częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90, PASI 75, PGA oraz oceny jakości życia. Wyniki w dłuższym okresie obserwacji, tj. 48-56 tyg. przedstawiono dla odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100.

Wyniki NMA dla częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90 w czasie 8-24 tyg. wskazuje, że ryzankizumab jest jednym z leków o najwyższej pozycji w rankingu. Skuteczność RIS w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa jest znacząco wyższa a w porównaniu względem inhibitorów interleukin jest zbliżona. Infliksymab wydaje się lekiem o najwyższej skuteczności, jednak należy podkreślić, iż przedstawiony przedział ufności jest bardzo szeroki, co może sugerować znaczącą rozbieżność wyników w badaniach włączonych do tej analizy.

Wyniki NMA przedstawione dla częstości występowania odpowiedzi PASI 75 dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie wskazują na wysoką skuteczność RIS w porównaniu z komparatorami. Podobnie jak w przypadku odpowiedzi PASI 90, RIS znajduje się na jednej z najwyższych pozycji rankingu. Uzyskane wyniki wskazują, że skuteczność RIS względem

inhibitorów TNF-alfa jest wyraźnie wyższa, podczas gdy w porównaniu z inhibitorami interleukin jest zbliżona. Infliksymab analogicznie jak w przypadku PASI 90 uzyskał najwyższą pozycję w rankingu i ponownie należy zwrócić uwagę na szeroki 95%CI.

Wyniki NMA Sbidian 2022 przeanalizowano również na podstawie macierzy wyników dla porównań RIS względem komparatorów. Wykazano, że w czasie 8-24 tygodnie RIS cechuje się porównywalną skutecznością co INF, IKS, SEK, GUS oraz znamienne statystycznie wyższą skutecznością niż UST, TIL, ADA, CERT oraz ETA w zakresie PASI 75. W odniesieniu do PASI 90 znamienne statystycznie przewagę RIS stwierdzono w porównaniu z SEK, GUS, UST, TIL, ADA, CERT, ETA a w przypadku oceny PGA RIS okazał się być istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu z GUS, UST, CERT, ADA, TIL oraz ETA. W ramach NMA Sbidian 2022 oceniano również jakość życia, w zakresie której chorzy leczeni RIS uzyskiwali istotnie statystycznie korzystniejsze wyniki w porównaniu do tych, którzy byli leczeni GUS, UST, CERT, ADA i ETA.

Wyniki NMA w dłuższym okresie obserwacji, tj. w czasie 48-56 tygodni przedstawiono na podstawie publikacji *Armstrong 2022*. Ze względu na konstrukcję badań dla poszczególnych leków biologicznych, w zestawieniach nie mogły znaleźć się wszystkie komparatory. Z tego powodu w ocenie skuteczności nie przedstawiono wyników dla porównania z infliksymabem, certolizumabem pegol i tyldrakizumabem.

Zgromadzone wyniki wskazują na wyraźną przewagę ryzankizumabu nad wszystkimi lekami stanowiącymi komparatory w ramach niniejszej analizy dla każdego z analizowanych punktów końcowych, tj. PASI 75, PASI 90 i PASI 100.

W publikacji *Sbidian 2022* przedstawiono również wyniki NMA dla oceny odpowiedzi PGA. Uzyskane wyniki są spójne z tymi dla częstości występowania odpowiedzi PASI 90 i PASI 75. Również w przypadku tego punktu końcowego należy podkreślić bardzo szeroki przedział ufności dla INF.

Wyniki NMA dla w czasie 8-24 tygodnie dotyczące oceny jakości życia wskazują jednoznacznie na najwyższą skuteczność ryzankizumabu w porównaniu z wszystkimi komparatorami uwzględnionymi w rankingu.



### **18.1.3. Długookresowa ocena skuteczności RIS i komparatorów**

Skuteczność ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oceniano w badaniu *LIMMitless* w czasie do 172 tygodni, natomiast w celu ich porównania do wyników skuteczności dla komparatorów do analizy włączono badania zawierające wyniki dla odpowiedzi PASI dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Zgromadzone wyniki wskazują na wysoką skuteczność RIS w długim okresie obserwacji. Wielkość efektów zdrowotnych jak PASI 90, PASI 100, procentowa zmiana wyniku PASI, wynik w skali sPGA 0/1 czy wynik w skali DLQI wynoszący 0/ 1 uzyskana w czasie do 52 tygodni utrzymywała się na stałym, bardzo wysokim poziomie przez kolejnych 120 tygodni leczenia RIS.

Analiza porównawcza dla długookresowych wyników RIS w porównaniu z wynikami uzyskanymi w możliwie jak najdłuższym okresie obserwacji dla komparatorów wskazuje, że RIS jest lekiem o wyższej lub znacznie wyższej skuteczności w zakresie indukowania odpowiedzi PASI 75/90/100 w porównaniu do ADA, ETA, INF, CERT, TIL i GUS. W porównaniu względem SEK wykazano, że RIS cechuje się w porównaniu z sekukinumabem zbliżoną skutecznością w zakresie PASI 90 i wyższą skutecznością w odniesieniu do PASI 100, natomiast w porównaniu względem IKS wykazano zbliżoną skuteczność w zakresie zarówno PASI 90, jak i PASI 100.

### **18.1.4. Skuteczność praktyczna RIS**

Ocena skuteczności praktycznej RIS została przeprowadzona na podstawie badań BIOREP, Caldarola 2022 i Gargiulo 2022. We wszystkich badaniach chorzy byli leczeni przez 52 tygodnie a w badaniu Gargiulo 2022 część wyników przedstawiono w czasie 104 tygodni. We wszystkich badaniach ocenianym punktem końcowym była odpowiedź PASI. Dodatkowo w badaniu BIOREP oceniano również DLQI.

Uzyskane wyniki są spójne z tymi uzyskanymi w badaniach randomizowanych, co świadczy o wysokiej skuteczności ryzankizumabu i wysokiej wiarygodności uzyskanych w badaniach RCT wyników.

### 18.1.5. Czas pozostawania na jednym leku

Ocenę czasu pozostawania na jednym leku opracowano na podstawie badania *Torres 2021*, w którym porównano między sobą takie leki jak UST, SEK, IKS GUS oraz RIS<sup>69</sup>.

Wykazano, że największe odsetki chorych przerwało leczenie z powodu braku skuteczności leczenia w przypadku terapii UST i SEK, natomiast najmniej w grupach otrzymujących guselkumab oraz ryzankizumab. Należy zaznaczyć, że zakończenie leczenia z powodów związanych z bezpieczeństwem w największym odsetku dotyczyło chorych stosujących sekukinumab (2,2%), zaś wśród chorych otrzymujących ryzankizumab (0,0%).

Zwiększenie dawki najczęściej odnotowano u chorych otrzymujących UST (23,3%), zaś najrzadziej w grupie otrzymującej RIS (0,8%). Natomiast w celu poprawy skuteczności leczenia, terapię ogólnoustrojową dodano do 202 (6,1%) stosowanych terapii biologicznych, przy czym najczęściej postępowanie to odnotowano w grupie chorych stosujących sekukinumab 81 (8,9%), zaś najrzadziej w grupie otrzymującej ryzankizumab 1 (0,8%).

Najczęstszym odnotowywano występowanie zakażeń. Do występowania zakażeń najczęściej dochodziło w przypadku stosowania ustekinumabu 132 (11,80%), zaś najrzadziej w grupie stosującej guselkumab 15 (3,8%) oraz ryzankizumab 5 (4,2%).

## 18.2. Ocena bezpieczeństwa

### 18.2.1. RIS względem UST, SEK i ADA – wyniki porównań bezpośrednich

Bezpośrednie porównanie bezpieczeństwa dla ryzankizumabu przeprowadzono względem:

- ustekinumabu (badania *UltIMMa-1* oraz badanie *UltIMMa-2*);
- sekukinumabu (badanie *IMMvent*);
- adalimumabu (badanie *IMMerge*).

---

<sup>69</sup> w badaniu oceniano również brodalumab, który ze względu na fakt, iż nie stanowi komparatora w niniejszym opracowaniu, nie został wskazany w opracowaniu wyników

---

## RIS vs UST

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

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

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

W wyniku metaanalizy badań stwierdzono również istotnie statystycznie niższą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych w czasie od 16. do 52. tygodnia w grupie RIS w porównaniu z UST. Z kolei znamieną statystycznie niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu odnotowano u chorych poddanych terapii ustekinumabem w czasie 16-52 tygodni.

## RIS vs SEK

Uzyskane wyniki wskazują na brak zgonów w czasie 52 tygodni zarówno w grupie RIS, jak i SEK.

Odnotowano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS i SEK w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (tj. występujących u  $\geq 5\%$  chorych) w badaniu *IMMerge* zaliczono: zapalenie nosogardzieli (21,3% w grupie RIS i 16,6% w grupie

SEK), zapalenie górnych dróg oddechowych (12,8% w grupie RIS i 8,6% w grupie SEK) oraz ból głowy (5,5% w grupie RIS i 9,2% w grupie SEK). W przypadku wszystkich zdarzeń niepożądanych występujących najczęściej nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy między grupami, z wyjątkiem zapalenia oskrzeli, które występowało częściej w grupie SEK w porównaniu do grupy RIS (odpowiednio: 6,7% vs 1,8%).

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania odnotowane w badaniu *IMMerge* występowały u pojedynczych chorych lub nie raportowano ich wystąpienia. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do żadnego z odnotowanych zaburzeń. Więcej nowotworów złośliwych oraz ciężkich reakcji nadwrażliwości odnotowano w grupie stosującej SEK w porównaniu do grupy stosującej RIS, natomiast odwrotna zależność wystąpiła w przypadku ciężkich infekcji oraz MACE.

### RIS vs ADA

Badanie *IMMvent* składało się z dwóch części: części A trwającej od 0 do 16 tygodnia oraz części B trwającej od 16 do 44 tygodnia.

W czasie zarówno 16 tyg., jak i od 16. do 44 tyg. nie odnotowano znamiennych statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych w ujęciu ogólnym.

W skuteczności nie analizowano wyników dla porównania grup chorych leczonych odpowiednio RIS i ADA od początku udziału w badaniu do 44 tygodnia, natomiast przedstawiono wyniki dotyczące porównania bezpieczeństwa. Ocena ta dotyczy chorych, którzy nie zostali poddani w 16. tygodniu ponownej randomizacji. Również dla porównania tych grup chorych nie odnotowano różnic pod względem częstości występowania zgonów oraz ciężkich działań niepożądanych, działań niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem.

Analiza częstości występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak również zdarzeń niepożądanych w grupach RIS i ADA nie wykazała znamiennej statystycznie różnicy w częstości ich występowania zarówno w czasie 16 tyg., jak również w czasie od 16. do 44 tygodnia oraz dla chorych leczonych przez pełnych 44 tygodni RIS lub ADA.

Ciężkie zakażenia odnotowywano w grupach RIS z częstością nie wyższą niż 1% a ciężkich reakcji nadwrażliwości nie stwierdzono u żadnego chorego poddanego terapii RIS.

W czasie 16 tygodni obserwacji najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia (29,2% chorych w grupie RIS oraz 24,3% chorych w grupie ADA), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (8,6% chorych w grupie RIS oraz 7,9% chorych w grupie ADA), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,0% chorych w grupie RIS oraz 3,9% chorych w grupie ADA), ból głowy (4,0% chorych w grupie RIS oraz 6,6% chorych w grupie ADA).

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupach chorych poddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania, najczęściej raportowano (odpowiednio w grupie ADA→RIS oraz ADA→ADA) zakażenia (47,2% vs 32,1%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (26,4% vs 12,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (7,5% vs 8,9%), ból głowy (5,7% vs 5,4%), zakażenie dróg moczowych (5,7% vs 0,0%).

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupach chorych niepoddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania, najczęściej raportowano (odpowiednio w grupie RIS→RIS oraz ADA→ADA) zakażenia (40,5% vs 47,2%), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (13,3% vs 18,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,6% vs 10,4%). Pozostałe raportowane zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 4,9%.

### **18.2.2. RIS względem komparatorów – wyniki porównań pośrednich**

Wyniki NMA dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przedstawione dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tygodnie wskazują, że ryzankizumab jest jednym z najbezpieczniejszych leków w rankingu. Zgromadzone dane wskazują, że w trakcie terapii RIS częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem nie była znamienne statystycznie wyższa w porównaniu z PLC. W przypadku inhibitorów TNF-alfa, jak również takich przedstawicieli inhibitorów interleukin jak SEK czy IKS można zaobserwować odwrotny trend.

Wyniki dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazują na wysoką pozycję RIS w rankingu. Częstość występowania SAEs dla porównania RIS oraz komparatorów względem PLC nie była znamienna statystycznie, jednak wartości parametrów RR świadczą o lepszym profilu bezpieczeństwa RIS w porównaniu z INF, SEK, ADA, UST, IKS, GUS i ETA oraz zbliżonych profilach bezpieczeństwa w porównaniu z TIL i CERT.

Wyniki NMA Sbidian 2022 przeanalizowano również na podstawie macierzy wyników dla porównań RIS względem komparatorów. Na ich podstawie odnotowano, że zdarzenia niepożądane odnotowano z istotnie statystycznie wyższą częstością wśród chorych leczonych IKS w porównaniu z RIS. Wyniki porównań z pozostałymi komparatorami wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Dla częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy RIS i komparatorami, przy czym dla większości z nich wartości parametrów RR wskazują na korzyść RIS.

Analiza bezpieczeństwa dla porównania RIS względem komparatorów została przeprowadzona również dla dłuższego okresu obserwacji, tj. 48-56 tygodni na podstawie wyników NMA pochodzących z publikacji *Armstrong 2022*. Ze względu m.in. na konstrukcję badań dla poszczególnych leków biologicznych, w zestawieniach nie mogły znaleźć się wszystkie komparatory. W niniejszym zestawieniu nie zostały przedstawione wyniki dla porównania z infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol i tyltrakizumabem.

Ranking pozycjonuje RIS na najwyższej pozycji w zakresie oceny bezpieczeństwa pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

### **18.2.3. Długookresowa ocena bezpieczeństwa RIS**

Analizę bezpieczeństwa ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przeprowadzono na podstawie wyników badania *LIMMitless*.

Oceny bezpieczeństwa prowadzono w sposób ciągły przez cały czas trwania badania (przedstawiono wyniki dla daty odcięcia 26 marca 2020 r., tj. do 208 tygodni leczenia RIS). Zdarzenia niepożądane przedstawiono jako liczbę zdarzeń na 100 pacjentolat (PY), aby uwzględnić różnice w czasach trwania badań pierwotnych.

Uzyskane wyniki wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa ryzankizumabu w długim okresie obserwacji.

### 18.3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W NMA *Sbidian 2022* i *Armstrong 2022* autorzy przedstawili dodatkowo dane dotyczące oceny stosunku wielkości uzyskiwanych korzyści zdrowotnych w stosunku do bezpieczeństwa stosowania poszczególnych opcji terapeutycznych.

Przedstawiono ocenę częstości występowania odpowiedzi PASI 90 względem częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 8-24 tygodnie, z której wynika jednoznacznie, że spośród leków refundowanych w Programie lekowym B.47 ryzankizumab cechuje się najkorzystniejszym stosunkiem korzyści do ryzyka.

Dla dłuższego okresu obserwacji, tj. od 48 do 56 tyg., w którym oceniono wyniki dla RIS oraz ADA, UST, SEK, IKS i GUS, przedstawiono wyniki oceny łącznie odpowiedzi PASI 75/90/100 w stosunku odpowiednio do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, jak również częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Wykazano, że dla każdego z tych zestawień RIS jest lekiem o najlepszym stosunku korzyści do ryzyka.

Korzystną relację skuteczności do ryzyka podkreślono również w dokumencie EMA EPAR 2019.

### 18.4. Bezpieczeństwo RIS na podstawie badań obserwacyjnych

Wyniki badania BIOREP uzyskane w czasie 52 tygodni wykazały, że profil bezpieczeństwa RIS jest spójny z profilem bezpieczeństwa przedstawionym w badaniach klinicznych.

W badaniu Caldarola 2022 w czasie 52 tygodni nie odnotowano wystąpienia żadnych zdarzeń niepożądanych. U żadnego spośród chorych, u których przerwano leczenie RIS przyczyną nie było wystąpienie zdarzenia związanego z bezpieczeństwem.

Z kolei w badaniu Gargiulo 2022 zdarzenia niepożądane ogółem odnotowano u 3,8% chorych w czasie 104 tygodni. Nie odnotowano zdarzeń o ciężkim nasileniu, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz hospitalizacji i zgonów związanych z zakażeniem COVID-19.

## 18.5. Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa

Uzupełniająca ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie zbiorczej analizy wyników dla krótkiego i długiego okresu obserwacji, pochodzących odpowiednio z 5 badań oraz z 17 badań klinicznych, w których brali udział chorzy leczeni RIS 2,9 lat (mediana) w zakresie od 2 dni do 5,9 lat.

Wykazano, że większość zdarzeń niepożądanych występowała z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego oraz nie wymagała przerwania stosowania leku, ponadto uznano je za nie mające związku z leczeniem RIS. Wyniki analizy wskazują, że wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie wzrastały w długim okresie obserwacji (318 vs 171 zdarzeń/100PY, odpowiednio dla analizy krótko- i długookresowej). Wyniki przedstawione w przedziałach czasowych z zakresu od poniżej 0,5 roku, przez 0,5-1,5 roku, 1,5-2,5 roku, 2,5-3,5 roku oraz powyżej 3,5 roku wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była coraz niższa a częstość występowania dyskontynuacji leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych utrzymywała się na względnie stałym, niskim poziomie.

W długim okresie obserwacji wskaźniki częstości występowania na 100 PY wynosiły dla ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – 7,8, ciężkich infekcji – 1,2, NMSC – 0,7, nowotworów złośliwych z wykluczeniem NMSC – 0,5 oraz dla MACE – 0,3. Nie zidentyfikowano żadnych istotnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem terapii RIS.

## 18.6. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie ChPL Skyrizi®, dokumentu FDA oraz danych pochodzących z baz WHO UMC i ADRReports. Przeanalizowano również dokument EMA RMP 2022.

Wykazano, że leczenie RIS nie jest związane z wystąpieniem u chorych nowych, nieprzewidywalnych działań niepożądanych (w porównaniu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w praktyce klinicznej). Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia. U chorych z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania analizowanego leku. Ryzankizumab jest lekiem biologicznym i charakteryzuje się podobnym



profilem bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, a w niektórych obszarach jego stosowanie może wiązać się niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych.

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

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

W dokumencie EMA RMP 2022 wskazano na brak zidentyfikowanych zagrożeń. Wśród najważniejszych potencjalnych zagrożeń wskazano MACE, ciężkie zakażenia, nowotwory złośliwe i ciężkie reakcje nadwrażliwości. Dla każdego z tych zagrożeń zdefiniowano grupy ryzyka. Nie są to zagrożenia dotyczące ogółem populacji chorych leczonych RIS.

## 18.7. Wnioski

Analiza kliniczna wykazała, że ryzankizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, zarówno w krótkim, jak i długim okresie obserwacji.

W wyniku bezpośredniego porównania wykazano, że RIS jest lekiem o znacznie wyższej skuteczności niż ustekinumab i adalimumab oraz w zależności od analizowanego punktu końcowego co najmniej porównywalnej lub wyższej skuteczności w porównaniu względem sekukinumabu. O wysokiej skuteczności można wnioskować na podstawie wyników dotyczących odpowiedzi na leczenie uzyskanej w skali PASI (PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75), jak również na podstawie danych świadczących o redukcji łuszczycowych zmian skórnych na podstawie skali sPGA (wynik PGA 0 oraz PGA 0/1) oraz poprawie jakości życia. Wyniki porównań pośrednich również świadczą o wysokiej skuteczności RIS. Wyniki analizy długookresowej wskazują, że efekty zdrowotne uzyskane w czasie pierwszego roku utrzymują się w czasie do 172 tygodnia na stałym, wysokim poziomie. Skuteczność długookresowa RIS jest wyższa w porównaniu względem ADA, ETA, INF, CERT, TIL i GUS oraz porównywalna względem SEK i IKS. Skuteczność praktyczna RIS okazała się być porównywalna z wynikami uzyskanymi z badań RCT.

---

Analiza profilu bezpieczeństwa ryzankizumabu względem UST, ADA i SEK wykazała, że częstość występowania poszczególnych zaburzeń jest porównywalna a w niektórych obszarach może być niższa w grupie chorych poddanych terapii RIS. Istotnym jest, iż stosowanie RIS w długim okresie obserwacji jest bezpieczne. Nie wykazano bowiem nowych sygnałów o zagrożeniach związanych z leczeniem. Wykazano również, że stosunek korzyści do ryzyka jest pozytywny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną dostępną w terapii dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zgromadzone dane świadczą jednoznacznie o zasadności objęcia refundacją terapii RIS również u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym, jak również całkowitego zniesienia administracyjnego ograniczenia dla maksymalnego czasu leczenia chorych w Programie lekowym. Spełnienie tych warunków będzie stanowiło odpowiedź na niezaspokojone potrzeby osób chorych na łuszczycę związane m.in. z brakiem dostępu do terapii innowacyjnej, cechującej się jednocześnie bardzo wysokim wskaźnikiem skuteczności i bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa dla chorych z umiarkowanym nasileniem choroby oraz z ograniczeniem czasowym, które nie ma żadnego uzasadnienia klinicznego.

Należy pamiętać, że łuszczycy plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest chorobą przewlekłą, w której duże ograniczenie dla codziennego funkcjonowania chorych stanowią rozległe zmiany skórne. Umożliwienie całej tej populacji skutecznego leczenia, które u wysokiego odsetka chorych prowadzi do całkowitej eliminacji tych zmian przełoży się bezpośrednio na poprawę jakości życia zarówno samych chorych, jak również ich rodzin.

---

## 19. Dyskusja

Wyniki analizy klinicznej wskazują, iż RIS jest lekiem stanowiącym wysoce wartościową opcję długookresowego leczenia u dorosłych chorych na łuszczycę o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Aktualnie ryzankizumab (Skyrizi®) jest objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.47 dotyczącego leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym wyłącznie w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu ciężkim. Ponadto czas trwania terapii jest ograniczony administracyjnie do 96 tygodni. Niniejsze opracowanie wskazuje, iż w pełni uzasadniona jest zmiana dotychczasowych zapisów tego Programu.

W ramach niniejszej analizy dokonano kompleksowej analizy wyników uzyskanych w populacji chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a więc populacji zgodnej z zarejestrowaną i tym samym zgodną z tą, jaka uczestniczyła w badaniach dla RIS. Warto podkreślić, iż populacja chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym jest komplementarna względem tej, która spełnia już kryteria kwalifikacji do obowiązującego Programu lekowego.

Wyniki uzyskane w ramach niniejszej analizy, w tym m.in. wyniki porównań bezpośrednich przeprowadzonych dla RIS względem UST, ADA i SEK, jak również porównań pośrednich zaprezentowanych na podstawie przeglądów systematycznych oraz wyniki długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIS wskazują, że analizowana interwencja jest lekiem bardzo wysokiej skuteczności i cechuje się jednym z najlepszych profili bezpieczeństwa spośród wszystkich rozważanych w niniejszej analizie komparatorów. Wyniki analizy długookresowej jednoznacznie wskazują na utrzymywanie się korzystnych efektów klinicznych w czasie oraz brak nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem.

Oceny jakości danych dokonano głównie na podstawie jakości wykorzystanych w analizie źródeł danych. W przypadku danych pochodzących z opublikowanych badań randomizowanych z racji braku znaczących zastrzeżeń do ich metodyki uznano, że są to dane najwyższej jakości. W analizie wykorzystano również wysokiej jakości badania obserwacyjne, na podstawie których dokonano analizy skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa RIS. Przedstawiono również wyniki długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w populacji docelowej.

Wszystkie wykorzystane w analizie źródła zostały ocenione jako wysokiej jakości, w związku z czym wiarygodność niniejszej analizy określono jako wysoką.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została również jako wysoka. W raporcie uwzględniono dane pochodzące z badań eksperymentalnych z grupą kontrolną oraz wyniki uzyskane w długim okresie obserwacji, jak również z badań obserwacyjnych oraz przedstawiono dodatkowe dane o bezpieczeństwie pochodzące z ChPL Skyrizi®, FDA 2022 oraz danych WHO UMC i ADRReports, co powoduje, że zasób przedstawionych danych jest aktualnie najszerszy z możliwych. Co istotne, przedstawiono również wyniki przeglądów systematycznych dla RIS względem komparatorów. Należy zwrócić uwagę, że podobnie jak w innych opracowaniach dotyczących zastosowania leków biologicznych w łuszczycy plackowatej, większość uczestników stanowili mężczyźni, podczas gdy dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u osób płci męskiej. 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.

W ramach niniejszej analizy zidentyfikowano łącznie 29 przeglądów systematycznych spełniających kryteria systematyczności Cook. Na potrzeby niniejszej analizy szczegółowo przeanalizowano 11 z nich, wyselekcjonowane na podstawie aktualności przeglądu literatury. Wyniki i wnioski autorów tych opracowań są w pełni zgodne z tymi przedstawionymi w ramach niniejszej analizy, tj. ryzankizumab jest lekiem o bardzo wysokiej skuteczności i korzystnym profilu bezpieczeństwa, zarówno w krótkim-, jak i długim okresie obserwacji.

Ze względu na fakt, iż placebo nie zostało zdefiniowane jako komparator dla ryzankizumabu odstąpiono od przedstawienia wyników dla tego porównania. Co więcej, ze względu na fakt, iż aktywne komparatory są lekami o udowodnionej skuteczności i znanym profilu bezpieczeństwa można stwierdzić, że z punktu widzenia przydatności klinicznej porównanie RIS względem PLC nie było konieczne. Przedstawiono natomiast dane dla chorych zrandomizowanych do grupy placebo, którzy po 16 tygodniach rozpoczęli terapię

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

Analiza kliniczna przedstawiona jako załącznik do pierwszego wniosku o objęcie refundacją ryzankizumabu nie zawierała wyników dla okresu obserwacji powyżej 52 tygodni. W niniejszej analizie przedstawiono kompleksową długookresową ocenę zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa ryzankizumabu. Uzyskane wyniki potwierdzają, że okres indukcji odpowiedzi na leczenie jest okresem wystarczającym do wykazania skuteczności poszczególnych leków biologicznych i, jak pokazały wyniki w dłuższym okresie obserwacji (tj. dla 172 tygodni), może on być traktowany jako wyznacznik skuteczności w dalszym okresie leczenia. Analiza ta świadczy o utrzymywaniu się na stałym poziomie wysokich efektów klinicznych w postaci m.in. odpowiedzi PASI 75/90/100, sPGA czy DLQI. Wyniki przedstawione dla komparatorów również w dłuższym okresie utrzymywały się w czasie na poziomie uzyskanym w okresie do 52 tygodni. Należy jednak podkreślić, iż w odniesieniu do większości komparatorów RIS w długim okresie obserwacji okazał się być lekiem o zdecydowanie wyższej skuteczności.

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano opublikowanych badań dotyczących bezpośredniego porównania RIS względem pozostałych komparatorów, tj. INF, CERT, IKS, SEK, TIL i GUS. Należy jednak podkreślić, że wyniki porównań bezpośrednich względem ADA, UST i SEK mogą być traktowane jako reprezentatywne dla wszystkich grup leków stosowanych w Programie lekowym, tj. inhibitorów TNF-alfa, inhibitorów IL-12/23 i IL-17. Co więcej, ADA, UST i SEK są lekami, które są jednymi z najczęściej stosowanych w Programie, stąd znaczenie przedstawionych porównań większe.

Łuszczycza plackowata jest przewlekłą chorobą zapalną, której objawy widoczne są przede wszystkim na skórze, jednak należy pamiętać o tym, iż jest to choroba ogólnoustrojowa, której nieskuteczne leczenie bądź jego brak może prowadzić do wystąpienia wielu powikłań i przede wszystkim do nasilenia procesu zapalnego będącego podstawą do pojawienia się licznych chorób współistniejących. Skuteczność leczenia mierzona redukcją przede wszystkim nasilenia objawów skórnych ma bezpośredni wpływ na poprawę jakości życia chorych. Dzięki temu możliwy jest powrót do normalnego funkcjonowania chorego w życiu społecznym i zawodowym. Uzyskane w niniejszej analizie wyniki jednoznacznie potwierdzają tę zależność. Wysokie odsetki chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 90 lub PASI 100 oznaczają,

że chorzy ci nie odczuwają wpływu choroby na jakość życia. Warto też podkreślić, że chorzy z wysokimi wskaźnikami odpowiedzi na leczenie znacznie lepiej radzą sobie z wieloma chorobami współistniejącymi, takimi jak np. depresja czy niepokój.

Zgodnie z zapisami Programu lekowego w leczeniu łuszczycy plackowatej możliwe jest aktualnie zastosowanie szerokiego zakresu leków biologicznych o zróżnicowanych mechanizmach działania. Należy jednak wskazać, że nie wszystkie leki mogą być zastosowane u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym. Istotne jest również, że inhibitory interleukin, w tym również RIS mogą być stosowane w ramach Programu lekowego maksymalnie przez 96 tygodni, co nie znajduje uzasadnienia ani w badaniach klinicznych, ani w ChPL Skyrizi, ani również w wytycznych klinicznych. Należy również podkreślić, iż 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 objęcia refundacją również populacji chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym, jak również zniesienia ograniczenia czasowego w postaci 96 tygodni. Zmiany te zapewnią lepszy dostęp do leczenia dla chorych oraz optymalizację uzyskiwanych efektów zdrowotnych.

Jako że najważniejszym celem leczenia chorych na łuszczycę plackowatą jest osiągnięcie odpowiedzi na leczenie rozumianej jako całkowita lub prawie całkowita eliminacja łuszczycowych zmian skórnych, należy dążyć do zakwalifikowania do skutecznego leczenia wszystkich chorych, dla których dostępne są dowody kliniczne. Nie jest zasadne ograniczenie dostępu do leczenia ryzankizumabem dla chorych z umiarkowanym nasileniem choroby. Dostępne dane wskazują, że większość chorych, u których osiągnięto zdefiniowany powyżej cel leczenia raportuje brak wpływu choroby na ich jakość życia. Rozpoczęcie leczenia na wcześniejszym etapie nasilenia choroby zwiększa szansę na szybsze uzyskanie zamierzonego efektu. Istotnym jest również, że wielu chorych zaprzestaje leczenia biologicznego w trakcie pierwszego roku trwania terapii. Najczęściej przyczynę stanowi brak skuteczności lub jej utrata. Wyniki skuteczności dla RIS wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia takich sytuacji jest stosunkowo niewielka.

Wśród ekspertów klinicznych oraz w środowiskach pacjenckich trwa szeroka debata na temat konieczności wprowadzenia zmian w zapisach Programu lekowego B.47. Podkreśla się w niej niski wskaźnik dostępności chorych do leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej w Polsce, który jest jednym z najniższych w Europie i wynosi zaledwie ok. 1% chorych (w Europie jest to średnio 20%). 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. Zwraca się 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. Co więcej, wśród chorych na łuszczycę plackowatą występują różne choroby współistniejące, np. ŁŻS, zespół metaboliczny, depresja, choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca. 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, czyli leków najstarszej generacji, przeważnie cechujących się skutecznością niższą niż najnowsze leki, a w niektórych przypadkach zdecydowanie niższej, np. w porównaniu do inhibitorów IL-17 czy IL-23. Ograniczenie administracyjne dotyczące 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 możliwość leczenia tyldrakizumabem, jednak w przypadku tego leku, podobnie jak w przypadku pozostałych inhibitorów interleukin (w tym dla RIS) obowiązuje ograniczenie czasowe do maksymalnie 96 tygodni. Istnieje silna potrzeba zniesienia administracyjnego czasu leczenia na rzecz decydowania o tym czasie przez lekarza w porozumieniu z chorym. Aktualnie, chorzy, którzy zgodnie z aktualną wiedzą medyczną powinni mieć wdrożone leczenie, nie mogą zostać do niego zakwalifikowani.

Ważną kwestią jest również intensyfikacja leczenia na wczesnym etapie choroby. Eksperci wskazują, że pomimo tego, iż proces zapalny w przebiegu łuszczycy ma swój początek w skórze, to z racji przewlekłego charakteru choroby, jak również brakiem jej kontroli oraz

---

prawidłowego leczenia staje się ona chorobą ogólnoustrojową. W jej przebiegu pojawiają się również choroby współistniejące. W związku z tym bardzo ważne jest, aby istniała możliwość zastosowania na wczesnym etapie leczenia terapii intensywnej i skutecznej, co pozwoli kontrolować toczący się proces zapalny oraz zapobiegać rozwojowi chorób współistniejących.

Łuszczycą na tle innych Programów lekowych została potraktowana odmiennie. W innych Programach lekowych dotyczących chorób autoimmunologicznych, 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. W przypadku łuszczycy kryteria łagodzone były wybiórczo, tj. z ograniczeniem do inhibitorów TNF-alfa [Medexpress 2022].

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w długookresowej terapii chorych stanowiących populację docelową zgodną z zarejestrowanym wskazaniem.

---



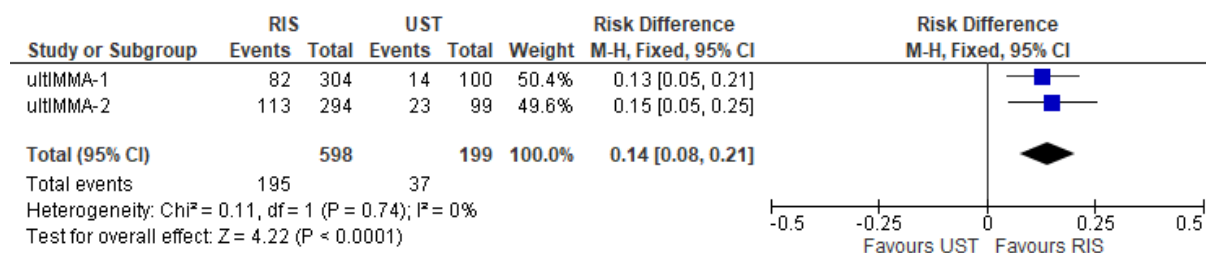
## 20. Załączniki

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

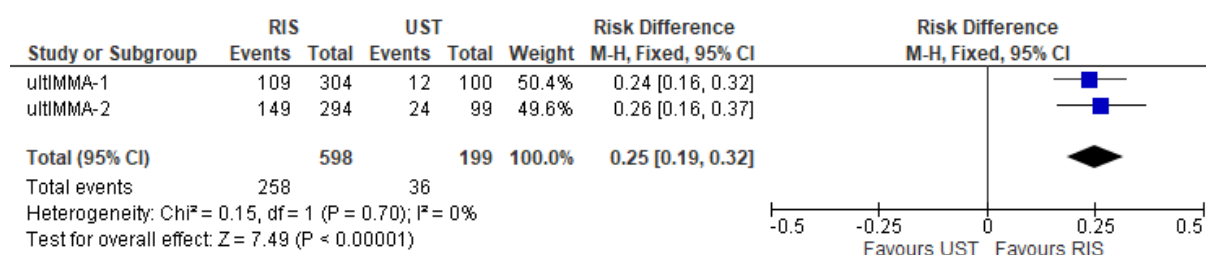
#### 20.1.1. Ocena skuteczności

##### 20.1.1.1. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 100)

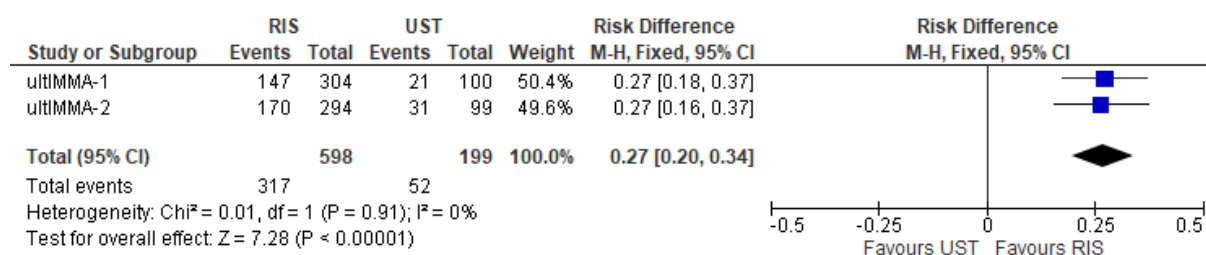
Rysunek 79.  
PASI 100 w 12 tyg.



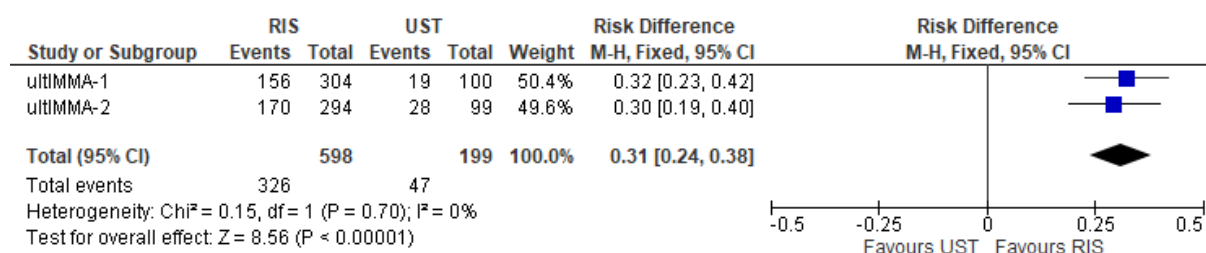
Rysunek 80.  
PASI 100 w 16 tyg.



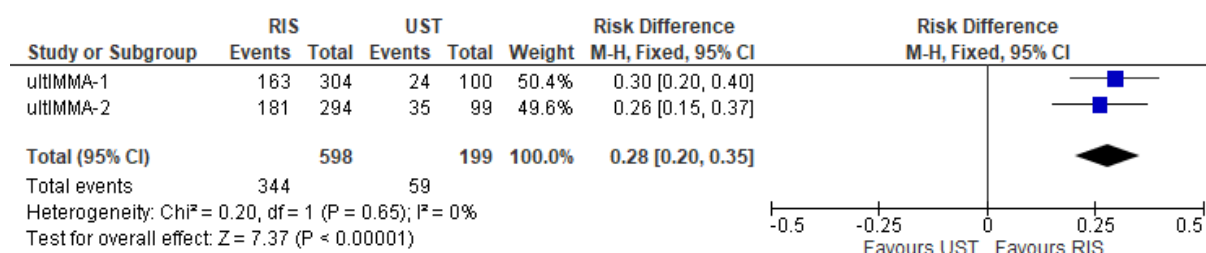
Rysunek 81.  
PASI 100 w 22 tyg.



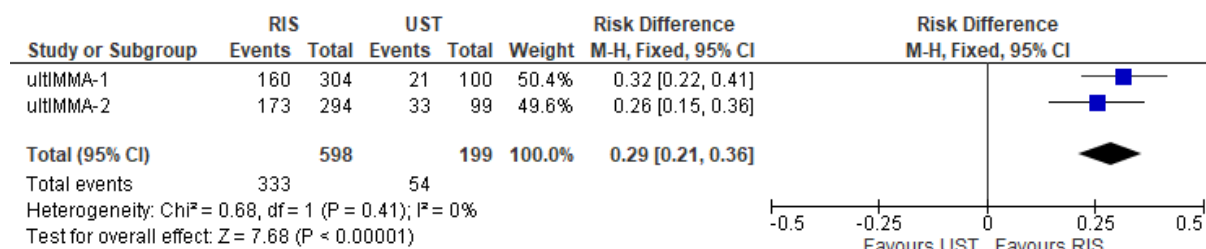
**Rysunek 82.**  
**PASI 100 w 28 tyg.**



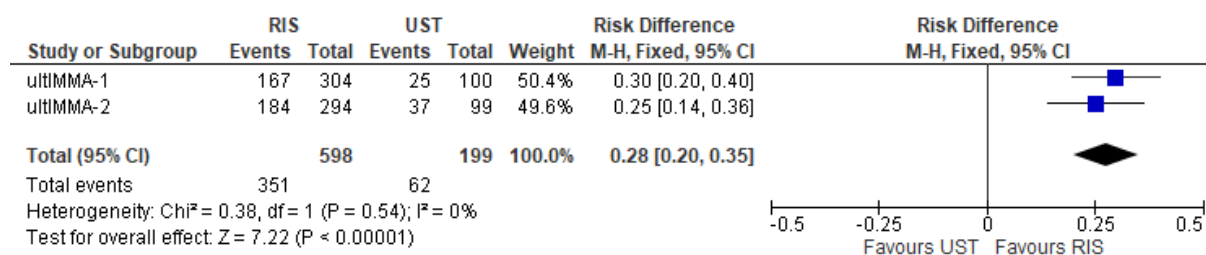
**Rysunek 83.**  
**PASI 100 w 34 tyg.**



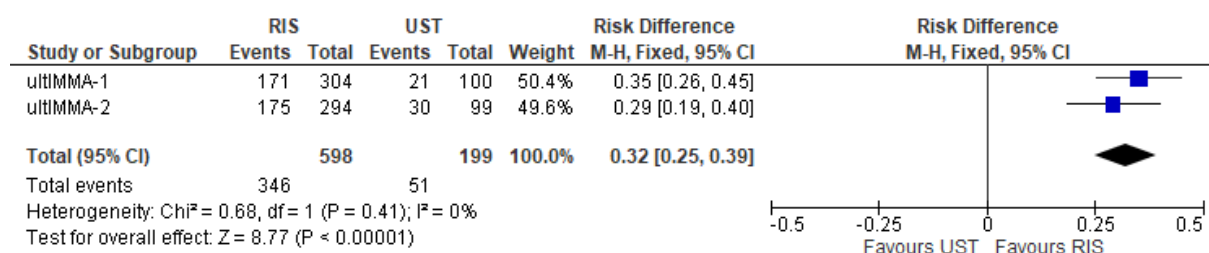
**Rysunek 84.**  
**PASI 100 w 40 tyg.**



**Rysunek 85.**  
**PASI 100 w 46 tyg.**

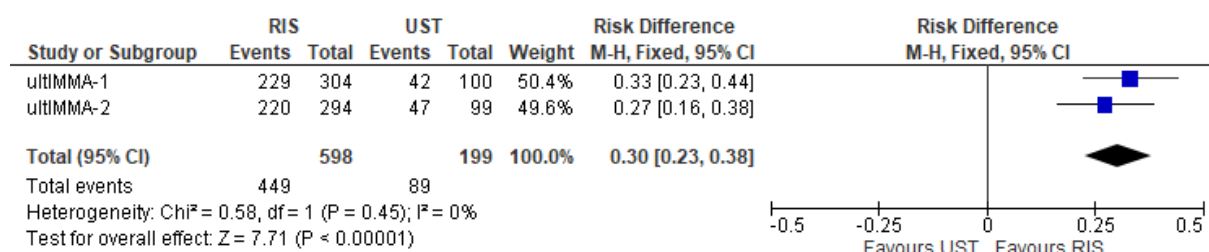


**Rysunek 86.**  
**PASI 100 w 52 tyg.**

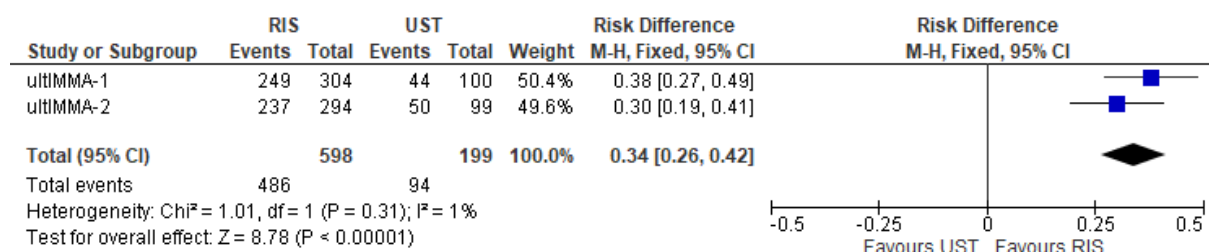


### 20.1.1.2. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 90)

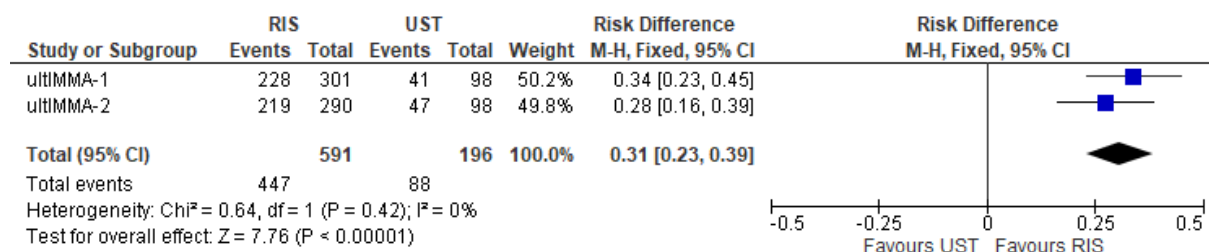
**Rysunek 87.**  
**PASI 90 w 16 tyg.**



**Rysunek 88.**  
**PASI 90 w 52 tyg.**

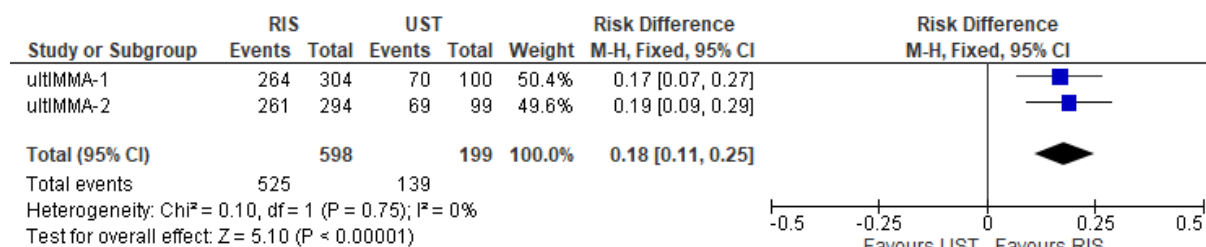


**Rysunek 89.**  
**PASI 90 w 16 tyg. (populacja PP)**

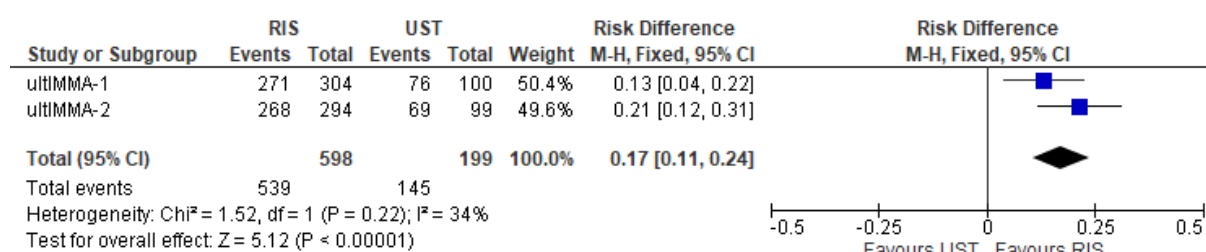


### 20.1.1.3. Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75)

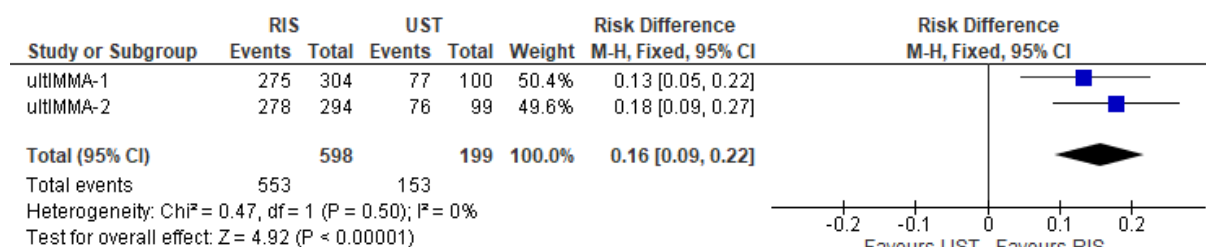
**Rysunek 90.**  
PASI 75 w 12 tyg.



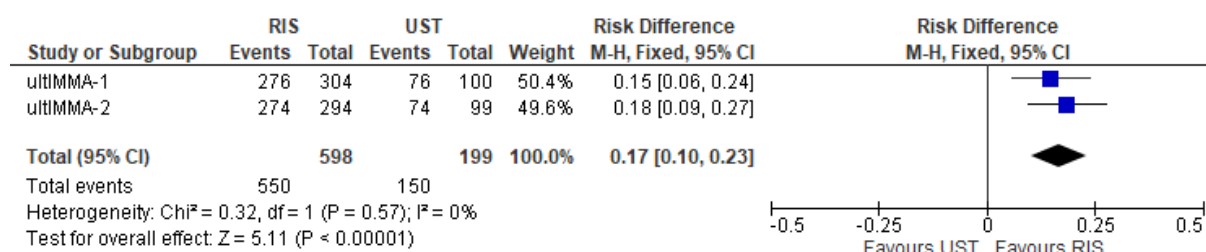
**Rysunek 91.**  
PASI 75 w 16 tyg.



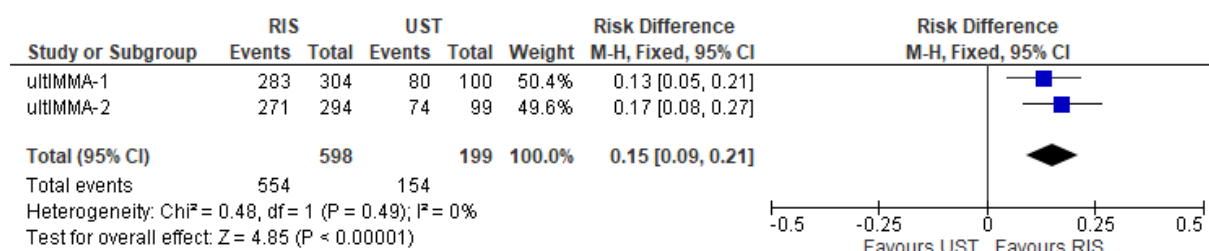
**Rysunek 92.**  
PASI 75 w 22 tyg.



**Rysunek 93.**  
PASI 75 w 28 tyg.



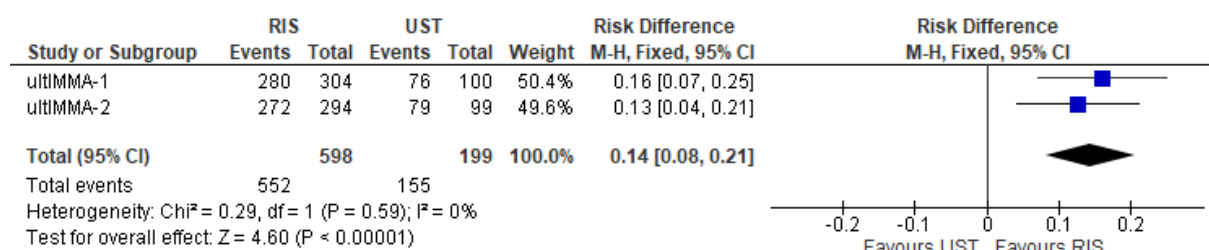
**Rysunek 94.**  
**PASI 75 w 34 tyg.**



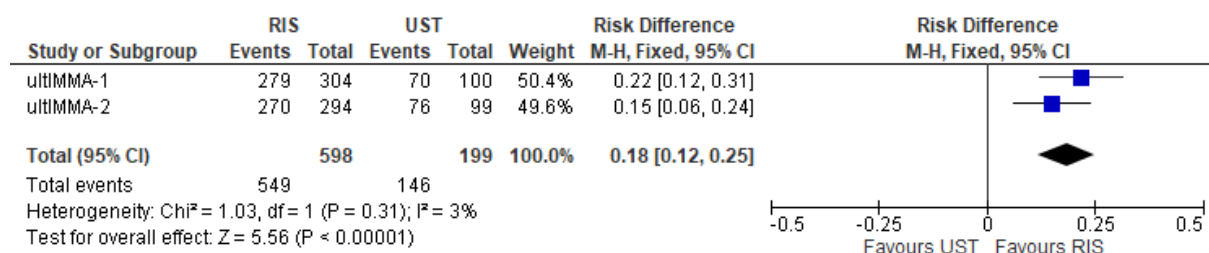
**Rysunek 95.**  
**PASI 75 w 40 tyg.**



**Rysunek 96.**  
**PASI 75 w 46 tyg.**

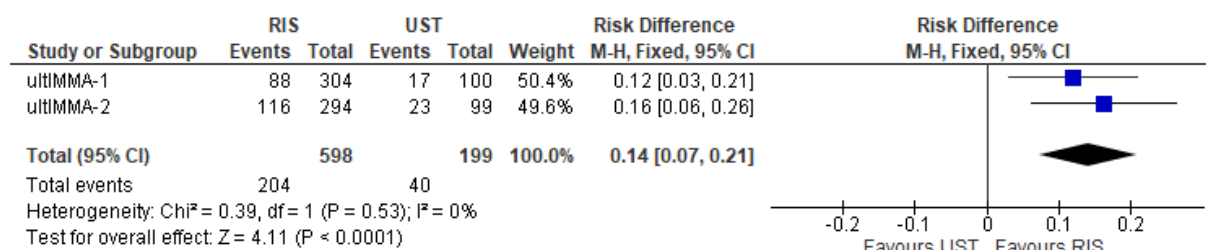


**Rysunek 97.**  
**PASI 75 w 52 tyg.**

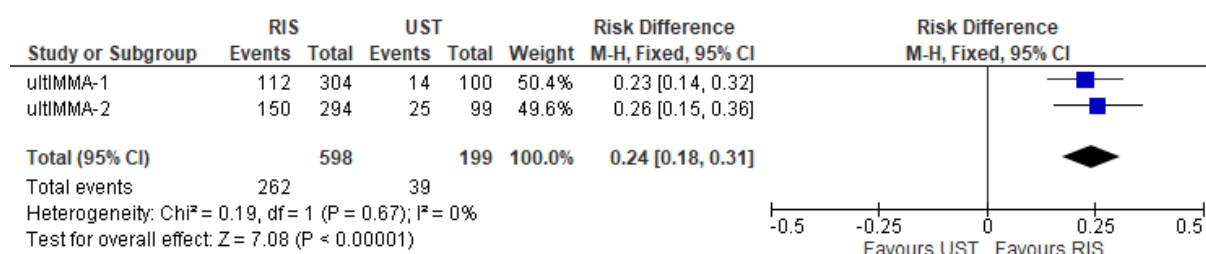


### 20.1.1.4. Aktywność choroby

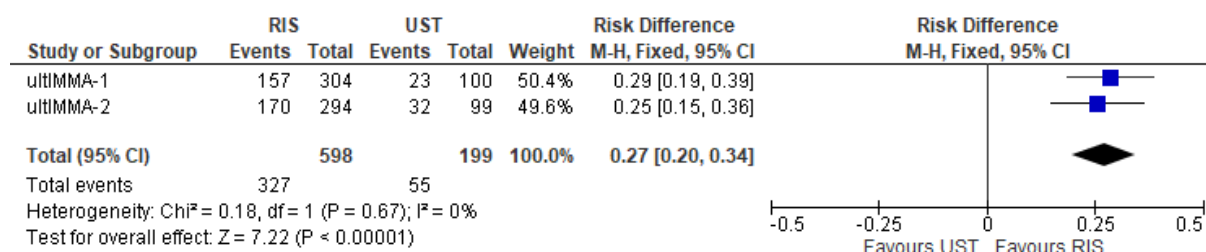
**Rysunek 98.**  
sPGA 0 w 12 tyg.



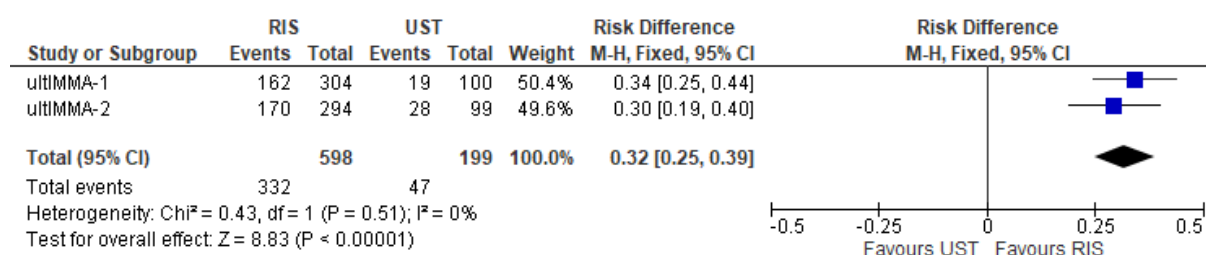
**Rysunek 99.**  
sPGA 0 w 16 tyg.



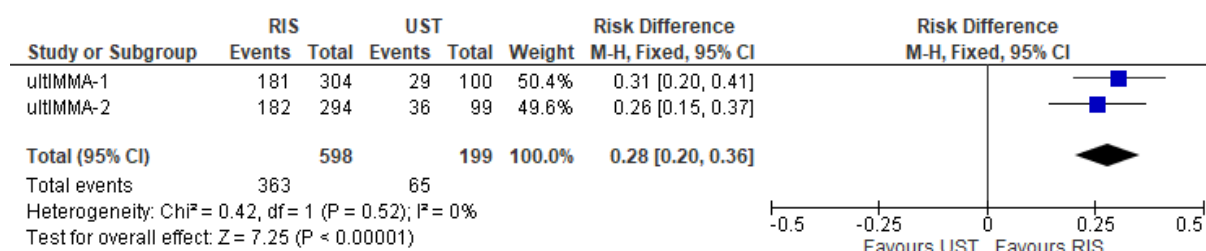
**Rysunek 100.**  
sPGA 0 w 22 tyg.



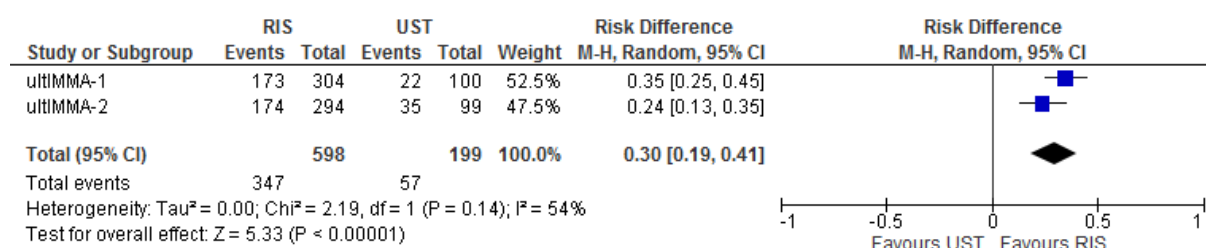
**Rysunek 101.**  
sPGA 0 w 28 tyg.



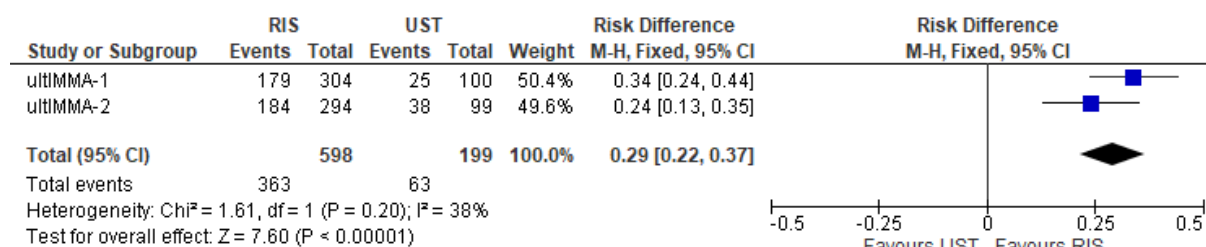
**Rysunek 102.**  
**sPGA 0 w 34 tyg.**



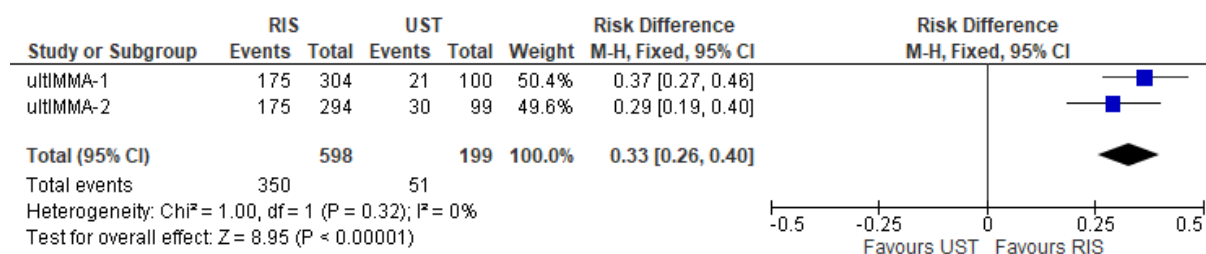
**Rysunek 103.**  
**sPGA 0 w 40 tyg.**



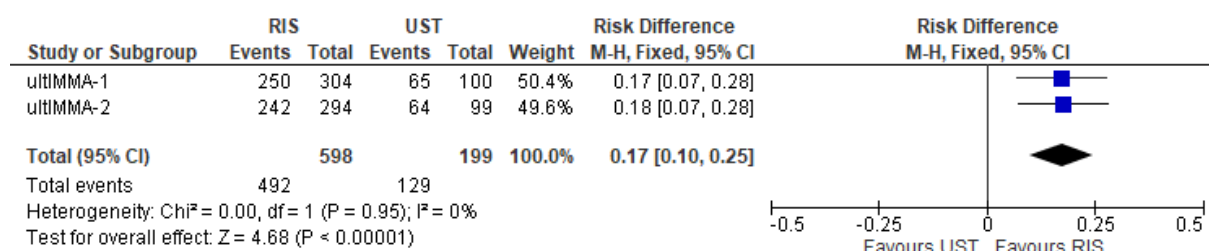
**Rysunek 104.**  
**sPGA 0 w 46 tyg.**



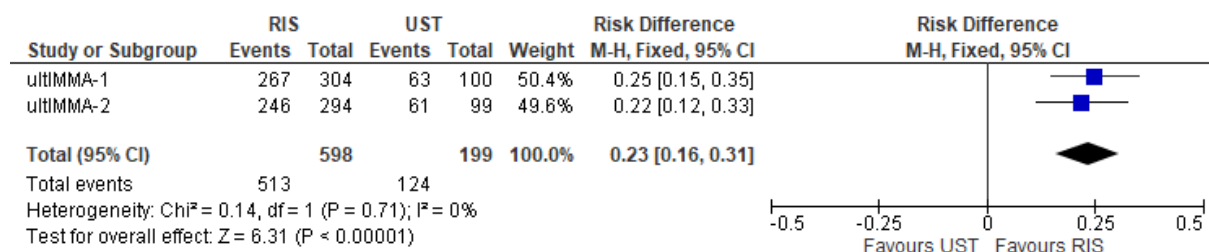
**Rysunek 105.**  
**sPGA 0 w 52 tyg.**



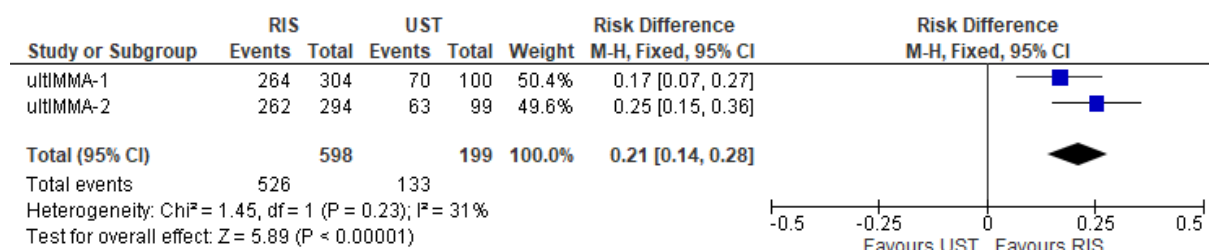
**Rysunek 106.**  
**sPGA 0/1 w 12 tyg.**



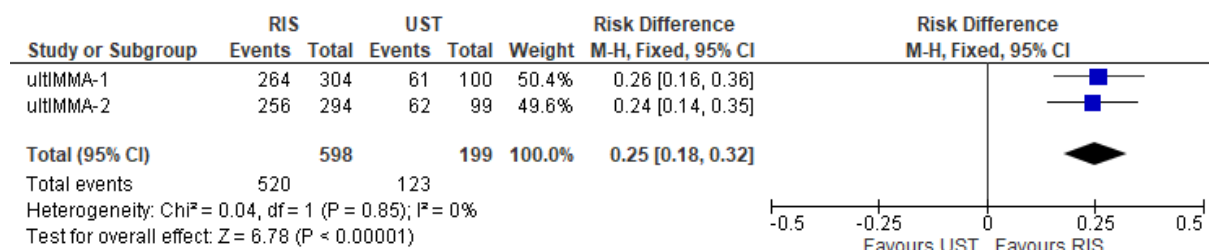
**Rysunek 107.**  
**sPGA 0/1 w 16 tyg.**



**Rysunek 108.**  
**sPGA 0/1 w 22 tyg.**

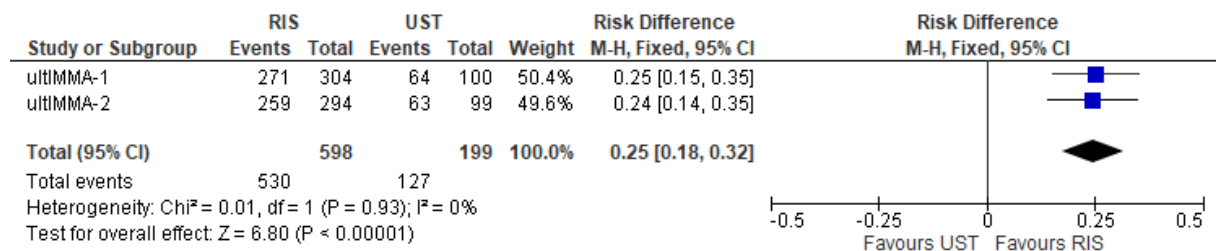


**Rysunek 109.**  
**sPGA 0/1 w 28 tyg.**





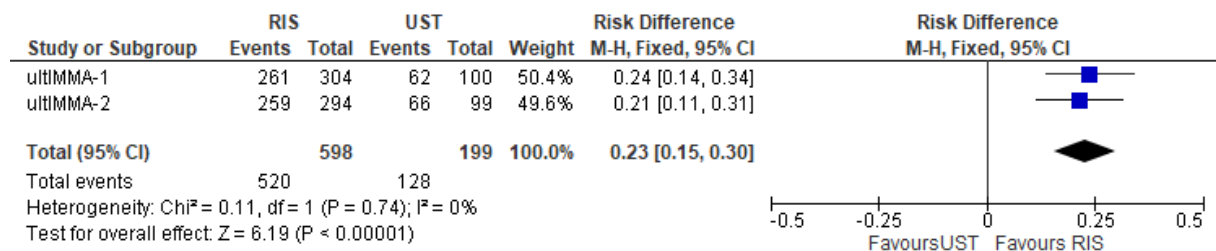
**Rysunek 110.**  
**sPGA 0/1 w 34 tyg.**



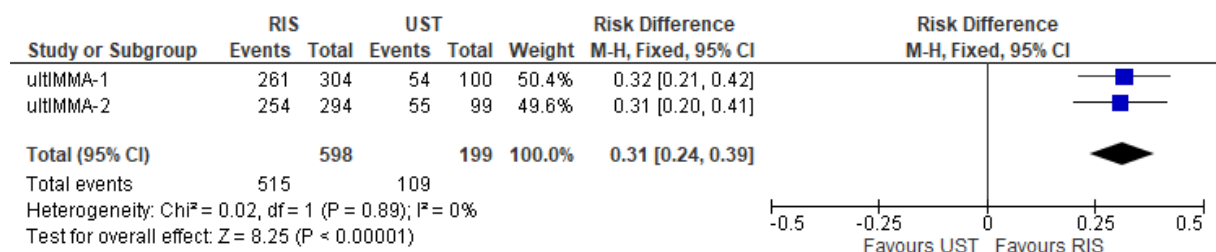
**Rysunek 111.**  
**sPGA 0/1 w 40 tyg.**



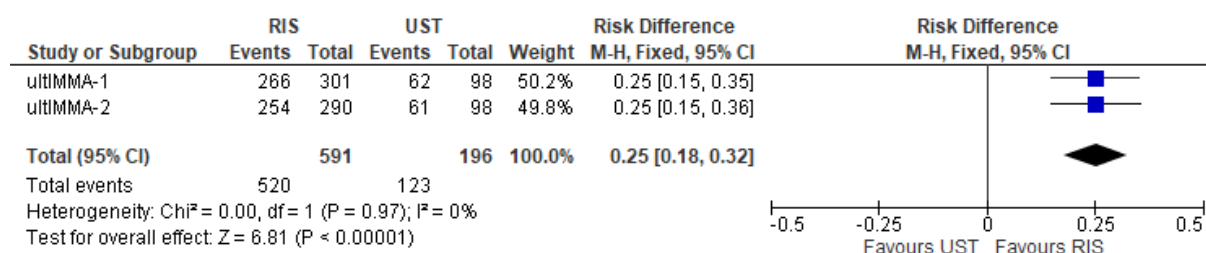
**Rysunek 112.**  
**sPGA 0/1 w 46 tyg.**



**Rysunek 113.**  
**sPGA 0/1 w 52 tyg.**

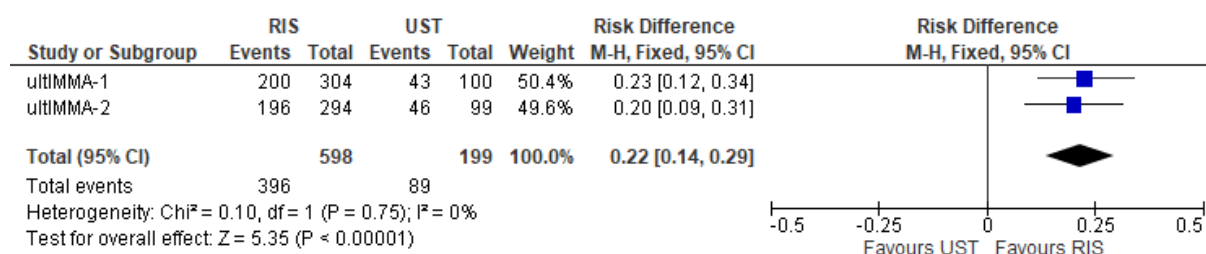


**Rysunek 114.**  
**sPGA 0/1 w 16 tyg. (populacja *per protocol*)**

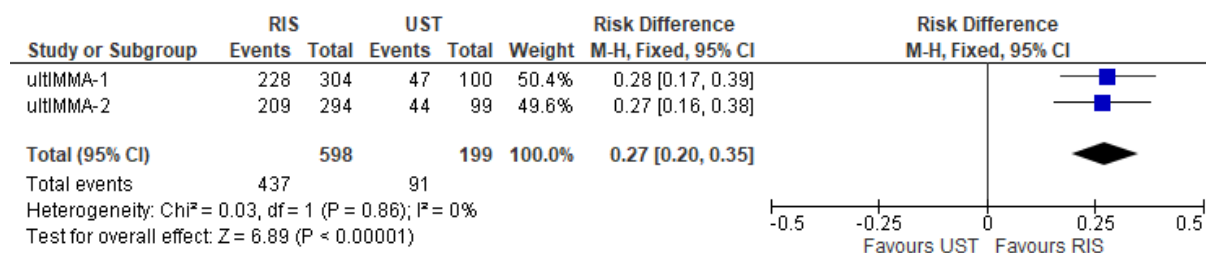


### 20.1.1.5. DLQI

**Rysunek 115.**  
**DLQI 0/1 w 16 tyg.**

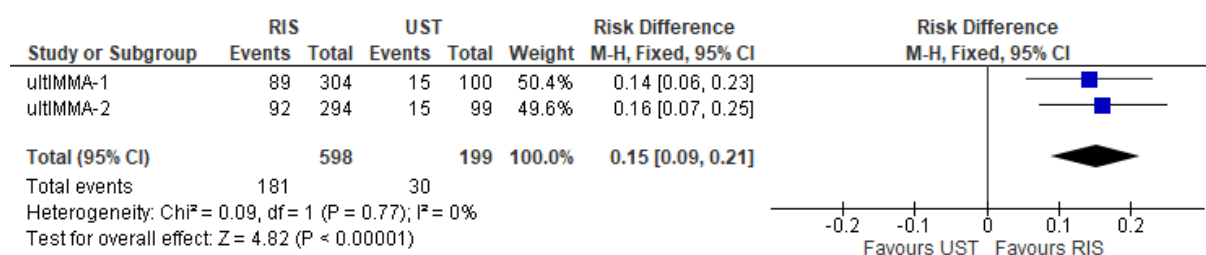


**Rysunek 116.**  
**DLQI 0/1 w 52 tyg.**

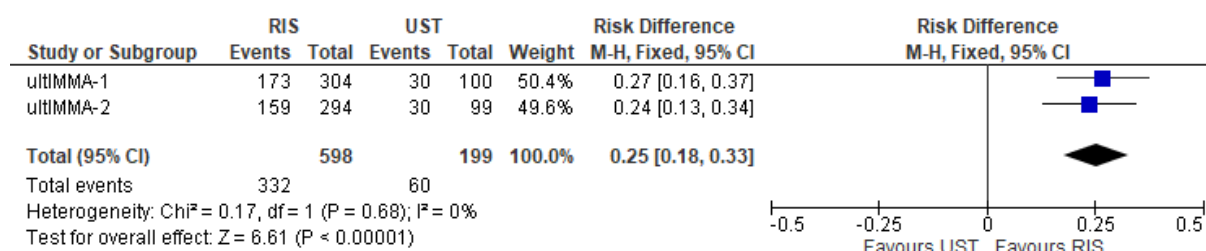


### 20.1.1.6. PSS

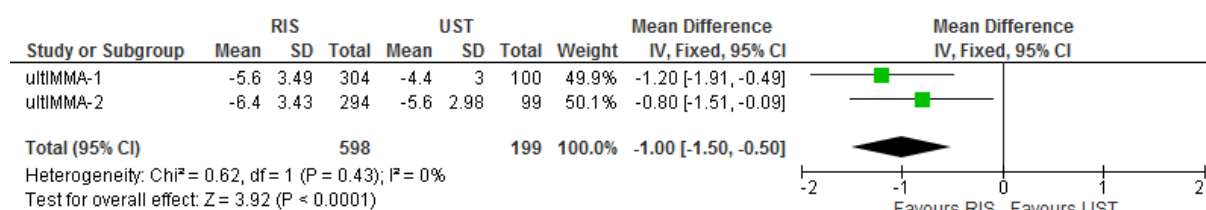
**Rysunek 117.**  
**PSS 0/1 w 16 tyg.**



**Rysunek 118.**  
**PSS 0/1 w 52 tyg.**



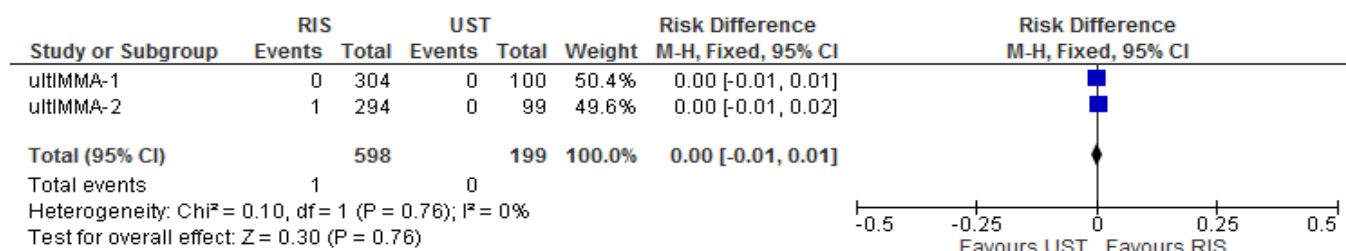
**Rysunek 119.**  
**Zmiana wyniku w skali PSS w czasie 16 tyg.**



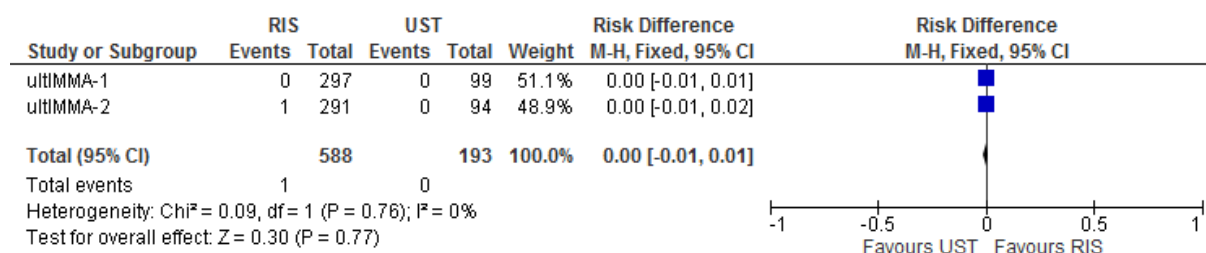
## 20.1.2. Ocena bezpieczeństwa

### 20.1.2.1. Zgony

**Rysunek 120.**  
**Zgony w czasie 16 tyg.**

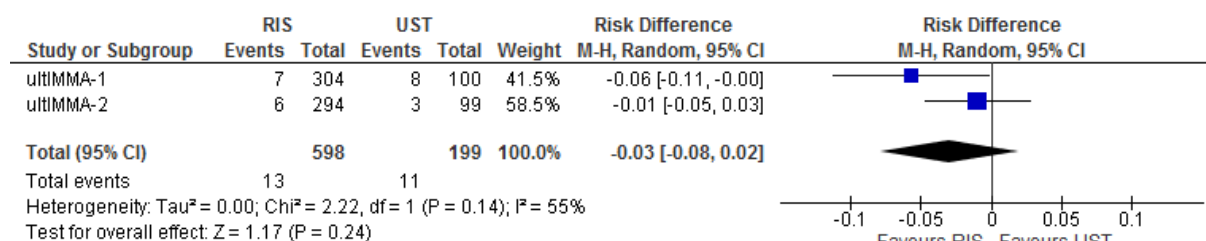


**Rysunek 121.**  
**Zgony w czasie 16-52 tyg.**

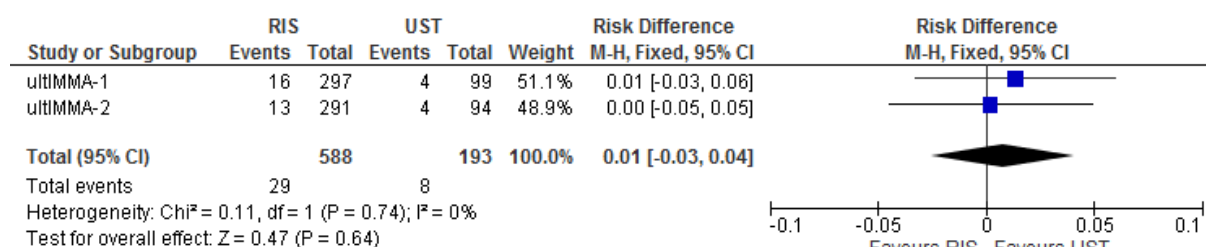


## 20.1.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

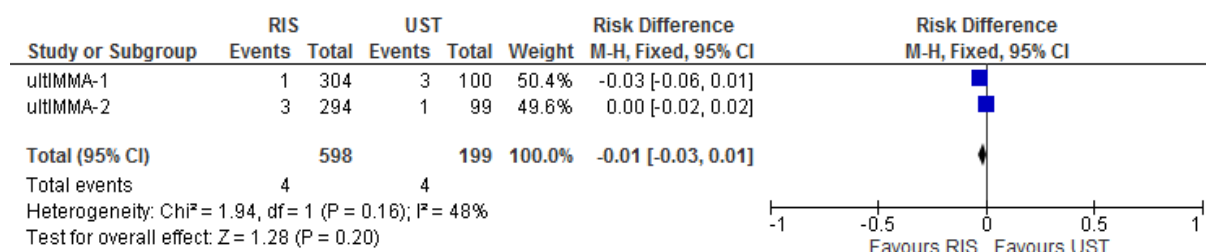
**Rysunek 122.**  
Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16 tyg.



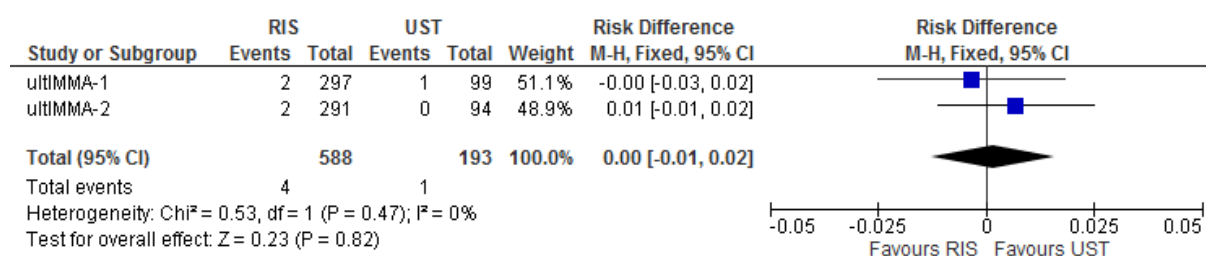
**Rysunek 123.**  
Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16-52 tyg.



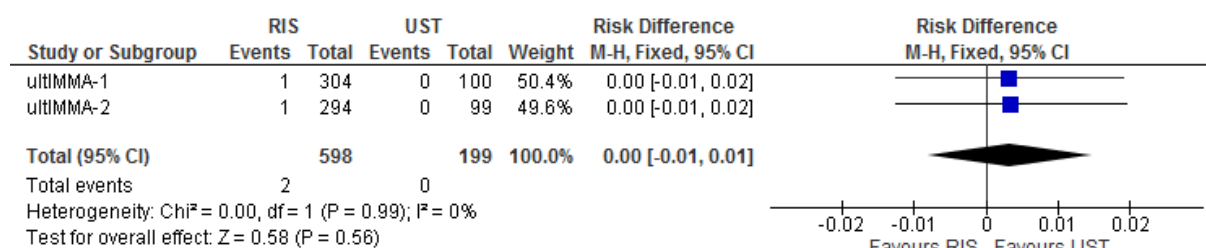
**Rysunek 124.**  
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16 tyg.



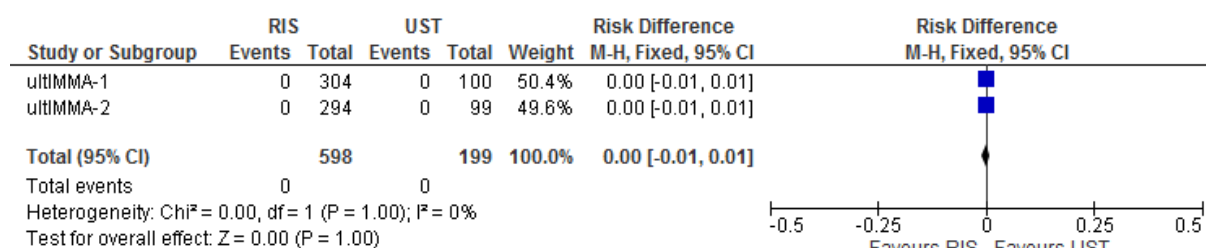
**Rysunek 125.**  
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16-52 tyg.



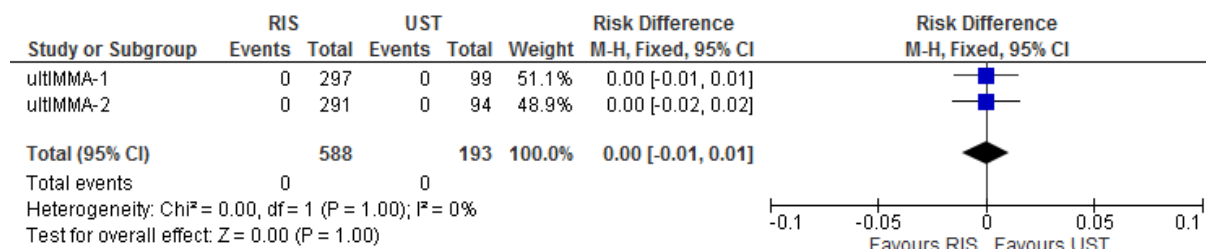
**Rysunek 126.**  
**Ciężkie zapalenie tkanki łącznej w czasie 16 tyg.**



**Rysunek 127.**  
**Ciężka nadwrażliwość w czasie 16 tyg.**

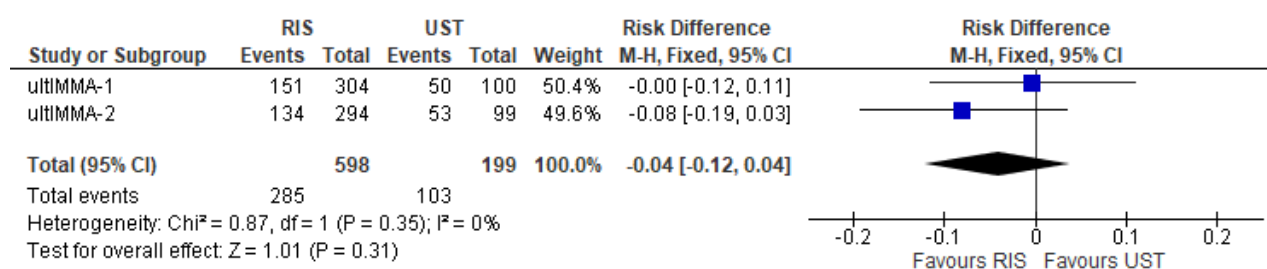


**Rysunek 128.**  
**Ciężka nadwrażliwość w czasie 16-52 tyg.**

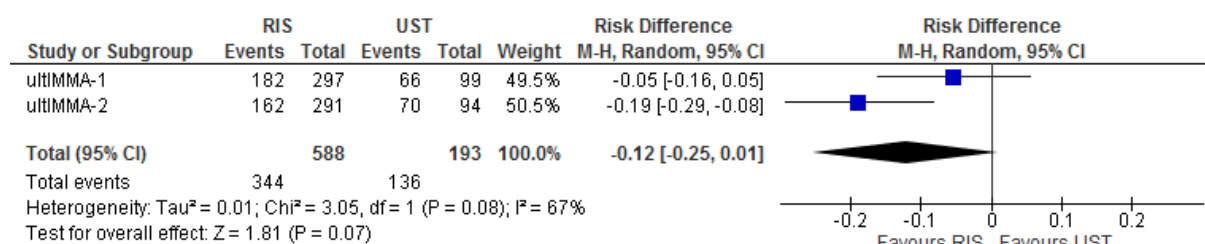


### 20.1.2.3. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia

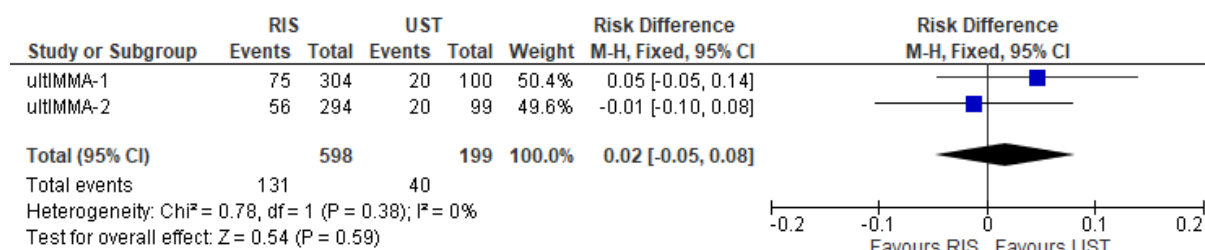
**Rysunek 129.**  
**Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16 tyg.**



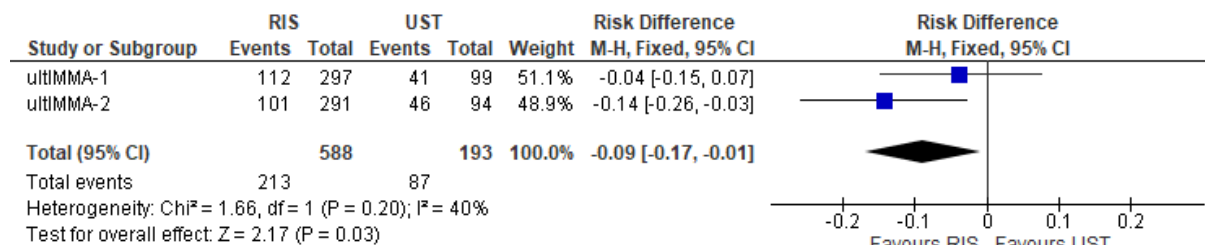
**Rysunek 130.**  
**Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16-52 tyg.**



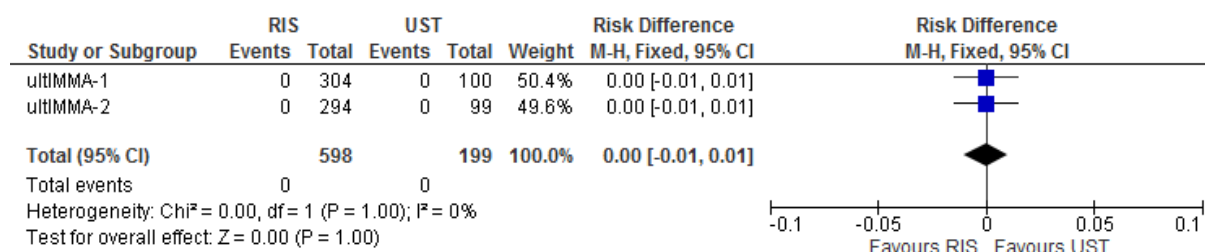
**Rysunek 131.**  
**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16 tyg.**



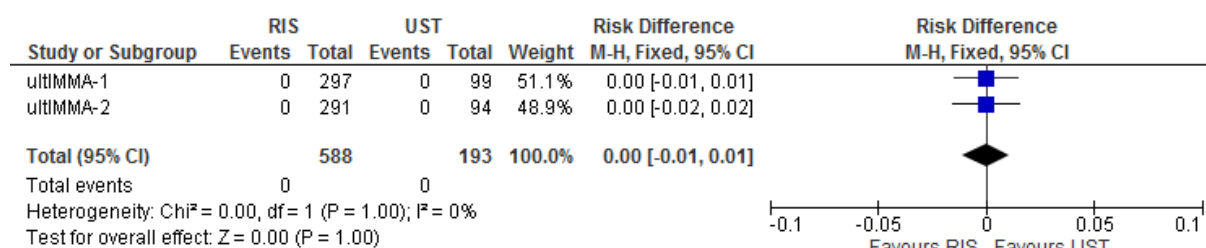
**Rysunek 132.**  
**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16-52 tyg.**



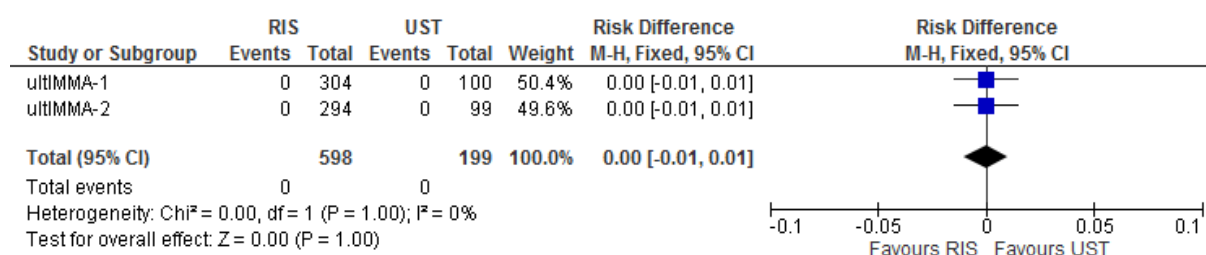
**Rysunek 133.**  
**Aktywna gruźlica w czasie 16 tyg.**



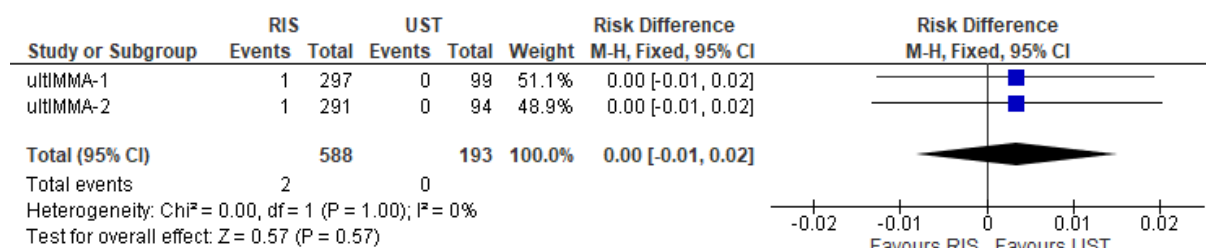
**Rysunek 134.**  
**Aktywna gruźlica w czasie 16-52 tyg.**



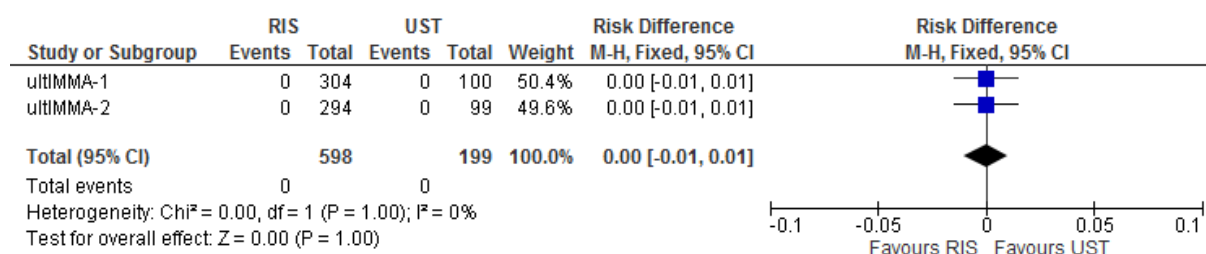
**Rysunek 135.**  
**Utajona gruźlica w czasie 16 tyg.**



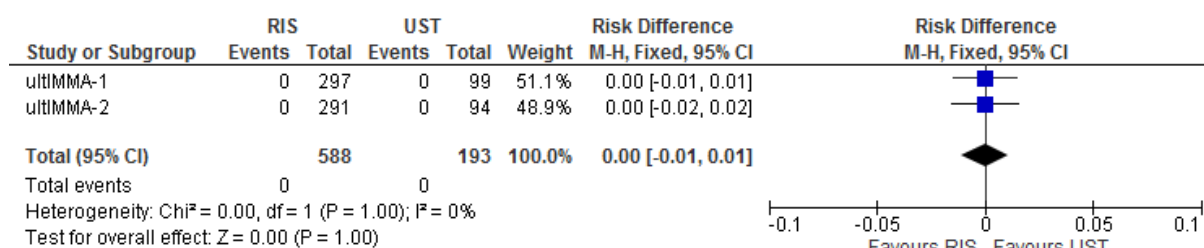
**Rysunek 136.**  
**Utajona gruźlica w czasie 16-52 tyg.**



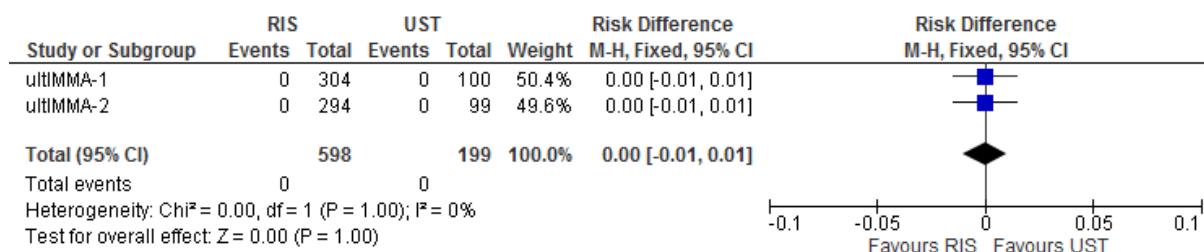
**Rysunek 137.**  
**Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16 tyg.**



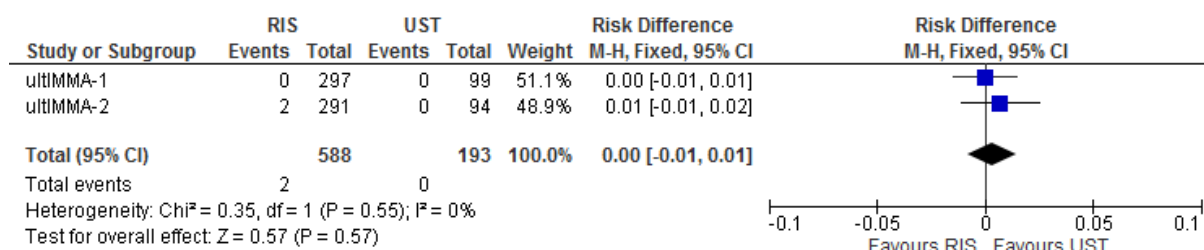
**Rysunek 138.**  
**Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16-52 tyg.**



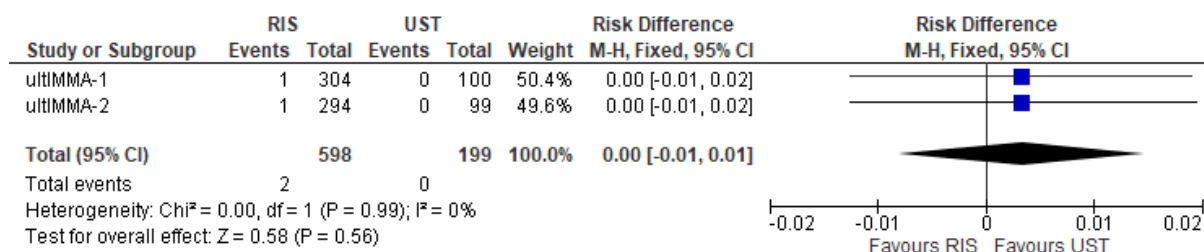
**Rysunek 139.**  
**Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16 tyg.**



**Rysunek 140.**  
**Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16-52 tyg.**



**Rysunek 141.**  
**Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16 tyg.**

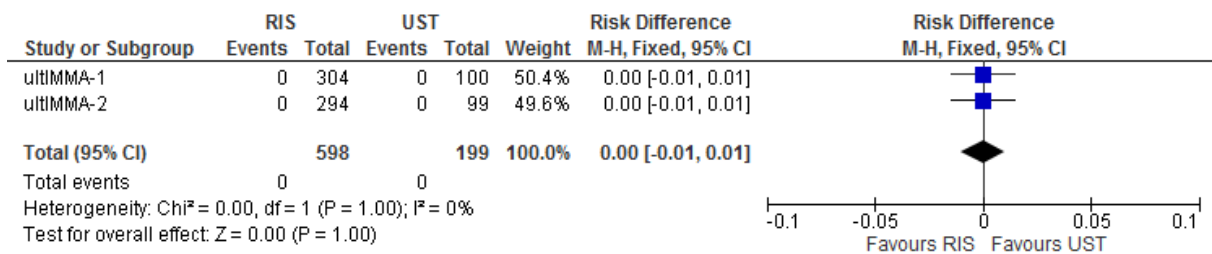




**Rysunek 142.**  
**Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16-52 tyg.**



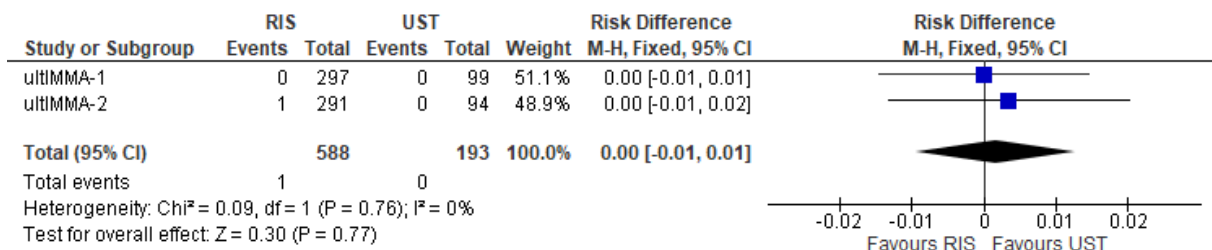
**Rysunek 143.**  
**Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16 tyg.**



**Rysunek 144.**  
**Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16-52 tyg.**



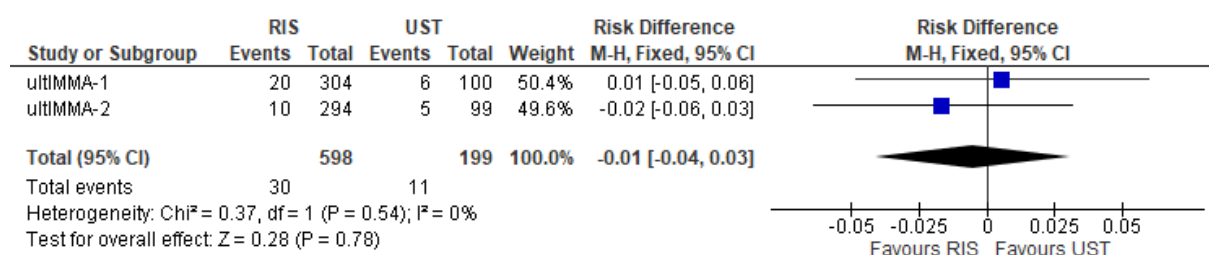
**Rysunek 145.**  
**Rak podstawnokomórkowy w czasie 16-52 tyg.**



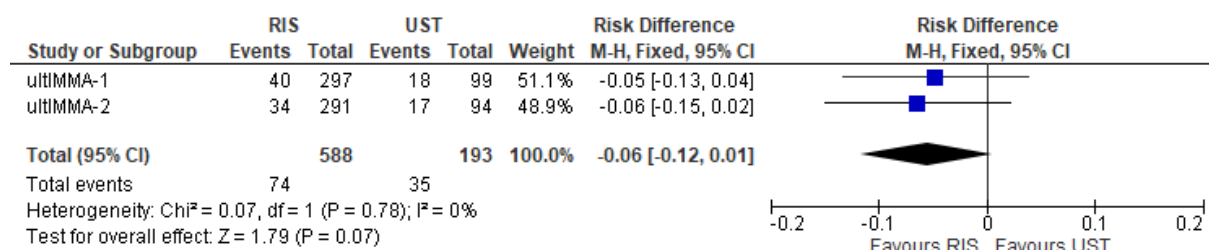
**Rysunek 146.**  
**Ból głowy w czasie 16-52 tyg.**



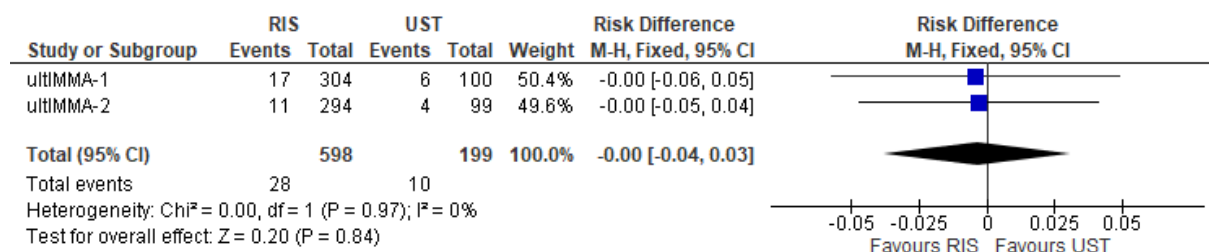
**Rysunek 147.**  
**Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.**



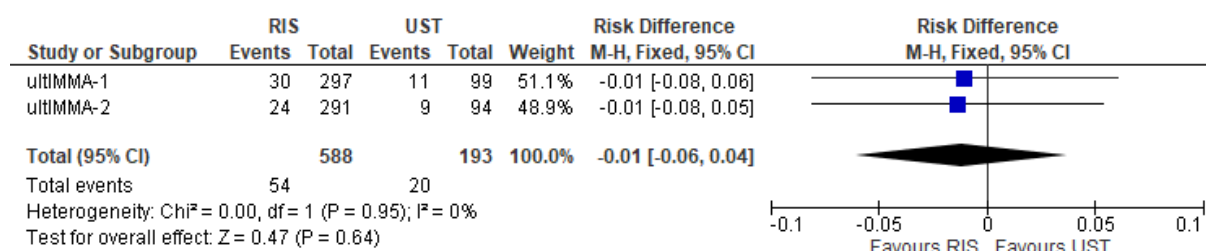
**Rysunek 148.**  
**Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.**



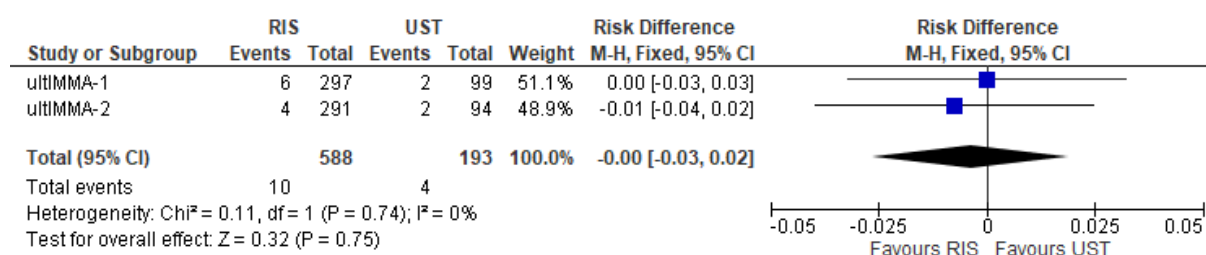
**Rysunek 149.**  
**Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.**



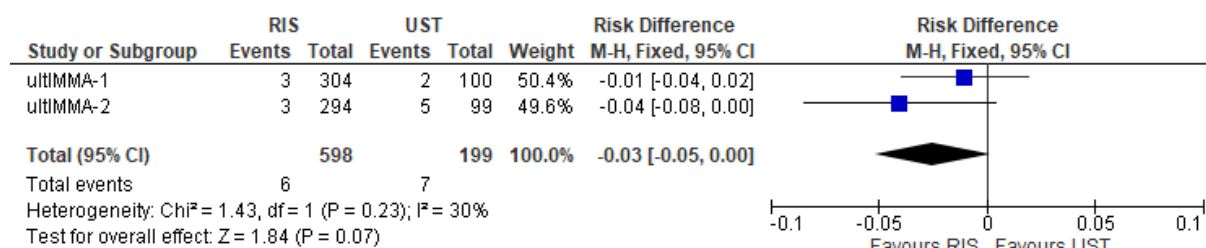
**Rysunek 150.**  
**Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.**



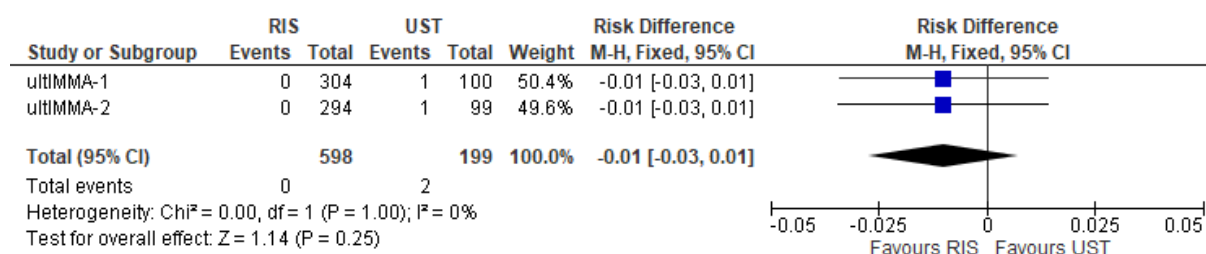
**Rysunek 151.**  
**Grypa w czasie 16-52 tyg.**



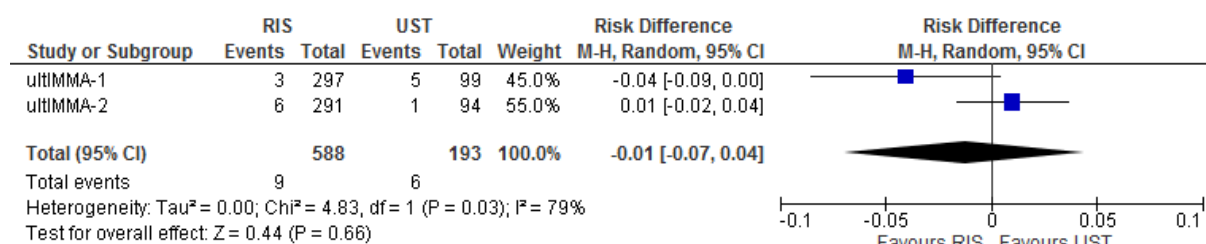
**Rysunek 152.**  
**Biegunka w czasie 16 tyg.**



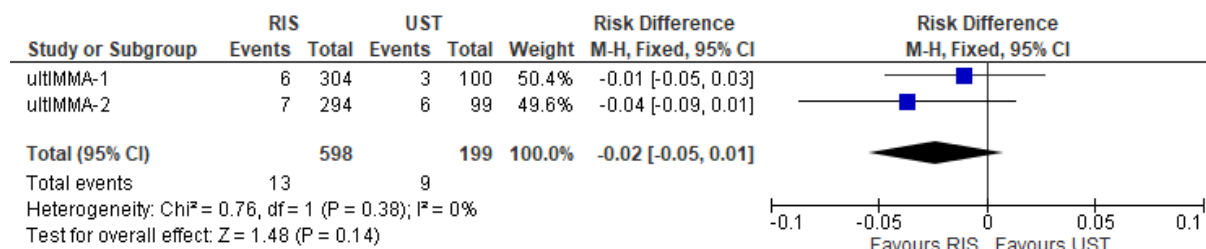
**Rysunek 153.**  
**Łuszczycyca w czasie 16 tyg.**



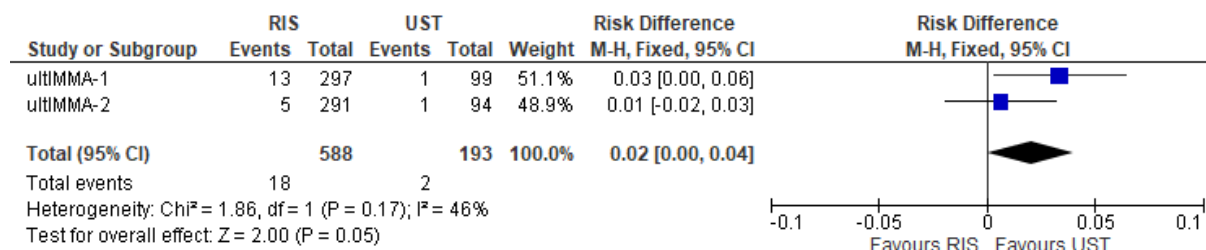
**Rysunek 154.**  
**Zakażenie dróg moczowych w czasie 16-52 tyg.**



**Rysunek 155.**  
**Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16 tyg.**



**Rysunek 156.**  
**Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16-52 tyg.**



## 20.2. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 74

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>Risankizumab Versus Placebo in a Randomized, Double Blind, Parallel Group Trial in Moderate to Severe Plaque Psoriasis to Assess Safety and Efficacy After 16 Weeks of Treatment in the Russian Federation (IMMpress)</i>	NCT03518047	Badanie zakończone	AbbVie	RCT, równoległe, potrójnie zaślepione, faza 3	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w porównaniu z placebo u chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w Federacji Rosyjskiej.	19 lipca 2018 r.	11 lutego 2020 r.
A Phase 3b, Multicenter, Interventional, Open-label Study of Adult Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis Who Have a Suboptimal Response to Secukinumab or Ixekizumab and Are Switched to Risankizumab	NCT04102007	Badanie trwające z zakończoną fazą rekrutacji	AbbVie	Badanie eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, faza 3	Ocena dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, którzy byli leczeni SEK lub IKS przez co najmniej 6 miesięcy i doświadczają nieoptymalnej odpowiedzi, czy mogą odnieść korzyści z przejścia na RIS w odniesieniu do objawów skórnych, jakości życia i objawów łuszczycy.	12 listopada 2019	Przewidywana data zakończenia: 16 listopada 2022

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Post-Marketing Surveillance to Evaluate the Safety and Effectiveness of Risankizumab (Skyrizi Prefilled Syringe for Injection) in Adult Moderate to Severe Plaque Psoriasis Patients	NCT04433442	Badanie w fazie rekrutacji	AbbVie	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz ocena zmian w objawach choroby.	04 sierpnia 2020 r.	02 marca 2026 r.
Prospective Non-Interventional Study to Investigate the Durable Effectiveness of Risankizumab Using Digital and Remote Evaluation Tools in Moderate to Severe Psoriasis Patients - prIMMa Study	NCT04780516	Badanie w fazie rekrutacji	AbbVie	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena skuteczności ryzankizumabu w zmianie objawów choroby u dorosłych chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	29 kwietnia 2021 r.	14 sierpnia 2024 r.
Post-Marketing Real World Safety Study of Risankizumab in the United States	NCT04799990	Badanie wycofane ze względów strategicznych	AbbVie	Badanie obserwacyjne, kohortowe, retrospektywne	Ocena bezpieczeństwa ryzankizumabu w porównaniu z innymi terapiami w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą w warunkach rzeczywistych w Stanach Zjednoczonych.	23 czerwca 2021 r.	10 marca 2022 r.

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
Prospective Observational Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Taiwan	NCT04818385	Badanie w fazie rekrutacji	AbbVie	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena trwałości odpowiedzi na ryzankizumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi mierzonej za pomocą wskaźnika PASI 90 u dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą łuszczycą plackowatą, którzy nie stosowali lub stosowali leczenie biologiczne w przeszłości.	31 maja 2021 r.	31 grudnia 2024 r.
Multi-Country Prospective Observational, Cohort Study of Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (VALUE)	NCT03982394	Badanie trwające w fazie przed rekrutacją	AbbVie	Badanie obserwacyjne, kohortowe, prospektywne	Ocena stosowania ryzankizumabu u dorosłych chorych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz porównanie ryzankizumabu z innymi powszechnie stosowanymi lekami biologicznymi.	01 lipca 2019 r.	Przewidywana data zakończenia: 14 lipca 2025 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 11.05.2022 r.

## 20.3. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

**Tabela 75.**
**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	("risankizumab" OR "ABBV-066" OR "ABBV066" OR "skyrizi" OR "risankizumab-rzaa" OR "risankizumab rzaa" OR "BI655066" OR "BI-655066")	278	202	513 <sup>^</sup>
#2	Psoriasis	59 238	8 929	72 872
#3	#1 AND #2	225	125 <sup>^</sup>	363
#4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	172

<sup>^</sup>publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (122), w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła: Cochrane Reviews 1, Cochrane Protocols 1, Cochrane answers 1

<sup>^</sup>^dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 20.06.2022 r.

## 20.4. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

**Tabela 76.**
**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>	risankizumab	80
	Skyrizi	43
<b>ADRReports</b> (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków) <a href="http://www.adrreports.eu/pl/">http://www.adrreports.eu/pl/</a>	risankizumab	1
<b>WHO UMC</b> (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanym działaniu niepożądanych leków) <a href="http://www.vigiaccess.org/">http://www.vigiaccess.org/</a>	risankizumab OR skyrizi	1
<b>FDA</b> (Food and Drug Administration) <a href="http://www.fda.gov/default.htm">http://www.fda.gov/default.htm</a>	risankizumab	25
	Skyrizi	25



Baza	Strategia	Wynik
The U.S. National Institutes of Health <a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>	risankizumab OR Skyrizi	53
EU Clinical Trials Register <a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">www.clinicaltrialsregister.eu</a>	risankizumab OR Skyrizi	28
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) <a href="http://www.urpl.gov.pl/">http://www.urpl.gov.pl/</a>	ryzankizumab*	0

\*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa  
Data wyszukiwania: 09.03.2022 r.

## 20.5. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

**Tabela 77.**  
**Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
<i>Almohideb 2021</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	PubMed, Scopus, Web of Science, Virtual Health Library, Google Scholar i Cochrane. W celu zapewnienia włączenia wszystkich badań przeprowadzono wyszukiwanie online w portalu clinicaltrials.gov.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia INF względem RIS u dorosłych chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Porównanie pośrednie RIS vs INF przez wspólną referencję PLC.	Liczba badań włączonych ogółem = 9. Liczba badań włączonych dla RIS = 4 ( <i>UltIMMa-1</i> i <i>UltIMMa-2</i> (Gordon 2018), <i>Blauvelt 2020</i> , <i>SustaIMM</i> (Ohtsuki 2019)). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.
<i>Armstrong 2021</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Przeszukano przez Ovid, bazy : Embase (od 1980 r. do 26. tyg. 2020 r.), MEDLINE(od 1946 r. do 30.06.2020 r.), MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (od 1946 r. do 30.06. 2020 r.), MEDLINE Epub Ahead of Print (od 1946 r. do 30.06.2020 r.), oraz The Cochrane Library w tym: The Cochrane Central Register of Controlled Trials (maj 2020 r.) i The Cochrane Database of Systematic Reviews	Porównanie krótkoterminowej i długoterminowej skuteczności terapii biologicznej vs doustnej w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Porównanie pośrednie – NMA Komparatory: inhibitory IL-23: GUS, RIS, TIL, inhibitory IL-17: IKS, SEC, inhibitory TNF-alfa: ADA, CERT, ETA, INF, inhibitor IL-12/23 UST oraz inhibitor IL-17: brodalumab, inhibitor fosfodiesterazy typu 4 (PDE4) (apremilast) oraz fumaran dimetylu.	Liczba badań włączonych ogółem = 71. (71 badań zostało włączonych do krótkoterminowej oceny skuteczności, natomiast 11 z 71 badań zostało włączonych do długoterminowej oceny skuteczności). Liczba badań włączonych dla RIS = 5 ( <i>UltIMMa-1</i> (Gordon 2018),, <i>IMMmerge</i> , <i>IMMvent</i> , <i>IMMhance</i> (Blauvelt 2019), <i>SustaIMM</i> (Ohtsuki 2019)). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
		(26.06.2020 r.), DARE (1. kwartał 2016 r.). Przegląd systematyczny przeprowadzono pierwotnie 4.12.2017 r. i zaktualizowano 17.09.2018 r., 04.12.2019 r. oraz 01.07.2020 r.			
Armstrong 2022	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. Przegląd został pierwotnie przeprowadzony 04.12.2017 r. i zaktualizowany 17.09.2018 r.,	Porównanie długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych i eksperymentalnych metod leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na podstawie metaanaliz sieciovych danych z badań klinicznych oraz charakterystyka ich profilu korzyści do ryzyka w długim okresie obserwacji.	Porównanie pośrednie – NMA Komparatory: inhibitory IL-23: GUS i RIS, inhibitory IL-17: IKS i SEK, inhibitory TNF-alfa: ADA i ETA, inhibitor IL-12/23: UST oraz inhibitory IL-17 BIM oraz brodalumab.	Liczba badań włączonych ogółem = 14. Liczba badań włączonych dla RIS = 3 ( <i>UltiIMMa-1 i UltiIMMa-2 (Gordon 2018), IMMerge</i> ). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
		19.02.2021 r. oraz 02.05.2021 r.			
<i>Blauvelt 2022</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Systematyczny przegląd literatury został przeprowadzony w latach 1990-2018 i został zaktualizowany uwzględniając dane do 30 września 2020 r. Przeszukiwano bazy danych Embase, PubMed i Cochrane Library.	Porównanie korzyści klinicznych po 1 roku leczenia dla leków biologicznych: IL-17 (iksekizumabu, sekukinumabu), IL-12/23 (ustekinumabu), IL-23 (guselkumabu, ryzankizumabu) oraz inhibitorów TNF-alfa (adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu, infliksymabu) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Uwzględniono także porównanie dla brodalumabu.	Porównanie pośrednie – NMA Komparatory: IL-17 (IKS, SEK), IL-12/23 (UST), IL-23 (GUS, RIS) oraz inhibitorów TNF-alfa (ADA, CER, ETA, INF).	Liczba badań włączonych ogółem = 18. Liczba badań włączonych dla RIS = 3 ( <i>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Gordon 2018), IMMerge</i> ). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.
<i>Leonardi 2022</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Za pomocą platformy OvidSP przeszukano publikacje opublikowane między 1 stycznia 1990 roku a 21 sierpnia 2020 roku. Parametry wyszukiwania zostały tak dobrane, aby zidentyfikować publikacje, w których przedstawiono dane z	Celem badania jest przedstawienie kompleksowej długoterminowej analizy NMA opartej na wskaźniku NNT w celu porównania skuteczności 11 leków biologicznych zatwierdzonych przez FDA do leczenia łuszczycy o nasileniu od	Porównanie pośrednie – NMA Komparatory: inhibitory IL-23: GUS, TIL i RIS, inhibitory IL-17: IKS i SEK, inhibitory TNF-alfa: ADA, INF, CER i ETA, inhibitor IL-12/23: UST oraz inhibitor IL-17 brodalumab.	Liczba badań włączonych ogółem = 42. Liczba badań włączonych dla RIS = 3 ( <i>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Gordon 2018), IMMvent, IMMhance</i> ). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
		RCT fazy 3 leków biologicznych dopuszczonych do leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Postępowano zgodnie z wytycznymi <i>The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> .	umiarkowanego do ciężkiego.		
<i>Naik 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Google Scholar, PubMed, Cochrane i Scopus z odpowiednimi nagłówkami tematów medycznych. Przeszukano również ręcznie bibliografie odnalezionych publikacji oraz przeprowadzonych przeglądów systematycznych.	Ocena zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem inhibitorami IL-23 wykazanych w badaniach III fazy u chorych z łuszczycą.	Inna: ocena bezpieczeństwa leczenia inhibitorami IL-23. Komparatory: UST, GUS, TIL, RIS oraz briakinumab.	Liczba badań włączonych ogółem = 18. Liczba badań włączonych dla RIS = 1 ( <i>IMMhance</i> ). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.
<i>Sbidian 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: wysokiej jakości	Medline (przez Ovid), Embase (przez Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials. Data przeszukania baz: od września	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa niebiologicznych środków ogólnoustrojowych (acytretyna, cyklosporyna, estry	Porównanie pośrednie – NMA Komparatory: niebiologiczne leki ogólnoustrojowe, leki małe cząsteczkowe i leki biologiczne.	Liczba badań włączonych ogółem = 133 Liczba badań włączonych dla RIS = 9 ( <i>Blaupvelt 2021a, IMMhance 2020, SustalMM 2019, Thaci 2021, IMMvent 2019, Papp 2017b, IMMerge 2021, UltIMMa-1 2018, UltIMMa-2 2018</i> ).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
		<p>2019 r. co miesiąc do 05.10.2021 r.</p> <p>World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform oraz ClinicalTrials.gov.</p> <p>Data przeszukania baz: do 25.10.2021 r.</p> <p>Poszukiwano oświadczeń o wycofaniu lub errat związanych z włączonymi badaniami w Medline i Embase w dniu 07.12.2021 r.</p> <p>Przeszukano również przeglądy dotyczące rejestracji eków dostępne w FDA i EMA (do 05.10.2021 r.).</p> <p>Dodatkowo przeszukano bibliografie włączonych badań i odpowiednich przeglądów systematycznych pod kątem dalszych odniesień do odpowiednich badań oraz poszukiwano informacji na temat</p>	<p>kwasu fumarowego, metotreksat), małych cząsteczek (apremilast, tofacytynib, deukrawacytynib, netakimab), inhibitorów TNF-alfa (etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab), inhibitorów IL12/23 (ustekinumab), inhibitorów IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, bimekizumab), inhibitorów IL17A/F (sonelokimab) i inhibitorów IL23 (guselkumab, tyldrakizumab, ryzankizumab, mirikizumab) u chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przy użyciu NMA oraz w celu sporządzenia rankingu tych metod leczenia według ich skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Celem drugorzędnym było utrzymanie aktualności dowodów</p>		<p>Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
		danych z nieopublikowanych dotąd badań.	przy użyciu podejścia opartego na „żywym przeglądzie systematycznym”.		
<i>Shear 2021</i>	Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań) Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości	Embase, Medline, Cochrane oraz listy referencyjne włączonych badań, materiały konferencyjne, raporty podkomisji ds. oceny technologii medycznych i rejestry badań klinicznych. Przegląd został pierwotnie przeprowadzony 04.12.2017 r. i zaktualizowany 17.09.2018 r., 04.12.2019 r. oraz 01.07.2020 r.	Ocena porównawcza krótkoterminowego oraz długoterminowego profilu bezpieczeństwa zatwierdzonych przez FDA lub EMA leków biologicznych i doustnych dla chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego lub fototerapii oraz cena profilu korzyści-ryzyka tych leków.	Porównanie pośrednie – NMA Komparatory: certolizumab, etanercept, adalimumab, tyltrakizumab, ustekinumab, infliksymab, guselkumab, sekukinumab oraz dimetyl fumaranu, brodalumab, apremilast.	Liczba badań włączonych ogółem =52 Liczba badań włączonych dla RIS =5 ( <i>IMMvent, SustalMM (Ohtsuki 2019), IMMhance (Blauvelt 2019) UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Gordon 2018)</i> ). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.
<i>Singh 2021</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niskiej jakości.	PubMed, EMBASE, Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), clinicaltrials.gov Dodatkowo sprawdzono bibliografię pobranych artykułów, w celu odnalezienia pozostałych badań, zgodnych z przyjętymi	Ocena bezpieczeństwa i skuteczności ryzankizumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Przegląd systematyczny z metaanalizą; Ocenianą interwencją stanowił ryzankizumab. Komparatorem dla RIS było PLC lub inne przeciwciało molekularne.	Liczba badań włączonych ogółem = 7 Wszystkie włączone badania dotyczyły RIS ( <i>Blauvelt 2020, UltIMMa-1 i UltIMMA-2 (Gorden 2018), Krueger 2015, –SustalMM (Ohtsuki 2019), Papp 2017, IMMvent (Reich 2020), Visvanathan 2019</i> ). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
		kryteriami włączenia do analizy. Nie zastosowano ograniczeń związanych z językiem. Przeszukanie powyższych baz przeprowadzono w czerwcu 2020 r.			
Wright 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: niskiej jakości.	Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process i Cochrane Library. Data ostatniego przeszukania: 19 lutego 2020 r. Przegląd przeprowadzono pierwotnie 13.03.2019 r.	Ocena jakości metodologicznej dostępnych NMA dotyczących łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz porównania ich metod i wyników.	NMA Komparatory: RIS, TIL, GUS, SEC, IKS, UST, INF, ADA, CER, ETA oraz brodalumab.	Liczba badań włączonych ogółem = 25 Liczba badań włączonych dla RIS = 7 ( <i>Krueger 2015, UltiMMA-1 i UltiMMA-2 (Gordon 2018), IMMhance (Blauvelt 2020), SustalMM (Ohtsuki 2019), Papp 2017, IMMvent (Reich 2019)</i> ). Włączone badania: NMA opracowane na podstawie systematycznego przeglądu literatury (SLR).
Wang 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB; Skala AMSTAR 2: bardzo niskiej jakości.	MEDLINE, Embase oraz baza ACP Journal Club. Data przeszukania: od daty powstania bazy do 26.08.2020 r.	Przegląd danych dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności przerywanej terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy.	Inna: ocena skuteczności i bezpieczeństwa odstawienia leczenia. Komparatory: RIS, INF, ADA, ETA, CER, UST, SEK, IKS, GUS, TIL oraz brodalumab.	Liczba badań włączonych ogółem = 35 Liczba badań włączonych dla RIS = 1 ( <i>IMMhance (Blauvelt 2020)</i> ). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT (spośród 35 badań 9 miało randomizowany projekt odstawienia leczenia, 4 badania oceniały terapię przerywaną i ciągłą).
Yu 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA	Baza The Cochrane Library; Baza Embase;	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumabu i ryzankizumabu w	Przegląd systematyczny z metaanalizą. Porównanie RIS vs UST	Do metaanalizy włączono 2 badania RCT, z 3 publikacjami NCT, obejmujące łącznie 384 chorych leczonych RIS i 140 chorych leczonych UST.



Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Metodyka Rodzaj porównań i komparatory	Liczba badań włączonych ogółem oraz badania włączone dla RIS
	Skala AMSTAR 2: przegląd niskiej jakości.	Baza PubMed; Baza Web of Science. Data przeszukania baz: 01.03.2022 r.	leczeniu łuszczycy plackowatej oraz przedstawienie danych istotnych dla podejmowania decyzji klinicznych.		

## 20.5.1. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 78.  
Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Wyniki	Wnioski
<i>Almohideb 2021</i>	<p>Do metaanalizy włączono 1 418 chorych z grupy RIS oraz 1 255 chorych z grupy INF (łącznie 2 673 chorych).</p> <p>Ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich włączonych do metaanalizy badań określono jako niskie.</p> <p>Zarówno INF, jak i RIS istotnie zwiększają odsetek chorych z poprawą w skali PASI 75 (odpowiednio RR: 26,68, 95% CI: 14,98; 47,51, p&lt;0,001 oraz RR: 10,17, 95% CI: 7,24; 14,30, p&lt;0,001). Analiza różnic w podgrupach wykazała, że RIS jest skuteczniejszy niż INF w indukowaniu odpowiedzi PASI &gt;75% (p=0,005).</p> <p>Poprawa w skali PASI 90 i sPGA była podobna dla obydwu leków względem PLC. W przypadku poprawy w skali sPGA (względem PLC) RR dla INF wynosił 18,17, 95% CI: 7,22; 45,70, p&lt;0,001 oraz dla RIS RR: 9,66, 95% CI: 6,89;13,54, p&lt;0,001. W przypadku poprawy w skali PASI 90 (względem PLC) RR dla INF wynosił: 15,18, 95% CI: 8,72; 26,45, p&lt;0,001, natomiast dla RIS RR: 26,22, 95% CI: 14,20; 48,41, p&lt;0,001. Analiza w podgrupach wykazała, brak istotnych statystycznie różnic między INF a RIS w indukcji poprawy PASI 90 (p=0,2) i sPGA (p=0,21).</p>	<p>Wyniki tej metaanalizy wskazują na fakt, iż terapia RIS jest istotnie lepsza względem INF w leczeniu łuszczycy plackowatej zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa.</p> <p>Pośrednie porównanie obu terapii wykazało, iż RIS indukuje wyższą częstość uzyskania odpowiedzi PASI &gt;75%. W przypadku PASI-90 i sPGA, oba leki wykazywały taką samą skuteczność. W przypadku oceny bezpieczeństwa, przeprowadzone analizy wykazały statystycznie istotny związek leczenia INF z wyższą częstością występowania AE i SAE. Nie wykazano</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
	<p>Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że INF i RIS są silnie związane ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC (RR: 1,15, 95% CI 0,98; 1,34, p=0,01). W porównaniu z PLC terapia INF jest istotnie statystycznie związana z częstszym występowaniem jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (RR: 1,35, 95% CI: 1,10; 1,66, p&lt;0,001) natomiast terapia RIS nie jest związana z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC (RR: 0,96, 95% CI: 0,84; 1,11, p=0,51). Analiza w podgrupach wykazała, że terapia RIS wiąże się z mniejszą częstością występowania AE (p=0,007).</p> <p>Podobne wyniki uzyskano analizując ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Terapia INF wiązała się z istotnie częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR: 2,30, 95% CI: 1,08; 4,88, p=0,03), natomiast leczenie RIS nie było związane z istotnie statystycznie częstszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych w porównaniu z PLC (RR: 0,59, 95% CI: 0,31; 1,13, p=0,12). Analiza w podgrupach wykazała, że terapia RIS wiąże się z mniejszą częstością występowania SAE względem INF (p&lt;0,001).</p> <p>Zaobserwowano zmienną statystycznie wyższą częstość występowania zakażeń w grupach INF oraz RIS względem grupy PLC (RR: 1,26, 95% CI 1,05; 1,50, p=0,01). Analiza podgrup wykazała, że INF nie powoduje istotnie statystycznie częściej zakażeń w porównaniu z PLC (RR: 1,12, 95% CI: 0,92; 1,36, p=0,27). Natomiast terapia RIS wiązała się z istotną statystycznie, wyższą częstością występowania zakażeń (RR: 1,71, 95% CI: 1,17; 2,51, p=0,006). Analiza w podgrupach wykazała, brak istotnej statystycznie różnicy między lekami w zakresie wywoływania zakażeń (p=0,05).</p>	<p>istotnych różnic między grupami w zakresie indukcji zakażeń.</p>
<p><i>Armstrong 2021</i></p>	<p>Wyniki dla krótkookresowej skuteczności wykazały istotnie wyższą częstość występowania mediany odpowiedzi PASI 90 wśród chorych przyjmujących IKS (72,9%, SUCRA= 0,951) oraz RIS (72,5%, SUCRA= 0,940), względem innych leków (w tym GUS (65,0%, SUCRA= 0,795), SEK (65,0%, SUCRA= 0,794), INF (56,8%, SUCRA 0,702), CER (400 mg: 49,6%, SUCRA= 0,607; 200 mg: 42,2%, SUCRA= 0,389), UST (90 mg: 47,9%, SUCRA= 0,568; UST w dawce zależnej od masy ciała: 45,7%, SUCRA= 0,505; 45 mg: 44,6%, SUCRA= 0,460), ADA (43,0%, SUCRA= 0,410), TIL (200 mg: 39,7%, SUCRA= 0,327; 100 mg: 37,2%, SUCRA= 0,268), ETA (18,0%, SUCRA= 0,171). Ponadto IKS i RIS wiązały się z najwyższą częstością występowania mediany odpowiedzi PASI 100 (IKS 41,4%, RIS 40,8%).</p> <p>Podczas długoterminowej oceny skuteczności leczenia RIS wykazywał najwyższą medianę częstości osiągnięcia PASI 90 (85,3%, SUCRA= 0,998), w porównaniu do GUS (78,1%, SUCRA= 0,760), IKS (72,1%; SUCRA= 0,577), SEK (67,0%; SUCRA= 0,450), UST (w dawce zależnej od masy ciała: 55,0%; SUCRA= 0,252), ADA (51,6%; SUCRA= 0,176) i ETA (37,9%; SUCRA= 0,001). Najwyższą częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 100 obserwowano wśród chorych leczonych RIS (mediana 65,4% 95% CrI: 59,3%; 71,1%).</p>	<p>IKS i RIS charakteryzowały się najwyższą skutecznością krótkoterminową, przy czym RIS dodatkowo odznaczał się najkorzystniejszymi wynikami podczas długoterminowego stosowania.</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
<p><i>Armstrong 2022</i></p>	<p>Ryzankizumab (84,9% dla PASI 90 i 65,4% dla PASI 100) wiązał się ze znacznie wyższymi wskaźnikami odpowiedzi PASI w porównaniu do guselkumabu (77,3% dla PASI 90 i 54,4% dla PASI 100), iksekizumabu (72,0% dla PASI 90 i 47,8% dla PASI 100), sekukinumabu (66,2% dla PASI 90 i 41,3% dla PASI 100), ustekinumabu (55,1% dla PASI 90 i 30,5% dla PASI 100), adalimumabu (50,8% dla PASI 90 i 26,9% dla PASI 100) i etanerceptu (37,4% dla PASI 90 i 16,9% dla PASI 100). Również w przedstawionym rankingu terapii RIS znajdował się na pierwszym miejscu (SUCRA: 98,5%).</p> <p>Ryzankizumab wykazywał najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa: mediana częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych była najniższa dla RIS (67,5%) a następnie dla GUS (72,2%), ADA (72,9%), SEK (76,6%), UST (76,9%), IKS (80,9%). Również w przypadku mediany częstości występowania SAE ryzankizumab osiągnął najniższy wynik (4,4% vs 5,4% dla ADA, 5,7% dla UST, 5,9% dla GUS, 6,9% dla SEK oraz 10,5% dla SEK). Dodatkowo RIS wiązał się z najniższą częstością występowania AE prowadzących do przerwania leczenia (mediana częstości występowania 0,9% dla RIS vs 2,2% dla UST, 2,5% dla GUS, 3,2% dla SEK, 3,4% dla ADA oraz 4,3% dla IKS).</p> <p>Ryzankizumab plasował się na pierwszym miejscu również w przeprowadzonym rankingu terapii dla wszystkich trzech wyników dotyczących bezpieczeństwa (jakiegokolwiek AE, SAE i AE prowadzące do przerwania leczenia, SUCRA: odpowiednio 92,1%, 82,0% i 91,0%).</p>	<p>W porównaniu z analizowanymi komparatorami ryzankizumab uzyskał najwyższe wyniki SUCRA zarówno dla skuteczności, jak i bezpieczeństwa – stosunek korzyści do ryzyka był najkorzystniejszy w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>
<p><i>Blauvelt 2022</i></p>	<p>Inhibitory IL-17 i IL-23 wykazały większe skumulowane korzyści kliniczne zarówno dla PASI 100, jak i PASI 90 w porównaniu z inhibitorami IL-12/23 i inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>W czasie 52 tygodni skumulowane dni z odpowiedzią PASI 100 były największe w przypadku IKS (158,7 dni 95% CI 147,4; 170,0), a następnie dla RIS [154,0 dni 95% CI: 144,9; 163,4).</p> <p>Dla odpowiedzi PASI 90 najwięcej skumulowanych dni raportowano dla RIS (249,3 dni 95% CI: 239,5; 259,2), a następnie dla IKS (238,8 dni 95% CI: 227,1; 250,8).</p> <p>Zarówno IKS, jak i RIS wykazały większą łączną liczbę dni z odpowiedziami PASI 100 lub PASI 90 w porównaniu z SEK [odpowiednio 117,9 dni 95% CI: 110,7; 125,2 i 215,5 dni 95% CI: 208,2; 223,1) oraz większą skumulowaną liczbę dni z PASI 100 w porównaniu z GUS (130,7 dni 95% CI: 120,5; 140,9).</p>	<p>Wyniki NMA 52 tygodni wskazują że, iksekizumab wykazał największą skumulowaną korzyść w zakresie całkowitego oczyszczenia skóry, ryzankizumab znalazł się na drugim miejscu, a następnie inne leki biologiczne.</p> <p>W przypadku prawie całkowitego oczyszczenia skóry największą skumulowaną korzyść wykazał ryzankizumab, a następnie iksekizumab i inne leki biologiczne.</p>
<p><i>Leonardi 2022</i></p>	<p>W 16. tygodniu najniższy NNT do osiągnięcia PASI 90 był dla IKS (1,38, 95% CrI 1,30, 1,47) z rozkładem gęstości nakładającym się z RIS (1,40, 95% CrI 1,34, 1,46),</p> <p>Po 48/52 tygodniach najniższy NNT do osiągnięcia PASI 90 raportowano dla RIS (1,27, 95% CrI: 1,21; 1,34) z rozkładem gęstości pokrywającym się z GUS (1,32, 95% CrI: 1,26; 1,39), brodalumabem (1,40, 95% CrI: 1,31; 1,50) i IKS (1,42, 95% CrI: 1,33; 1,52).</p>	<p>Po 48/52 tygodniach ryzankizumab, guselkumab, brodalumab i iksekizumab miały najniższy NNT i nie różniły się istotnie między sobą w zakresie oceny skuteczności.</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
	<p>Najniższe NNT do osiągnięcia PASI 100 raportowano dla RIS (1,77, 95% CrI: 1,64; 1,90) z rozkładem gęstości nakładającym się z brodalumab (1,85, 95% CrI: 1,68; 2,05) i IKS (1,90, 95% CrI: 1,74; 2,07)</p>	
<p><i>Naik 2022ja</i></p>	<p>W przypadku RIS 0,5% chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w części A1 badania oraz 3,6% w części B badania.</p> <p>Briakinumab, TIL i RIS wykazywały znamienne statystycznie istotny związek z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych 4. stopnia.</p>	<p>Leki poddane analizie powodują szereg immunologicznych i nieimmunologicznych zdarzeń niepożądanych, ale na ogół są dobrze tolerowane i mają wysoki profil bezpieczeństwa.</p>
<p><i>Sbidian 2022</i></p>	<p>Metaanaliza sieciowa wykazała, że ryzankizumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab i guselkumab są skuteczniejsze niż inne leki w porównaniu z placebo pod względem wywoływania odpowiedzi PASI 90.</p> <p>Najwyższą skuteczność osiągania PASI 90 obserwowano dla iksekizumabu, RIS plasował się na czwartym miejscu (za INF, IKS oraz bimekizumabem):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• infliksymab (vs PLC RR: 50,19, 95% CI: 20,92; 120,45 SUCRA=95,6; dowody wysokiej jakości);</li> <li>• iksekizumab (vs PLC RR: 30,19, 95% CI: 25,38; 35,93 SUCRA=89,6; dowody wysokiej jakości);</li> <li>• <u>ryzankizumab (vs PLC RR: 28,75, 95% CI: 24,03; 34,39 SUCRA=83,9; dowody wysokiej jakości);</u></li> <li>• sekukinumab (vs PLC RR: 26,26, 95% CI: 22,26; 30,99 SUCRA=75; dowody wysokiej jakości).</li> </ul> <p>W przypadku wyników dla PASI 75 i PGA 0/1 były one zbliżone do wyników dla PASI 90 (dla odpowiedzi PASI 75 RIS plasował się w rankingu na trzecim miejscu: (vs PLC RR: 13,72, 95% CI: 12,19; 15,44 SUCRA=87,8), natomiast dla odpowiedzi PGA 0/1 RIS plasował się na czwartym miejscu (vs PLC RR: 14,23, 95% CI: 12,21; 16,58 SUCRA=82,5)).</p> <p>Dodatkowo RIS znajdował się na drugim miejscu pod względem punktu końcowego dotyczącego jakości życia chorych (vs PLC SMD: -1,77, 95% CI: -2,16; -1,39 SUCRA=94,4).</p> <p>Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości wystąpienia SAE między którąkolwiek z interwencji a placebo.</p>	<p>W niniejszej metaanalizie wykazano, że w porównaniu z placebo, leki biologiczne: infliksymab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab były najskuteczniejsze w indukowaniu odpowiedzi PASI 90 u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między żadną z interwencji a placebo pod względem ryzyka wystąpienia SAE.</p> <p>Biorąc pod uwagę zarówno skuteczność (wynik PASI 90), jak i bezpieczeństwo (SAE), wysoce skuteczne terapie wiązały się z wyższą częstością SAE niż inne terapie. Ryzankizumab i bimekizumab miały najlepszy profil stosunku korzyści do ryzyka.</p>
<p><i>Shear 2021</i></p>	<p>Ocena krótkoterminowego profilu bezpieczeństwa:</p> <p>a) AE</p> <p>Najniższe ryzyko wystąpienia AE wiązało się z terapią tyldrakizumabem (46,0% (95% CrI: 39,2%; 52,9%) dla dawki 200 mg co 12 tyg. i 46,3% (95% CrI: 39,5%; 53,2%) dla dawki 100 mg co 12 tyg.); certolizumabem (46,2% (95% CrI: 37,0%; 55,5%) dla dawki 200 mg co 2 tyg. i 52,2% (95% CrI: 43,3%; 61,1%) dla dawki 400 mg co 2 tyg.), etanerceptem (49,1% (95% CrI:</p>	<p>W krótkoterminowej ocenie terapia lekami z rodziny inhibitorów IL-23 (guselkumab, ryzankizumab i tyldrakizumab) charakteryzowała się najbardziej korzystnym profilem bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
	<p>35,5%; 62,9%)), <u>ryzankizumabem (52,4% (95% CrI: 47,3%; 57,4%))</u> i guselkumabem (55,8% (95% CrI: 50,9%; 60,3%)).</p> <p>Tyldrakizumab (w dawce 100 mg co 12 tyg. i 200 mg co 12 tyg.), certolizumab (w dawce 200 mg co 12 tyg.) i <u>ryzankizumab</u> wiązały się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia AE w porównaniu z infliksymbabem, iksekizumabem, sekukinumabem.</p> <p>Najniższe ryzyko związane z wystąpieniem AE prowadzących do przerwania leczenia dotyczyło <u>ryzankizumabu (0,5% (0,2%; 3,1%))</u>, guselkumabu (1,5% (95% CrI: 0,7%; 3,1%)) ustekinumabu (1,6% (95% CrI: 0,7%; 3,4%)), etanerceptu (1,7% (95% CrI: 0,6%; 4,8%)) i adalimumabu (1,7% (95% CrI: 0,8%; 3,6%)).</p> <p>Terapia <u>ryzankizumabem</u> wiązała się z najniższym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z ustekinumabem, adalimumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, certolizumabem i placebo.</p> <p>b) SAE Najniższe ryzyko wystąpienia SAE wiązało się z terapią certolizumabem (200 mg co 2 tyg.; 0,8% (95%CrI: 0,2%; 3,0%)), <u>ryzankizumabem (1,2% (95% CrI: 0,6%; 2,4%))</u> i etanerceptem (1,6% (95% CrI: 0,3%; 7,5%)).</p> <p>Ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa:</p> <p>a) AE oraz SAE Ryzankizumab wiązał się z najniższą częstością występowania jakichkolwiek AE (67,5% (95% CrI: 57,8%; 75,6%)), jakichkolwiek SAE (4,4% (95% CrI: 2,4%; 8,1%)) i AE prowadzących do przerwania leczenia (1,0% (95% CrI: 0,2%; 4,1%)). Ryzankizumab wiązał się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek AE w porównaniu z ustekinumabem i sekukinumabem.</p>	<p>W długoterminowej ocenie bezpieczeństwa najniższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych wykazywał ryzankizumab.</p> <p>Długoterminowa terapia ryzankizumabem wiązała się również z najbardziej korzystnym stosunkiem korzyści do ryzyka.</p>
<p><i>Singh 2021</i></p>	<p>Analiza z wysokiej jakości dowodów wykazała istotny statystycznie wyższą częstość występowania odpowiedzi PASI 90 u chorych stosujących terapię RIS w porównaniu z grupą kontrolną (OR = 11,01; 95% CI = 8,67; 13,99, p&lt;0,0001), również w przypadku częstości uzyskiwania wyniku 0 lub 1 w kwestionariuszu DLQI raportowano statystycznie istotne różnice na korzyść RIS (OR = 6,95; 95% CI = 5,53; 8,75, p&lt;0,00001), statystycznie istotnie więcej chorych w grupie RIS osiągnęło również wynik sPGA równy 0 lub 1 (OR = 14,22; 95% CI = 11,10; 18,22, p&lt;0,00001) jak również wynik sPGA równy 0 (OR = 6,39; 95% CI = 4,79; 8,54, p&lt;0,00001).</p> <p>Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic między analizowanymi grupami w częstości występowania SAE (OR = 0,86; 95% CI = 0,52; 1,41, p=0,18). Odnotowano natomiast zwiększone ryzyko zakażeń w grupie RIS w stosunku do osób przyjmujących PLC (OR = 1,44; 95% CI = 1,13; 1,83; dowody wysokiej jakości).</p>	<p>Risankizumab okazał się skuteczniejszy od grup kontrolnych w osiąganiu wszystkich przyjętych punktów końcowych. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym schematem dawkowania w badaniach był RIS w dawce 150 mg podawany w 0., 4. i 16. tygodniu.</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
<p><i>Wright 2021</i></p>	<p>Na podstawie dostępnych wyników PASI 90 podczas indukcji większość aktualnych NMA wykazało podobne wnioski. Inhibitory IL-17 (IKS, SEK), inhibitory IL-23 (GUS i RIS) oraz INF były najbardziej skutecznymi terapiami w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Ponadto wskazano, iż terapie te wykazują korzystniejsze efekty w porównaniu do adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu oraz ustekinumabu. Wszystkie analizy wykazały, że terapie biologiczne są znacznie bardziej skuteczne niż placebo.</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przeanalizowane w siedmiu NMA, jednakże były one często niejednoznaczne i niespójne we włączonych analizach i różniły się pod względem analizowanych punktów końcowych. Dlatego też, dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.</p>	<p>Inhibitory IL-17 (IKS, SEK), inhibitory IL-23 (GUS i RIS) oraz INF były najbardziej skutecznymi terapiami w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Istnieje wiele rodzajów analiz oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Pomimo różnic metodologicznych i różnic w źródłach finansowania metaanalizy wykazały zasadniczo podobne wyniki i wnioski. Ta spójność podkreśla wiarygodność NMA w praktyce klinicznej, podkreślając, że nowsze leki biologiczne są bardziej skuteczne niż starsze metody leczenia. Obserwowano jednak pewne istotne różnice w wynikach włączonych NMA, prawdopodobnie wynikające z zastosowanych metod i przyjętych założeń.</p>
<p><i>Wang 2021</i></p>	<p>Badania oceniające leczenie ciągłe wykazały wyższą skuteczność leczenia w stosunku do dawkowania w razie potrzeby (w przypadku INF, ETA i SEK). Ponadto większość randomizowanych badań dotyczących odstawienia ETA, ADA, IKS, brodalumabu, GUS, RIS i TIL wykazało nasilenie łuszczycy po przerwaniu leczenia, jednakże nie miało to wpływu na długoterminowe wskaźniki oczyszczenia skóry u chorych ponownie leczonych w porównaniu z chorymi leczonymi w sposób ciągły.</p> <p>Chociaż u większości chorych następuje nawrót choroby po odstawieniu leków biologicznych, w przypadku leczenia TIL lub RIS nawrót ten może nie wystąpić przez wiele miesięcy.</p> <p>Nie odnotowano żadnych istotnych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w przypadku przerwania i wznowienia leczenia biologicznego, z wyjątkiem zwiększonego ryzyka poważnych reakcji na wlew obserwowanego w jednym badaniu dotyczącym INF (przypadki nie były liczne).</p> <p>Obecnie dowody sugerują, że przerwanie leczenia biologicznego, jeśli jest to wymagane, jest możliwe dla większości chorych. Jednakże dane te są ograniczone ze względu na brak badań.</p>	<p>Badania oceniające leczenie ciągłe wykazały wyższą skuteczność leczenia w stosunku do dawkowania w razie potrzeby (w przypadku INF, ETA i SEK).</p> <p>Tymczasowe przerwanie leczenia biologicznego (potencjalnie z wyjątkiem INF) wydaje się być bezpieczne, większość leków wykazuje skuteczność po ponownym podaniu.</p>

Badanie	Wyniki	Wnioski
Yu 2022	<p>Wyniki przedstawiono dla okresów obserwacji wynoszących 16 i 52 tygodnie.</p> <p>Wykazano istotną statystycznie przewagę RIS nad UST zarówno w czasie 52 tyg. (PASI100: RR = 2,27; 95% CI (1,77; 2,90) i PASI90 RR = 1,77; 95% CI (1,54; 2,03), jak i w czasie 16 tyg. (PASI 100: RR = 2,33; 95% CI (1,75; 3,08), i PASI 90: RR = 1,72; 95% CI (1,48; 2,00).</p> <p>Długo i krótkoterminowa analiza wyników sPGA wykazała istotną statystycznie wyższość RIS nad UST, z wynikami sPGA 0/1 i sPGA 0 w czasie 52 tyg. wynoszącymi odpowiednio: RR = 1,55; 95% CI (1,36; 1,77) oraz RR = 2,30; 95% CI (1,80; 2,95), a w czasie 16 tyg. z wynikami odpowiednio RR = 1,55; 95% CI (1,36; 1,77), oraz RR = 2,30; 95% CI (1,80; 2,95).</p> <p>Wyniki sPGA 0 w 16. i 52. tyg. leczenia wykazały istotnie statystyczną wyższość RIS nad UST, z wynikami odpowiednio RR = 2,24; 95% CI (1,67; 3,01) oraz RR = 2,30; 95% CI (1,80; 2,95).</p> <p>Wyniki sPGA 0/1 w 12. i 52. tyg. leczenia wykazały istotnie statystyczną wyższość RIS nad UST, z wynikami odpowiednio RR = 1,26; 95% CI (1,34; 1,39) oraz RR = 1,55; 95% CI (1,36; 1,77).</p> <p>Ponadto, RIS był istotnie statystycznie skuteczniejszy od UST w ocenie jakości życia w 16 tyg. oraz w 52 tyg. leczenia, z wynikami odpowiednio RR = 1,48; 95% CI (1,26; 1,75) oraz RR = 1,59; 95% CI (1,35; 1,86).</p> <p>Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą leczoną RIS vs UST. w tym pod względem; częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych o ciężkim nasileniu, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zakażeń, z wynikami odpowiednio: RR = 0,95; 95% CI (0,83; 10,8), RR = 0,73; 95% CI (0,35; 1,53), RR = 1,02; 95% CI (0,75; 1,39) oraz RR = 1,02; 95% CI (0,75; 1,39).</p>	<p>Ryzankizumab był skuteczniejszy niż ustekinumab w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>Wykazano, że RIS i UST cechują się porównywalnymi profilami bezpieczeństwa.</p>

## **20.6. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)**





Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		<i>Almohideb 2021</i>	<i>Armstrong 2021</i>	<i>Armstrong 2022</i>	<i>Sbidian 2022</i>	<i>Singh 2021</i>	<i>Shear 2021</i>	<i>Wang 2021</i>	<i>Wright 2021</i>	<i>Blauvelt 2022</i>	<i>Leonardi 2022</i>	<i>Naik 2022</i>	<i>Yu 2022</i>
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	b/d	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	NIE	b/d	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		<i>Almohideb 2021</i>	<i>Armstrong 2021</i>	<i>Armstrong 2022</i>	<i>Sbidian 2022</i>	<i>Singh 2021</i>	<i>Shear 2021</i>	<i>Wang 2021</i>	<i>Wright 2021</i>	<i>Blauvelt 2022</i>	<i>Leonardi 2022</i>	<i>Naik 2022</i>	<i>Yu 2022</i>
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
10.	<u>Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK	TAK	n/d	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		<i>Almohideb 2021</i>	<i>Armstrong 2021</i>	<i>Armstrong 2022</i>	<i>Sbidian 2022</i>	<i>Singh 2021</i>	<i>Shear 2021</i>	<i>Wang 2021</i>	<i>Wright 2021</i>	<i>Blauvelt 2022</i>	<i>Leonardi 2022</i>	<i>Naik 2022</i>	<i>Yu 2022</i>
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	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	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	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja											
		Almohideb 2021	Armstrong 2021	Armstrong 2022	Sbidian 2022	Singh 2021	Shear 2021	Wang 2021	Wright 2021	Blauvelt 2022	Leonardi 2022	Naik 2022	Yu 2022
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	n/d	TAK	NIE	NIE	n/d	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Wysoka	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska jakość

\*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem  
przegląd o wysokiej jakości – brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną; przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań  
przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

---

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

---

## 20.7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

### 20.7.1. Badania UltiMMa

#### 20.7.1.1. UltiMMa-1

Badanie <i>UltiMMa-1</i>
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywnym komparatorem (ustekinumab) i grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> randomizacja została zaimplementowana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi. Chorych przydzielano do grup RIS, UST, PLC w stosunku 3:1:1; stratyfikację przeprowadzono względem masy ciała (<math>\leq 100</math> kg vs <math>&gt; 100</math> kg) oraz wcześniejszej ekspozycji chorych na inhibitor TNF (tak vs nie).</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak, podwójne;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> chorzy przydzieleni do grup RIS, UST i PLC, otrzymywali przypisane im dawki leku w identycznie wyglądających opakowaniach w celu utrzymania zaślepienia (dodatkowo, w celu zachowania zaślepienia zastosowano procedurę maskowania, gdzie dodatkowe iniekcje z PLC były identyczne jak odpowiednio RIS i UST). Chorzy, badacze oraz personel badawczy zaangażowani w badanie i analizę danych, pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania.</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak, z badania utracono łącznie 25 (4,9%) spośród 506 chorych włączonych do badania (13 (4,3%) z 304 chorych z grupy RIS, 6 (6,0%) ze 100 chorych z grupy UST oraz 6 (5,9%) ze 102 chorych z grupy PLC):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do 16. tyg. badania utracono łącznie 10 (2,0%) spośród 506 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 (1,6%) z 304 chorych z grupy RIS (3 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz innych przyczyn);</li> <li>• 1 (1,0%) ze 100 chorych z grupy UST z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• 4 (3,9%) ze 102 chorych z grupy PLC (2 (2,0%) chorych z powodu nasilenia się objawów choroby oraz po 1 (1,0%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i utraty z okresu obserwacji);</li> </ul> </li> <li>• od 16. do 52. tyg. badania utracono łącznie 15 (3,0%) spośród 506 chorych włączonych do badania, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 (2,7%) z 297 chorych z grupy RIS (5 (1,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (0,3%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych);</li> <li>• 5 (5,1%) z 99 chorych z grupy UST (po 2 (2,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji i wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz 1 (1,0%) chorego z powodu wycofania zgody na udział w badaniu);</li> <li>• 2 (2,1%) z 97 chorych z grupy PLC→RIS (po 1 (1,0%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz utraty z okresu obserwacji).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 5/5;</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 (safety analysis set);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIT:</b> IIA;</p> <p><b>Sponsor:</b> Boehringer Ingelheim oraz AbbVie;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 139 (14 krajów – Australia, Austria, Belgia, Kanada, Republika Czeska, Francja, Niemcy, Japonia, Meksyk, Polska, Portugalia, Korea Południowa, Hiszpania, Stany Zjednoczone Ameryki);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etap I (od 0. do 16. tyg.): RIS vs UST vs PLC;</li> <li>• etap II (od 16. do 52. tyg.): RIS vs UST (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali przeniesieni do grupy RIS);</li> </ul>

### Badanie *UltiMa-1*

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

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

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

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

#### Kryteria wyłączenia:

- chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. łuszczycy kropelkowa, uogólniona lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami (np. beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego lub litem);
- aktywna, trwająca choroba zapalna innego rodzaju niż łuszczycy i łuszczycowe zapalenie stawów, która w opinii badacza, mogła wpływać na ocenę wyników badania;
- wcześniejsze stosowanie RIS;
- aktualny udział w badaniu innego leku lub upływanie mniej niż 30. dni (licząc od momentu kwalifikacji do uczestnictwa w badaniu) od ukończenia poprzedniego badania (uczestnictwo w badaniu obserwacyjnym było dozwolone);
- wcześniejsze stosowanie UST;
- wcześniejsze stosowanie leków, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wpływać na bezpieczny przebieg badania:
  - guselkumab lub tyldrakizumab nie były dozwolone przed, ani w trakcie uczestnictwa w badaniu;
  - briakinumab lub sekukinumab – 6 mies. przed randomizacją;
  - brodalumab lub iksekizumab – 4 miesiące przed randomizacją;
  - adalimumab, infliksimab lub inny, niebiologiczny lek na łuszczycę będący w fazie badań – 12 tyg. przed randomizacją;
  - etanercept lub żywe szczepionki wirusowe – 6 tyg. przed randomizacją;
  - jakiegokolwiek inny produkt/lek badany (z wyłączeniem leków przeciwko łuszczycy), inne układowe terapie immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna A, kortykosteroidy (z wyłączeniem kortykosteroidów stosowanych miejscowo, np. wziewnych kortykosteroidów do leczenia astmy lub kropli kortykosteroidowych stosowanych do oczu lub uszu), cyklofosfamid, tofacitinib, apremilast), inne układowe terapie przeciwko łuszczycy (np. retinoidy, fumarany, jakiegokolwiek inny lek, mogący wpływać pozytywnie na leczenie łuszczycy), fototerapia (np. fototerapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów – PUVA, ang. *Psoralen Ultra-Violet A*) na 30 dni przed randomizacją;
  - fototerapia (np. fototerapia z wykorzystaniem światła o długości fali 320-400 nm - UVA, lub 290-320 nm - UVB), leczenie miejscowe łuszczycy lub jakiegokolwiek innego schorzenia skóry (np. kortykosteroidy (z wyjątkiem kortykosteroidów do stosowania miejscowego, klasy 6 wg. US<sup>70</sup> (łagodne, takie jak dezonid) lub klasy 7 wg. US (słabsze, takie jak kortyzol), do użycia na twarz, pachy i/lub genitalia z ograniczeniem użycia w czasie 24 godzin przed wizytą, na której oceniany jest wynik w skali PASI), analogi witaminy D i witaminy A, pimekrolimus, retinoidy, maść z kwasem salicylowym, kwas salicylowy, kwas mlekowy, takrolimus, smoła węglowa, mocznik, ditranol, -hydroksy, kwasy owocowe) – 14 dni przed randomizacją;

<sup>70</sup> US, ang. *United States* – Stany Zjednoczone. System klasyfikacji steroidów miejscowych, stosowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki, obejmuje 7 klas, leki są klasyfikowane do poszczególnych kategorii w oparciu o ich zdolność do zwężania naczyń włosowatych skóry. Klasa 1 jest najsilniejsza lub superpotentna. Klasa 7 jest najslabsza.



### Badanie *UltiMa-1*

- poważna operacja w czasie 12 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana w czasie 12 mies. po badaniu skryningowym (np. wymiana stawu biodrowego, usunięcie tętniaka, zmniejszenie żołądka);
- stwierdzone w wywiadzie przewlekłe lub istotne klinicznie ostre zakażenie, w tym gruźlica, HIV, wirusowe zapalenie wątroby;
- stwierdzony w wywiadzie lub obecny nowotwór, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem poprawnie leczonego raka podstawnomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub zlokalizowanego raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
- wcześniejsza lub obecna choroba (włączając nadużywanie alkoholu lub narkotyków) inna niż łuszczycy, zabieg chirurgiczny (np. przeszczep organu), wynik badania medycznego (włączając funkcje życiowe i elektrokardiografię) lub wartości wyników laboratoryjnych podczas badania skryningowego, wykraczające poza normy, które, w opinii badacza, są istotne klinicznie i powodują, że dla chorego staje się niemożliwe przestrzeganie protokołu lub ukończenie badania, narażają chorego na niebezpieczeństwo podczas badania oraz wpływają na obniżenie jakości otrzymanych danych;
- w wywiadzie alergia/nadwrażliwość na układowe leki biologiczne lub ich substancje pomocnicze;
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajść w ciążę podczas trwania badania;
- wcześniejsze uczestnictwo w tym badaniu.

### Dane demograficzne

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

### INTERWENCJA

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

**Interwencja kontrolna:**

### Badanie *UltiMMa-1*

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

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

### PUNKTY KOŃCOWE

#### **Punkty końcowe uwzględnione w analizie:**

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

#### **Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

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

## 20.7.1.2. *UltiMMa-2*

### Badanie *UltiMMa-2*

#### METODYKA

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

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

**Zaślepienie:** tak, podwójne;

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

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

- do 16. tyg. badania utracono łącznie 9 (1,8%) spośród 491 chorych włączonych do badania, w tym:
  - 2 (0,7%) z 294 chorych z grupy RIS z powodu utraty z okresu obserwacji;
  - 3 (3,0%) z 99 chorych z grupy UST (2 (2,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (1,0%) chorego z innych przyczyn);
  - 4 (4,1%) z 98 chorych z grupy PLC (3 (3,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (1,0%) chorego z powodu nasilenia się objawów choroby);
- od 16. tyg. badania utracono łącznie 20 (4,1%) spośród 491 chorych włączonych do badania, w tym:

### Badanie *UltiMa-2*

- 13 (4,5%) z 291 chorych z grupy RIS (7 (2,4%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 4 (1,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i po 1 (0,3%) chorym z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i innych przyczyn);
- 4 (4,3%) z 94 chorych z grupy UST (2 (2,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i po 1 (1,1%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i wystąpienia zdarzeń niepożądanych);
- 3 (3,2%) z 94 chorych z grupy PLC→RIS (po 1 (1,1%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji, wystąpienia zdarzeń niepożądanych i innych przyczyn).

**Skala Jadad:** 5/5;

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

**Klasyfikacja AOTMiT:** IIA;

**Sponsor:** Boehringer Ingelheim oraz AbbVie;

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

**Okres obserwacji:** 52 tyg.:

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

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

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

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

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

#### Kryteria wykluczenia:

- chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. łuszczycy kropelkowa, uogólniona lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami (np. beta-adrenolitykami, blokerami kanału wapniowego lub litem);
- aktywna, trwająca choroba zapalna innego rodzaju niż łuszczycy i łuszczycowe zapalenie stawów, która w opinii badacza, mogła wpływać na ocenę wyników badania;
- wcześniejsze stosowanie RIS;
- aktualny udział w badaniu innego leku lub upływanie mniej niż 30. dni (licząc od momentu kwalifikacji do uczestnictwa w badaniu) od ukończenia poprzedniego badania (uczestnictwo w badaniu obserwacyjnym było dozwolone);
- wcześniejsze stosowanie UST;
- wcześniejsze stosowanie leków, które z dużym prawdopodobieństwem mogą wpływać na bezpieczny przebieg badania:
  - guselkumab lub tyldrakizumab nie były dozwolone przed, ani w trakcie uczestnictwa w badaniu;
  - briakinumab lub sekukinumab – 6 mies. przed randomizacją;
  - brodalumab lub iksekizumab – 4 miesiące przed randomizacją;
  - adalimumab, infliksimab lub inny, niebiologiczny lek na łuszczycę będący w fazie badań – 12 tyg. przed randomizacją;
  - etanercept lub żywe szczepionki wirusowe – 6 tyg. przed randomizacją;
  - jakiegokolwiek inny produkt/lek badany (z wyłączeniem leków przeciwko łuszczycy), inne układowe terapie immunosupresyjne (metotreksat, cyklosporyna A, kortykosteroidy (z wyłączeniem kortykosteroidów stosowanych miejscowo, np. wziewnych kortykosteroidów do leczenia astmy

**Badanie UtiMMA-2**

lub kropli kortykosteroidowych stosowanych do oczu lub uszu), cyklofosfamid, tofacitinib, apremilast), inne układowe terapie przeciwko łuszczycy (np. retinoidy, fumarany, jakikolwiek inny lek, mogący wpływać pozytywnie na leczenie łuszczycy), fototerapia (np. fototerapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów – PUVA, ang. *Psoralen Ultra-Violet A*) na 30 dni przed randomizacją;

- fototerapia (np. fototerapia z wykorzystaniem światła o długości fali 320-400 nm - UVA, lub 290-320 nm - UVB), leczenie miejscowe łuszczycy lub jakiegokolwiek innego schorzenia skóry (np. kortykosteroidy (z wyjątkiem kortykosteroidów do stosowania miejscowego, klasy 6 wg. US<sup>71</sup> (łagodne, takie jak dezonid) lub klasy 7 wg. US (słabsze, takie jak kortyzol), do użycia na twarz, pachy i/lub genitalia z ograniczeniem użycia w czasie 24 godzin przed wizytą, na której oceniany jest wynik w skali PASI), analogi witaminy D i witaminy A, pimekrolimus, retinoidy, maść z kwasem salicylowym, kwas salicylowy, kwas mlekowy, takrolimus, smoła węglowa, mocznik, ditranol, -hydroksy, kwasy owocowe) – 14 dni przed randomizacją;
- poważna operacja w czasie 12 tyg. przed randomizacją lub zaplanowana w czasie 12 mies. po badaniu skryningowym (np. wymiana stawu biodrowego, usunięcie tętniaka, zmniejszenie żołądka);
- stwierdzone w wywiadzie przewlekłe lub istotne klinicznie ostre zakażenie, w tym gruźlica, HIV, wirusowe zapalenie wątroby;
- stwierdzony w wywiadzie lub obecny nowotwór, w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skryningowym, z wyjątkiem poprawnie leczonego raka podstawonokomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry lub zlokalizowanego raka szyjki macicy (stadium *in situ*);
- wcześniejsza lub obecna choroba (włączając nadużywanie alkoholu lub narkotyków) inna niż łuszczycyca, zabieg chirurgiczny (np. przeszczep organu), wynik badania medycznego (włączając funkcje życiowe i elektrokardiografię) lub wartości wyników laboratoryjnych podczas badania skryningowego, wykraczające poza normy, które, w opinii badacza, są istotne klinicznie i powodują, że dla chorego staje się niemożliwe przestrzeganie protokołu lub ukończenie badania oraz narażają chorego na niebezpieczeństwo podczas badania oraz wpływają na obniżenie jakości otrzymanych danych;
- w wywiadzie alergia/nadwrażliwość na układowe leki biologiczne lub ich substancje pomocnicze;
- kobiety w ciąży, karmiące lub planujące zajść w ciążę podczas trwania badania;
- wcześniejsze uczestnictwo w tym badaniu.

**Dane demograficzne**

Parametr		RIS	UST	PLC
Liczba chorych		294	99	98
Mężczyźni, n (%)		203 (69,0)	66 (66,7)	67 (68,4)
Rasa, n (%)	Biała	255 (86,7)	91 (91,9)	87 (88,8)
	Czarna lub Afroamerykańska	10 (3,4)	2 (2,0)	2 (2,0)
	Azjatycka	25 (8,5)	4 (4,0)	7 (7,1)
	Inna	4 (1,4)	2 (2,0)	2 (2,0)
Wiek, średnia (SD) [lata]		46,2 (13,7)	48,6 (14,8)	46,3 (13,3)
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	92,2 (21,7)	91,9 (21,4)	92,2 (20,0)
	≤100 kg, n (%)*	203 (69,0)	69 (69,7)	67 (68,4)
	>100 kg, n (%)*	91 (31,0)	30 (30,3)	31 (31,6)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		31,1 (7,1)	30,9 (6,8)	31,0 (5,8)
Łuszczycowe zapalenie stawów (diagnoza lub podejrzenie), n (%)		74 (25,2)	27 (27,3)	32 (32,7)

<sup>71</sup> US, ang. *United States* – Stany Zjednoczone. System klasyfikacji steroidów miejscowych, stosowany w Stanach Zjednoczonych Ameryki, obejmuje 7 klas, leki są klasyfikowane do poszczególnych kategorii w oparciu o ich zdolność do zwężania naczyń włosowatych skóry. Klasa 1 jest najsilniejsza lub superpotentna. Klasa 7 jest najslabsza.

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

\*czynnik stratyfikacyjny podczas randomizacji

### 20.7.1.3. UltiMMa-1 i UltiMMa-2 – charakterystyka demograficzna populacja ogółem

Szczegółowe informacje dotyczące metodyki, kryteriów włączenia i wykluczenia oraz interwencji w badaniach *UltiMMa-1* oraz *UltiMMa-2* przedstawiono w podrozdziałach 20.7.1.1 (badanie *UltiMMa-1*) oraz 20.7.1.2. (badanie *UltiMMa-2*).

Poniżej przedstawiono dodatkowe dane przedstawione zbiorczo dla obydwu badań *UltiMMa* łącznie na podstawie informacji zawartych w publikacjach *Augustin 2020*, *Gooderham 2022* oraz *Strober 2020*.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Badanie <i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (publikacje <i>Augustin 2020</i> , <i>Gooderham 2022</i> , <i>Strober 2020</i> )		
Dane demograficzne		
Parametr	RIS	UST
Liczba chorych	598	199
Czas trwania choroby od rozpoznania, średnia (SD) [lata]	18,1 (12,6)	17,3 (11,2)
Poziom białka CRP, średnia (SD) [mg/l]	5,7 (8,5)	5,3 (8,5)
Wynik sPGA, średnia (SD)	3,2 (0,4)	3,2 (0,4)
Wynik PSS, średnia (SD)	Ogółem	8,1 (3,8)
	Nasilenie bólu	1,6 (1,2)
	Zaczerwienienie	2,4 (1,0)
	Świąd	2,4 (1,1)
	Uczucie pieczenia	1,7 (1,2)
Całkowity wynik DLQI, średnia (SD)	13,3 (7,2)	12,7 (7,0)
Wynik EQ-5D-5L, średnia (SD)	0,8 (0,2)	0,8 (0,2)
Wynik HADS-A, średnia (SD)	7,2 (4,1)	7,3 (4,3)
Wynik HADS-A >8, n (%)	244 (40,8)	83 (41,7)
Wynik HADS-D, średnia (SD)	5,3 (3,8)	5,3 (4,0)
Wynik HADS-D >8, n (%)	150 (25,1)	56 (28,1)
Choroby współistniejące, n (%)	Dławica piersiowa	5 (0,8)
	Zakrzepica żył głębokich	6 (1,0)
	Cukrzyca	87 (14,6)
	Hiperlipidemia	139 (23,4)
	Nadciśnienie	182 (30,5)
	Zawał mięśnia sercowego	14 (2,3)
	Nadwaga	298 (49,8)
		93 (46,7)

<b>Badanie <i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (publikacje <i>Augustin 2020</i>, <i>Gooderham 2022</i>, <i>Strober 2020</i>)</b>			
	ŁZS (rozpoznane lub podejrzewane)	159 (26,6)	50 (25,1)
	Udar	7 (1,2)	1 (0,5)
	Przemijający atak niedokrwienny	0 (0,0)	2 (1,0)
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>			
<b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b>			
<u><i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (<i>Augustin 2020</i>):</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wynik PSS=0/1 w 16. i 52. tyg.;               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wyniki dla poszczególnych domen PSS w czasie do 52. tyg.;</li> </ul> </li> <li>• wynik DLQI w zależności od MCID w 16. i 52. tyg.;</li> <li>• wynik EQ-5D-5L zależności od MCID w 16. i 52. tyg.;</li> <li>• wynik HADS-A zależności od MCID w 16. i 52. tyg.;</li> <li>• wynik HADS-D zależności od MCID w 16. i 52. tyg.;</li> <li>• częstość występowania wyniku HADS-A &gt;8 w 16. i 52. tyg.;</li> <li>• częstość występowania wyniku HADS-D &gt;8 w 16. i 52. tyg.</li> </ul>			
<u><i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (<i>Gooderham 2022</i>):</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bezwzględny wynik w skali PASI w 16. i 52. tyg.;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi PASI w 16. i 52. tyg.;</li> </ul>			
<u><i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (<i>Strober 2020</i>):</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie (w wyszczególnionych podgrupach chorych):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PASI 90 w 16. i 52. tyg.;</li> <li>○ PASI 100 w 16. i 52. tyg.;</li> <li>○ średnia poprawa wyniku PASI w 52. tyg.;</li> <li>○ częstość występowania wyniku sPGA=0/1 w 16. i 52. tyg.;</li> </ul> </li> </ul>			
<b>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</b>			
<u><i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (<i>Augustin 2020</i>):</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki dla analizy wieloczynnikowej;</li> </ul>			
<u><i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (<i>Gooderham 2022</i>):</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wyniki dla chorych z badań <i>UltiMMa</i>, którzy kontynuowali leczenie w ramach badania <i>LiMMitless</i> (wyniki tego badania przedstawiono dla wszystkich chorych biorących w nim udział ogółem);</li> <li>• bezwzględny wynik w skali PASI w podziale na kategorie;</li> <li>• wyniki dotyczące bezpieczeństwa;</li> </ul>			
<u><i>UltiMMa-1</i> i <i>UltiMMa-2</i> (<i>Strober 2020</i>):</u>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia poprawa wyniku PASI w 52. tyg. na podstawie decyli masy ciała.</li> </ul>			

## 20.7.2. IMMvent

### Badanie IMMvent

#### METODYKA

**Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, maskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III**

Badanie składało się z dwóch części:

- **A – oceniana przewaga (ang. *superiority*) ryzankizumabu (RIS) nad adalimumabem (ADA);**
- **B – ocena skuteczności RIS u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie ADA (PASI  $\geq 50$  do PASI  $< 90$ );**

**Opis metody randomizacji:** tak, w obu częściach badania (A i B) chorych losowo przypisano do grup w stosunku 1:1 z wykorzystaniem randomizacji blokowej, przeprowadzonej za pomocą interaktywnej technologii odpowiedzi (ang. *interactive response technology*), która przydzielała chorych do grup poprzez losowo generowane numery leków. Randomizację stratyfikowano względem masy ciała ( $\leq 100$  kg vs  $> 100$  kg) i wcześniejszej ekspozycji na inhibitor TNF- $\alpha$  (0 vs  $\geq 1$ ).

W części A badania wszyscy chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy RIS lub ADA.

W 16. tygodniu (początek części B badania) chorzy początkowo losowo przydzieleni do grupy ADA, którzy osiągnęli co najmniej 90% poprawę w stosunku do wartości wyjściowej w skali PASI (PASI 90), nadal otrzymywali ADA w części B badania, chorzy, którzy osiągnęli poprawę poniżej 50% (PASI 50) zmienili leczenie na RIS, natomiast chorzy z odpowiedzią PASI  $\geq 50$  do PASI  $< 90$  (chorzy z częściową odpowiedzią na leczenie ADA) zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy kontynuującej leczenie ADA lub grupy RIS. Chorzy, którzy początkowo zostali losowo przydzieleni do grupy RIS w części A badania nadal przyjmowali RIS w części B.

**Zaślepienie:** tak, podwójne, maskowane;

**Opis metody zaślepienia:** chorzy przydzieleni do grup RIS i ADA, otrzymywali przypisane im dawki leku w identycznie wyglądających opakowaniach w celu utrzymania zaślepienia, dodatkowo, w celu zachowania zaślepienia zastosowano procedurę maskowania (double-dummy), chorzy w każdej grupie otrzymywali taką samą liczbę wstrzyknięć, w tych samych punktach czasowych. Chorzy, badacze oraz personel badawczy zaangażowani w badanie i analizę danych, pozostawali zaślepieni względem terapii do momentu zakończenia badania.

Niezależny komitet monitorujący dane ocenił postępy badania, w tym zaślepiione dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w określonych odstępach czasu (w celu zapewnienia bezpieczeństwa oraz zdecydować o kontynuacji, modyfikacji lub przerwaniu badania);

**Opis utraty chorych z badania:** tak, z badania utracono łącznie 55 (9,1%) spośród 605 zrandomizowanych chorych, w tym:

#### Część A badania (0-16 tyg.)

Z części A badania utracono łącznie 20 (3,3%) z 605 chorych:

- z grupy RIS 7 (2,3%) z 301 chorych: po 2 (0,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,3%) chorym z powodu pogorszenia choroby, wycofania zgody na udział w badaniu oraz z innych powodów;
- z grupy ADA 13 (4,3%) ze 304 chorych: 5 (1,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (0,7%) chorych z powodu pogorszenia choroby, po 1 (0,3%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji, naruszenia protokołu oraz z innych powodów;

#### Część B badania (16-44 tyg.)

Z części B badania utracono łącznie 35 (6,0%) spośród 585 chorych:

- z grupy RIS→RIS 20 (6,8%) z 294 chorych: 9 (3,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (2,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, , po 1 (0,3%) chorym z naruszenia protokołu oraz innych powodów;
- z grupy ADA→RIS (odpowiedź  $< \text{PASI } 50$ ) 4 (10,5%) z 38 chorych: 2 (5,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (2,6%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu;
- z grupy ADA→RIS (odpowiedź PASI 50 do  $< \text{PASI } 90$ ) 2 (3,8%) z 53 chorych: po 1 (1,9%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów;
- z grupy ADA→ADA (odpowiedź PASI 50 do  $< \text{PASI } 90$ ) 5 (8,9%) z 56 chorych: 3 (5,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (1,8%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i pogorszenia choroby;
- z grupy ADA→ADA (odpowiedź  $\geq \text{PASI } 90$ ) 4 (2,8%) z 144 chorych: 3 (2,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,7%) chorego z powodu zdarzeń niepożądanych;



### Badanie IMMvent

**Skala Jadad:** 5/5;

**Wyniki dla populacji ITT:** tak, analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy oraz wszyscy rERandomizowani chorzy w tygodniu 16.) Analizy wrażliwości przeprowadzono dla populacji PP (ang. per-protocol population) (chorzy, którzy byli najbardziej zgodni z protokołem pod względami, które mogły wpływać na punkty końcowe skuteczności). Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SP (ang. safety analysis populations) tj. wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku;

**Klasyfikacja AOTMIT:** IIA;

**Sponsor:** AbbVie i Boehringer Ingelheim;

**Liczba ośrodków:** 66<sup>72</sup> (Kanada, Czechy, Niemcy, Finlandia, Francja, Meksyk, Polska, Portugalia, Szwecja, Tajwan i USA);

**Okres obserwacji:** łącznie 44 tyg.:

- część A: od 0. do 16. tyg.;
- część B: od 16. do 44. tyg.;

**Analiza statystyczna:** dla analizy pierwotnej wielkość próby wynosząca 300 chorych na grupę pozwoliłaby na uzyskanie mocy >90%, przy założeniu, że 70% chorych z grupy RIS i 50% chorych z grupy ADA osiągnęło PASI 90. Przy założeniu, że ok. 70% chorych z grupy RIS i ok. 40% chorych z grupy ADA (ponownie randomizowanych w 16. tygodniu) osiągnęło by PASI 90 w 44. tygodniu, grupa 120 chorych osiągnęłaby >90% mocy dla pierwszorzędnego punktu końcowego w części B badania. Szacowano, że ok. 40% chorych znajdzie się w grupie odpowiedzi  $\geq$ PASI 50 <PASI 90 i będzie kwalifikować się do ponownej randomizacji. Ta wielkość próby wymagałaby losowego przydzielenia 300 chorych do grupy ADA podczas randomizacji.

Analizy wrażliwości przeprowadzono w celu oceny wpływu odchyień od protokołu na równorzędne pierwszorzędnymi punktami końcowymi.

Porównania dla równorzędnych pierwszorzędnymi punktami końcowymi skuteczności i drugorzędowych punktów końcowych przeprowadzono przy użyciu hierarchicznej procedury testowej w celu kontroli błędów I rodzaju. Testowanie dla kolejnego punktu końcowego rozpoczyna się jeśli osiągnięto  $p \leq 0,05$  dla ocenianego porównania.

Ze względu na testowanie hierarchiczne każde porównanie testowano przy dwustronnym poziomie istotności równym 0,05, zachowano również ogólny poziom istotności równy 0,05.

Zmienne kategoryjne analizowano przy użyciu oszacowania różnicy ryzyka Cochrana-Mantela-Haenszela stratyfikowanego według początkowej masy ciała i wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$ . Zmienne ciągłe analizowano przy użyciu analizy kowariancji z uwzględnieniem w modelu grupy leczenia, wartości początkowych i czynników stratyfikacyjnych.

Brakujące dane dotyczące skuteczności dla zmiennych kategoryjnych imputowano z wykorzystaniem modelu braku odpowiedzi (ang. *non-responder imputation*) oraz wykorzystaniem modelu przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*) w przypadku zmiennych ciągłych.

Punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniano co 4 tyg. do końca tyg. 44. Bezpieczeństwo monitorowano przez całe badanie i do 105 dni po ostatniej dawce leku;

**Podejście do testowania hipotezy:** *superiority*.

### POPULACJA

#### Kryteria włączenia:

- wiek  $\geq 18$  r. ż.;
- stabilna (przez  $\geq 6$  miesięcy) przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z lub bez łuszczycowego zapalenia stawów), obejmująca BSA  $\geq 10\%$ , wynik PASI  $\geq 12$ , wynik sPGA  $\geq 3$ ;
- chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia ADA;
- kobiety w wieku rozrodczym<sup>73</sup> muszą stosować wysoce skuteczne metody kontroli urodzeń, które przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu wykazują niski odsetek niepowodzeń wynoszący <1% rocznie (lista metod antykoncepcji spełniających te kryteria znalazła się w informacji dla chorych);
- podpisanie pisemnej zgody na udział w badaniu;

<sup>72</sup> W tym szpitala, akademickie ośrodki medyczne, jednostki badań klinicznych i prywatne praktyki

<sup>73</sup> Definiowane jako kobiety: po pierwszej menstruacji, przed menopauzą (12 miesięcy bez menstruacji bez alternatywnej przyczyny medycznej) oraz nie poddane trwałej sterylizacji (np. zamknięcie jajowodów, histerektomia, obustronne wycięcie jajników lub obustronne wycięcie jajowodów)

### Badanie IMMvent

- chory musi mieć możliwość i chęć do samodzielnego podawania badanego leku;

#### Kryteria wykluczenia:

- rozpoznanie łuszczycy innej niż plackowata (w tym łuszczycy kropelkowa, erythrodermiczna lub krostkowa) leczonej ustekinumabem 6 miesięcy przed skryningiem;
- trwająca łuszczycy polekowa (w tym zaostrenie łuszczycy z powodu przyjmowania beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego lub litu);
- aktywne, trwające choroby zapalne inne niż łuszczycy, które mogą zakłócić ocenę badaczy;
- wcześniejsze przyjmowanie RIS;
- wcześniejsze przyjmowane ADA;
- udział w innym badaniu (dotyczącym leku lub urządzenia) lub gdy upłynęło <30 dni od zakończenia badania lub >30 dni od momentu wykonywania screeningu poprzedzającego badanie;
- stosowanie jakiegokolwiek zabronionego leku lub leku, który może zakłócić bezpieczne prowadzenie badania:
  - guselkumab lub tildrakizumab są nie dozwolone przed, ani w trakcie badania
  - briakinumab, efalizumab, sekukinumab lub ustekinumab 6 miesięcy przed randomizacją;
  - brodalumab lub iksekizumab 4 miesiące przed randomizacją;
  - infliksymab lub eksperymentalne leczenie łuszczycy (nie biologiczne) 12 tygodni przed randomizacją;
  - etanercept lub przyjęcie żywej szczepionki na 6 tygodni przed randomizacją;
  - jakiegokolwiek urządzenie lub lek (z wyłączeniem leków stosowanych w łuszczycy), inny niż ogólnoustrojowe leczenie immunomodulujące (np. metotreksat, cyklosporyna A, kortykosteroidy, cyklofosfamid), inne ogólnoustrojowe leczenie łuszczycy (np. retinoidy, fumarany, wszelkie inne leki, o których wiadomo, że mogą korzystnie wpływać na objawy łuszczycy), lub fotochemioterapia (np. PUVA) 30 dni przed randomizacją;
  - fototerapia (np. UVA, UVB), miejscowe leczenie łuszczycy lub jakiegokolwiek innej choroby skóry (np. kortykosteroidy z wyjątkiem miejscowych steroidów klasy 6 (łagodne, takie jak dezonid) lub klasy 7 (najłabsze tj. hydrokortyzon) stosowane na twarz, pachy i/lub genitalia z ograniczeniem stosowania w ciągu 24 godzin przed wizytą oceniającą, podczas której oceniano PASI, analogi witaminy D i witaminy A, pimekrolimus, retinoidy, salicylwazelina, kwas salicylowy, kwas mlekowy, takrolimus, smoła, mocznik, antralina, α-hydroksy, kwasy owocowe) 14 dni przed randomizacją;
- poważny zabieg chirurgiczny wykonany w czasie 12 tygodni przed randomizacją lub planowany w czasie 12 miesięcy po badaniu przesiewowym (np. alloplastyka stawu biodrowego, usunięcie tętniaka, podwiązanie żołądka);
- znane przewlekłe lub istotne ostre zakażenia, takie jak aktywna gruźlica<sup>74</sup>, HIV lub wirusowe zapalenie wątroby;
- wszelkie udokumentowane aktywne lub podejrzewane nowotwory złośliwe lub nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry oraz raka szyjki macicy *in situ*;
- dowód trwającej lub przebytej choroby, stanu chorobowego (w tym przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków) innego niż łuszczycy, zabieg chirurgiczny (np. przeszczepienie narządu), wyniki badania lekarskiego (w tym parametrów życiowych i EKG) lub wartości laboratoryjne poza zakresem referencyjnym, które w opinii badacza mają znaczenie kliniczne i sprawią, że uczestnik badania nie będzie rzetelnie przestrzegał protokołu, nie ukończy badania lub badanie będzie zagrażało bezpieczeństwu chorego, lub pogorszy jakość danych;
- alergia/nadwrażliwość na lek biologiczny podawany ogólnoustrojowo lub jego substancje pomocnicze w wywiadzie;
- kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie trwania badania;
- poprzednia rejestracja w tym badaniu.

#### Dane demograficzne

<sup>74</sup> Ocena z wykorzystaniem testu QuantiFERON TB lub skórno testu z oczyszczonymi pochodnymi białka przeprowadzone zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi produktu Humira®. W przypadku pozytywnego wyniku, chorzy mogą wziąć udział w badaniu, jeśli dalsze oceny (zgodnie z lokalną praktyką/wytycznymi) jednoznacznie dowiodą, że chorzy nie ma dowodów na aktywną gruźlicę. W przypadku stwierdzenia obecności utajonej gruźlicy, należy rozpocząć leczenie i kontynuować zgodnie z lokalnymi wytycznymi

Badanie <i>IMMvent</i>		
Parametr	RIS	ADA
Liczba chorych	301	304
Mężczyźni, n (%)	210 (69,8)	212 (69,7)
Rasa, n (%)	Biała	245 (81,4)
	Czarna lub Afroamerykańska	11 (3,7)
	Azjatycka	41 (13,6)
	Inna*	4 (1,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]	45,3 (13,8)	47,0 (13,1)
Masa ciała [kg]	Średnia (SD)	88,8 (23,1)
	>100 kg, n (%)**	82 (27,2)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	30,2 (7,9)	30,8 (7,4)
Rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów, średnia (SD)	23 (7,6)	37 (12,2)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)	20,0 (7,5)	19,7 (7,5)
Ocena ciężkości choroby na podstawie wyniku w skali sPGA, n (%)	58 (19,3)	58 (19,1)
BSA, średnia (SD) [%]	26,5 (17)	25,5 (17)
Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie biologiczne, n (%)	118 (39,2)	111 (36,5)
Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ (za wyjątkiem ADA)**, n (%)	44 (14,6)	45 (14,8)
Wcześniejsze leczenie inne niż inhibitory TNF- $\alpha$ , n (%)	95 (31,5)	83 (27,3)
Leczenie inhibitorami IL-12 i IL-23***, n (%)	35 (11,6)	21 (6,9)
Leczenie inhibitorami IL-17 <sup>^</sup> , n (%)	60 (19,9)	64 (21,1)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b>  <u>część A badania:</u> RIS s.c. w dawce 150 mg (w dwóch wstrzyknięciach po 75 mg) w 0. i 4. tyg.;            część B badania: chorzy kontynuujący leczenie RIS otrzymywali badany lek w 16. i 28. tyg., chorzy przechodzący z ADA na RIS otrzymywali badany lek w tygodniach 16., 20. i 32. (nie było okresu wypłukiwania przed przejściem z ADA na RIS);  <b>Leczenie wspomagające:</b> b/d;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b>            część A badania: ADA s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg. (w dwóch wstrzyknięciach po 40 mg), a następnie 40 mg co drugi tydzień od 1. tyg. do końca 15. tyg.;            część B badania: chorym kontynuującym ADA podawano badany lek co drugi tydzień od 17. tyg. do końca 41. tyg.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>osiągnięcie <math>\geq</math> 90% redukcji w stosunku do wyjściowego wyniku PASI (PASI 90) w 16. tyg.;</li> <li>uzyskanie wyniku sPGA (0 lub 1) w 16. tyg.;</li> <li>osiągnięcie <math>\geq</math> 75% redukcji w stosunku do wyjściowego wyniku PASI (PASI 75) w 16. tyg.;</li> <li>osiągnięcie 100% redukcji w stosunku do wyjściowego wyniku PASI (PASI 100) w 16. tyg.;</li> </ul>		

**Badanie IMMvent**

- osiągnięcie  $\geq 90\%$  redukcji w stosunku do wyjściowego wyniku PASI (PASI 90) w 44. tyg. u chorych, którzy zostali ponownie zrandomizowani w 16. tyg.;
- osiągnięcie wyniku sPGA (0 lub 1) w 44. tyg.;
- osiągnięcie wyniku sPGA (0) w 44. tyg.;
- osiągnięcie PASI 50 na wszystkich wizytach;
- osiągnięcie PASI 75 na wszystkich wizytach;
- osiągnięcie PASI 90 na wszystkich wizytach;
- osiągnięcie PASI 100 na wszystkich wizytach;
- czas do pierwszego osiągnięcia PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 i sPGA 0 lub 1;
- czas do utraty odpowiedzi PASI 75, PASI 90, PASI 100 i sPGA 0 lub 1;
- zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej w PASI podczas wszystkich wizyt;
- bezwzględny wynik PASI  $<3$  podczas wszystkich wizyt;
- osiągnięcie wyniku sPGA (0 lub 1) podczas wszystkich wizyt;
- osiągnięcie wyniku sPGA (0) podczas wszystkich wizyt;
- zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w DLQI podczas wszystkich wizyt;
- uzyskanie wyniku DLQI 0 lub 1 na wszystkich wizytach;
- uzyskanie redukcji 5 lub więcej punktów od linii bazowej w wyniku DLQI na wszystkich wizytach;
- profil bezpieczeństwa;

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- wyniki z części B badania dla poprawy wyniku PASI od 16 tyg. u chorych rerandomizowanych z grupy ADA do leczenia RIS lub kontynuacji ADA

\*rasa definiowana jako „inna” obejmuje Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski oraz osoby wielorasowe

\*\*czynnik stratyfikacji randomizacji

\*\*\*w tym ustekinumab i briakinumab

^w tym brodalumab, iksekizumab i sekukinumab

### 20.7.3. IMMerge

Badanie IMMerge
METODYKA
<p><b>Badanie randomizowane, otwarte<sup>75</sup>, z aktywną kontrolą, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</b></p> <p><b>Opis metody randomizacji:</b> chorych przydzielono losowo w stosunku 1:1 za pośrednictwem scentralizowanego systemu Interactive Response Technology do otwartego leczenia ryzankizumabem (RIS) lub sekukinumabem (SEK);</p> <p><b>Zaślepienie:</b> brak, jednakże osoby oceniające skuteczność, wyniki badań laboratoryjnych oraz wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa w trakcie badania pozostawały zaślepienie na leczenie chorych;;</p> <p><b>Opis metody zaślepienia:</b> brak, jednakże osoby oceniające skuteczność, wyniki badań laboratoryjnych oraz wszystkich danych dotyczących bezpieczeństwa w trakcie badania pozostawały zaślepienie na leczenie chorych;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania<sup>76</sup></b> tak, z badania utracono łącznie 46 (14,1%) z 327 włączonych do badania chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z grupy RIS: 15 (9,1%) z 164 chorych: 6 (3,7%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 5 (3,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,6%) chorym z powodu braku skuteczności leczenia oraz naruszenia protokołu;</li> <li>• z grupy SEK: 31 (19,0%) z 163 chorych: po 8 (4,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, braku skuteczności leczenia oraz utraty z okresu obserwacji, po 3 (1,8%) chorych z powodu naruszenia protokołu i innych powodów, 2 (1,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;</li> </ul> <p><b>Skala Jadad:</b> 3/5 (badanie otwarte, brak opisu metody 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> AbbVie;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d (Kanada, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania, USA)<sup>77</sup>;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 88. tyg. (badanie obejmowało 30-dniowy okres przesiewowy oraz okres leczenia do 64. tyg.; w publikacji Warren 2021 przedstawiono wyniki dla 52 tyg.);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> wielkość badania określono biorąc pod uwagę, że około 310 chorych (155 na grupę leczoną) zapewniłoby &gt;90% mocy do wykrycia różnicy między leczonymi grupami w odpowiedzi PASI 90 w 52. tygodniu przy dwustronnym poziomie istotności = 0,0125 i 90% mocy do potwierdzenia hipotezy noninferiority RIS vs SEK przy poziomie tolerancji 12% i dwustronnym poziomie istotności = 0,0375 w 16. tygodniu.</p> <p>Zmienne katagoryczne oceniano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela z uwzględnieniem stratyfikacji według masy ciała (≤100 kg vs. &gt;100 kg) i wcześniejszego systemowego leczenia biologicznego w łuszczycy (brak vs. co najmniej jedno).</p> <p>Brakujące dane dotyczące skuteczności dla zmiennych katagorycznych imputowano z wykorzystaniem modelu braku odpowiedzi (ang. non-responder imputation), przy czym chorzy, z brakiem danych na konkretnej wizycie w ramach badania, był określany jako chory z brakiem odpowiedzi na leczenie podczas tej wizyty (chyba, że chory odpowiadał na leczenie zarówno przed, jak i po określonym oknie oceny);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> non-inferiority (margines wynosił 12% dla wskaźnika PASI 90 w 16. tyg., ponieważ oczekiwano zachowania 80% efektu terapeutycznego SEK vs PLC).</p>
POPULACJA

<sup>75</sup> Zaślepiena analiza danych

<sup>76</sup> W publikacji Warren 2021 przedstawione informacje odnośnie utraty chorych z badania dotyczące liczby chorych którzy przerwali leczenie nie pokrywa się z podaną ilością chorych którzy ukończyli ocenę w 52. tyg. (przyczyna rozbieżności nieznana)

<sup>77</sup> Badanie zostało przeprowadzone w szpitalach, akademickich ośrodkach medycznych, jednostkach badań klinicznych i/lub gabinetach prywatnych pod nadzorem certyfikowanych dermatologów z dużym doświadczeniem w prowadzeniu badań klinicznych

**Badanie IMMerge**

**Kryteria włączenia:**

- dorośli chorzy;
- rozpoznanie przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z lub bez łuszczycowego zapalenia stawów przez co najmniej 6 miesięcy przed wizytą początkową;
- kwalifikacja do terapii systemowej, w tym SEK;
- zmiany łuszczycowe na co najmniej 10% powierzchni ciała;
- wynik sPGA  $\geq 3$  oraz PASI  $\geq 12$  w badaniu przesiewowym i na początku badania;

**Kryteria wykluczenia:**

- rozpoznanie erytrodermicznej łuszczycy uogólnionej lub zlokalizowanej łuszczycy kropelkowej;
- łuszczycy polekowa lub zaostrzona przez leki lub nowo rozpoznana łuszczycy kropelkowa (lub jakakolwiek inna aktywna choroba skóry, która może kolidować z ocenami badania);
- choroba zapalna jelit w wywiadzie (na podstawie ostrzeżeń i środków ostrożności dla SEK);
- przewlekłe zakażenia;
- aktywne ogólnoustrojowe zakażenie (z wyjątkiem przeziębienia) w czasie ostatnich dwóch tygodni poprzedzających wizytę początkową;
- nowotwór złośliwy w wywiadzie, z wyjątkiem skutecznie leczonego nieczerniakowego raka skóry lub zlokalizowanego raka in situ szyjki macicy, w czasie ostatnich 5 lat;
- wcześniejsze leczenie RIS lub SEK;
- w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania chorzy nie mogli stosować fototerapii ani żadnego ogólnoustrojowego leczenia innego niż biologiczne ani ogólnoustrojowego leczenia biologicznego przez  $\geq 6$  tyg., w zależności od leku biologicznego.

**Dane demograficzne**

Parametr		RIS	SEK
Liczba chorych		164	163
Mężczyźni, n (%)		112 (68,3)	101 (62,0)
Rasa, n (%)	Biała	151 (92,1)	144 (88,3)
	Czarna/ Afroamerykańska	6 (3,7)	6 (3,7)
	Azjatycka	6 (3,7)	11 (6,7)
	Inna	1 (0,6) <sup>78</sup>	2 (1,2) <sup>79</sup>
Łatynoskie lub hiszpańskie pochodzenie etniczne, n (%)		37 (22,6)	34 (20,9)
Wiek, średnia (SD) [lata]		47,3 (13,4)	46,8 (14,9)
Masa ciała, n (%) [kg]	$\leq 100$ kg	112 (68,3)	109 (66,9)
	$< 100$ kg	52 (31,7)	54 (33,1)
BMI, n (%) [kg/m <sup>2</sup> ]	$< 25$	36 (22,0)	37 (22,7)
	25 do $< 30$	52 (31,7)	47 (28,8)
	$\geq 30$	76 (46,3)	79 (48,5)
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		19,8 (6,3)	20,1 (8,1)
Wynik w skali sPGA, n (%)	3	140 (85,4)	137 (84,0)
	4	24 (14,6)	25 (15,3)
	$< 3$ lub brak	0 (0,0)	1 (0,6)
BSA objęta zmianami, średnia (SD) [%]		23,8 (13,8)	26,0 (16,1)

<sup>78</sup> Indianie/rdzenni mieszkańcy Alaski

<sup>79</sup> rdzenni mieszkańcy wyspy Hawaiian/wysp Pacyfiku

<b>Badanie IMMerge</b>			
Wcześniejsze leczenie systemowe łuszczycy, n (%)	nie	102 (62,2)	105 (64,4)
	tak	62 (37,8)	58 (35,6)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Inhibitor IL-17	13 (7,9)	12 (7,4)
	Inhibitor IL-23	3 (1,8)	2 (1,2)
	Inhibitory TNF- $\alpha$	38 (23,2)	38 (23,3)
	Inhibitor IL-12/IL-23	15 (9,1)	22 (13,5)
Czas trwania łuszczycy plackowatej, średnia (SD) [lata]		18,6 (12,6)	17,4 (13,2)
<b>INTERWENCJA</b>			
<p>Badane leki były podawane przez pracowników systemu ochrony zdrowia. Ostateczną ocenę skuteczności przeprowadzono w 52. tyg. Około 20 tyg. po podaniu ostatniej dawki dokonano oceny bezpieczeństwa.</p> <p><b>Interwencja badana:</b> RIS s. c. w dawce 150 mg (dwa wstrzyknięcia w dawce 75 mg) w 0. i 4. tyg., a następnie co 12 tyg. do 40. tyg. (wyjątek w przypadku chorych z Francji, którzy otrzymali dodatkowe dawki w 52. i 64. tyg., aby umożliwić ciągłość leczenia do czasu, gdy RIS stał się dostępny na rynku);</p> <p><b>Leczenie wspomagające:</b> b/d;</p> <p><b>Interwencja kontrolna:</b> SEK s.c. w dawce 300 mg (dwa wstrzyknięcia w dawce 150 mg) w 0., 1., 2., 3. i 4. tyg., a następnie co 4 tyg. do ostatniej dawki w 48. tyg.</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 90;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 100;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 75;</li> <li>• ocena aktywności choroby – osiągnięcie wyniku 0/1 w skali s-PGA;</li> <li>• utrzymanie odpowiedzi klinicznej (PASI 90, PASI 100, sPGA 0/1) do 52. tyg. obserwacji;</li> <li>• czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej;</li> <li>• profil bezpieczeństwa;</li> </ul> <p><b><u>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• punkty końcowe nie spełniające kryteriów włączenia do analizy (dane dla których nie podano odsetków / liczby chorych osiągający dany punkt końcowy);</li> <li>• zmiana odsetka chorych osiągających odpowiedź w skali PASI 90 w 52. tyg. leczenia obliczona metodą LOCF (w części głównej analizy zaprezentowano odsetki chorych z PASI 90 zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupach, ponadto w załączniku zaprezentowano dodatkowe dane dla podgrup. Zmiana odsetka stanowi jedynie inny sposób prezentacji danych);</li> <li>• ilość wizyt w ramach badania, podczas których odnotowano utrzymanie odpowiedzi klinicznej przez cały tydzień 16 do tygodnia 52. analizowana w grupie chorych, którzy osiągnęli odpowiedź kliniczną w tygodniu 16.</li> </ul>			

## 20.7.4. LIMMitless

<i>LIMMitless</i>
METODYKA
<p><b>Badanie jednoramienne, globalne, otwarte, wielośrodkowe, fazy III</b></p> <p>Badanie <i>LIMMitless</i> jest trwającym, otwartym, przedłużeniem wielu badań fazy II/III dotyczących leczenia ryzankizumabem (RIS) dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy z badań <i>UltIMMa-1</i>, <i>UltIMMa-2</i>, <i>SustaIMM</i>, <i>NCT03255382</i> lub <i>IMMvent</i> zrandomizowani w tych badaniach do grupy przyjmującej RIS (w tygodniu 0, 4, a następnie co 12 tyg.)<sup>80</sup>;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> z badania utracono łącznie 98 (10,9%) z 897 chorych<sup>81</sup>, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 34 (3,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;</li> <li>• 32 (3,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego;</li> <li>• 20 (2,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;</li> <li>• 12 (1,3%) chorych z innych powodów;</li> </ul> <p><b>Skala NICE:</b> 7/8 (brak informacji, że chorych włączano do badania kolejno);</p> <p><b>Wyniki dla populacji ITT:</b> bezpieczeństwo i skuteczność oceniano u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas badania <i>LIMMitless</i>;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMIT:</b> IID;</p> <p><b>Sponsor:</b> AbbVie;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> b/d;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 252 tygodnie (do 172 tygodni (tydzień 120. dla badania <i>LIMMitless</i>) dla oceny skuteczności ciągłego stosowania RIS, do 208 tygodni (data odcięcia 26 marca 2020 r.) dla oceny bezpieczeństwa);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> szacowana wielkość próby wynosiła 2 200 i obejmowała chorych ze wszystkich leczonych grup w badaniach pierwotnych (określona na podstawie szacunkowych wskaźników ukończenia badania pierwotnego, zgody na udział w badaniu przedłużającym oraz przewidywanego odsetka rezygnacji 10–15%). Dane opisano za pomocą statystyk podsumowujących i przeanalizowano przy użyciu oprogramowania SAS®.</p> <p>Analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem 3 różnych metod statystycznych w celu imputacji brakujących danych. W zmodyfikowanej metodzie kwalifikacji do grupy braku odpowiedzi (mNRI), która była podstawową metodą analizy, zastosowano model efektów zmiennych w celu imputacji brakujących wyników skuteczności jako zmienną objaśnianą oraz wizytą i wartością na początku badania jako efektami stałymi. Następnie chorych scharakteryzowano jako odpowiadających lub nieodpowiadających na leczenie na podstawie przypisanych wartości. Niezależnie od wartości imputowanych, chorzy, którzy przegrali leczenie z powodu pogorszenia łuszczycy, byli kwalifikowani jako niereagujący na leczenie.</p> <p>Analizy wrażliwości przeprowadzono przy użyciu 2 dodatkowych metod imputacji. Stosując metodę przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF), brakujące dane zostały przypisane na podstawie danych z zakończonej oceny z ostatniej wizyty. Stosując metodę zaobserwowanych przypadków (OC) chorzy z brakiem danych podczas wizyty oceniającej zostali wyłączeni z analizy dla tej wizyty, nie przeprowadzono imputacji danych;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>
POPULACJA
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli;</li> <li>• rozpoznanie przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w wywiadzie;</li> </ul>

<sup>80</sup> Badania *UltIMMa-1*, *UltIMMa-2* i *IMMvent* trwały 52 tygodnie, badanie *SustaIMM* trwało 44 tygodnie, natomiast badanie *NCT03255382* trwało 24 tygodnie

<sup>81</sup> 59 (5,8%) z 1 014 chorych (*UltIMMa-1* N=304 chorych, *UltIMMa-2* N=294 chorych, *IMMvent* N=301 chorych, *SustaIMM* N=55 chorych, *NCT03255382* N=60 chorych) nie ukończyło badań pierwotnych, spośród pozostałych 955 chorych 58 (6,1%) nie spełniło kryteriów włączenia badania *LIMMitless* lub nie zdecydowało się na udział w badaniu



### LIMMitless

- ukończenie jednego z badań pierwotnych;
- spełnienie wszystkich kryteriów włączenia do długoterminowego, otwartego leczenia RIS

#### Kryteria wykluczenia:

- rozpoznanie łuszczycy kropelkowej, erytrodermii, krostkowej lub polekowej w czasie badań pierwotnych;
- używane zabronionych leków;
- rozpoznanie lub oznaki gruźlicy;
- rozpoznanie nowotworu złośliwego podczas badania pierwotnego;
- rozpoznanie zakażenia wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C;
- >8 tygodni od zakończenia badania pierwotnego;
- jakiegokolwiek dowody innych schorzeń, które mogą wpłynąć na jakość danych z badania (np. ciąża, przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków, przeszczepienie narządu, nieprawidłowe kliniczne wartości laboratoryjne lub nadwrażliwość na ogólnoustrojową terapię biologiczną w wywiadzie).

#### Dane demograficzne<sup>82</sup>

Parametr		RIS 150 mg
Liczba chorych		897
Mężczyźni, n (%)		633 (70,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		46,9 (13,5)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		88,5 (22,4)
Łuszczycowe zapalenie stawów* **, n (%)		195 (23,3)N=838
Wcześniejsze leczenie**, n (%)	Brak wcześniejszego leczenia systemowego	259 (30,9)N=838
	Wcześniejsze leczenie biologiczne	317 (37,8)N=838
	Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-alfa	163 (19,5)N=838
Zajęcie powierzchni ciała, średnia (SD) [%]		26,7 (16,5)
Wynik PASI, średnia (SD)		20,5 (8,0)
Nasilenie choroby na podstawie wyniku sPGA, n (%)	Umiarkowane (3 pkt)	723 (80,6)
	Ciężkie (4 pkt)	167 (18,6)
Wynik DLQI, średnia (SD)		13,9 (7,2)

#### INTERWENCJA

**Interwencja badana:** chorzy, otrzymywali RIS 150 mg podskórnie co 12 tygodni przez 252 tygodnie;

**Leczenie wspomagające:** b/d;

**Interwencja kontrolna:** n/d.

#### PUNKTY KOŃCOWE

##### Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź na leczenie PASI 90 do 172 tyg. oraz w czasie 120 tyg. badania;
- odpowiedź na leczenie PASI 100 do 172 tyg. oraz w czasie 120 tyg. badania;
- nasilenie choroby według sPGA równego 0 lub 1 w czasie 120 tyg. badania;
- częstość występowania poprawy PASI w stosunku do wartości początkowych (w badaniu pierwotnym) wraz z poprawą wyniku kwestionariusza DLQI do 172 tyg. badania;
- ocena jakości życia w skali DLQI do 172 tyg. badania;
- profil bezpieczeństwa

<sup>82</sup> Dane demograficzne pochodzą z początku badań pierwotnych

\*rozpoznane lub podejrzewane

\*\* brak danych z badania NCT03255382; 59 chorych z badania NCT03255382 przeszło do badania LIMMitless

## 20.7.5. BIOREP

Badanie BIOREP ( <i>Gkalpakiotis 2021</i> )	
METODYKA	
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> do badania włączono chorych z łuszczycą plackowatą z rejestru BIOREP w okresie do stycznia 2021 r.;</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> b/d, autorzy badania podali jedynie informację, że wszyscy chorzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RIS;</p> <p><b>Skala NICE :</b> 6/8 (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych);</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> nie (nie otrzymano żadnego finansowania ani sponsoringu na potrzeby tego badania);</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 18 ośrodków w Czechach;</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> maksymalnie 52 tygodnie. Analizowane były dane z rejestru BIOREP między majem 2005 roku a 7 styczniem 2021 roku;</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> poziom istotności statystycznej <math>p=0,05</math>. Zmienne kategoryczne analizowano za pomocą testu Chi-kwadrat lub testu Fishera, natomiast zmienne ciągłe badano za pomocą testu U Manna-Whitneya. Statystykę opisową zastosowano do oceny danych podanych jako liczba chorych i odsetek chorych, zmienne ciągłe analizowano w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD). Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania R (<i>R Core Team 2019</i>);</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>	
POPULACJA	
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math>. r.ż.;</li> <li>łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;</li> <li>terapia RIS w wywiadzie (otrzymanie co najmniej jednej dawki 150 mg RIS s.c.);</li> <li>brak terapii lekiem biologicznym w wywiadzie (terapia RIS jako pierwsze stosowane leczenie biologiczne) lub wcześniejsza ekspozycja na jeden lub więcej leków biologicznych;</li> <li>chorzy wpisani do rejestru BIOREP w Czechach;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b/d.</li> </ul>	
Dane demograficzne	
Parametr	Grupa badana
Liczba chorych	154
Mężczyźni, n (%)	95 (61,7)
Wiek, średnia (SD) [lata]	48,5 (13,2)
Wiek w momencie postawienia diagnozy, średnia (SD) [lata]	25,8 (13,2)
Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia ryzankizumabem, średnia (SD) [lata]	48,2 (13,1)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	22,8 (13,4)
Czas od postawienia diagnozy do rozpoczęcia terapii ryzankizumabem, średnia (SD) [lata]	22,5 (13,4)
Występowanie łuszczycy w rodzinie, n (%)	74 (48,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	29,6 (6,2)

<b>Badanie BIOREP (Gkalpakiotis 2021)</b>		
BMI, n (%)	Niedowaga (< 18.5)	1 (0,6)
	Waga w normie (18,5–24,99)	30 (19,5)
	Nadwaga (25–29,99)	65 (42,2)
	Otyłość (≥ 30)	58 (37,7)
Typ łuszczycy, n (%)	Plackowata	154 (100,0) <sup>83</sup>
	Odwrócona	7 (4,5)
	Paznokci	33 (21,4)
ŁZS, n (%)		32 (20,8)
Choroby współistniejące <sup>84</sup> , n (%)	Zaburzenia metaboliczne/endokrynologiczne	47 (30,5)
	Choroby układu sercowo-naczyniowego	44 (28,6)
	Choroby żołądka i jelit oraz wątroby	18 (11,7)
	Zaburzenia psychiczne	12 (7,8)
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe	8 (5,2)
	Choroby neurologiczne	6 (3,9)
	Choroby urologiczne / choroby nerek	5 (3,2)
	Choroby dermatologiczne	5 (3,2)
	Choroby płuc	4 (2,6)
	Nowotwory złośliwe	3(1,9)*
	Choroby oczu	2 (1,3)
	Choroby hematologiczne	2 (1,3)
	Przewlekłe choroby zakaźne	1 (0,6)
	Inne	41 (26,6)
Ogółem	94 (61,0)	
Palenie papierosów w wywiadzie, n (%)	Tak, aktywne palenie	61 (39,6)
	Tak, zaprzestanie palenia	35 (22,7)
Terapia ogólnoustrojowa w wywiadzie, n (%)	Fototerapia	132 (85,7)
	Metotreksat	131 (85,1)
	Retinoid	112 (72,7)
	Cyklosporyna	62 (40,3)
	Inny	12 (7,8)

<sup>83</sup> w publikacji autorzy badania podali odsetek 97,4%; przyczyna rozbieżności nie jest znana

<sup>84</sup> w publikacji autorzy badania podali odsetki dla częstości występowania chorób współistniejących względem N=94, czyli chorych, u których występowały choroby współistniejące, a nie ogółu chorych włączonych do badania (N=154), co jest przyczyną powstałych rozbieżności

<b>Badanie BIOREP (Gkalpakiotis 2021)</b>		
Terapia biologiczna w wywiadzie, n (%)	Anty-TNF	50 (32,5)
	IL-12/23	10 (6,5)
	IL-17	20 (13,0)
	Apremilast	15 (9,7)
	Ogółem	95 (61,7)
	Brak	59 (38,3)**
Wynik w skali PASI, średnia (SD)		16,7 (7,0)
Wynik w skali DLQI, średnia (SD)		14,9 (6,5)
INTERWENCJA		
<p><b>Interwencja badana:</b> Rizankizumab w dawce 150 mg. Ocenę przeprowadzano dla 16., 28. i 52. tygodnia leczenia.</p>		
PUNKTY KOŃCOWE		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 90;</li> <li>• odpowiedź na leczenie PASI 100;</li> <li>• średnia zmiana wyniku w skali PASI;</li> <li>• bezwzględna poprawa w skali PASI;</li> <li>• średnia poprawa wyniku w skali DLQI;</li> <li>• różnica w redukcji wyniku w skali DLQI wśród chorych, którzy osiągnęli PASI 90 i PASI 100 w 16. tyg. leczenia;</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>		

\*u trzech chorych raportowano nowotwór złośliwy w wywiadzie: złośliwą włóknistą histiocytomę z naciekiem węzłowym rozpoznaną 15 lat przed rozpoczęciem leczenia RIS, chłoniaka typu MALT rozpoznany 3 lata przed rozpoczęciem leczenia RIS i czerniak złośliwy rozpoznany 6 lat przed rozpoczęciem leczenia RIS).

\*\*obliczenia własne na podstawie odsetka podanego w publikacji (38,3%)

## 20.7.6. Caldarola 2022

Caldarola 2022		
METODYKA		
<p><b>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe</b></p> <p><b>Przydział chorych do grupy:</b> chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą, z lub bez ŁZS, którzy rozpoczęli leczenie RIS we włoskich przychodniach między lipcem 2019 r. a grudniem 2020 r.;</p> <p><b>Skala NICE:</b> 6/8 (brak prospektywnego zbierania danych, brak informacji o kolejnym włączaniu chorych);</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> przerwanie leczenia odnotowano łącznie u 10 (14,71%) chorych<sup>85</sup>;</p> <p><b>Klasyfikacja AOTMiT:</b> n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;</p> <p><b>Sponsor:</b> Projekt DEAL;</p> <p><b>Liczba ośrodków:</b> 9 (Włochy);</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 52 tygodnie (chorzy włączeni między lipcem 2019 r. a grudniem 2020 r.);</p> <p><b>Analiza statystyczna:</b> Dane opisowe podsumowano przy użyciu bezwzględnych i względnych (%) częstości dla zmiennych kategoryalnych oraz median i zakresów międzykwartylowych (IR) dla ciągłych zmiennych o nienormalnym rozkładzie.</p> <p>Zastosowano jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę regresji logistycznej w ocenie czynników wpływających na odpowiedź PASI 90. Dla brakujących danych zastosowano metodę NRI – chorych, dla których brakowało wyników, uznawano za nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>Istotność statystyczną ustalono na poziomie <math>p &lt; 0,05</math>;</p> <p><b>Podejście do testowania hipotezy:</b> n/d.</p>		
POPULACJA		
<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek &gt;18 r.ż.;</li> <li>• przewlekła łuszczycy plackowata;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczycy krostkowa, uogólniona lub dłoniowo-podeszwowa;</li> <li>• erytrodermia;</li> <li>• rozpoczęcie leczenia w ramach innego badania klinicznego;</li> <li>• chorzy leczeni jednocześnie innymi terapiami systemowymi.</li> </ul>		
Dane demograficzne <sup>86</sup>		
Parametr	RIS	
Liczba chorych	112	
Wiek, mediana (IQR) [lata]	48 (39,50; 57,00)	
Mężczyźni, n (%)	71 (63,39)	
BMI, mediana (IQR)	26,99 (24,27; 29,47)	
Artropatia, n (%)	Nie	83 (74,11)
	Tak	29 (25,89)
	Nie	54 (54,55)

<sup>85</sup>6 chorych utracono z okresu obserwacji, 2 chorych przerwało leczenie z powodu trudności logistycznych związanych z pandemią COVID-19, po 1 chorym z powodu planowanego zabiegu chirurgicznego oraz z powodu pogorszenia ŁZS wraz z minimalnym pogorszeniem istniejącego wcześniej WZJG

<sup>86</sup> W tabeli podano wartości % przedstawione przez autorów publikacji

<b>Caldarola 2022</b>		
Choroba w wywiadzie rodzinnym, n (%)	Tak	45 (45,45)
Wiek w którym wystąpiły objawy choroby, mediana (IQR) [lata]		24 (16,00; 35,00)
Czas leczenia RIS, mediana (IQR) [miesiące]		15,23 (8,53; 17,23)
Łuszczycza dłoniowo-podeszwowa, n (%)	Nie	96 (87,27)
	Tak	14 (12,73)
Łuszczycza narządów płciowych, n (%)	Nie	79 (71,82)
	Tak	31 (28,18)
Łuszczycza skóry głowy, n (%)	Nie	41 (36,61)
	Tak	71 (63,39)
Łuszczycza twarzy	Nie	72 (64,86)
	Tak	39 (35,14)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Fototerapia	37 (33,64)
	Cyklosporyna A	79 (71,17)
	Metotreksat	61 (54,95)
	Acytretyna	29 (26,36)
	Apremilast	8 (7,27)
	Infliksymab	9 (8,18)
	Etaneracet	35 (8,18)
	Adalimumab	41 (36,94)
	Golimumab	2 (1,82)
	Certolizumab	1 (0,91)
	Ustekinumab	21 (19,09)
	Sekukinumab	17 (15,60)
	Iksekizumab	6 (5,45)
	Guselkumab	7 (6,36)
Brodalumab	3 (2,68)	
Ostatnie leczenie biologiczne, n (%)	Brak leczenia biologicznego	47 (41,96)
	Inhibitory TNF-α	35 (31,25)
	Inhibitory IL-17	15 (13,39)
	Inhibitory IL-23 lub IL-12/23	15 (13,39)
Przerwanie leczenia, n (%)	Nie	58 (85,29)
	Tak	10 (14,71)
Wynik PASI na początku badania, mediana (IQR)		15,25 (10; 20)
<b>INTERWENCJA</b>		

### Caldarola 2022

**Interwencja badana:** RIS podawano w dawce zatwierdzonej przez EMA i nie zezwalano na żadne zmiany dawki ani częstotliwości podania w trakcie trwania badania

**Leczenie wspomagające:** b/d;

**Interwencja kontrolna:** n/d.

### PUNKTY KOŃCOWE

**Punkty końcowe uwzględnione w niniejszej analizie:**

- ⊗ odpowiedź PASI 75 w 4., 16., 28. i 52. tyg.;
- ⊗ odpowiedź PASI 90 w 4., 16., 28. i 52. tyg.;
- ⊗ odpowiedź PASI 100 w 4., 16., 28. i 52. tyg.;
- ⊗ odpowiedź PASI 90 do 52. tyg. w zależności od metody imputacji brakujących danych;
- ⊗ profil bezpieczeństwa;

**Punkty końcowe nie uwzględnione w niniejszej analizie:**

- ⊗ wyniki jednoczynnikowej analizy regresji logistycznej zmiennych wpływających na odpowiedź PASI 90 w 4., 16., 28. i 52. tyg.

## 20.7.7. Gargiulo 2022

### Gargiulo 2022

#### METODYKA

**Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe**

**Przydział chorych do grupy:** do badania włączono chorych z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej, z Oddziału Dermatologii w Szpitalu Badawczym IRCCS Humanitas w Rozzano, w Mediolanie, we Włoszech, którzy ukończyli co najmniej 52 tyg. leczenia RIS;

**Opis utraty chorych z badania:** b/d, autorzy badania podali jedynie informację, że żaden chory nie przerwał badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz że wszyscy chorzy poddani randomizacji ukończyli 52 tyg. okres leczenia;

**Skala NICE:** 5/8 (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku; brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno; brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych);

**Klasyfikacja AOTMiT:** n/o – w klasyfikacji nie wyodrębniono badania jednoramiennego obserwacyjnego;

**Sponsor:** finansowanie z „Fon-dazione Roma”, włoskiego Ministerstwa Zdrowia (Rzym, Włochy);

**Liczba ośrodków:** badanie jednoośrodkowe;

**Okres obserwacji:** analizowano dane z Oddziału Dermatologii w Szpitalu Badawczym IRCCS Humanitas w Rozzano, w Mediolanie, we Włoszech dotyczące wszystkich chorych, którzy ukończyli co najmniej 52 tyg. leczenia RIS, a 26 z nich było leczonych RIS przez 2 lata (ukończyło 104 tyg. leczenia RIS);

**Analiza statystyczna:** poziom istotności statystycznej  $p < 0,05$ . W badaniu analizowano pełny zestaw analiz (FAS). Zmienne katégoryczne analizowano za pomocą testu Chi-kwadrat, natomiast zmienne ciągłe testem t-Studenta i testem Fishera. Rozkład nie-normalny testowano za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Zmienne ciągłe analizowano w postaci wartości częstości, średniej i odchylenia standardowego (SD). Odrębne parametry podano jako liczbę i procent. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Stata/SE 17.0, a do wygenerowania tabel wykorzystano program Microsoft Excel;

**Podejście do testowania hipotezy:** n/d.

#### POPULACJA

**Kryteria włączenia:**

- ⊗ wiek  $\geq 18$ . r.ż.;
- ⊗ łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- ⊗ ukończenie co najmniej 52 tyg. leczenia RIS;
- ⊗ wyrażenie pisemnej zgody na retrospektywne badanie danych zebranych podczas rutynowej praktyki klinicznej (dane demograficzne, wyniki kliniczne);

**Kryteria wykluczenia:**

- b/d.

#### Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana
----------	--------------

<b>Gargiulo 2022</b>		
Liczba chorych		131
Mężczyźni, n (%)		92 (70,2)
Wiek, średnia (SD) [lata]		51 (15,64)
BMI, średnia (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		28,77 (6,16)
Otyłość, BMI ≥ 30, n (%)		32 (24,4*)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		18,82 (14,67)
ŁZS, n (%)		18 (13,7)
Zmiany łuszczycowe w trudnych miejscach do leczenia, n (%)		106 (80,9)
Choroba współistniejąca, n (%)		86 (65,6)
Choroby zakaźne, n (%)		9 (6,9)
Choroby współistniejące sercowo-metaboliczne, n (%)		69 (52,7)
Brak wcześniejszego leczenia biologicznego, n (%)		79 (60,3)
Wcześniejsze leczenia biologiczne, n (%)	Adalimumab	10 (7,6)
	Brodalumab	3 (2,3)
	Certolizumab	1 (0,8)
	Etanercept	7 (5,3)
	Inflixymab	3 (2,3)
	Iksekizumab	18 (13,7)
	Golimumab	1 (0,8)
	Guselkumab	5 (3,8)
	Sekukinumab	17 (13,0)
	Tildrakizumab	3 (2,3)
Ustekinumab	19 (14,5)	
Wynik w skali PASI, średnia (SD)	Ogółem	13,52 (8,14)
	Brak zmian łuszczycowych w trudnych miejscach do leczenia	15,92 (b/d)
	Zmiany łuszczycowe w ≥ 1 miejscu do leczenia	12,96 (b/d)
	Zmiany łuszczycowe tylko w trudnych miejscach do leczenia	5,7 (b/d)
<b>INTERWENCJA</b>		
<p><b>Interwencja badana:</b> wszystkim chorym podano 2 podskórne wstrzyknięcia 75 mg RIS w 0. i 4. tyg., a następnie Q12W, zgodnie z charakterystyką produktu. Chorzy zgłaszali się do instytutu na wizyty dermatologiczne na początku badania oraz w 16., 28., 40. i 52. tyg. W 4. tyg. wszyscy chorzy samodzielnie wstrzykiwali lek w domu po przeszkoleniu w zakresie technik wstrzykiwania podskórnego;</p>		
<b>PUNKTY KOŃCOWE</b>		
<p><b>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wyniku PASI;</li> <li>• PASI 75, PASI 90, PASI 100;</li> </ul>		



**Gargiulo 2022**

- PASI  $\leq 2$ ;
- profil bezpieczeństwa

**Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:**

- dane, które zostały przedstawione zarówno w tabeli jak i na rysunku – w takich przypadkach w analizie przedstawiano wyniki w postaci tabelarycznej.

## 20.7.8. Skrócona charakterystyka badania i populacji chorych włączonych do badania Gordon 2021

**Tabela 80.**  
**Charakterystyka badania Gordon 2021**

<b>Gordon 2021</b>	
<b>Cel badania</b>	ocena bezpieczeństwa terapii łuszczycy plackowatej za pomocą ryzankizumabu na podstawie badań klinicznych od I do III fazy;
<b>Krótko- i długoterminowa analiza bezpieczeństwa</b>	<p>Długoterminowa analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkie dane dotyczące RIS dla chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę RIS (leczenie podwójnie ślepe lub otwarte, zakres dawek 18–180 mg, większość chorych otrzymała 150 mg) w 17 badaniach I–III fazy chorych z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej. Data 25 marca 2020 r. stanowiła punkt odcięcia danych w przypadku trwających, długoterminowych badań. Zintegrowane dane pięciu z tych badań z podwójnie ślepą próbą oraz kontrolą placebo posłużyły również do oceny bezpieczeństwa krótkoterminowego (do 16 tyg.).</p> <p>Zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (TEAE) w krótkoterminowej analizie bezpieczeństwa zdefiniowano jako zdarzenia, które rozpoczęły się po podaniu pierwszej dawki badanego leku do końca okresu kontrolowanego placebo (tj. 15 tygodni po podaniu dawki poprzedzającej dawkę w 16 tyg.), natomiast długoterminowe badanie TATE opierało się o analizę zdarzeń rozpoczynających się między pierwszą a ostatnią dawką RIS z dodanymi pięcioma okresami półtrwania RIS (20 tygodni). Ta różnica w okresach monitorowania była oparta na niedawnym lepszym zrozumieniu okresu półtrwania RIS z farmakokinetyki III fazy.</p> <p>Poszczególne badania przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Międzynarodowej Konferencji w sprawie Harmonizacji, obowiązującymi przepisami oraz zasadami Deklaracji Helsińskiej, które obowiązywały w czasie ich prowadzenia. Badania i dokumenty związane z badaniami zostały zatwierdzone przez niezależne komisje bioetyki lub komisje instytucjonalnych przeglądów, a wszyscy chorzy wyrazili pisemną świadomą zgodę.</p> <p>We wszystkich badaniach udział przerywano ze względów bezpieczeństwa, jeżeli w opinii sponsora lub badacza ciągła ekspozycja na badany lek stanowiła istotne ryzyko. Inne przyczyny przerwania leczenia obejmowały brak skuteczności leczenia, wycofanie zgody na dalszy udział w badaniu przez chorego, inne przyczyny medyczne (m.in. operacja, zdarzenia niepożądane (AE), inne choroby, ciąża) lub utrata z okresu obserwacji;</p>
<b>Kryteria włączenia i wyłączenia</b>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> dorośli chorzy (w większości badań <math>\geq 18</math> r.ż.); stosowanie skutecznej antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym; zdiagnozowana przewlekła łuszczycy plackowata od <math>\geq 6</math> mies. od przyjęcia pierwszej dawki leku; stabilna przewlekła PsO podczas badań przesiewowych oraz w momencie rozpoczęcia badania (proces randomizacji chorych); BSA <math>\geq 10\%</math>; PASI <math>\geq 12</math> (<math>\geq 10</math> w IMMpress (M16-176)); stały wynik sPGA<math>\geq 3</math>; kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii w leczeniu łuszczycy plackowatej (zgodnie z oceną badacza); dostarczenie opatrzonej datą pisemnej, świadomej zgody przed przyjęciem na badanie i wykonaniem wszelkich procedur badawczych zgodnie z GCP i lokalnymi przepisami;</p>

<b>Gordon 2021</b>	
	<p><b>Kryteria wyłączenia:</b> obecna inna niż PsO postać łuszczycy (gruczołowata, erytrodermiczna, krostkowa); obecna aktualna łuszczycza polekowa (w tym nowopowstała lub zaostrzona łuszczycza spowodowane beta-blokerami, blokerami kanału wapniowego lub litem); aktywne, trwające choroby zapalne inne niż łuszczycza i ŁZS, które mogą utrudniać analizę badania (zgodnie z oceną badacza), wcześniejsza ekspozycja na RIS; obecnie uczestnictwo w innym badaniu eksperymentalnym lub &lt;30 dni (od badania przesiewowego) od zakończenia innego badania eksperymentalnego (dozwolone jest uczestnictwo w badaniach obserwacyjnych; przyjmowanie jakichkolwiek leków podlegających ograniczeniom lub leków, które mogą zakłócić bezpieczne prowadzenie badania; GUS lub TIL przed lub w trakcie udziału w badaniu; dozwolone stosowanie: briakinumabu, sekukinumabu lub ustekinumabu w ciągu 6 mies. przed randomizacją, brodalumabu lub iksekizumabu w ciągu 4 mies. przed randomizacją, adalimumabu, infliksymabu lub niebiologicznych produktów badawczych do leczenia łuszczycy w ciągu 12 tyg. przed randomizacją, etanerceptu w ciągu 6 tyg. przed randomizacją, szczepień z żywymi wirusami w ciągu 6 tyg. przed randomizacją, badanego wyrobu lub produktu (z wyjątkiem produktów na łuszczycę) w ciągu 30 dni przed randomizacją, innych ogólnoustrojowych immunomodulatorów (metotreksatu, cyklosporyny A, kortykosteroidów, cyklofosfamidu, tofacytynibu lub apremilastu) w ciągu 30 dni przed randomizacją, innych ogólnoustrojowych terapii łuszczycy ostatnio stosowanych &gt; 30 dni przed randomizacją (np. retinoidów, fumarany lub jakichkolwiek innych leków, o których wiadomo, że mogą przynieść korzyści w leczeniu łuszczycy), fotochemioterapii (np. PUVA) w ciągu 30 dni przed randomizacją, kortykosteroidów tylko i wyłącznie o działaniu miejscowym (np. w leczeniu astmy); do rejestracji kwalifikowali się chorzy cierpiący dodatkowo na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywną/trwającą chorobę sercowo-naczyniową (z wyjątkiem ciężkiej lub niekontrolowanej)</li> <li>• przebytą chorobę zapalną jelit, w tym choroba Leśniowskiego-Crohna</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka (z wyjątkiem aktywnej/trwającej)</li> <li>• raka podstawnomórkowego lub rogowacenie słoneczne w przypadku skutecznego leczenia i bez dowodów nawrotu w ciągu 3 mies. przed włączeniem do badania</li> <li>• raka in situ szyjki macicy lub nieinwazyjne złośliwe polipy jelita grubego (jeśli zostały pomyślnie usunięte)</li> <li>• gruźlicę utajoną (jeżeli leczenie profilaktyczne rozpoczęto przed włączeniem do badania (z wyjątkiem IMMhance (M15-992) i LIMMitless (M15-997), w których profilaktyka gruźlicy nie była obowiązkowa);</li> </ul>
<b>Badana interwencja</b>	<p><b>RIS w dawce 150 mg (w przypadku większości chorych)</b>, w przypadku 4 badań niektórzy chorzy otrzymywali inne dawki RIS w tym, w badaniu I fazy dotyczącym pojedynczego zwiększania dawki (1311,1), chorzy otrzymywali leczenie w oparciu o ich masę ciała (w przypadku dawek podskórnych 7 chorych otrzymało 0,25 mg/kg, a 6 chorych 1 mg/kg masy ciała), w badaniu II fazy z ustaleniem zakresu dawek (1311.2,2) w okresie podwójnie ślepej próby 43., 41. i 42. chory otrzymywał odpowiednio 18 mg, 90 mg i 180 mg, a w otwartym rozszerzeniu tego samego badania 110. i 23. chory odpowiednio 90 mg i 180 mg RIS. W badaniu SustalMM 85 chorych otrzymało dawkę 75 mg RIS. W badaniach z podwójnie ślepa próbą, po której nastąpiło rozszerzenie otwartej próby, wszyscy w okresie podwójnie ślepej próby byli ponownie randomizowani do RIS;</p>
<b>Zintegrowane analizy wyników bezpieczeństwa</b>	<p>Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały zebrane od chorych na poziomie indywidualnym. Wskaźniki zdarzeń niepożądanych wyrażono jako wskaźniki zdarzeń skorygowane o ekspozycję (EAER) na 100 pacjentolat (PY) przez cały okres leczenia i zakodowano przy użyciu preferowanych terminów Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), wersje 22.1 i 20.0 odpowiednio do analizy długo- i krótkoterminowej. Bezpieczeństwo krótkoterminowe (do 16 tyg.) zostało przeanalizowane w zintegrowanych danych z podwójnie ślepych okresów kontrolowanych placebo lub aktywnym lekiem porównawczym z jednego badania klinicznego fazy II i czterech badań klinicznych fazy III. Oprócz tych pięciu badań, zestaw długoterminowej analizy bezpieczeństwa zawierał również dane z dwóch badań fazy I, jednego badania przedłużonego fazy II, jednego badania fazy IIb/III, siedmiu badań fazy III i przedłużonego badania fazy II/III, łącznie dla 17 badań.</p>

<b>Gordon 2021</b>	
	Większość chorych w obu analizowanych zestawach danych otrzymywała standardową dawkę 150 mg ryzankizumabu. Analizy populacji pod kątem bezpieczeństwa krótko- i długoterminowego składały się z różnych zestawów chorych, a chorzy uwzględnieni w zestawie do analizy długoterminowej mieli różną długość ekspozycji na leczenie. Wszelkie zdarzenia związane z bezpieczeństwem RIS uwzględnione w zestawie do analizy krótkoterminowej są również uwzględnione w zestawie do analizy długoterminowej;
<b>Analiza statystyczna</b>	EAER z 95% dokładnymi przedziałami ufności Poissona (CI), obliczane przy użyciu SAS wersja 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). W przypadku wyświetlania częstości w interwałach 6- lub 12-miesięcznych do obliczenia EAER i 95% CI wykorzystano całkowity PY ekspozycji i liczbę zdarzeń w każdym interwale. Standaryzowany współczynnik śmiertelności pacjentów leczonych RIS obliczono jako stosunek zgonów zaobserwowanych (wynikających z leczenia) do oczekiwanych zgonów na podstawie danych dotyczących śmiertelności ze Światowej Organizacji Zdrowia (2015), z uwzględnieniem kraju, płci, wieku i długości ekspozycji na RIS;
<b>Ocena MACE</b>	Niezależny komitet oceniał wszystkie zaobserwowane zdarzenia sercowo-naczyniowe, mózgowo-naczyniowe i zakrzepowe zgłoszone podczas prowadzenia badań. Miało to a celu zapewnienie spójnej oceny poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) zdefiniowanych jako zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym nagła śmierć z nieznaną przyczyną. Przegląd był ślepy pod względem przydziału do leczenia. Orzekane wydarzenia i proces orzekania zostały szczegółowo opisane w Karcie Komitetu Orzekającego MACE;
<b>Wzorcowe zakresy referencyjne dla zdarzeń niepożądanych o istotnym znaczeniu dla bezpieczeństwa</b>	Częstość występowania poważnych infekcji, nowotworów złośliwych (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem) i orzeczonych MACE porównano z zakresami referencyjnymi w bazach danych Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR; NCT00508547) i MarketScan®. PSOLAR to trwające międzynarodowe badanie obserwacyjne chorych z leczeniem infliksymabem, ustekinumabem oraz innymi biologicznymi i niebiologicznymi standardowymi terapiami opiekuńczymi;
<b>Badania włączone do analiza</b>	11 badań randomizowanych (1311.1; 1311.2*; SustalMM, UltIMMa-1*; UltIMMa-2*; IMMhance*; IMMvent*; M16-178; IMMPress; M16-177; IMMerge; M15-999)
	3 badania jednoramienne (M16-007/1311.36; M16-005; M19-164)
	2 badania będące kontynuacją poprzednich analiz (M16-009/1311.13; LIMMitless)
<b>Sponsor badania</b>	AbbVie

\*badanie obejmuje 16-tygodniową analizę bezpieczeństwa (wszystkie badania zawierają dane długoterminowe)

### 20.7.8.1. Charakterystyka chorych włączonych do badania *Gordon 2021*

Tabela 81.  
Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania *Gordon 2021*

<b>Gordon 2021</b>			
<b>Parametr</b>	<b>PLC</b>	<b>RIS<sup>a</sup></b>	<b>RIS<sup>a,b</sup></b>
	<b>16 tyg.</b>	<b>16 tyg.</b>	<b>długoterminowo</b>
<b>Liczba chorych</b>	300	1306	3072
<b>Mężczyźni, n (%)</b>	219	908	2129

<b>Gordon 2021</b>				
<b>Parametr</b>		<b>PLC</b>	<b>RIS<sup>a</sup></b>	<b>RIS<sup>a,b</sup></b>
		<b>16 tyg.</b>	<b>16 tyg.</b>	<b>długoterminowo</b>
<b>Kobiety, n (%)</b>		81	398	943
<b>Wiek, [lata]</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	48 (19;85)	48 (18;84)	48,0 (18;85)
	<b>&lt;65</b>	261 (87,0)	1165 (89,2)	2712 (88,3)
	<b>65-74</b>	35 (11,7)	124 (9,5)	322 (10,5)
	<b>≥75</b>	4 (1,3)	17 (1,3)	38 (1,2)
<b>BMI, n (%)</b> <b>[kg/m<sup>2</sup>]<sup>c</sup></b>	<b>Mediana [zakres]</b>	29,8 (17,0;51,4)	29,9 (15,0;67,0)	29,3 (15,0;92,7)
	<b>&lt;25</b>	62 (20,7)	282 (21,6)	708 (23,1)
	<b>25-30 (nadwaga)</b>	91 (30,3)	400 (30,6)	972 (31,6)
	<b>≥30 (otyłość)</b>	147 (49,0)	624 (47,8)	1391 (45,3)
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	240 (80,0)	1020 (78,1)	2406 (78,3)
	<b>Azjatycka</b>	50 (16,7)	216 (16,5)	522 (17,0)
	<b>Czarna/Afroamerykańska</b>	5 (1,7)	49 (3,8)	101 (3,3)
	<b>Indianie/rdzenni mieszkańcy Alaski</b>	3 (1,0)	11 (0,8)	21 (0,7)
	<b>rdzenni mieszkańcy wyspy Hawaiian/wysp Pacyfiku</b>	2 (0,7)	4 (0,3)	11 (0,4)
	<b>Inne</b>	0 (0,0)	6 (0,5)	11 (0,4)
<b>Masa ciała, n (%)</b> <b>[kg]</b>	<b>≤ 100</b>	211 (70,3)	931 (71,3)	2225 (72,5)
	<b>&lt; 100</b>	89 (29,7)	375 (28,7)	846 (27,5)
<b>Nadciśnienie, n (%)</b>		4 (1,3)	38 (2,9)	266 (8,7)
<b>Hiperlipidemia, n (%)</b>		9 (3,0)	53 (4,1)	180 (5,9)
<b>Cukrzyca, n (%)</b>		5 (1,7)	23 (1,8)	115 (3,7)
<b>Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa, n (%)</b>	<b>Tak</b>	83 (27,7)	328 (25,1)	543 (17,7)
	<b>Nie</b>	217 (72,3)	978 (74,9)	2529 (82,3)
<b>Wcześniejsza terapia biologiczna, n (%)</b>	<b>0</b>	167 (55,7)	736 (56,4)	1889 (61,5)
	<b>≥1</b>	133 (44,3)	570 (43,6)	1183 (38,5)

dane przedstawiono jako n (%), chyba że zaznaczono inaczej. RIS, ryzankizumab; TNFi, inhibitor czynnika martwicy nowotworu; a. różnice w wyjściowych cechach demograficznych i klinicznych dla zestawów analiz krótko- i długoterminowych są wynikiem połączenia danych z kilku różnych badań; b. obliczenia czasu trwania leczenia i ekspozycji obejmują dane od czterech pacjentów z trwających badań z błędnymi datami dawkowania, które zawyżają czas trwania leczenia i ekspozycję; zakres z wyłączeniem czterech wartości odstających wynosił od 2 dni do 5,9 lat; c. brakujące dane dla jednego pacjenta w kohorcie długoterminowej

## 20.7.9. Skrócona charakterystyka badania i populacji chorych włączonych do badania *Torres 2021*

Tabela 82  
Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania *Torres 2021*

Badanie	Cecha	Charakterystyka
Torres 2021	Populacja	<p>Chorzy leczeni inhibitorem IL-12/23 (ustekinumab), inhibitorem IL-17 (sekukinumab, iksekizumab,) lub inhibitorem IL-23 (guselkumab, ryzankizumab) w celu terapii łuszczycy.</p> <p>Łącznie do badania włączono 3 145 chorych (łącznie zastosowano 3 312 cykli terapii).</p> <p>Łącznie z włączonej do badania populacji utracono 760 chorych (z 3 312 zastosowanych cykli terapii)</p>
	Interwencja	<p>Łączna liczba zastosowanych terapii ryzankizumabem wyniosła 118 (3,6%) z 3312.</p>
	Komparatory	<p>Porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia ryzankizumabem do terapii lekami takimi jak sekukinumab, iksekizumab, guselkumab lub ustekinumab.</p> <p>Łączna liczba zastosowanych terapii dla komparatorów ryzankizumabu wyniosła: 1118 (33,8%) ustekinumab, 911 (27,5) sekukinumab, 651 (19,6) iksekizumab oraz 398 (12,0) guselkumab z 3312.</p>
	Punkty końcowe	<p>Czas pozostawania na jednym leku (ang. <i>drug survival</i>) definiowano jako czas stosowania przez chorego określonego rodzaju leczenia od rozpoczęcia do definitywnego zakończenia terapii z powodów takich jak utrata skuteczności, bezpieczeństwo, decyzja chorego, utrata z okresu obserwacji bądź z innego powodu.</p> <p>Pierwotne niepowodzenie zdefiniowano jako zaprzestanie stosowania leku z powodu braku skuteczności na końcu fazy indukcji.</p> <p>Wtórne niepowodzenie zdefiniowano jako ostateczne odstawienie leku z powodu utraty odpowiedzi podczas fazy podtrzymującej.</p>
	Metodyka	<p>Retrospektywne, wieloośrodkowe, międzynarodowe badanie kohortowe.</p> <p>Badanie przeprowadzone w 16 szpitalnych oraz pozaszpitalnych ośrodkach dermatologicznych w: Portugalii, Hiszpanii, Włoszech, Szwajcarii, Republice Czeskiej, Kanadzie oraz Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Okres trwania badania: 01.01.2012 r. – 31.12.2019 r.</p>
	Statystyka	<p>Statystyka opisowa dla zmiennych kategoriowych i zmiennych ciągłych.</p> <p>Model Kaplana – Meiera w celu analizy czasu pozostawania na jednym leku.</p> <p>Program analityczny IBM SPSS 26,0 dla systemu Windows.</p> <p>Istotność statystyczna uznana jako <math>p &lt; 0,05</math>.</p>

**Tabela 83**  
**Dane demograficzne chorych w badaniu.**

Badanie	Cecha	Liczba cykli zastosowanych terapii	Ogółem	UST	SEK	IKS	GUS	RIS	
Torres 2021	Łączna liczba zastosowanych serii leczenia, n (%)	3312	3312 (100,0)	1118 (33,8)	911 (27,5)	651 (19,6)	398 (12,0)	118 (3,6)	
	Wiek, średnia (SD) [lata]	3312	49,0 (14,1)	46,8 (14,7)	49,3 (13,8)	50,2 (13,1)	51,2 (14,3)	50,9 (14,7)	
	Mężczyźni, n (%)	3312	2037 (61,5)	694 (62,1)	547 (60,0)	408 (62,7)	233 (58,5)	74 (62,7)	
	Występowanie łuszczycy w rodzinie, n (%)	2072	840 (40,5)	334 (43,4)	228 (40,5)	134 (36,5)	74 (37,9)	29 (35,8)	
	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	2743	21,2 (13,0)	22,5 (13,2)	20,7 (12,7)	20,6 (13,0)	20,3 (12,5)	20,5 (13,6)	
	Wzrost, średnia (SD) [m]	3119	1,71 (0,1)	1,71 (0,1)	1,71 (0,1)	1,72 (0,1)	1,71 (0,1)	1,72 (0,1)	
	Masa ciała, średnia (SD) [kg]	3119	83,4 (19,1)	82,5 (18,9)	82,4 (18,6)	84,4 (19,4)	84,5 (18,2)	84,9 (22,5)	
	BMI, średnia (SD)	3255	28,3 (5,7)	28,1 (5,8)	28,0 (5,6)	28,4 (5,5)	28,8 (5,5)	28,6 (6,5)	
	PASI, średnia (SD)	2909	13,8 (8,0)	14,8 (8,6)	13,8 (7,7)	13,3 (8,0)	12,7 (6,9)	12,1 (7,6)	
	BSA, średnia (SD)	2643	16,3 (12,9)	17,1 (13,2)	17,1 (13,5)	15,2 (11,7)	14,7 (12,6)	14,1 (12,4)	
	DLQI, średnia (SD)	2139	14,2 (5,7)	14,0 (5,4)	14,7 (6,0)	14,6 (5,8)	13,0 (5,6)	15,0 (6,1)	
	MTX, n (%)	3312	120 (3,6)	30 (2,7)	57 (6,3)	18 (2,8)	10 (2,5)	1 (0,8)	
	PsA, n (%)*	Postać obwodowa, n (%)	2755	858 (31,1)	248 (25,4)	294 (36,6)	192 (37,4)	66 (24,5)	29 (34,5)
		Postać osiowa, n (%)		201 (7,3)	48 (4,9)	77 (9,6)	56 (10,9)	11 (4,1)	5 (6,0)
Ogółem, n (%)		959 (34,8)		267 (27,3)	336 (41,8)	221 (43,0)	73 (27,1)	32 (38,1)	

Badanie	Cecha		Liczba cykli zastosowanych terapii	Ogółem	UST	SEK	IKS	GUS	RIS
	Choroby współistniejące, n (%)	Otyłość	3312	1024 (30,9)	342 (30,6)	261 (28,6)	202 (31,0)	140 (35,2)	38 (32,2)
		Nadciśnienie tętnicze		1081 (32,6)	353 (31,6)	294 (32,3)	223 (34,3)	129 (32,4)	36 (30,5)
		Cukrzyca		518 (17,5)	171 (15,3)	141 (15,5)	106 (16,3)	56 (14,1)	23 (19,5)
		Dyslipidemia		1037 (31,3)	388 (34,7)	276 (30,3)	198 (30,4)	99 (24,9)	33 (28,0)
		Występowanie w rodzinie CVD	1794	330 (18,4)	138 (23,0)	88 (17,1)	51 (15,6)	30 (16,3)	6 (7,2)
		Wystąpienie CVD	3312	194 (5,9)	71 (6,4)	48 (5,3)	37 (5,7)	22 (5,5)	8 (6,8)
		Nieswoiste zapalenie jelit		53 (1,6)	22 (2,0)	10 (1,1)	9 (1,4)	10 (2,5)	2 (1,7)
	Palenie papierosów, n (%)	Tak	3042	1996 (65,6)	680 (63,3)	541 (67,2)	372 (65,0)	256 (71,9)	83 (70,3)
		Nie		749 (24,6)	301 (28,0)	194 (24,1)	136 (23,7)	72 (20,2)	18 (15,3)
		Palenie papierosów w przeszłości, n (%)		297 (9,8)	93 (8,7)	70 (8,7)	65 (11,3)	28 (7,9)	17 (14,4)
		Zapalenie wątroby typu B, n (%)	3312	93 (2,8)	30 (2,7)	32 (3,5)	20 (3,1)	6 (1,5)	2 (1,7)
		Zapalenie wątroby typu C, n (%)		45 (1,4)	13 (1,2)	17 (1,9)	4 (0,6)	5 (1,3)	3 (2,5)
		Gruźlica utajona (obecnie lub w przeszłości), n (%)		394 (11,9)	165 (14,8)	108 (11,9)	76 (11,7)	21 (5,3)	5 (4,2)
Wcześniejsze terapie ogólnoustrojowe	Nie		3312	542 (16,4)	189 (16,9)	135 (14,8)	108 (16,6)	73 (18,3)	25 (21,2)
	Tak	Retinoidy		854 (25,8)	301 (26,9)	251 (27,6)	149 (22,9)	87 (21,9)	29 (24,6)

Badanie	Cecha			Liczba cykli zastosowanych terapii	Ogółem	UST	SEK	IKS	GUS	RIS		
			MTX		1722 (52,0)	548 (49,0)	529 (58,1)	349 (53,6)	183 (46,0)	52 (44,1)		
			CyA		1275 (38,5)	530 (47,4)	362 (39,7)	224 (34,4)	93 (23,4)	20 (16,9)		
			Fototerapia		1345 (40,6)	432 (38,6)	372 (40,8)	230 (35,3)	189 (47,5)	59 (50,0)		
			Apremilast		256 (7,7)	28 (2,5)	73 (8,0)	67 (10,3)	59 (14,8)	17 (14,4)		
			Fumaran		21 (0,6)	4 (0,4)	10 (1,1)	0 (0,0)	3 (0,8)	1 (0,8)		
			Ogółem		2770 (83,6)	929 (83,1)	776 (85,2)	543 (83,4)	325 (81,7)	93 (78,8)		
	Wcześniejsze terapie biologiczne	Nie			N (%)	1533 (46,3)	635 (56,8)	388 (42,6)	278 (42,7)	135 (33,9)	51 (43,2)	
					Średnia (SD)	1,01 (1,23)	0,66 (0,91)	1,05 (1,17)	1,22 (1,42)	1,41 (1,46)	1,16 (1,36)	
		Tak	Inhibitory TNF	ADA	962 (29,0)	277 (24,8)	306 (33,6)	197 (30,3)	118 (29,6)	32 (27,1)		
				ETA	859 (25,9)	293 (26,2)	262 (28,8)	166 (25,5)	85 (21,4)	21 (17,8)		
				INF	359 (10,8)	100 (8,9)	116 (12,7)	79 (12,1)	46 (11,6)	6 (5,1)		
				Ogółem	1473 (44,5)	462 (41,3)	445 (48,8)	292 (44,9)	181 (45,5)	45 (38,1)		
			Inhibitory IL-12/23	UST	611 (18,4)	0 (0,0)	238 (26,1)	186 (28,6)	139 (34,9)	20 (16,9)		
			Inhibitory IL-17	SEK	357 (10,8)	44 (3,9)	0 (0,0)	160 (24,6)	96 (24,1)	27 (22,9)		
				IKS	152 (4,6)	17 (1,5)	20 (2,2)	0 (0,0)	73 (18,3)	21 (17,8)		
							3312					



Badanie	Cecha				Liczba cykli zastosowanych terapii	Ogółem	UST	SEK	IKS	GUS	RIS
				Ogółem		454 (13,7)	60 (5,4)	22 (2,4)	160 (24,6)	130 (32,7)	39 (33,1)
			Inhibitory IL-23	GUS		31 (0,9)	4 (0,4)	7 (0,8)	6 (0,9)	0 (0,0)	9 (7,6)
				RIS		1 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
				TIL		2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	0 (0,0)
				Ogółem		34 (1,0)	4 (0,4)	8 (0,9)	6 (0,9)	1 (0,3)	9 (7,6)
			Ogółem leki biologiczne			1779 (53,7)	483 (43,2)	523 (57,4)	373 (57,3)	263 (66,1)	67 (56,8)

\* chorzy mogli wykazywać zarówno obwodowe, jak i osiowe PsA

\*\* chorzy mogli być wcześniej leczeni więcej niż jedną terapią

## 20.8. Ocena skuteczności ryzankizumabu względem ustekinumabu na podstawie badań UltIMMa-1 i UltIMMa-2 – analiza uzupełniająca w podgrupach lub poszczególnych domenach skal

Skuteczność RIS względem UST w podgrupach chorych wyróżnionych według wyjściowych danych demograficznych, charakterystyki choroby i wcześniejszego leczenia biologicznego została oceniona na podstawie publikacji *UltIMMa-1* i *UltIMMa-2* (Strober 2020) względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź PASI:
  - PASI 90 – ocena w 16. i 52. tygodniu;
  - PASI 100 – ocena w 16. i 52. tygodniu;
  - średnia poprawa wyniku PASI – ocena w 52. tygodniu;
- wynik sPGA 0/1 – ocena w 16. i 52. tygodniu.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 20.8.1. Odpowiedź PASI

#### 20.8.1.1. PASI 90

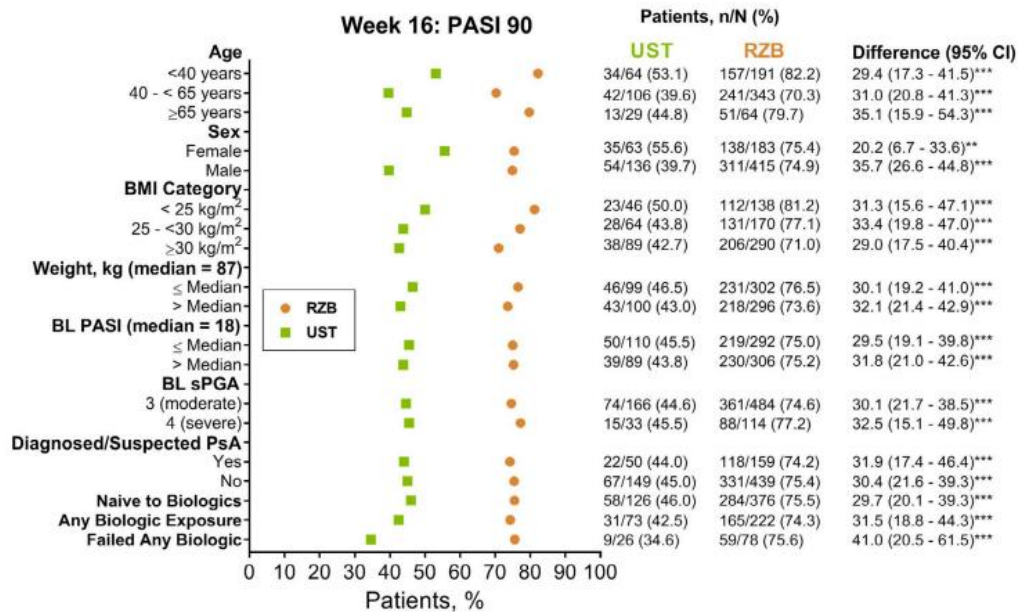
Ryzankizumab wykazał wyższą skuteczność w porównaniu z ustekinumabem niezależnie od analizowanej podgrupy chorych (wyróżnionej na podstawie początkowych danych demograficznych, charakterystyki choroby lub wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne).

We wszystkich analizowanych podgrupach znacznie większy odsetek chorych otrzymujących RIS uzyskał odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu (70,3–82,2%) i 52. tygodniu (77,6–85,9%) w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali UST (34,6–55,6% i 30,8–56,3%).

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 157.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu – wyniki w podgrupach



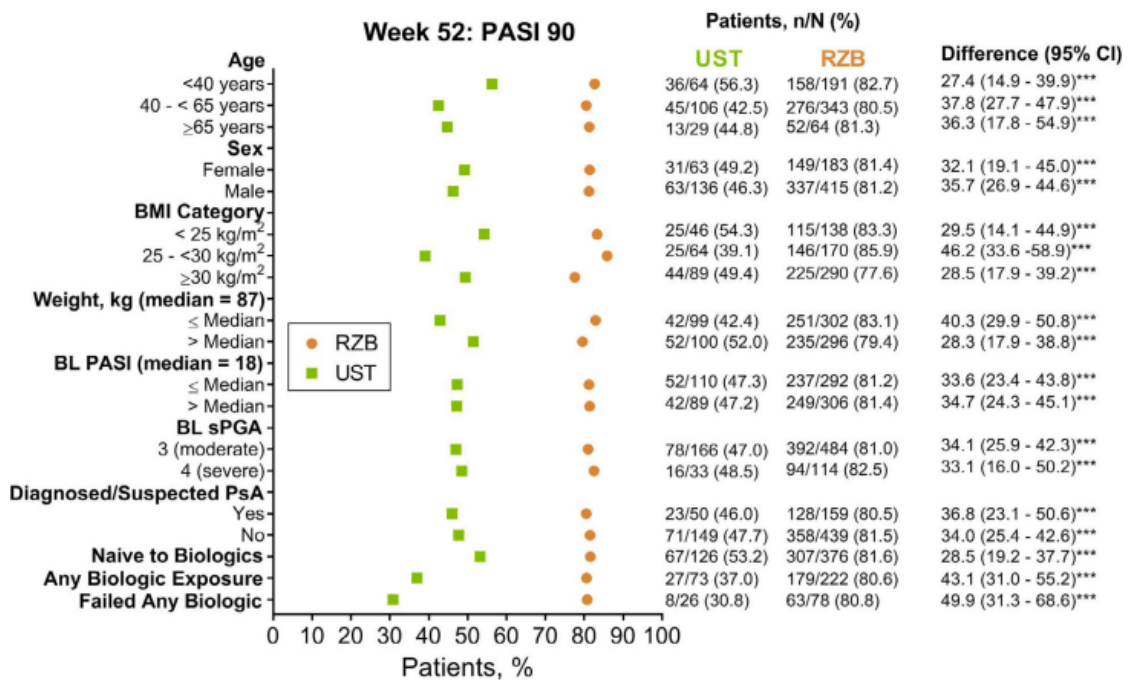
Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem modelu NRI (ang. *non-responder imputation*)

\*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: *UltiMMA-1 i UltiMMA-2 (Strober 2020)*

Rysunek 158.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 52. tygodniu – wyniki w podgrupach



Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem modelu NRI (ang. *non-responder imputation*)  
\*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

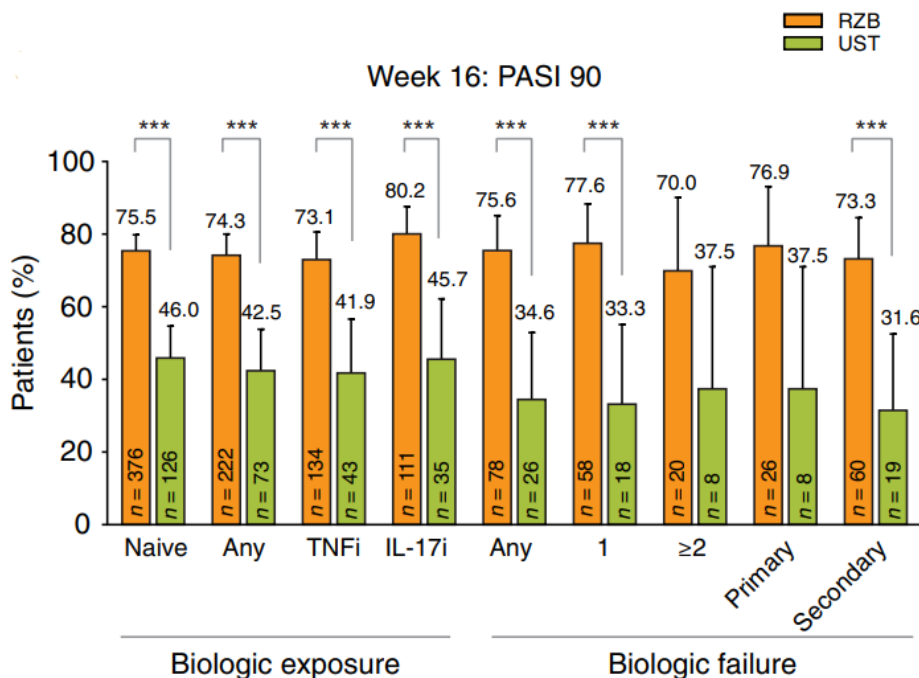
Istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych otrzymujących RIS uzyskał odpowiedź PASI 90 w 16. tygodniu (73,1%–80,2%) i 52. tygodniu (78,4%–81,6%) leczenia w porównaniu z chorymi otrzymującymi UST (41,9%–46,0% i 32,6%–53,2%) niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego.

Również w przypadku chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego większy odsetek chorych otrzymujących RIS osiągnął odpowiedź PASI 90 w 16. tygodniu (70,0%–77,6%) i 52. tygodniu (70,0%–84,5%) w porównaniu z chorymi otrzymującymi UST (31,6%–37,5% i 15,8%– 50,0%) niezależnie od liczby lub rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego.

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

#### Rysunek 159.

#### Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne

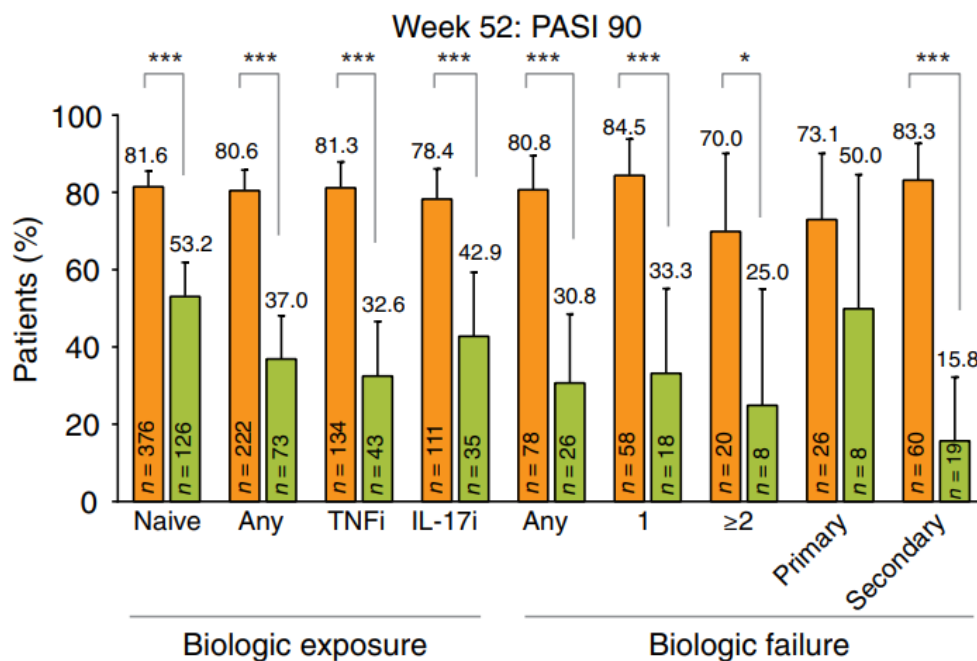


Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem modelu NRI (ang. *non-responder imputation*)  
Dane wyrażone jako procent chorych z 95% przedziałem ufności (pokazano górne granice CI)  
\*p<0,05 vs UST; \*\*\*p<0,001

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

**Rysunek 160.**

**Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 52. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne**



Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem modelu NRI (ang. *non-responder imputation*)

Dane wyrażone jako procent chorych z 95% przedziałem ufności (pokazano górne granice CI)

\*p<0,05 vs UST; \*\*\*p<0,001

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

**20.8.1.1. PASI 100**

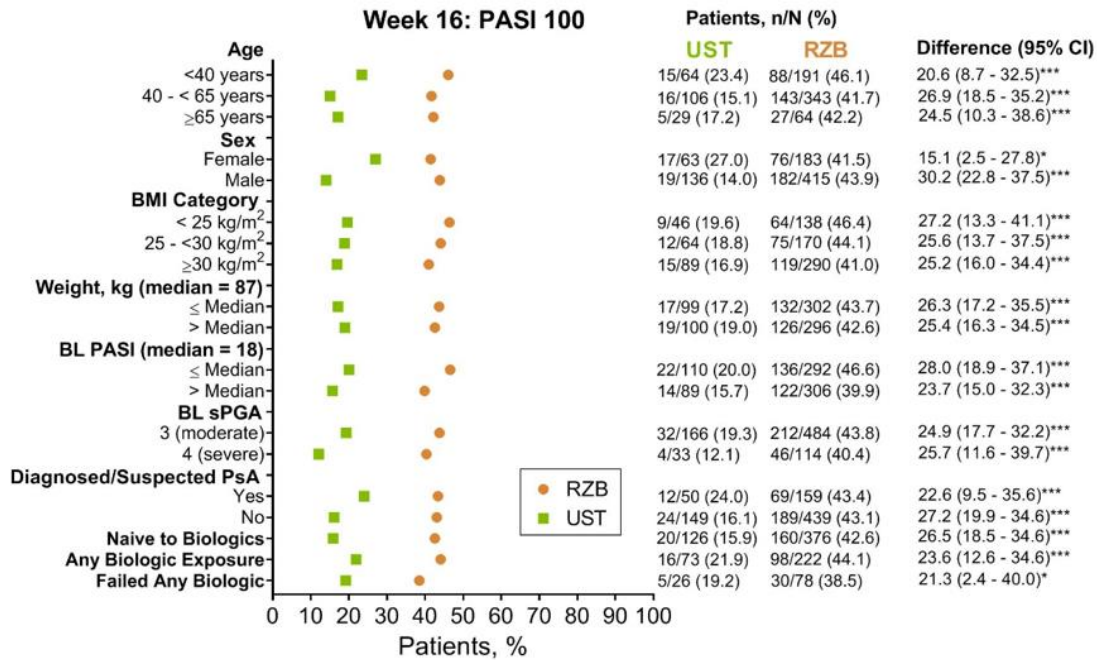
W przypadku odpowiedzi PASI 100 RIS wykazał wyższą skuteczność w porównaniu z UST niezależnie od podgrupy chorych (wyróżnionej na podstawie początkowych danych demograficznych, charakterystyki choroby lub wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne).

We wszystkich analizowanych podgrupach znacznie większy odsetek chorych otrzymujących RIS uzyskał odpowiedzi PASI 100 zarówno w 16. tygodniu jak i 52. tygodniu badania w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali UST.

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 161.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 16. tygodniu – wyniki w podgrupach

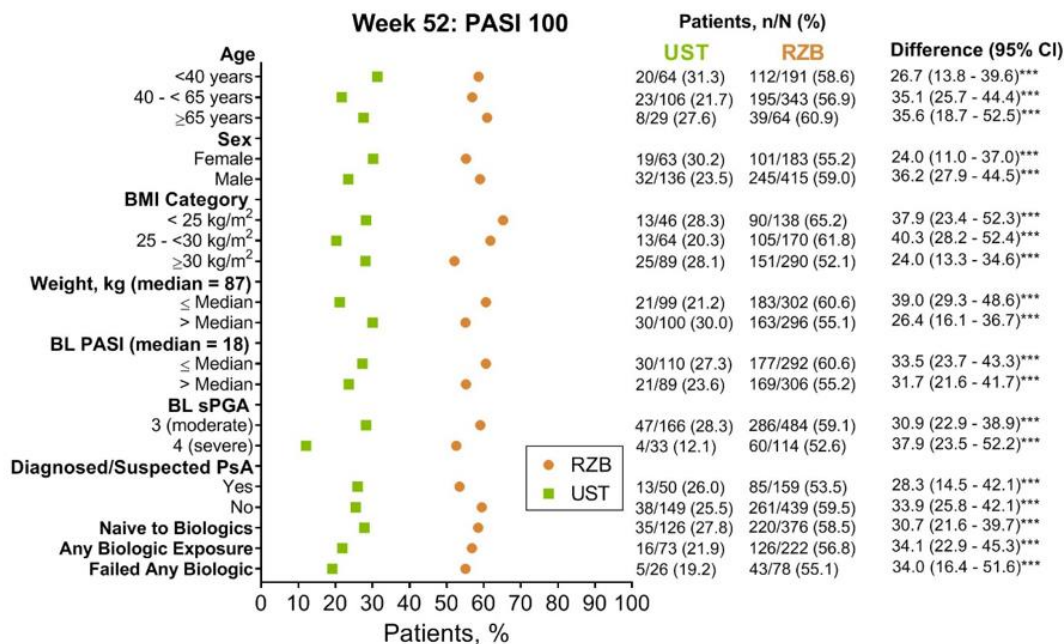


\*p<0,05 vs UST; \*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: *UltiMMA-1 i UltiMMA-2 (Strober 2020)*

Rysunek 162.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 52. tygodniu – wyniki w podgrupach



\*p<0,05 vs UST; \*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

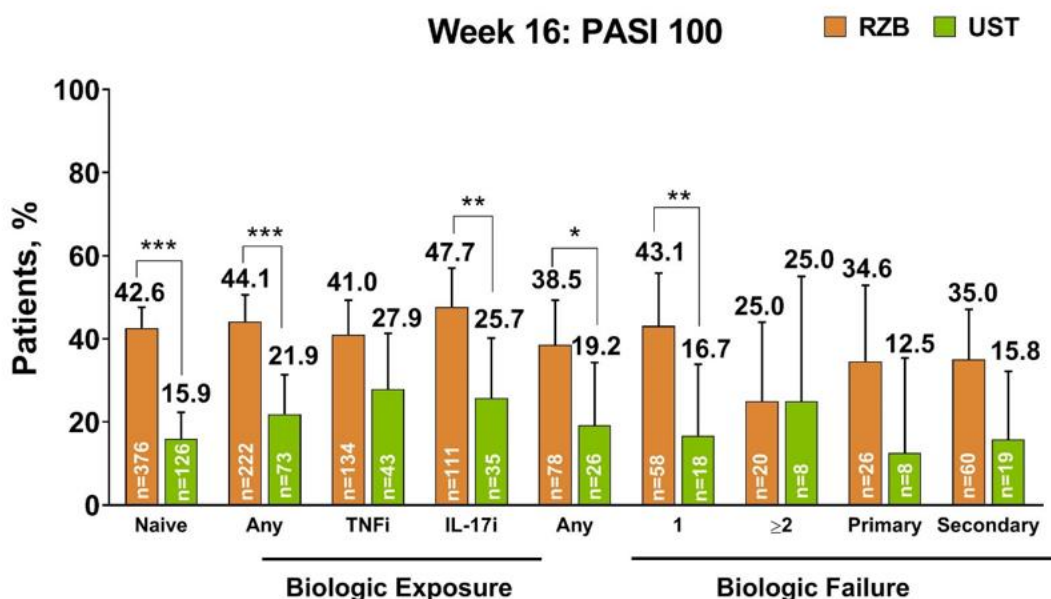
Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

Istotnie statystycznie większy odsetek chorych otrzymujących RIS uzyskał odpowiedź PASI 100 w 16. tygodniu i 52. tygodniu leczenia w porównaniu z chorymi otrzymującymi UST niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego. Dodatkowo również w przypadku chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego większy odsetek chorych otrzymujących RIS osiągnął odpowiedź PASI 100 zarówno w 16. tygodniu jak i 52. tygodniu badania względem chorych otrzymujących UST (niezależnie od liczby lub rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego).

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

### Rysunek 163.

**Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 16. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne**



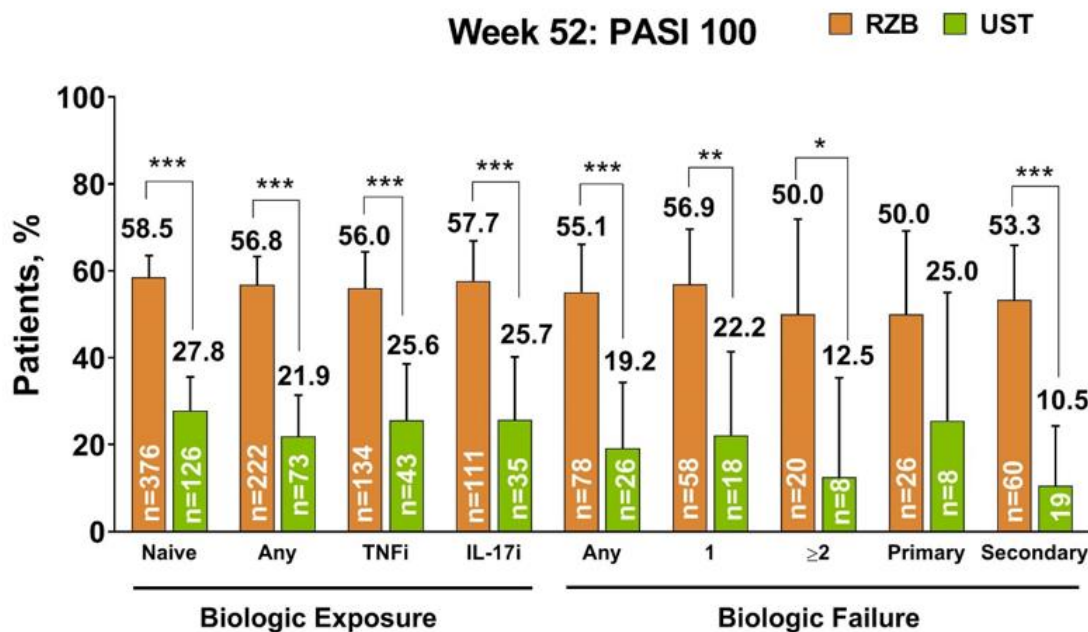
Dane wyrażone jako procent chorych z 95% przedziałem ufności (pokazano górne granice CI)

\*p<0,05 vs UST; \*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

Rysunek 164.

Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 52. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne



Dane wyrażone jako procent chorych z 95% przedziałem ufności (pokazano górne granice CI)

\*p<0,05 vs UST; \*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

### 20.8.1.2. Średnia poprawa wyniku PASI

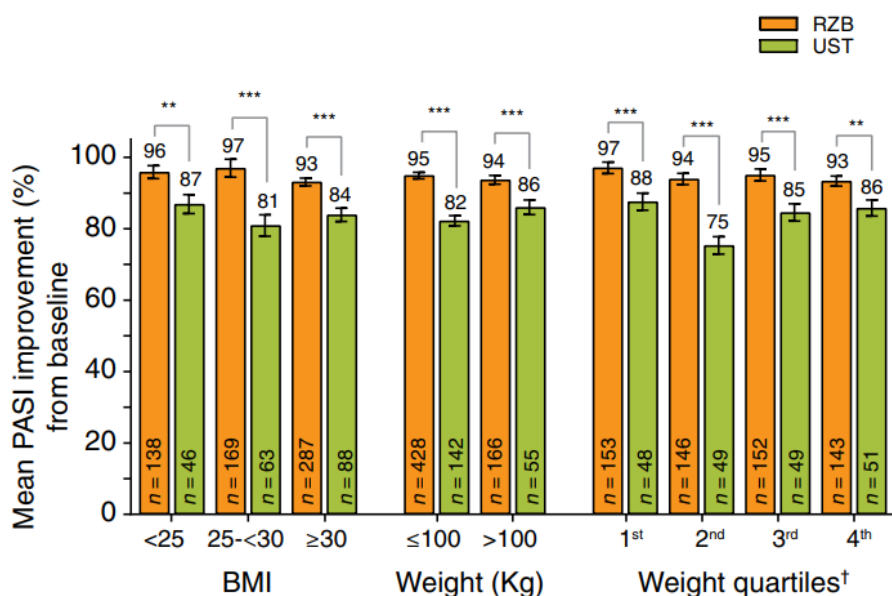
Chorzy przyjmujący ryzankizumab osiągnęli statystycznie większą średnią poprawę wyników PASI (zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowych) w 52. tygodniu względem chorych otrzymujących UST, w podgrupach wyróżnionych według BMI (<25, 25 do <30, ≥30), masy ciała (≤100 kg lub >100 kg) i kwartyli masy ciała.

Szczegóły przedstawiono poniżej.



**Rysunek 165.**

**Średnia poprawa wyniku PASI w 52. tygodniu względem wartości początkowych według BMI, masy ciała oraz kwartyli masy ciała<sup>†</sup>**



Brakujące dane imputowano z wykorzystaniem modelu LOCF (ang. *last observation carried forward*)

Dane wyrażone jako średnia procentowa poprawa PASI ± SE

\*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

<sup>†</sup>Kwartyli masy ciała (minimum – maksimum) zdefiniowano w kg w następujący sposób: I (43,5–74,0), II (74,2–86,8), III (87,0–103,0) i IV (103,2–170,0)

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

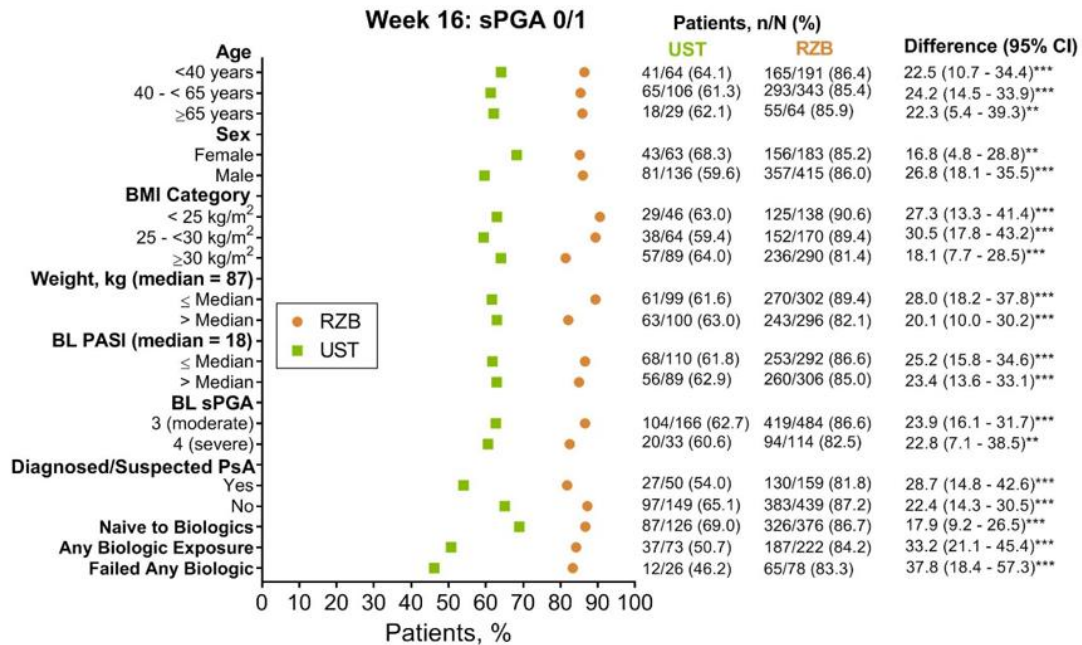
**20.8.1.3. Wynik sPGA 0/1**

Ryzankizumab wykazał wyższą skuteczność pod względem osiągnięcia przez chorych wyniku 0 lub 1 w skali sPGA w porównaniu z UST niezależnie od podgrupy chorych (wyróżnionej na podstawie początkowych danych demograficznych, charakterystyki choroby lub wcześniejszej ekspozycji na leczenie biologiczne). We wszystkich analizowanych podgrupach znacznie większy odsetek chorych otrzymujących RIS uzyskał wynik sPGA=0/1 zarówno w 16. tygodniu jak i 52. tygodniu badania w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali UST.

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

**Rysunek 166.**

**Częstość występowania odpowiedzi sPGA 0/1 w 16. tygodniu – wyniki w podgrupach**

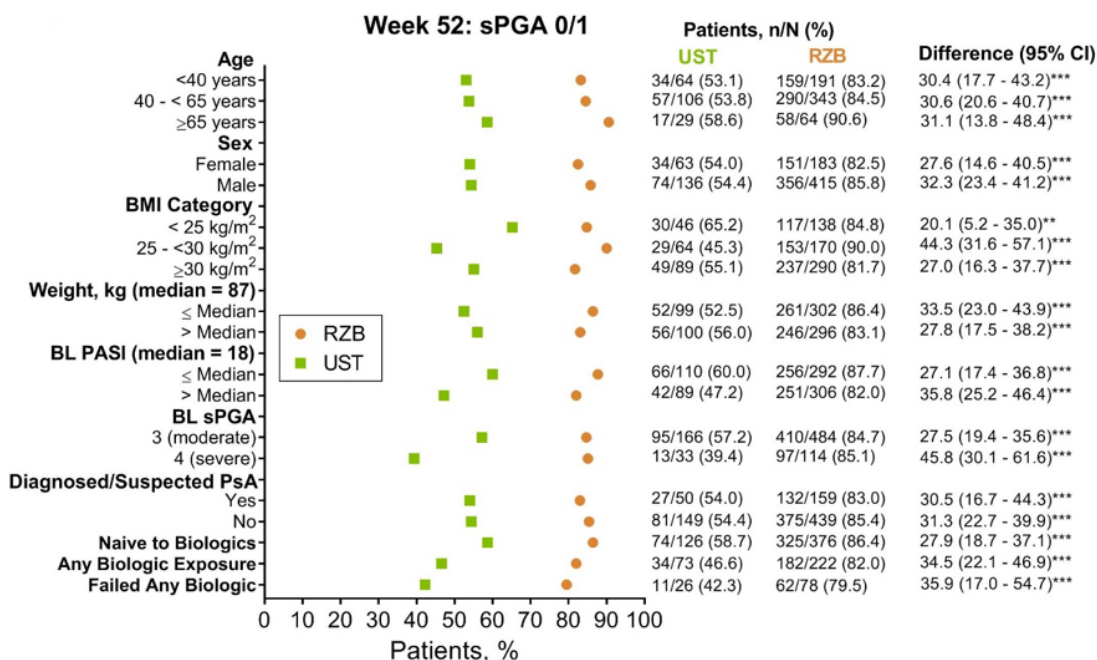


\*p<0,05 vs UST; \*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

**Rysunek 167.**

**Częstość występowania odpowiedzi sPGA 0/1 w 52. tygodniu – wyniki w podgrupach**



\*p<0,05 vs UST; \*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)

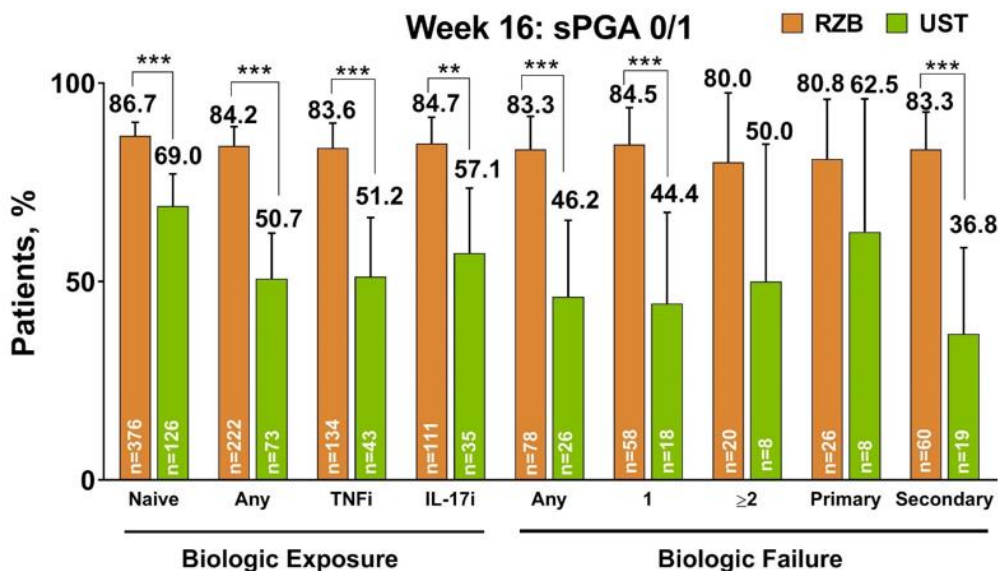
Istotnie statystycznie większy odsetek chorych otrzymujących RIS uzyskał wynik sPGA=0/1 zarówno w 16. tygodniu jak i 52. tygodniu leczenia w porównaniu z chorymi otrzymującymi UST niezależnie od wcześniejszego leczenia biologicznego.

Również w przypadku chorych z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia biologicznego większy odsetek chorych otrzymujących RIS osiągnął wynik sPGA=0/1 zarówno w 16. tygodniu jak i 52. tygodniu badania względem chorych otrzymujących UST (niezależnie od liczby lub rodzaju wcześniejszego niepowodzenia leczenia biologicznego).

Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

Rysunek 168.

Częstość występowania wyniku sPGA=0/1 w 16. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne



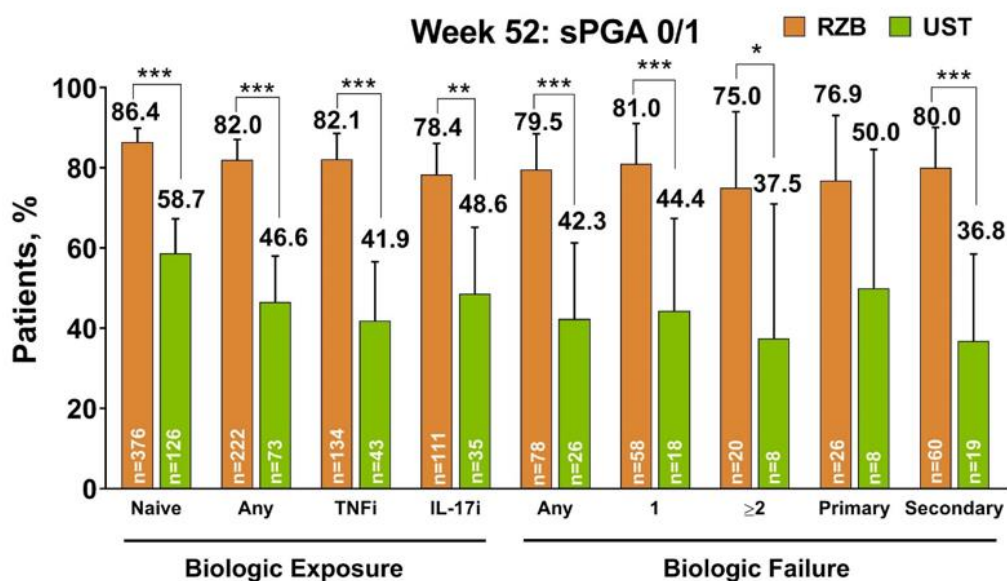
Dane wyrażone jako procent z 95% przedziałem ufności (pokazano górne granice CI)

\*p<0,05 vs UST; \*\*p<0,01 vs UST; \*\*\*p<0,001 vs UST

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

Rysunek 169.

Częstość występowania wyniku sPGA=0/1 w 52. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne



---

Dane wyrażone jako % (95CI) (pokazano górne granice CI)

\* $p < 0,05$  vs UST; \*\* $p < 0,01$  vs UST; \*\*\* $p < 0,001$  vs UST

Źródło: *UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Strober 2020)*

## 20.8.2. PSS – wyniki dla poszczególnych domen

W czasie badania ocenie poddano objawy łuszczycy związane z intensywnością bólu, zaczerwienieniem, swędzeniem i uczuciem pieczenia, ocenianych z wykorzystaniem skali PSS. Wyniki te dotyczą eksploracyjnych punktów końcowych.

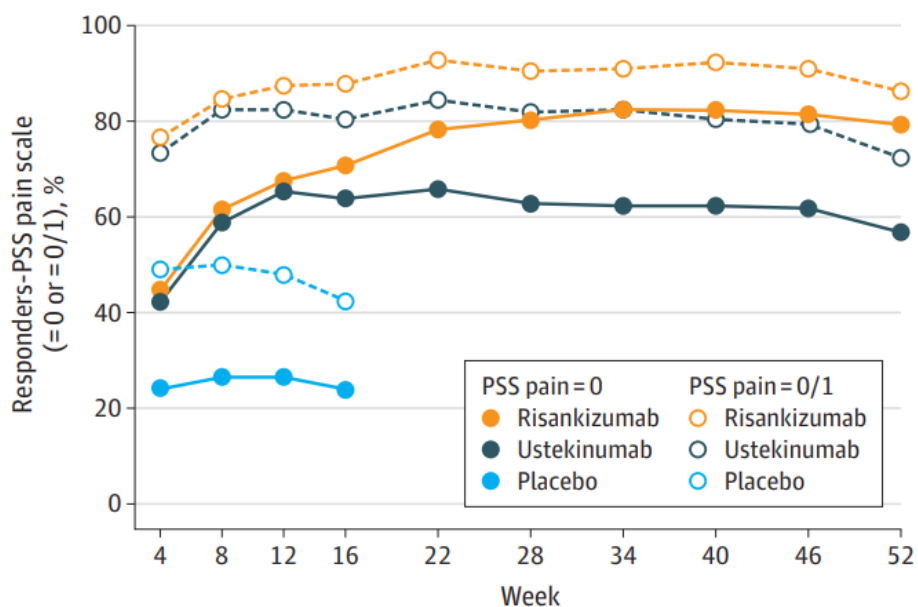
Znacznie wyższy odsetek chorych leczonych RIS uzyskał wynik 0 (brak objawów) lub 1 (łagodne objawy) w każdej z ocenianych domen skali PSS w tygodniach od 4. do 16. w porównaniu z PLC.

Również w porównaniu z chorymi przyjmującymi UST znacznie większy odsetek chorych przyjmujących RIS wynik 0 w domenie PSS dotyczącej intensywności bólu ( $p < 0,001$  od 22. tygodnia), wynik 0 w domenie PSS dotyczącej zaczerwienienia ( $p = 0,009$  w tygodniach 4., 8., 12. i  $p < 0,001$  we wszystkich innych punktach czasowych), wynik 0 w domenie PSS dotyczącej świądu ( $p < 0,001$  od 16. tygodnia do końca okresu obserwacji) oraz wynik 0 w domenie PSS dotyczącej uczucia pieczenia ( $p < 0,001$  od 28. tygodnia badania).

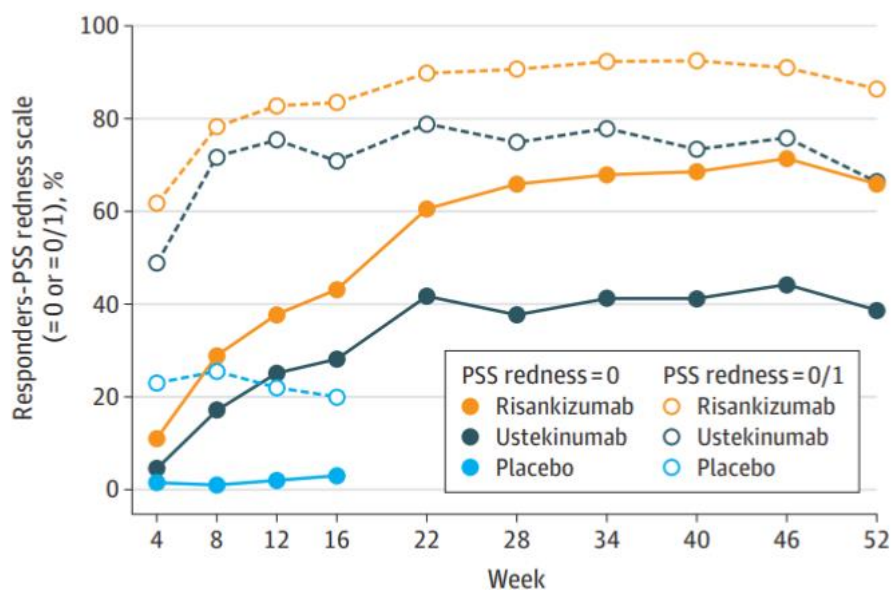
Szczegóły przedstawiono poniżej.

---

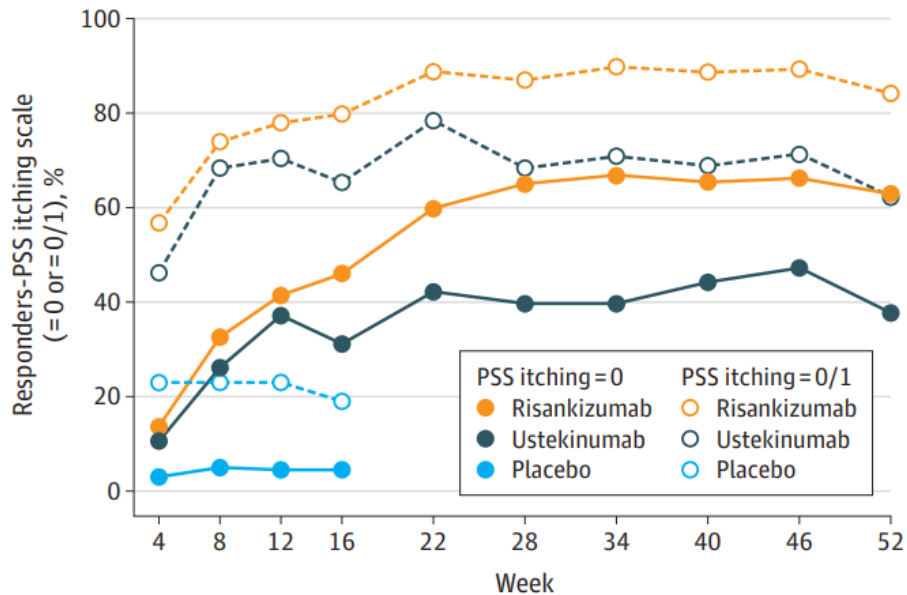
**Rysunek 170.**  
Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca bólu, wyniki dla 52 tygodni



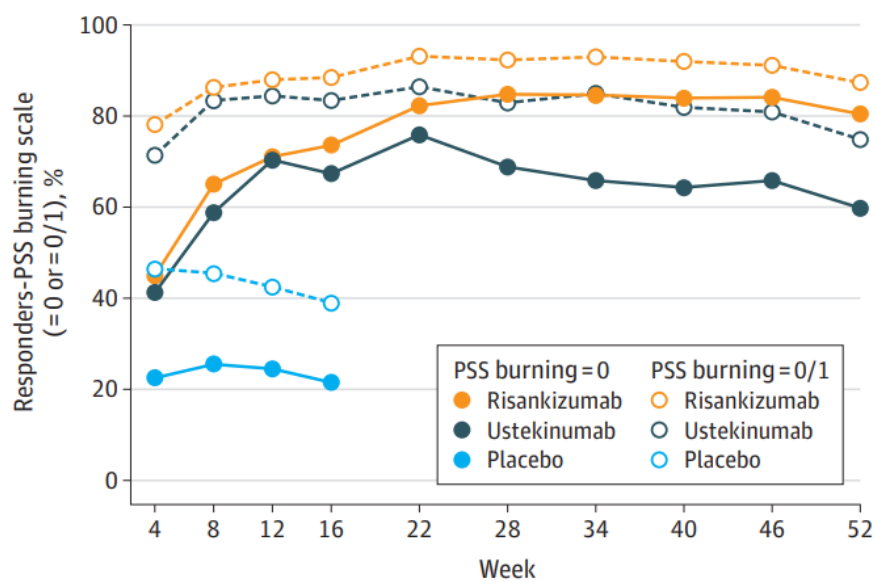
**Rysunek 171.**  
Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca rumienia, wyniki dla 52 tygodni



**Rysunek 172.**  
Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca bólu, wyniki dla 52 tygodni



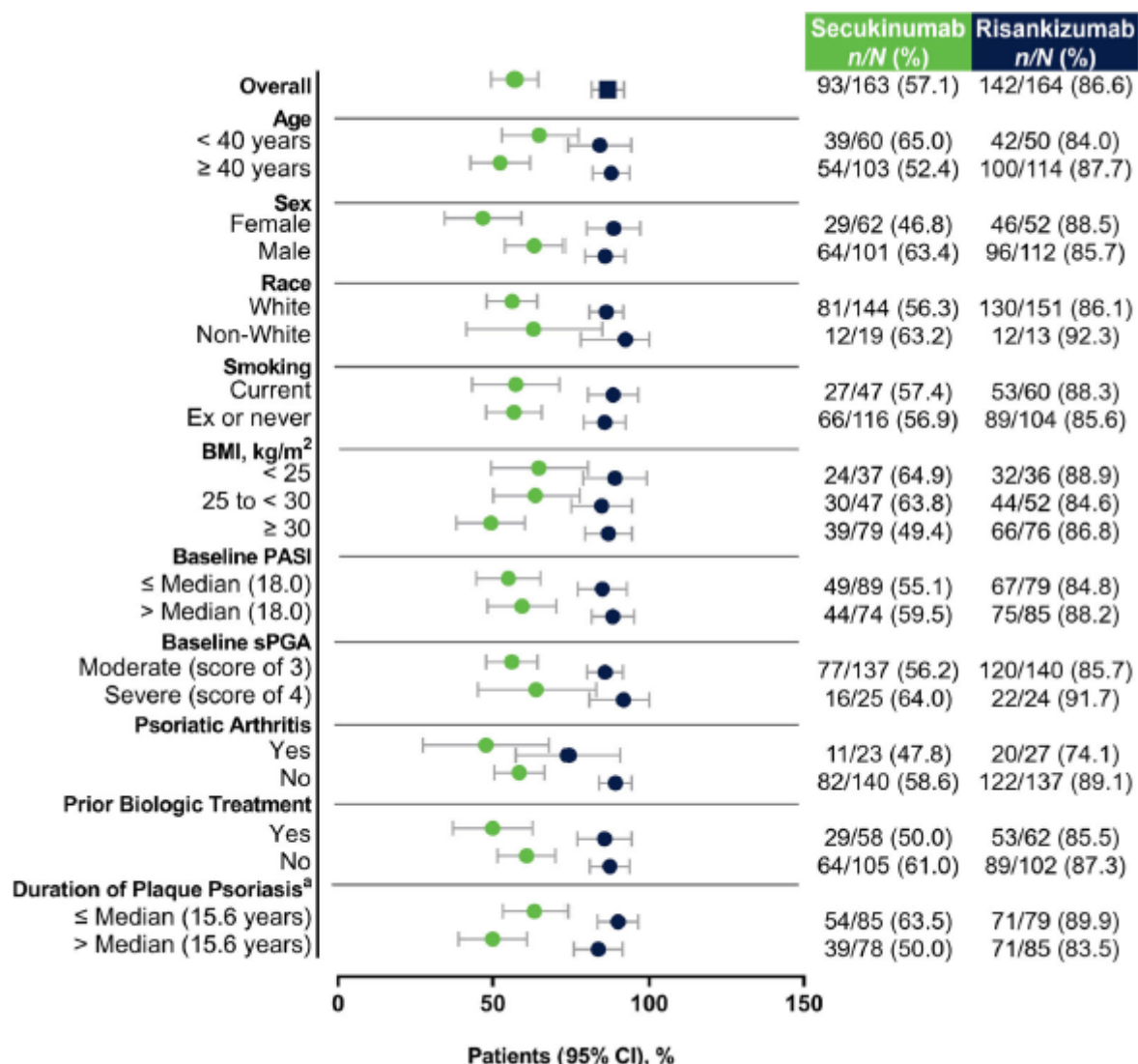
**Rysunek 173.**  
Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca bólu, wyniki dla 52 tygodni



## 20.9. PASI 90 – analiza w podgrupach na podstawie badania IMMerge

Rysunek 174.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 52. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania *IMMerge*



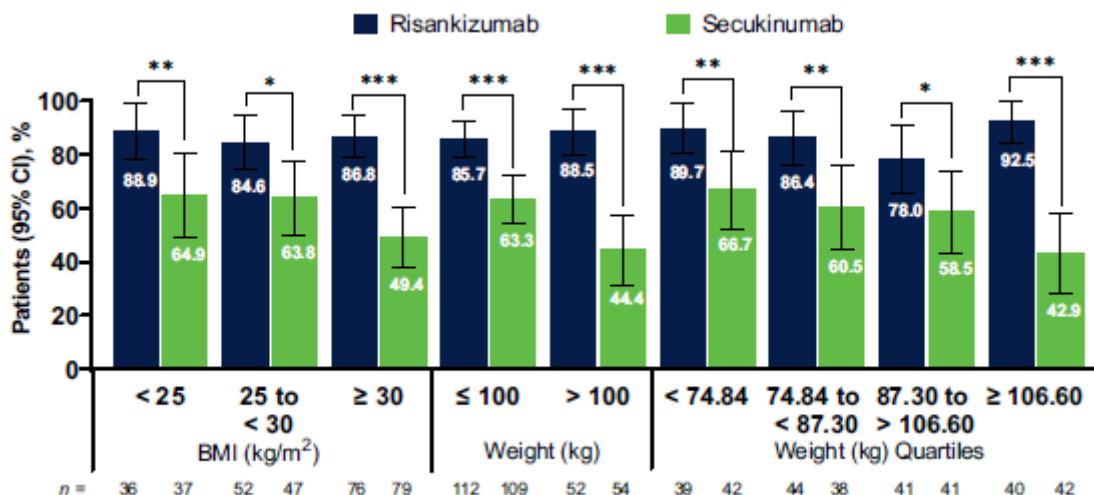
Źródło: *IMMerge* (Warren 2021)  
populacja ITT

<sup>a</sup> długość trwania łuszczycy plackowatej nie została pierwotnie określona w planie analizy statystycznej



Rysunek 175.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 52. tyg. leczenia w podgrupach (BMI, masa ciała [kg, kwartyle]) na podstawie badania *IMMerge*



Źródło: *IMMerge* (Warren 2021)

Metoda NRI

\* $p < 0,05$

\*\* $p < 0,01$

\*\*\* $p < 0,001$

## 20.10. Ocena bezpieczeństwa w czasie od 16. do 44. tygodnia u chorych z grupy ADA→RIS

### 20.10.1. Profil bezpieczeństwa

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupie chorych niepoddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, którzy osiągnęli wynik PASI <50) nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku **zgonu**. **Ciężkie działania niepożądane** wystąpiły u 5,3% chorych, **działania niepożądane** występowały u 21,1% chorych, zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu oraz ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u 10,5% chorych. Zdarzenia niepożądane raportowano u 60,5% chorych natomiast zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u jednego chorego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 84.**  
**Profil bezpieczeństwa – część B badania *IMMvent* (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, wynik PASI <50)**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>87</sup>	
			n (%)	N
<b>Zgon</b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zgon	0 (0,0)	38
<b>Ciężkie działania niepożądane<sup>88</sup></b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ciężkie działania niepożądane ogółem	2 (5,3)	38
<b>Działania niepożądane<sup>89</sup></b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Działania niepożądane ogółem	8 (21,1)	38
<b>Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu</b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem	4 (10,5)	38
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (10,5)	38
<b>Zdarzenia niepożądane</b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zdarzenia niepożądane ogółem	23 (60,5)	38
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1 (2,6)	

### 20.10.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupie chorych niepoddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, którzy osiągnęli wynik PASI <50) ciężkie zakażenia raportowano u 2 (5,3%) chorych, nie raportowano przypadków ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>87</sup> chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA z odpowiedzią PASI <50 w 16. tygodniu

<sup>88</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

<sup>89</sup> zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z badanym lekiem

**Tabela 85.**
**Ciężkie zdarzenia niepożądane – część B badania *IMMvent* (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, wynik PASI <50)**

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>90</sup>	
			n (%)	N
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Ciężkie zakażenia	2 (5,3)	38
		Ciężkie reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)	

### 20.10.3. Zdarzenia niepożądane

W części B badania *IMMvent* (16. – 44. tydzień) w grupie chorych niepoddanych ponownej randomizacji w 16. tygodniu badania (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, którzy osiągnęli wynik PASI <50) najczęściej raportowano zakażenia (39,5% chorych) oraz wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (23,7% chorych). Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały nie częściej niż u 7,9% chorych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 86.**
**Zdarzenia niepożądane – część B badania *IMMvent* (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, wynik PASI <50)**

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>91</sup>	
			n (%)	N
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>				
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	44	Zakażenia ogółem	15 (39,5)	38
		Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (23,7)	
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	3 (7,9)	
		Zapalenie oskrzeli	2 (5,3)	
		Zakażenie dróg moczowych	1 (2,6)	
		Zakażenia oportunistyczne	0 (0,0)	
		Czynna gruźlica	0 (0,0)	

<sup>90</sup> chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA z odpowiedzią PASI <50 w 16. tygodniu

<sup>91</sup> chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA z odpowiedzią PASI <50 w 16. tygodniu

Badanie	OBS [tyg.]	Punkt końcowy	ADA→RIS <sup>91</sup>	
			n (%)	N
		Utajona gruźlica <sup>92</sup>	1 (2,6)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
IMMvent (Reich 2019)	44	Nowotwory złośliwe	0 (0,0)	38
		Nowotwory złośliwe (z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry)	0 (0,0)	
Zaburzenia układu nerwowego				
IMMvent (Reich 2019)	44	Ból głowy	2 (5,3)	38
Zaburzenia serca				
IMMvent (Reich 2019)	44	MACE (orzeczone)	1 (2,6) <sup>93</sup>	38
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
IMMvent (Reich 2019)	44	Zdarzenia wątrobowe	0 (0,0)	38
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
IMMvent (Reich 2019)	44	Ból stawów	0 (0,0)	38
		Ból pleców	0 (0,0)	

## 20.11. PASI 90 i PASI 100 – analiza w podgrupach na podstawie badania *LIMMitless*

Podczas badania *LIMMitless* oceniano częstość występowania odpowiedzi PASI 90 oraz PASI 100 w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, wskaźnik BMI, masę ciała, wynik PASI (częstość osiągnięcia wyniku poniżej i powyżej mediany), wynik sPGA, obecność łuszczycowego zapalenia stawów oraz wcześniejszego leczenia. Najliczniejszymi były: grupa chorych w wieku 40 do <65 lat, grupa chorych o wskaźniku BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, grupa chorych o umiarkowanym nasileniu choroby (wynik 3) wg sPGA. Większość chorych była mężczyznami, nie cierpiała dodatkowo na łuszczycowe zapalenie stawów oraz nie była wcześniej leczona biologicznie.

<sup>92</sup> test na gruźlicę przeprowadzono podczas badania przesiewowego i na koniec leczenia za pomocą testu skórno-Quantiferon lub oczyszczonej pochodnej białkowej

<sup>93</sup> jeden chory z niedrożnością tętnicy wieńcowej uznanej za zakażenie mięśnia sercowego typu 1 w 202. dniu badania (zdarzenie nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem)

---

### **20.11.1. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 – wyniki w podgrupach chorych**

W 52 tygodniu (początek badania *LIMMitless*) we wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych obserwowano ponad 80% częstość występowania odpowiedzi PASI 90. Ponad 80% częstość uzyskiwania odpowiedzi PASI 90 utrzymywała się, aż do 172 tygodnia.

Zbieżne dane obserwowano przy zastosowaniu wszystkich trzech metod imputacji danych wykorzystanych w badaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 87.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w podgrupach chorych**

Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>94</sup>	PASI 90 na początku nadania <i>LIMMitless</i> (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 90 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Grupa wiekowa</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	<40 lat	264/293 (90,1) [86,7; 93,5]	264/293 (90,1) [86,7; 93,5]	258/287 (89,9) [86,4; 93,4]	255/293 (87,0) [83,2; 90,9]	250/293 (85,3) [81,3; 89,4]	188/212 (88,7) [84,4; 92,9]
	40 do <65 lat	431/509 (84,7) [81,5; 87,8]	432/509 (84,9) [81,8; 88,0]	429/506 (84,8) [81,7; 87,9]	429/509 (84,3) [81,1; 87,4]	429/509 (84,3) [81,1; 87,4]	347/400 (86,8) [83,4; 90,1]
	≥ 65 lat	79/95 (83,2) [75,6; 90,7]	79/95 (83,2) [75,6; 90,7]	79/95 (83,2) [75,6; 90,7]	83/95 (87,4) [80,7; 94,0]	82/95 (86,3) [79,4; 93,2]	59/63 (93,7) [87,6; 99,7]
<b>Płeć</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	Kobiety	236/264 (89,4) [85,7; 93,1]	237/264 (89,8) [86,1; 93,4]	232/259 (89,6) [85,9; 93,3]	233/264 (88,3) [84,4; 92,1]	229/264 (86,7) [82,7; 90,8]	173/190 (91,1) [87,0; 95,1]
	Mężczyźni	538/633 (85,0) [82,2; 87,8]	538/633 (85,0) [82,2; 87,8]	534/629 (84,9) [82,1; 87,7]	534/633 (84,4) [81,5; 87,2]	532/633 (84,0) [81,2; 86,9]	421/485 (86,8) [83,8; 89,8]

<sup>94</sup> Na początku badań pierwotnych

Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>94</sup>	PASI 90 na początku nadania <i>LIMMitless</i> (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 90 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Wskaźnik BMI</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	<25 mg/m <sup>2</sup>	202/227 (89,0) [84,9; 93,1]	202/227 (89,0) [84,9; 93,1]	199/224 (88,8) [84,7; 93,0]	204/227 (89,9) [85,9; 93,8]	197/227 (86,8) [82,4; 91,2]	139/151 (92,1) [87,7; 96,4]
	25 do <30 kg/m <sup>2</sup>	237/273 (86,8) [82,8; 90,8]	238/273 (87,2) [83,2; 91,1]	236/271 (87,1) [83,1; 91,1]	226/273 (82,8) [78,3; 87,3]	229/273 (83,9) [79,5; 88,2]	179/206 (86,9) [82,3; 91,5]
	≥30 kg/m <sup>2</sup>	335/397 (84,4) [80,8; 88,0]	335/397 (84,4) [80,8; 88,0]	331/393 (84,2) [80,6; 87,8]	337/397 (84,9) [81,4; 88,4]	335/397 (84,4) [80,8; 88,0]	276/318 (86,8) [83,1; 90,5]
<b>Masa ciała</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	≤mediana (85,2 kg)	394/449 (87,8) [84,7; 90,8]	395/449 (88,0) [85,0; 91,0]	389/443 (87,8) [84,8; 90,9]	391/449 (87,1) [84,0; 90,2]	383/449 (85,3) [82,0; 88,6]	283/314 (90,1) [86,8; 93,4]
	>mediana (85,2 kg)	380/448 (84,8) [81,5; 88,1]	380/448 (84,8) [81,5; 88,1]	377/445 (84,7) [81,4; 88,1]	376/448 (83,9) [80,5; 87,3]	378/448 (84,4) [81,0; 87,7]	311/361 (86,1) [82,6; 89,7]
<b>Wynik PASI</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	≤mediana (18)	380/450 (84,4) [81,1; 87,8]	381/450 (84,7) [81,3; 88,0]	373/442 (84,4) [81,0; 87,8]	388/450 (86,2) [83,0; 89,4]	382/450 (84,9) [81,6; 88,2]	301/340 (88,5) [85,1; 91,9]
	>mediana (18)	394/447 (88,1) [85,1; 91,1]	394/447 (88,1) [85,1; 91,1]	393/446 (88,1) [85,1; 91,1]	379/447 (84,8) [81,5; 88,1]	379/447 (84,8) [81,5; 88,1]	293/335 (87,5) [83,9; 91,0]

Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>94</sup>	PASI 90 na początku nadania <i>LIMMitless</i> (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 90 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Wynik sPGA</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	Umiarkowane nasilenie choroby (wynik 3)	626/723 (86,6) [84,1; 89,1]	627/723 (86,7) [84,2; 89,2]	620/716 (86,6) [84,1; 89,1]	622/723 (86,0) [83,5; 88,6]	618/723 (85,5) [82,9; 88,0]	483/545 (88,6) [86,0; 91,3]
	Ciężkie nasilenie choroby (wynik 4)	141/167 (84,4) [78,9; 89,9]	141/167 (84,4) [78,9; 89,9]	139/165 (84,2) [78,7; 89,8]	138/167 (82,6) [76,9; 88,4]	137/167 (82,0) [76,2; 87,9]	111/130 (85,4) [79,3; 91,5]
<b>Łuszczycowe zapalenie stawów<sup>95,96</sup></b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	Tak	165/195 (84,6) [79,6; 89,7]	165/195 (84,6) [79,6; 89,7]	164/194 (84,5) [79,4; 89,6]	168/195 (86,2) [81,3; 91,0]	168/195 (86,2) [81,3; 91,0]	146/164 (89,0) [84,2; 93,8]
	Nie	555/643 (86,3) [83,7; 89,0]	556/643 (86,5) [83,8; 89,1]	549/636 (86,3) [83,7; 89,0]	547/643 (85,1) [82,3; 87,8]	543/643 (84,4) [81,6; 87,2]	448/511 (87,7) [84,8; 90,5]

<sup>95</sup> Rozpoznana lub podejrzewana

<sup>96</sup> N = 838, dane te nie zostały zawarte w badaniu NCT03255382; 59 chorych z badania NCT03255382 przeszło do badania *LIMMitless*



Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>94</sup>	PASI 90 na początku nadania <i>LIMMitless</i> (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 90 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Wcześniejsze leczenie</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	Wcześniejsze leczenie biologiczne <sup>97</sup>	263/317 (83,0) [78,8; 87,1]	263/317 (83,0) [78,8; 87,1]	260/314 (82,8) [78,6; 87,0]	266/317 (83,9) [79,9; 88,0]	262/317 (82,6) [78,5; 86,8]	228/267 (85,4) [81,2; 89,6]
	Brak wcześniejszego leczenia biologicznego <sup>98</sup>	511/580 (88,1) [85,5; 90,7]	512/580 (88,3) [85,7; 90,9]	506/574 (88,2) [85,5; 90,8]	501/580 (86,4) [83,6; 89,2]	499/580 (86,0) [83,2; 88,9]	366/408 (89,7) [86,8; 92,7]
	Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	82/98 (83,7) [76,4; 91,0]	82/98 (83,7) [76,4; 91,0]	82/98 (83,7) [76,4; 91,0]	81/98 (82,7) [75,2; 90,1]	79/98 (80,6) [72,8; 88,4]	71/85 (83,5) [75,6; 91,4]

<sup>97</sup> N = 838, dane te nie zostały zawarte w badaniu NCT03255382; 59 chorych z badania NCT03255382 przeszło do badania *LIMMitless*

<sup>98</sup> N = 838, dane te nie zostały zawarte w badaniu NCT03255382; 59 chorych z badania NCT03255382 przeszło do badania *LIMMitless*

---

## 20.11.2. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 – wyniki w podgrupach chorych

W 52 tygodniu (początek badania *LIMMitless*) we wszystkich wyróżnionych podgrupach chorych obserwowano ponad 50% częstość występowania odpowiedzi PASI 100, częstość uzyskiwania odpowiedzi PASI 100 utrzymywała się na podobnym poziomie aż do 172 tygodnia leczenia.

Zbieżne dane obserwowano przy zastosowaniu wszystkich trzech metod imputacji danych wykorzystanych w badaniu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

---

**Tabela 88.**  
**Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w podgrupach chorych**

Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>99</sup>	PASI 100 na początku nadania <i>LIMMitless</i> (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 100 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Grupa wiekowa</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	<40 lat	176/293 (60,1) [54,5; 65,7]	178/293 (60,8) [55,2; 66,3]	172/287 (59,9) [54,3; 65,6]	158/293 (53,9) [48,2; 59,6]	172/293 (58,7) [53,1; 64,3]	133/212 (62,7) [56,2; 69,2]
	40 do <65 lat	290/509 (57,0) [52,7; 61,3]	291/509 (57,2) [52,9; 61,5]	290/506 (57,3) [53,0; 61,6]	274/509 (53,8) [49,5; 58,2]	308/509 (60,5) [56,3; 64,8]	246/400 (61,5) [56,7; 66,3]
	≥65 lat	56/95 (58,9) [49,1; 68,8]	56/95 (58,9) [49,1; 68,8]	56/95 (58,9) [49,1; 68,8]	56/95 (58,9) [49,1; 68,8]	63/95 (66,3) [56,8; 75,8]	47/63 (74,6) [63,9; 85,4]
<b>Płeć</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	Kobiety	157/264 (59,5) [53,5; 65,4]	158/264 (59,8) [53,9; 65,8]	155/259 (59,8) [53,9; 65,8]	149/264 (56,4) [50,5; 62,4]	165/264 (62,5) [56,7; 68,3]	122/190 (64,2) [57,4; 71,0]
	Mężczyźni	365/633 (57,7) [53,8; 61,5]	367/633 (58,0) [54,1; 61,8]	363/629 (57,7) [53,8; 61,6]	339/633 (53,6) [49,7; 57,4]	378/633 (59,7) [55,9; 63,5]	304/485 (62,7) [58,4; 67,0]

<sup>99</sup> Na początku badań pierwotnych

Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>99</sup>	PASI 100 na początku nadania LIMMitless (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 100 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Wskaźnik BMI</b>							
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	<25 mg/m <sup>2</sup>	145/227 (63,9) [57,6; 70,1]	146/227 (64,3) [58,1; 70,5]	143/224 (63,8) [57,5; 70,1]	134/227 (59,0) [52,6; 65,4]	150/227 (66,1) [59,9; 72,2]	108/151 (71,5) [64,3; 78,7]
	25 do <30 kg/m <sup>2</sup>	159/273 (58,2) [52,4; 64,1]	160/273 (58,6) [52,8; 64,5]	158/271 (58,3) [52,4; 64,2]	146/273 (53,5) [47,6; 59,4]	164/273 (60,1) [54,3; 65,9]	128/206 (62,1) [55,5; 68,8]
	≥30 kg/m <sup>2</sup>	218/397 (54,9) [50,0; 59,8]	219/397 (55,2) [50,3; 60,1]	217/393 (55,2) [50,3; 60,1]	208/397 (52,4) [47,5; 57,3]	229/397 (57,7) [52,8; 62,5]	190/318 (59,7) [54,4; 65,1]
<b>Masa ciała</b>							
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	≤mediana (85,2 kg)	268/449 (59,7) [55,2; 64,2]	270/449 (60,1) [55,6; 64,7]	265/443 (59,8) [55,3; 64,4]	247/449 (55,0) [50,4; 59,6]	282/449 (62,8) [58,3; 67,3]	209/314 (66,6) [61,3; 71,8]
	>mediana (85,2 kg)	254/448 (56,7) [52,1; 61,3]	255/448 (56,9) [52,3; 61,5]	253/445 (56,9) [52,3; 61,5]	241/448 (53,8) [49,2; 58,4]	261/448 (58,3) [53,7; 62,8]	217/361 (60,1) [55,1; 65,2]
<b>Wynik PASI</b>							
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	≤mediana (18)	274/450 (60,9) [56,4; 65,4]	277/450 (61,6) [57,1; 66,1]	271/442 (61,3) [56,8; 65,9]	275/450 (61,1) [56,6; 65,6]	294/450 (65,3) [60,9; 69,7]	232/340 (68,2) [63,3; 73,2]
	>mediana (18)	248/447 (55,5) [50,9; 60,1]	248/447 (55,5) [50,9; 60,1]	247/446 (55,4) [50,8; 60,0]	213/447 (47,7) [43,0; 52,3]	249/447 (55,7) [51,1; 60,3]	194/335 (57,9) [52,6; 63,2]

Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>99</sup>	PASI 100 na początku nadania LIMMitless (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 100 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Wynik sPGA</b>							
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	Umiarkowane nasilenie choroby (wynik 3)	423/723 (58,5) [54,9; 62,1]	426/723 (58,9) [55,3; 62,5]	420/716 (58,7) [55,1; 62,3]	407/723 (56,3) [52,7; 59,9]	444/723 (61,4) [57,9; 65,0]	352/545 (64,6) [60,6; 68,6]
	Ciężkie nasilenie choroby (wynik 4)	92/167 (55,1) [47,5; 62,6]	92/167 (55,1) [47,5; 62,6]	91/165 (55,2) [47,6; 62,7]	78/167 (46,7) [39,1; 54,3]	93/167 (55,7) [48,2; 63,2]	74/130 (56,9) [48,4; 65,4]
<b>Łuszczycowe zapalenie stawów<sup>100,101</sup></b>							
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	Tak	104/195 (53,3) [46,3; 60,3]	104/195 (53,3) [46,3; 60,3]	104/194 (53,6) [46,6; 60,6]	107/195 (54,9) [47,9; 61,9]	114/195 (58,5) [51,5; 65,4]	98/164 (59,8) [52,3; 67,3]
	Nie	380/643 (59,1) [55,3; 62,9]	383/643 (59,6) [55,8; 63,4]	377/636 (59,3) [55,5; 63,1]	367/643 (57,1) [53,3; 60,9]	392/643 (61,0) [57,2; 64,7]	328/511 (64,2) [60,0; 68,3]

<sup>100</sup> Rozpoznana lub podejrzewana

<sup>101</sup> N = 838, dane te nie zostały zawarte w badaniu NCT03255382; 59 chorych z badania NCT03255382 przeszło do badania LIMMitless

Badanie (publikacja)	Populacja chorych <sup>99</sup>	PASI 100 na początku nadania <i>LIMMitless</i> (tydzień 52) n/N (%) [95% CI]			PASI 100 (tydzień 172) n/N (%) [95% CI]		
		Model imputacji danych			Model imputacji danych		
		mNRI	LOCF	OC	mNRI	LOCF	OC
<b>Wcześniejsze leczenie</b>							
<i>LIMMitless</i> (Papp 2021)	Wcześniejsze leczenie biologiczne <sup>102</sup>	171/317 (53,9) [48,5; 59,4]	172/317 (54,3) [48,8; 59,7]	170/314 (54,1) [48,6; 59,7]	168/317 (53,0) [47,5; 58,5]	179/317 (56,5) [51,0; 61,9]	157/267 (58,8) [52,9; 64,7]
	Brak wcześniejszego leczenia biologicznego <sup>103</sup>	351/580 (60,5) [56,5; 64,5]	353/580 (60,9) [56,9; 64,8]	348/574 (60,6) [56,6; 64,6]	320/580 (55,2) [51,1; 59,2]	364/580 (62,8) [58,8; 66,7]	269/408 (65,9) [61,3; 70,5]
	Wcześniejsze niepowodzenie leczenia biologicznego	54/98 (55,1) [45,3; 64,9]	54/98 (55,1) [45,3; 64,9]	54/98 (55,1) [45,3; 64,9]	53/98 (54,1) [44,2; 63,9]	56/98 (57,1) [47,3; 66,9]	50/85 (58,8) [48,4; 69,3]

<sup>102</sup> N = 838, dane te nie zostały zawarte w badaniu *NCT03255382*; 59 chorych z badania *NCT03255382* przeszło do badania *LIMMitless*

<sup>103</sup> N = 838, dane te nie zostały zawarte w badaniu *NCT03255382*; 59 chorych z badania *NCT03255382* przeszło do badania *LIMMitless*

## **20.12. Średni wynik PASI, PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz PASI ≤2 – analiza w podgrupach na podstawie badania Gargiulo 2022**

W badaniu *Gargiulo 2022* dokonano szerokiej analizy odpowiedzi PASI w podgrupach wyodrębnionych ze względu na BMI, zajętość przez chorobę obszarów trudnych do leczenia, współistniejące choroby sercowo-metaboliczne, ŁZS i uprzednie leczenie biologiczne.

Uzyskane wyniki wskazują, że w każdej z analizowanych podgrup chorych terapia RIS wiązała się z redukcją średniego wyniku w skali PASI. Wyraźna redukcja była obserwowana już po okresie 16 tygodni i do 52 tygodnia wynik ten ulegał dalszej poprawie.

Redukcja średniego wyniku w skali PASI była związana ze wzrastającymi w czasie odsetkami chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75, PASI 90, PASI 100, jak również wynik PASI wynoszący nie więcej niż 2 punkty.

Wysokie odsetki chorych, u których odnotowano PASI 75, PASI 90, PASI 100 czy wynik PASI ≤ 2 w czasie 52 tygodni świadczą o wysokiej skuteczności RIS w każdej z analizowanych podgrup chorych.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

**Rysunek 176.**

**Średni wynik PASI oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz wartości PASI ≤2 w podgrupach (BMI i zajętość przez chorobę obszarów trudnych do leczenia) w czasie 52 tyg.**

	BMI ≥ 30	25 ≤ BMI < 30	BMI < 25	<i>p</i> value	No difficult areas	≥ 1 difficult areas	Only difficult areas	<i>p</i> value
mPASI w0	14.71	14.33	12.44	0.092	15.92	12.96	5.7	< 0.001 <sup>**</sup>
mPASI w16	2.61	1.47	1.06	0.445	2.09	1.67	1.7	0.152
PASI75 w16	22/32 (68.8%)	19/26 (73.1%)	20/25 (80%)	0.633	20/25 (80%)	55/62 (88.7%)	25/44 (56.8%)	0.001 <sup>^</sup>
PASI90 w16	14/32 (43.8%)	17/26 (65.4%)	17/25 (68%)	0.118	14/25 (56%)	45/62 (72.6%)	14/44 (31.8%)	< 0.001 <sup>**</sup>
PASI100 w16	9/32 (28.1%)	10/26 (38.5%)	14/25 (56%)	0.101	10/25 (40%)	29/62 (46.8%)	9/44 (20.5%)	0.02 <sup>^</sup>
PASI ≤ 2 w16	19/32 (59.4%)	19/26 (73.1%)	22/25 (88%)	0.056	18/25 (72%)	49/62 (79%)	32/44 (72.7%)	0.681
mPASI w28	1.80	1.16	0.73	0.196	1.81	1.00	1.13	0.284
PASI75 w28	25/32 (78.1%)	19/26 (73.1%)	22/25 (88%)	0.406	20/25 (80%)	57/62 (91.9%)	31/44 (70.5%)	0.016 <sup>^</sup>
PASI90 w28	19/32 (59.4%)	17/26 (65.4%)	18/25 (72%)	0.611	16/25 (64%)	50/62 (80.7%)	20/44 (45.5%)	0.001 <sup>^</sup>
PASI100 w28	12/32 (37.5%)	13/26 (50%)	15/25 (60%)	0.235	13/25 (53%)	34/62 (54.8%)	15/44 (34.1%)	0.095
PASI ≤ 2 w28	24/32 (75%)	19/26 (73.1%)	23/25 (92%)	0.178	18/25 (72%)	54/62 (87.1%)	37/44 (84.1%)	0.230
mPASI w40	1.33	0.71	0.52	0.821	1.01	0.74	0.96	0.236
PASI75 w40	28/32 (87.5%)	21/26 (80.8%)	24/25 (96%)	0.247	23/25 (92%)	60/62 (96.8%)	33/44 (75%)	0.002 <sup>^</sup>
PASI90 w40	20/32 (62.5%)	20/26 (76.9%)	19/25 (76%)	0.392	18/25 (72%)	56/62 (90.3%)	24/44 (54.6%)	< 0.001 <sup>^*</sup>
PASI100 w40	15/32 (46.9%)	13/26 (50%)	16/25 (64%)	0.409	15/25 (60%)	37/62 (59.7%)	19/44 (43.2%)	0.198
PASI ≤ 2 w40	24/32 (75%)	24/26 (92.3%)	24/25 (96%)	0.041	20/25 (80%)	56/62 (90.3%)	39/44 (88.6%)	0.403
mPASI w52	1.03	0.51	0.48	0.576	0.76	0.59	0.67	0.501



PASI75 w52	29/32 (90.6%)	24/26 (92.3%)	24/25 (96%)	0.735	25/25 (100%)	61/62 (98.4%)	37/44 (84.1%)	0.004 <sup>^^</sup>
PASI90 w52	20/32 (62.5%)	21/26 (80.8%)	20/25 (80%)	0.198	21/25 (84%)	55/62 (88.7%)	27/44 (61.4%)	0.003 <sup>^</sup>
PASI100 w52	16/32 (50%)	16/26 (61.5%)	15/25 (60%)	0.624	14/25 (56%)	41/62 (66.1%)	25/44 (56.8%)	0.529
PASI ≤ 2 w52	25/32 (78.1%)	25/26 (96.2%)	24/25 (96%)	0.038	23/25 (92%)	56/62 (90.3%)	40/44 (90.9%)	0.970

### Rysunek 177.

Średni wynik PASI oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz wartości PASI ≤2 w podgrupach (współistniejące choroby sercowo-metaboliczne, ŁZS i uprzednie leczenie biologiczne) w czasie 52 tyg.

	CMD	Non-CMD	p value	PsA	Non-PsA	p value	Bio-naive	Bio-experienced	p value
mPASI w0	13.62	13.43	0.898	14.44	13.4	0.606	15.9	9.9	< 0.001
mPASI w16	2.03	1.49	0.228	2.03	1.7	0.611	1.53	2.08	0.224
PASI75 w16	46/62 (74.2%)	54/69 (78.3%)	0.584	14/18 (77.8%)	86/113 (76.1%)	0.877	67/79 (84.8%)	33/52 (63.5%)	0.005
PASI90 w16	31/62 (50%)	42/69 (60.9%)	0.211	10/18 (55.56%)	63/113 (55.8%)	0.988	54/79 (68.4%)	19/52 (36.5%)	< 0.001
PASI100 w16	20/62 (32.3%)	26/69 (40.6%)	0.342	6/18 (33.33%)	42/113 (37.2%)	0.754	37/79 (46.8%)	11/52 (21.2%)	0.003
PASI ≤ 2 w16	42/62 (67.7%)	57/69 (82.6%)	0.048	14/18 (77.8%)	85/113 (75.2%)	0.815	66/79 (83.5%)	33/52 (63.5%)	0.009
mPASI w28	1.43	0.90	0.101	1.09	1.17	0.883	1.00	1.39	0.229
PASI75 w28	50/62 (80.6%)	58/69 (84.1%)	0.608	15/18 (83.3%)	93/113 (82.3%)	0.915	69/79 (87.3%)	39/52 (75%)	0.069
PASI90 w28	39/62 (62.9%)	47/69 (68.1%)	0.530	13/18 (72.22%)	73/113 (64.4%)	0.527	61/79 (77.2%)	25/52 (48.1%)	0.001
PASI100 w28	27/62 (43.5%)	35/69 (50.7%)	0.411	8/18 (44.4%)	54/113 (47.8%)	0.792	43/79 (54.4%)	19/52 (36.5%)	0.045
PASI ≤ 2 w28	49/62 (79%)	60/69 (87%)	0.226	15/18 (83.3%)	94/113 (83.2%)	0.988	69/79 (87.3%)	40/52 (76.9%)	0.119
mPASI w40	1.00	0.61	0.083	0.87	0.78	0.799	0.65	1.02	0.114
PASI75 w40	54/62 (87.1%)	62/69 (89.9%)	0.621	16/18 (88.90%)	100/113 (88.5%)	0.961	75/79 (94.9%)	41/52 (78.8%)	0.005
PASI90 w40	45/62 (72.6%)	53/69 (76.8%)	0.578	13/18 (72.22%)	85/113 (75.2%)	0.785	67/79 (84.8%)	31/52 (59.6%)	0.001
PASI100 w40	31/62 (50%)	40/69 (58%)	0.361	9/18 (50%)	62/113 (54.9%)	0.700	46/79 (58.2%)	25/52 (48.1%)	0.254
PASI ≤ 2 w40	51/62 (82.3%)	64/69 (92.8%)	0.067	14/18 (77.8%)	101/113 (89.4%)	0.163	71/79 (90%)	44/52 (84.6%)	0.369
mPASI w52	0.74	0.51	0.237	0.52	0.63	0.662	0.52	0.78	0.175
PASI75 w52	58/62 (93.5%)	65/69 (94.2%)	0.876	17/18 (94.4%)	106/113 (93.8%)	0.916	78/79 (98.7%)	45/52 (86.5%)	0.004
PASI90 w52	47/62 (75.8%)	56/69 (81.2%)	0.456	15/18 (83.3%)	88/113 (77.9%)	0.600	69/79 (87.3%)	34/52 (65.4%)	0.003
PASI100 w52	34/62 (54.9%)	44/69 (66.7%)	0.166	12/18 (66.7%)	68/113 (60.2%)	0.600	52/79 (65.8%)	28/52 (53.8%)	0.169
PASI ≤ 2 w52	55/62 (88.7%)	64/69 (92.8%)	0.423	16/18 (88.90%)	103/113 (91.2%)	0.757	73/79 (92.4%)	46/52 (88.5%)	0.444

## 20.13. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

**Tabela 89.**  
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Al-Janabi 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące krytycznej oceny badań RCT porównujących RIS względem UST	Al-Janabi A., Jabbar-Lopez Z.K., Griffiths C.E.M., i in., Risankizumab vs. ustekinumab for plaque psoriasis: a critical appraisal, Br J Dermatol 2019 Jun;180(6):1348-1351
<i>Alunno 2015</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Alunno A., Carubbi F., Cafaro G., i in., Targeting the IL-23/IL-17 axis for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis, Expert Opinion on Biological Therapy 2015, 15:12, 1727-1737
<i>Amin 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym dla analizowanej interwencji przytoczono wyłącznie dane dotyczące 1 badania II fazy (będącego badaniem w toku). Było to badanie dotyczące dawki RIS niezgodnego z tym przedstawionym w ChPL Skyrizi®	Amin M., Darji K., No D.J., i in., Review of phase III trial data on IL-23 inhibitors tildrakizumab and guselkumab for psoriasis.; J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(10):1627-1632
<i>Beck 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Beck K.M., Yang E.J., Sekhon S., i in., IL-23 Inhibitors for Psoriasis, Current Dermatology Reports 2018 7:119–124
<i>Bellinato 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Bellinato F., Gisondi P., Girolomoni G., Latest Advances for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis with Biologics and Oral Small Molecules, Biologics 2021 Jun 29;15:247-253
<i>Blauvelt 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Publikacja zawierająca opis badania RCT dotyczącego porównania RIS względem PLC a dodatkowo badania jednoramiennego, w którym udział wzięło 108 chorych	Blauvelt A., Gordon K.B., Lee P., i in., Efficacy, safety, usability, and acceptability of risankizumab 150 mg formulation administered by prefilled syringe or by an autoinjector for moderate to severe plaque psoriasis, J Dermatolog Treat 2021 May 5:1-9
<i>Blauvelt 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający wyniki analizy skumulowanego korzystnego efektu klinicznego uzyskanego w wyniku zastosowania poszczególnych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w czasie 52 tygodni. Wyniki nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej, w związku z czym nie jest możliwe dokonanie pełnej oceny jakości opracowania	Blauvelt A., Gooderham M., Griffiths C.E., Cumulative Clinical Benefits of Biologic Treatments for Psoriasis over 1 Year, Journal of Cutaneous Medicine and Surgery 2021 25:1 SUPPL (72S-73S)

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Bonifati 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie obserwacyjne, w którym wzięło udział 12 chorych uprzednio leczonych nieskutecznie lekami z grupy IL-17, spośród których 9 przyjmowało w badaniu GUS a pozostałych 3 - RIS. Nie przedstawiono oddzielnie danych dla poszczególnych leków podawanych w ramach badania	Bonifati C., Morrone A., Cristaudo A., i in., Effectiveness of anti-interleukin 23 biologic drugs in psoriasis patients who failed anti-interleukin 17 regimens. A real-life experience, <i>Dermatol Ther</i> 2021 Jan;34(1):e14584
<i>Borroni 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie obserwacyjne, w którym udział wzięło 77 chorych na łuszczycę plackowatą leczonych RIS	Borroni R.G., Malagoli P., Gargiulo L., i in., Real-life Effectiveness and Safety of Risankizumab in Moderate-to-severe Plaque Psoriasis: A 40-week Multicentric Retrospective Study, <i>Acta Derm Venereol</i> 2021 Nov 30;101(11):adv00605
<i>Crowley 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Crowley J.J., Warren R.B., Cather J.C., Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2019 Sep;33(9):1676-1684
<i>de Brito 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	de Brito M., Yiu Z.Z.N., Cardiovascular Safety of Biologics Targeting Interleukin (IL)-12 and/or IL-23: What Does the Evidence Say? <i>Am J Clin Dermatol</i> 2021 Sep;22(5):587-601
<i>Fioranelli 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Korespondencja	Fioranelli M., Rocchia M.G., Lotti T., i in., Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis., <i>Dermatol Ther</i> 2017;30(5):
<i>Ghazawi 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Ghazawi F.M., Mahmood F., Kircik L., i in., A Review of the Efficacy and Safety for Biologic Agents Targeting IL-23 in Treating Psoriasis With the Focus on Tildrakizumab, <i>Front Med (Lausanne)</i> 2021 Aug 10;8:702776
<i>Gottlieb 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne dotyczące pośredniego porównania RIS względem IKS nie opartego na przeglądzie systematycznym. Autorzy wskazują, że badania identyfikowali dla poszczególnych leków na podstawie ich programów badawczych i nie przeprowadzali dodatkowo przeglądu systematycznego w celu odnalezienia kolejnych badań	Gottlieb A.B., Saure D., Wilhelm S., i in., Indirect comparisons of ixekizumab versus three interleukin-23 p19 inhibitors in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis - efficacy findings up to week 12, <i>J Dermatolog Treat</i> 2020 Apr 17:1-8
<i>Hansel 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski dotyczący badania OBS, 1R, N=57 przeprowadzonego w czasie pandemii COVID-19 z udziałem chorych na łuszczycę leczonych RIS przez 16 tygodni. Autorzy nie odwołali się do publikacji wyników omawianego badania oraz nie	Hansel K., Zangrilli A., Bianchi L., i in., A multicenter study on effectiveness and safety of risankizumab in psoriasis: an Italian 16-week real-life experience during the COVID-19 pandemic, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021 Mar;35(3):e169-e170

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		przedstawili informacji o dawkowaniu RIS	
<i>Hansel 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odnoszący się do kontynuacji badania opisanego w publikacji <i>Hansel 2021</i> . Przedstawiono wyniki dla 52 tygodni.	Hansel K., Zangrilli A., Bianchi L., i in., A 52-week update of a multicentre real-life experience on effectiveness and safety of risankizumab in psoriasis, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2022 Feb;36(2):e111-e113
<i>Huang 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Huang Y.W., Tsai T.F., A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis, <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2020 Apr;19(4):395-402
<i>IMMhance (Blauvelt 2020)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT, dotyczące porównania RIS względem PLC	Blauvelt A., Leonardi C.L., Gooderham M., i in., Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial, <i>JAMA Dermatol</i> 2020 Jun 1;156(6):649-658
<i>Khatri 2018</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie jednoramienne, jednoośrodkowe, otwarte dotyczące 21 chorych na łuszczycę, którego celem była ocena parametrów farmakokinetycznych po podaniu wielu dawek RIS i substancji takich jak kofeina, warfaryna, omeprazol, metoprolol i midazolam	Khatri A., Cheng L., Camez A., i in., Lack of Effect of 12-Week Treatment with Risankizumab on the Pharmacokinetics of Cytochrome P450 Probe Substrates in Patients with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis, <i>Clin Pharmacokinet</i> 2019;58(6):805-814
<i>Kolli 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Kolli S.S., Gabros S.D., Pona A., i in., Tildrakizumab: A Review of Phase II and III Clinical Trials, <i>Ann Pharmacother</i> 2019 Apr;53(4):413-418
<i>Lebwohl 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników 4 badań RCT dla RIS, stanowiące analizę danych post hoc dla okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie 52 tygodnie	Lebwohl M.G., Soliman A.M., Yang H., i in., Impact of Risankizumab on PASI90 and DLQIO/1 Duration in Moderate-to-Severe Psoriasis: A Post Hoc Analysis of Four Phase 3 Clinical Trials, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021 Dec 18
<i>Lytvyn 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odwołujący się do wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego w 5 ośrodkach w Kanadzie, z udziałem 83 chorych leczonych RIS z powodu łuszczycy	Lytvyn Y., Mufti A., Zaaroura H., i in., Efficacy and safety of risankizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis in clinical practice: A 16-week Canadian retrospective multicenter cohort study, <i>JAAD Int</i> 2021 Nov 9;6:3-5
<i>Megna 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie RWE, przeprowadzone z udziałem 14 chorych poddanych terapii RIS przez 16 tygodni	Megna M., Cinelli E., Gallo L., i in., Risankizumab in real life: preliminary results of efficacy and safety in psoriasis during a 16-week period, <i>Arch Dermatol Res</i> 2021 Feb 20
<i>Megna 2022b</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym brało udział 39 chorych na łuszczycę leczonych RIS w czasie 52 tygodni	Megna M., Potestio L., Ruggiero A., i in., Risankizumab treatment in psoriasis patients who failed anti-IL17: A 52-week real-life study, <i>Dermatol Ther</i> 2022 Apr 19:e15524
<i>Megna 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe, w którym	Megna M., Tommasino N., Potestio L., i in., Real-world practice indirect

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		porównano pośrednio RIS, GUS i TIL w czasie 28 tygodni. Grupy liczyły odpowiednio 66, 63 i 21 chorych	comparison between guselkumab, risankizumab, and tildrakizumab: results from an Italian 28-week retrospective study, J Dermatolog Treat 2022 May 29:1-8
<i>Mehta 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne opisane jedynie w ramach listu edytorskiego, N=70, chorzy na łuszczycę leczeni RIS	Mehta M., O'Toole A., Gooderham M., Real-world experience with risankizumab in patients with plaque psoriasis: a retrospective study, J Eur Acad Dermatol Venereol 2021 Oct;35(10):e685-e688
<i>Mastorino 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne dotyczące RIS w populacji chorych, u których średni wynik w skali PASI na początku udziału w badaniu wynosił 12,5 (SD: 5,1)	Mastorino L., Susca S., Megna M., i in., Risankizumab shows high efficacy and maintenance in improvement of response until week 52, Dermatol Ther 2022 May;35(5):e15378
<i>Nast 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne kliniczne wydane przez EuroGuiDerm	Nast A., Smith C., Spuls P.I., EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations, J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 Nov;34(11):2461-2498.
<i>Owczarek 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd wytycznych klinicznych w zakresie stosowania leków biologicznych przed i w trakcie ciąży oraz w okresie laktacji	Owczarek W., Walecka I., Lesiak A., i in., The use of biological drugs in psoriasis patients prior to pregnancy, during pregnancy and lactation: a review of current clinical guidelines, Postępy Dermatol Alergol, 2020 Dec;37(6):821-830.
<i>Papp 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Badanie RCT dotyczące porównania RIS względem UST u chorych na łuszczycę. W badaniu stosowano RIS w dawce niezgodnej z zarejestrowaną, tj. podawano pojedynczą dawkę wynoszącą 18 mg w tyg. 0 oraz dawki 90 mg lub 180-mg w tyg. 0, 4 i 16.	Papp K.A., Blauvelt A., Bukhalo M., i in., Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis, N Engl J Med 2017 Apr 20;376(16):1551-1560.
<i>Papp 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Wtórne opracowanie wyników badań UltIMMa-1, UltIMMa-2, IMMvent i IMMhance mające na celu ocenę wpływu przerwania terapii RIS na pogorszenie jakości życia chorych biorących udział w badaniu IMMhance przy zastosowaniu predykcyjnego modelu uczenia maszynowego	Papp K.A., Soliman A.M., Done N., i in., Deterioration of Health-Related Quality of Life After Withdrawal of Risankizumab Treatment in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Machine Learning Predictive Model, Dermatol Ther (Heidelb) 2021 Aug;11(4):1291-1304.
<i>Papp 2021b</i>	Niewłaściwa interwencja	Długookresowa kontynuacja badania Papp 2017 wykluczonego z analizy z powodu dawkowania RIS niezgodnego z zarejestrowanym	Papp K.A., de Vente S., Zeng J., i in., Long-Term Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: Results from a Phase 2 Open-Label Extension Trial, Dermatol Ther (Heidelb) 2021 Apr;11(2):487-497.
<i>Puig 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym	Puig L., The role of IL 23 in the treatment of psoriasis, Expert Rev Clin Immunol.2017;13(6):525-534

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Puig 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Artykuł zawierający omówienie metod i ograniczeń związanych z przeprowadzaniem NMA i przeglądów systematycznych dotyczących leków stosowanych w leczeniu łuszczycy	Puig L. Meta-analysis and Indirect Comparisons: on Methods, Paradigms, and Biologic Treatments for Psoriasis, <i>Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)</i> 2021 Mar;112(3):203-215.
<i>Ravasio 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne opierające się na przeglądzie Sbidian 2020 (poprzednia wersja przeglądu systematycznego opublikowanego przez Cochrane Collaboration). Autorzy na podstawie danych z przeglądu dokonali analizy parametru NNT	Ravasio R., Costanzo A., Antonelli S., i in., Number needed to treat for interleukin inhibitors approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy, <i>Grhta [Internet]</i> 2021 Apr. 15 [cited 2022 Feb. 14];8(1):53-7
<i>Ruggiero 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie retrospektywne, w którym porównywano RIS (N=36) vs GUS (N=32), w okresie obserwacji wynoszącym 40-44 tyg.	Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., i in., Real world practice indirect comparison between guselkumab and risankizumab: Results from an Italian retrospective study, <i>Dermatol Ther.</i> 2022 Jan;35(1):e15214.
<i>Ruggiero 2021b</i>	Niewłaściwa populacja	Badanie retrospektywne przeprowadzone z udziałem chorych na łuszczycę w wieku ≥65 lat, w którym analizowano łącznie 34 chorych, spośród których 20 przyjmowało GUS, 8 - RIS oraz 6 TIL	Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., i in., Anti-interleukin-23 for psoriasis in elderly patients: guselkumab, risankizumab and tildrakizumab in real-world practice, <i>Clin Exp Dermatol</i> 2021 Oct 13
<i>Ruggiero 2021c</i>	Niewłaściwa metodyka	List edytorski odwołujący się do wcześniejszych wyników badania retrospektywnego, opisanego w publikacji Ruggiero 2021	Ruggiero A., Fabbrocini G., Cinelli E., i in., Guselkumab and risankizumab for psoriasis: a 44-week indirect real-life comparison, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021 Oct;85(4):1028-1030
<i>Sbidian 2017</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, do którego nie włączono badań dotyczących RIS (RIS był oceniany już po rozpoczęciu prac nad przeglądem. Przedstawiono jedynie informację o badaniach w toku i wskazano informację, że przy następnej aktualizacji przeglądu badania dla RIS zostaną uwzględnione)	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I., i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2017;(12)
<i>Solazzi 2021_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawierający dane o badaniu obserwacyjnym, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków stosowanych w leczeniu łuszczycy w podziale na grupy wyodrębnione ze względu na mechanizm działania.	Solazzi I., Guidi M. F., Abrate P. i in., 4CPS-328 Biological drugs for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: analysis according to the mechanism of action, 2021
<i>Sotiriou 2021</i>	Niewłaściwa populacja	List edytorski odwołujący się do wyników badania obserwacyjnego przeprowadzonego na podstawie danych od chorych na łuszczycę narządów	Sotiriou E., Bakirtzi K., Papadimitriou I., i in., A head-to-head comparison of risankizumab and ixekizumab for genital psoriasis: a real-life, 24-week, prospective study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021 Dec 19.

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>pciovych. W badaniu porównano wyniki uzyskane u chorych leczonych RIS (N=20) z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych IKS (N=16)</p>	
<i>SustalMM (Ohtsuki 2019)</i>	Niewłaściwy komparator	Badanie RCT dotyczące porównania RIS względem PLC w populacji azjatyckiej	Ohtsuki M., Fujita H., Watanabe M., i in., Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustalMM phase 2/3 trial, J Dermatol 2019 Aug;46(8):686-694.
<i>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Leonardi 2020)_ab</i>	Niewłaściwa metodyka	<p>Abstrakt zawierający wyniki badania LIMMitless dla chorych kontynuujących leczenie RIS w długim okresie obserwacji. Wyniki badania LIMMitless zaprezentowano w niniejszej analizie na podstawie danych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej, w jeszcze dłuższym okresie obserwacji.</p>	Leonardi C., Leonardi C. L., Lebwohl M., i in., 13883 Maintenance of response through 136 weeks of long-term continuous risankizumab treatment: An analysis of patients from UltIMMa-1 and UltIMMa-2, Journal of the American Academy of Dermatology 2020, 83(6), AB14.
<i>Visvanathan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie, w którym dokonano analizy molekularnej i histopatologicznej próbek zmian łuszczycowych uzyskanych od chorych biorących udział w badaniach I i II fazy dla RIS (badania pierwotne wykluczone z niniejszej analizy ze względu na niewłaściwe dawkowanie RIS)	Visvanathan S., Baum P., Vinisko R., i in., Psoriatic skin molecular and histopathologic profiles after treatment with risankizumab versus ustekinumab, J Allergy Clin Immunol 2019 Jun;143(6):2158-2169.
<i>Wan 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, którego celem nie była ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji a uzyskanie informacji na temat wpływu zagadnień wynikających z metodyki badań bezpośrednich dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy na jakość wnioskowania.	Wan M.T., Alvarez J., Shin D.B. i in., Head-to-head trials of systemic psoriasis therapies: a systematic review of study design and maximum acceptable treatment differences, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33 (1) (pp 42-55)
<i>Witjes 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne nie będące przeglądem systematycznym (metaanaliza badań dla porównania RIS względem ADA)	Witjes H., Khatri A., Diderichsen P.M., i in., Meta-Analyses of Clinical Efficacy of Risankizumab and Adalimumab in Chronic Plaque Psoriasis: Supporting Evidence of Risankizumab Superiority, Clin Pharmacol Ther 2020 Feb;107(2):435-442.
<i>Yeung 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania leków biologicznych u kobiet w wieku rozrodczym	Yeung J., Gooderham M.J., Grewal P., i in., Management of Plaque Psoriasis With Biologic Therapies in Women of Child-Bearing Potential Consensus Paper, J Cutan Med Surg 2020 Jul/Aug;24(1_suppl):3S-14S.
Aktualizacja w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r.			
<i>Graier 2022</i>	Niewłaściwa populacja	Publikacja danych RWE pochodzących z austriackiego	Graier T., Weger W., Jonak C., i in., Real-world effectiveness of anti-

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>rejestr dotyczącego łuszczycy plackowatej, w której przedstawiono wyniki dla 55 chorych leczonych RIS oraz porównano je z wynikami uzyskanymi u chorych leczonych GUS i TIL. Średnia wartość PASI na początku udziału w badaniu w podgrupie chorych nieleczonych uprzednio biologicznie wyniosła 10,25 (7,23) a w podgrupie chorych leczonych uprzednio lekami biologicznymi 8,01 (7,44).</p>	<p>interleukin-23 antibodies in chronic plaque-type psoriasis of patients from the Austrian Psoriasis Registry (PsoRA). Sci Rep. 2022 Sep 5;12(1):15078</p>
<p><i>IMMpress (Odnopozova 2022)</i></p>	<p>Niewłaściwy komparator</p>	<p>Badanie RCT, dotyczące porównania RIS względem PLC</p>	<p>Odnopozova L., Edin A., Sukharev A., i in., Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the Russian Federation. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Sep;12(9):2063-2075</p>



## 20.14. Skale oceny jakości badań

**Tabela 90.**  
**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 91.**  
**Skala AMSTAR 2**

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

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

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

**Tabela 92.**  
**Ocena jakości danych wg skali Jadad**

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

**Tabela 93.**  
**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?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punkcja 1/0
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>		

**Tabela 94.**  
**Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych**

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

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE</b>		
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna	
	e) brak opisu	
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*
	b) nie	
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi	
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia	

**Tabela 95.**

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

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>		
<i>Uwaga:</i> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
<b>Dobór próby</b>		
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ (proszę wpisać) w danej społeczności	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ___ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	b) z innego środowiska (z innej populacji)	
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
		.... (max. ****)

<b>SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE</b>			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
<b>Pytanie</b>	<b>Odpowiedź</b>	<b>Suma</b>	
<b>Porównywalność</b>			
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*	.... (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
<b>Punkt końcowy</b>			
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*	.... (max. ***)
	b) łączenie zapisów	*	
	c) raportowane przez chorego		
	d) nie określono		
2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego)	*	
	b) nie		
3) Poprawność obserwacji kohort	a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych	*	
	b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych	*	
	c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych		
	d) nie określono		

**Tabela 96.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane**

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
<b>Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)</b>		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i> )	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i> )	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)</b>		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)</b>		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)</b>		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko błędu</li> <li>• Niskie ryzyko błędu</li> <li>• Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)</b>		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>
<b>Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)</b>		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wysokie ryzyko błędu</li> <li>Niskie ryzyko błędu</li> <li>Ryzyko niemożliwe do określenia</li> </ul>

**Tabela 97.**  
**Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup>**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją <sup>2</sup> , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji <sup>3</sup>
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest <sup>4</sup>





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

**Tabela 100.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> <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, rozdziały 3.5.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	TAK, rozdziały 3.6.1., 20.5., 20.6
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	TAK, rozdziały 4.1. i 4.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	TAK, rozdział 0
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	TAK, rozdział 20.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	TAK, rozdział 0

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	TAK, rozdział 20.7
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	TAK, rozdział 20.7
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	TAK, rozdział 20.7
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	TAK, rozdział 20.7
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	TAK, rozdział 20.7
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	TAK, rozdział 20.7
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	TAK, rozdział 20.7
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	TAK, rozdział 20.7
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	TAK, rozdziały 4.1. i 4.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	TAK, rozdział 5

## 21. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji .....	31
<b>Tabela 2. Charakterystyka badań randomizowanych włączonych do analizy .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań <i>UltIMMa-1</i> i <i>UltIMMa-2</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook.....</b>	<b>64</b>
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje .....	67
<b>Tabela 6. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 90 .....</b>	<b>73</b>
<b>Tabela 7. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 100 .....</b>	<b>75</b>
<b>Tabela 8. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź PASI 75 .....</b>	<b>78</b>
<b>Tabela 9. Czas do uzyskania bezwzględnego wyniku w skali PASI wynoszącego <math>\leq 3</math>, <math>\leq 1</math> oraz 0 na podstawie badań <i>UltIMMa-1</i> i <i>UltIMMa-2</i> .....</b>	<b>81</b>
<b>Tabela 10. Liczba chorych, u których odnotowano utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90.....</b>	<b>82</b>
<b>Tabela 11. Zmiana procentowa wyniku w skali PASI względem wartości początkowych .....</b>	<b>84</b>
<b>Tabela 12. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali sPGA 0 .....</b>	<b>87</b>
<b>Tabela 13. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali sPGA 0/1 .....</b>	<b>90</b>
<b>Tabela 14. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI.....</b>	<b>92</b>

---

<b>Tabela 15. Częstość występowania wyniku w skali DLQI spełniającego kryteria MCID .....</b>	<b>95</b>
<b>Tabela 16. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PSS 0 .....</b>	<b>97</b>
<b>Tabela 17. Częstość występowania wyniku PSS 0/1.....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 18. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSS w czasie 16. tygodni leczenia .....</b>	<b>99</b>
<b>Tabela 19. Częstość występowania wyniku w skali EQ-5D-5L spełniającego kryterium MCID .....</b>	<b>100</b>
<b>Tabela 20. Częstość występowania wyniku w skali HADS-A spełniającego kryteria MCID .....</b>	<b>101</b>
<b>Tabela 21. Częstość występowania wyniku w skali HADS-D spełniającego kryterium MCID .....</b>	<b>102</b>
<b>Tabela 22. Częstość występowania zgonów w I oraz II etapie badania .....</b>	<b>104</b>
<b>Tabela 23. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania .....</b>	<b>106</b>
<b>Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które pojawiły się podczas leczenia w I oraz II etapie badania .....</b>	<b>110</b>
<b>Tabela 25. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 .....</b>	<b>122</b>
<b>Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 .....</b>	<b>126</b>
<b>Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 .....</b>	<b>129</b>
<b>Tabela 28. Częstość występowania wyniku w skali sPGA wynoszącego 0 lub 1 .....</b>	<b>132</b>
<b>Tabela 29. Częstość występowania utrzymania odpowiedzi klinicznej w czasie* .....</b>	<b>134</b>
<b>Tabela 30. Czas do uzyskania odpowiedzi klinicznej* .....</b>	<b>136</b>

---

---

<b>Tabela 31. Profil bezpieczeństwa na podstawie badania <i>IMMerge</i></b> .....	139
<b>Tabela 32. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>IMMerge</i></b> .....	142
<b>Tabela 33. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania na podstawie badania <i>IMMerge</i></b> .....	144
Tabela 34. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 – część A badania <i>IMMvent</i> .....	148
Tabela 35. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 – część A badania <i>IMMvent</i> .....	149
Tabela 36. Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 – część A badania <i>IMMvent</i> .....	150
Tabela 37. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 – część B badania <i>IMMvent</i> .....	151
Tabela 38. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 – część B badania <i>IMMvent</i> .....	153
Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 – część B badania <i>IMMvent</i> .....	153
Tabela 40. Częstość występowania wyniku sPGA= 0 lub 1 – część A badania <i>IMMvent</i> ....	155
Tabela 41. Częstość występowania wyniku sPGA 0 – część A badania <i>IMMvent</i> .....	156
Tabela 42. Częstość występowania wyniku sPGA 0/1 – część B badania <i>IMMvent</i> .....	158
Tabela 43. Częstość występowania wyniku sPGA=0 – część B badania <i>IMMvent</i> .....	160
Tabela 44. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI= 0 lub 1 – część A badania <i>IMMvent</i> .....	161
Tabela 45. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI=0 lub 1 – część B badania <i>IMMvent</i> .....	162
<b>Tabela 46. Profil bezpieczeństwa RIS vs ADA – część A badania <i>IMMvent</i></b> .....	167
<b>Tabela 47. Profil bezpieczeństwa RIS vs ADA – część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy ponownie poddani randomizacji)</b> .....	170
<b>Tabela 48. Profil bezpieczeństwa RIS vs ADA– część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy niepoddani ponownej randomizacji)</b> .....	173

---

---

<b>Tabela 49. Ciężkie zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część A badania <i>IMMvent</i> ..</b>	<b>176</b>
<b>Tabela 50. Ciężkie zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy ponownie poddani randomizacji) .....</b>	<b>178</b>
<b>Tabela 51. Ciężkie zdarzenia niepożądane RIS vs ADA– część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy niepoddani ponownej randomizacji) .....</b>	<b>180</b>
<b>Tabela 52. Zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część A badania <i>IMMvent</i> .....</b>	<b>182</b>
<b>Tabela 53. Zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy ponownie poddani randomizacji) .....</b>	<b>185</b>
<b>Tabela 54. Zdarzenia niepożądane RIS vs ADA – część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy niepoddani ponownej randomizacji) .....</b>	<b>188</b>
<b>Tabela 55. Odpowiedź PASI 75/90/100 – wyniki NMA <i>Armstrong 2022</i> w czasie 48-56 tyg. ....</b>	<b>194</b>
<b>Tabela 56. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia – wyniki NMA <i>Armstrong 2022</i> w czasie 48-52 tyg. ....</b>	<b>199</b>
<b>Tabela 57. NMA – odpowiedź PASI 75 oraz zdarzenia niepożądane .....</b>	<b>205</b>
<b>Tabela 58. NMA – odpowiedź PASI 90 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane .....</b>	<b>206</b>
<b>Tabela 59. NMA – ocena jakości życia i PGA .....</b>	<b>207</b>
<b>Tabela 60. Profil bezpieczeństwa RIS .....</b>	<b>218</b>
<b>Tabela 61. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia szczególnego zainteresowania ze względu na profil bezpieczeństwa .....</b>	<b>221</b>
<b>Tabela 62. Ciężkie zakażenia zaistniałe w trakcie leczenia .....</b>	<b>223</b>
<b>Tabela 63. Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia .....</b>	<b>226</b>

---

---

<b>Tabela 64. Przegląd zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem na 100 pacjentolat u chorych w wieku <math>\geq 65</math> lat (cała populacja RIS) .....</b>	<b>245</b>
<b>Tabela 65. Zakażenie Candida* TEAE na 100 pacjentolat: analiza 16-tygodniowa i długoterminowa .....</b>	<b>248</b>
<b>Tabela 66. Ciężkie infekcje, nowotwory złośliwe i MACE analizowane jako TEAE szczególnego zainteresowania, które były obserwowane 2 lub więcej razy podczas oceny długoterminowej (<math>\geq 2</math> zdarzenia).....</b>	<b>250</b>
<b>Tabela 67. Zdarzenia niepożądane powstałe w trakcie leczenia (TEAE) ogółem i TEAE szczególnego zainteresowania na 100 pacjentolat (PY): analizy 16-tygodniowe i długoterminowe.....</b>	<b>253</b>
<b>Tabela 68. Przyczyny przerwania leczenia, optymalizacja dawki leku, skojarzenie z terapią ogólnoustrojową oraz zdarzenia związane z bezpieczeństwem stosowanych leków biologicznych.....</b>	<b>256</b>
<b>Tabela 69. Prawdopodobieństwo pozostawiania na jednym leku, przedstawione w różnych okresach obserwacji, w oparciu o przyczyny odstawienia leku. ....</b>	<b>257</b>
<b>Tabela 70. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych Skyrizi®.</b>	<b>279</b>
<b>Tabela 71. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem.....</b>	<b>281</b>
<b>Tabela 72. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi®.....</b>	<b>284</b>
<b>Tabela 73. Zagrożenia potencjalne związane ze stosowaniem ryzankizumabu.....</b>	<b>287</b>
<b>Tabela 74. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ryzankizumabu w populacji docelowej.....</b>	<b>333</b>
<b>Tabela 75. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań .....</b>	<b>336</b>

---



---

Tabela 76. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych .....	336
<b>Tabela 77. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy ....</b>	<b>338</b>
<b>Tabela 78. Wyniki i wnioski z przeglądów systematycznych włączonych do analizy .</b>	<b>345</b>
Tabela 79. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 .....	353
<b>Tabela 80. Charakterystyka badania <i>Gordon 2021</i>.....</b>	<b>385</b>
<b>Tabela 81. Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania <i>Gordon 2021</i>.....</b>	<b>387</b>
<b>Tabela 82 Charakterystyka demograficzna chorych włączonych do badania <i>Torres 2021</i>.....</b>	<b>389</b>
<b>Tabela 83 Dane demograficzne chorych w badaniu.....</b>	<b>390</b>
<b>Tabela 84. Profil bezpieczeństwa – część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, wynik PASI &lt;50) .....</b>	<b>410</b>
<b>Tabela 85. Ciężkie zdarzenia niepożądane – część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, wynik PASI &lt;50) .....</b>	<b>411</b>
<b>Tabela 86. Zdarzenia niepożądane – część B badania <i>IMMvent</i> (chorzy nieodpowiadający na leczenie ADA, wynik PASI &lt;50) .....</b>	<b>411</b>
Tabela 87. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w podgrupach chorych.....	414
Tabela 88. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w podgrupach chorych.....	419
Tabela 89. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	426
Tabela 90. Kryteria Cook.....	433
<b>Tabela 91. Skala AMSTAR 2.....</b>	<b>433</b>
Tabela 92. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	435
Tabela 93. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	435

---

<b>Tabela 94. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....</b>	<b>436</b>
<b>Tabela 95. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych .....</b>	<b>437</b>
Tabela 96. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane .....	439
<b>Tabela 97. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii<sup>1</sup> .....</b>	<b>440</b>
<b>Tabela 98. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych .....</b>	<b>441</b>
<b>Tabela 99. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych .....</b>	<b>441</b>
Tabela 100. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	442

## 22. Spis rysunków

<b>Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji .....</b>	<b>36</b>
<b>Rysunek 2. Odpowiedź PASI 90 – wyniki badania UltiMMa-1 .....</b>	<b>71</b>
<b>Rysunek 3. Odpowiedź PASI 90 – wyniki badania UltiMMa-2.....</b>	<b>72</b>
<b>Rysunek 4. Odpowiedź PASI 75 – wyniki badania UltiMMa-1 .....</b>	<b>76</b>
<b>Rysunek 5. Odpowiedź PASI 75 – wyniki badania UltiMMa-2.....</b>	<b>77</b>
<b>Rysunek 6. Bezwzględny wynik PASI ≤3 – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2 .....</b>	<b>79</b>
<b>Rysunek 7. Bezwzględny wynik PASI=0 – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2.....</b>	<b>80</b>
<b>Rysunek 8. Bezwzględny wynik PASI≤ 1 – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2 .....</b>	<b>80</b>
<b>Rysunek 9. Utrzymywanie się odpowiedzi PASI 90 – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2.....</b>	<b>82</b>

---

<b>Rysunek 10. Zmiana wyniku w skali PASI (poprawa w %) – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2.....</b>	<b>83</b>
<b>Rysunek 11. Odpowiedź PASI 100 lub sPGA 0 – wyniki badania UltiMMa-1 .....</b>	<b>85</b>
<b>Rysunek 12. Odpowiedź PASI 100 lub sPGA 0 – wyniki badania UltiMMa-2.....</b>	<b>86</b>
<b>Rysunek 13. Odpowiedź sPGA 0/1 – wyniki badania UltiMMa-1 .....</b>	<b>88</b>
<b>Rysunek 14. Odpowiedź sPGA 0/1 – wyniki badania UltiMMa-2 .....</b>	<b>89</b>
<b>Rysunek 15. Bezwzględny wynik PASI i ocena jakości życia w skali DLQI – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2.....</b>	<b>94</b>
<b>Rysunek 16. Wynik 0 w skali PSS – wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2 .....</b>	<b>96</b>
<b>Rysunek 17. Częstość występowania wyniku PSS 0/1 .....</b>	<b>98</b>
<b>Rysunek 18. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie do 52. tygodnia badania <i>IMMerge</i> .....</b>	<b>120</b>
<b>Rysunek 19. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 100 w czasie do 52. tygodnia badania <i>IMMerge</i> .....</b>	<b>125</b>
<b>Rysunek 20. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75 w czasie do 52. tygodnia badania <i>IMMerge</i> .....</b>	<b>128</b>
<b>Rysunek 21. Częstość występowania wyniku w skali sPGA wynoszącego 0 lub 1 do 52. tygodnia badania <i>IMMerge</i> .....</b>	<b>131</b>
<b>Rysunek 22. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie 16 tygodni .....</b>	<b>147</b>
<b>Rysunek 23. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 16 tygodni .....</b>	<b>149</b>
<b>Rysunek 24. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie 44 tygodni .....</b>	<b>151</b>
<b>Rysunek 25. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 44 tygodni .....</b>	<b>152</b>
<b>Rysunek 26. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 w czasie 16 tygodni.</b>	<b>154</b>
<b>Rysunek 27. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 w czasie 16 tygodni .....</b>	<b>156</b>

---

---

Rysunek 28. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 lub 1 w czasie 44 tygodni.	158
Rysunek 29. Częstość występowania wyniku sPGA równego 0 w czasie 44 tygodni .....	160
Rysunek 30. Częstość występowania kwestionariusza DLQI= 0 lub 1 w czasie 44 tygodni badania IMMvent .....	162
Rysunek 31. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WLQ względem wartości początkowych w czasie 16 tygodni badania IMMvent .....	163
Rysunek 32. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza WLQ względem wartości początkowych w czasie 44 tygodni badania IMMvent .....	163
<b>Rysunek 33. Odpowiedź PASI 90 – wyniki NMA <i>Sbidian 2022</i> w czasie 8-24 tyg.....</b>	<b>192</b>
<b>Rysunek 34. Odpowiedź PASI 75 – wyniki NMA <i>Sbidian 2022</i> w czasie 8-24 tyg.....</b>	<b>193</b>
<b>Rysunek 35. Odpowiedź PGA– wyniki NMA <i>Sbidian 2022</i> w czasie 8-24 tyg. ....</b>	<b>195</b>
<b>Rysunek 36. Jakość życia – wyniki NMA <i>Sbidian 2022</i> w czasie 8-24 tyg.....</b>	<b>196</b>
<b>Rysunek 37. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem – wyniki NMA <i>Sbidian 2022</i> w czasie 8-24 tyg. ....</b>	<b>197</b>
<b>Rysunek 38. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – wyniki NMA <i>Sbidian 2022</i> w czasie 8-24 tyg. ....</b>	<b>198</b>
<b>Rysunek 39. Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 90 w stosunku do ciężkich zdarzeń niepożądanych) – wyniki NMA <i>Sbidian 2022</i> w czasie 8-24 tyg.....</b>	<b>200</b>
<b>Rysunek 40. Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 75/90/100 w stosunku do zdarzeń niepożądanych) – wyniki NMA <i>Armstrong 2022</i> w czasie 48-56 tyg.....</b>	<b>201</b>
<b>Rysunek 41. Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 75/90/100 w stosunku do ciężkich zdarzeń niepożądanych) – wyniki NMA <i>Armstrong 2022</i> w czasie 48-56 tyg.....</b>	<b>202</b>

---

---

<b>Rysunek 42. Stosunek korzyści do ryzyka (PASI 75/90/100 w stosunku do zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia) – wyniki NMA Armstrong 2022 w czasie 48-56 tyg.</b> .....	203
Rysunek 43. Częstość występowania $\geq 90\%$ poprawy według wskaźnika PASI .....	209
Rysunek 44. Częstość utrzymywania się $\geq 90\%$ poprawy wg wskaźnika PASI w czasie 120 tyg. badania LIMMitless .....	210
Rysunek 45. Częstość występowania 100% poprawy według wskaźnika PASI .....	211
Rysunek 46. Częstość utrzymywania się 100% poprawy wg wskaźnika PASI w czasie 120 tyg. badania LIMMitless .....	212
Rysunek 47. Średnia procentowa poprawa wyniku w skali PASI w czasie 172 tyg. badania LIMMitless.....	213
Rysunek 48. Częstość występowania wyniku sPGA 0 lub 1 .....	214
Rysunek 49. Częstość występowania zarówno poprawy wskaźnika PASI $\geq 90\%$ , jak i poprawy jakości życia wyrażonej jako wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1.....	215
Rysunek 50. Częstość występowania wyniku kwestionariusza DLQI równego 0 lub 1 .....	216
<b>Rysunek 51. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 i PASI 100 w czasie do 52. tygodnia terapii .....</b>	<b>229</b>
<b>Rysunek 52. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 i PASI 100 w podgrupach (chorzy uprzednio nieleczeni i chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie) w 16. tyg. leczenia .....</b>	<b>230</b>
<b>Rysunek 53. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 90 i PASI 100 w podgrupach (chorzy z BMI &lt;25 i chorzy z BMI <math>\geq 25</math> w wywiadzie) w 16. tyg. leczenia .....</b>	<b>230</b>
<b>Rysunek 54. Średnia zmiana wyniku w skali PASI w porównaniu z wartością początkową do 52. tygodnia terapii .....</b>	<b>231</b>

---

---

<b>Rysunek 55. Częstość występowania bezwzględnej poprawy w skali PASI wynoszącej <math>\leq 3</math> oraz <math>\leq 1</math> w czasie do 52. tygodnia terapii .....</b>	<b>232</b>
<b>Rysunek 56. Średnia poprawa wyniku w skali DLQI w porównaniu z wartością początkową do 52. tygodnia terapii .....</b>	<b>233</b>
<b>Rysunek 57. Różnica w redukcji wyniku w skali DLQI wśród chorych, którzy osiągnęli PASI 90 i PASI 100 w 16. tyg. leczenia .....</b>	<b>234</b>
<b>Rysunek 58. Częstość występowania odpowiedzi PASI 75.....</b>	<b>236</b>
<b>Rysunek 59. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90.....</b>	<b>237</b>
<b>Rysunek 60. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w zależności od metody imputacji danych.....</b>	<b>238</b>
<b>Rysunek 61. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100.....</b>	<b>239</b>
<b>Rysunek 62. Zmiana wyniku PASI (wartość bezwzględna) w czasie 104 tygodni.....</b>	<b>241</b>
<b>Rysunek 63. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 104 tygodni .....</b>	<b>242</b>
<b>Rysunek 64. Wskaźniki częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE), ciężkich AE, AE prowadzących do przerwania leczenia w kolejnych okresach obserwacji.....</b>	<b>245</b>
<b>Rysunek 65. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w przeliczeniu na 100 pacjentolat (PY) w 16-tygodniowym i długoterminowym okresie analizy RIS. – ramię niebiologiczne; NMSC – nieczerniakowy rak skóry; PsO – kohorta łuszczycy.....</b>	<b>247</b>
<b>Rysunek 66. Wskaźnik ciężkich infekcji, nowotworów złośliwych z wyłączeniem nieczerniakowego raka skóry (NMSC), NMSC i poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w odstępach od 6 miesięcy do 1 roku, obliczone na podstawie zdarzeń w każdym przedziale przez całkowitą liczbę pacjentolat (PY) ekspozycji na RIS. Słupki błędów pokazują 95% CI ...</b>	<b>250</b>

---

---

<b>Rysunek 67. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, dane dla 52.-160. tygodnia.....</b>	<b>261</b>
<b>Rysunek 68. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90, dane dla 48.-144. tygodnia ....</b>	<b>262</b>
<b>Rysunek 69. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 90, dane dla 96 tygodni .....</b>	<b>264</b>
<b>Rysunek 70. Częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90, dane dla 98 tygodni.....</b>	<b>265</b>
<b>Rysunek 71. Częstość utrzymywania się odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 100 mg, dane dla 28.-244. tygodnia .....</b>	<b>267</b>
<b>Rysunek 72. Częstość utrzymywania się odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 w grupie stosującej TIL 200 mg, dane dla 28.-244. tygodnia .....</b>	<b>268</b>
<b>Rysunek 73. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu <i>VOYAGE 1</i>, wyniki do 252 tygodnia – z uwzględnieniem różnych metod imputacji danych .....</b>	<b>269</b>
<b>Rysunek 74. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90 w badaniu <i>VOYAGE 2</i>, wyniki do 252 tygodnia .....</b>	<b>269</b>
<b>Rysunek 75. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu <i>VOYAGE 1</i>, wyniki do 252 tygodnia .....</b>	<b>270</b>
<b>Rysunek 76. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100 w badaniu <i>VOYAGE 2</i>, wyniki do 252 tygodnia .....</b>	<b>271</b>
<b>Rysunek 77. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w badaniu <i>FIXTURE</i>, <i>ERASURE</i> i <i>SCULPTURE</i>, wyniki do 5 lat.....</b>	<b>272</b>
<b>Rysunek 78. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w badaniu <i>UNCOVER-3</i>, wyniki do 5 lat .....</b>	<b>273</b>
<b>Rysunek 79. PASI 100 w 12 tyg. ....</b>	<b>313</b>
<b>Rysunek 80. PASI 100 w 16 tyg. ....</b>	<b>313</b>

---

---

<b>Rysunek 81. PASI 100 w 22 tyg.</b> .....	313
<b>Rysunek 82. PASI 100 w 28 tyg.</b> .....	314
<b>Rysunek 83. PASI 100 w 34 tyg.</b> .....	314
<b>Rysunek 84. PASI 100 w 40 tyg.</b> .....	314
<b>Rysunek 85. PASI 100 w 46 tyg.</b> .....	314
<b>Rysunek 86. PASI 100 w 52 tyg.</b> .....	315
<b>Rysunek 87. PASI 90 w 16 tyg.</b> .....	315
<b>Rysunek 88. PASI 90 w 52 tyg.</b> .....	315
<b>Rysunek 89. PASI 90 w 16 tyg. (populacja PP)</b> .....	315
<b>Rysunek 90. PASI 75 w 12 tyg.</b> .....	316
<b>Rysunek 91. PASI 75 w 16 tyg.</b> .....	316
<b>Rysunek 92. PASI 75 w 22 tyg.</b> .....	316
<b>Rysunek 93. PASI 75 w 28 tyg.</b> .....	316
<b>Rysunek 94. PASI 75 w 34 tyg.</b> .....	317
<b>Rysunek 95. PASI 75 w 40 tyg.</b> .....	317
<b>Rysunek 96. PASI 75 w 46 tyg.</b> .....	317
<b>Rysunek 97. PASI 75 w 52 tyg.</b> .....	317
<b>Rysunek 98. sPGA 0 w 12 tyg.</b> .....	318
<b>Rysunek 99. sPGA 0 w 16 tyg.</b> .....	318
<b>Rysunek 100. sPGA 0 w 22 tyg.</b> .....	318
<b>Rysunek 101. sPGA 0 w 28 tyg.</b> .....	318

---



---

<b>Rysunek 102. sPGA 0 w 34 tyg.</b> .....	319
<b>Rysunek 103. sPGA 0 w 40 tyg.</b> .....	319
<b>Rysunek 104. sPGA 0 w 46 tyg.</b> .....	319
<b>Rysunek 105. sPGA 0 w 52 tyg.</b> .....	319
<b>Rysunek 106. sPGA 0/1 w 12 tyg.</b> .....	320
<b>Rysunek 107. sPGA 0/1 w 16 tyg.</b> .....	320
<b>Rysunek 108. sPGA 0/1 w 22 tyg.</b> .....	320
<b>Rysunek 109. sPGA 0/1 w 28 tyg.</b> .....	320
<b>Rysunek 110. sPGA 0/1 w 34 tyg.</b> .....	321
<b>Rysunek 111. sPGA 0/1 w 40 tyg.</b> .....	321
<b>Rysunek 112. sPGA 0/1 w 46 tyg.</b> .....	321
<b>Rysunek 113. sPGA 0/1 w 52 tyg.</b> .....	321
<b>Rysunek 114. sPGA 0/1 w 16 tyg. (populacja <i>per protocol</i>).</b> .....	322
<b>Rysunek 115. DLQI 0/1 w 16 tyg.</b> .....	322
<b>Rysunek 116. DLQI 0/1 w 52 tyg.</b> .....	322
<b>Rysunek 117. PSS 0/1 w 16 tyg.</b> .....	322
<b>Rysunek 118. PSS 0/1 w 52 tyg.</b> .....	323
<b>Rysunek 119. Zmiana wyniku w skali PSS w czasie 16 tyg.</b> .....	323
<b>Rysunek 120. Zgony w czasie 16 tyg.</b> .....	323
<b>Rysunek 121. Zgony w czasie 16-52 tyg.</b> .....	323
<b>Rysunek 122. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16 tyg.</b> .....	324

---

---

<b>Rysunek 123. Ciężkie zdarzenia niepożądane w czasie 16-52 tyg.</b> .....	324
<b>Rysunek 124. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16 tyg.</b> .....	324
<b>Rysunek 125. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze w czasie 16-52 tyg.</b> .....	324
<b>Rysunek 126. Ciężkie zapalenie tkanki łącznej w czasie 16 tyg.</b> .....	325
<b>Rysunek 127. Ciężka nadwrażliwość w czasie 16 tyg.</b> .....	325
<b>Rysunek 128. Ciężka nadwrażliwość w czasie 16-52 tyg.</b> .....	325
<b>Rysunek 129. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16 tyg.</b> .....	325
<b>Rysunek 130. Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w trakcie leczenia w czasie 16-52 tyg.</b> .....	326
<b>Rysunek 131. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16 tyg.</b> .....	326
<b>Rysunek 132. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem w czasie 16-52 tyg.</b> .....	326
<b>Rysunek 133. Aktywna gruźlica w czasie 16 tyg.</b> .....	326
<b>Rysunek 134. Aktywna gruźlica w czasie 16-52 tyg.</b> .....	327
<b>Rysunek 135. Utajona gruźlica w czasie 16 tyg.</b> .....	327
<b>Rysunek 136. Utajona gruźlica w czasie 16-52 tyg.</b> .....	327
<b>Rysunek 137. Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16 tyg.</b> .....	327
<b>Rysunek 138. Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne w czasie 16-52 tyg.</b> .....	328
<b>Rysunek 139. Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16 tyg.</b> .....	328
<b>Rysunek 140. Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe w czasie 16-52 tyg.</b> .....	328
<b>Rysunek 141. Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16 tyg.</b> ..	328

---

---

<b>Rysunek 142. Nowotwory złośliwe, łagodne i nieokreślone ogółem w czasie 16-52 tyg.</b> .....	329
<b>Rysunek 143. Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16 tyg.</b> .....	329
<b>Rysunek 144. Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nieczerniakowego raka skóry w czasie 16-52 tyg.</b> .....	329
<b>Rysunek 145. Rak podstawnokomórkowy w czasie 16-52 tyg.</b> .....	329
<b>Rysunek 146. Ból głowy w czasie 16-52 tyg.</b> .....	330
<b>Rysunek 147. Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.</b> .....	330
<b>Rysunek 148. Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.</b>	330
<b>Rysunek 149. Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16 tyg.</b> .....	330
<b>Rysunek 150. Zakażenie górnych dróg oddechowych w czasie 16-52 tyg.</b> .....	331
<b>Rysunek 151. Grypa w czasie 16-52 tyg.</b> .....	331
<b>Rysunek 152. Biegunka w czasie 16 tyg.</b> .....	331
<b>Rysunek 153. Łuszczycyca w czasie 16 tyg.</b> .....	331
<b>Rysunek 154. Zakażenie dróg moczowych w czasie 16-52 tyg.</b> .....	332
<b>Rysunek 155. Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16 tyg.</b> .....	332
<b>Rysunek 156. Zdarzenia niepożądane o ciężkim przebiegu, które pojawiły się podczas leczenia w czasie 16-52 tyg.</b> .....	332
<b>Rysunek 157. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu – wyniki w podgrupach</b> .....	395
<b>Rysunek 158. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 52. tygodniu – wyniki w podgrupach</b> .....	395

---

---

<b>Rysunek 159. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 16. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne.....</b>	<b>396</b>
<b>Rysunek 160. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w 52. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne.....</b>	<b>397</b>
<b>Rysunek 161. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 16. tygodniu – wyniki w podgrupach .....</b>	<b>398</b>
<b>Rysunek 162. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 52. tygodniu – wyniki w podgrupach .....</b>	<b>398</b>
<b>Rysunek 163. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 16. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne.....</b>	<b>399</b>
<b>Rysunek 164. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w 52. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne.....</b>	<b>400</b>
<b>Rysunek 165. Średnia poprawa wyniku PASI w 52. tygodniu względem wartości początkowych według BMI, masy ciała oraz kwartyli masy ciała<sup>†</sup>.....</b>	<b>401</b>
<b>Rysunek 166. Częstość występowania odpowiedzi sPGA 0/1 w 16. tygodniu – wyniki w podgrupach .....</b>	<b>402</b>
<b>Rysunek 167. Częstość występowania odpowiedzi sPGA 0/1 w 52. tygodniu – wyniki w podgrupach .....</b>	<b>403</b>
<b>Rysunek 168. Częstość występowania wyniku sPGA=0/1 w 16. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne.....</b>	<b>404</b>
<b>Rysunek 169. Częstość występowania wyniku sPGA=0/1 w 52. tygodniu – chorzy leczeni biologicznie i nieodpowiadający na leczenie biologiczne.....</b>	<b>404</b>
<b>Rysunek 170. Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca bólu, wyniki dla 52 tygodni .....</b>	<b>406</b>
<b>Rysunek 171. Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca rumienia, wyniki dla 52 tygodni .....</b>	<b>406</b>

---

---

<b>Rysunek 172. Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca bólu, wyniki dla 52 tygodni .....</b>	<b>407</b>
<b>Rysunek 173. Częstość występowania wyniku 0 lub 0/1 w skali PSS – domena dotycząca bólu, wyniki dla 52 tygodni .....</b>	<b>407</b>
<b>Rysunek 174. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 52. tyg. leczenia w podgrupach na podstawie badania <i>IMMerge</i> .....</b>	<b>408</b>
<b>Rysunek 175. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI 90 w 52. tyg. leczenia w podgrupach (BMI, masa ciała [kg, kwartyle]) na podstawie badania <i>IMMerge</i>.....</b>	<b>409</b>
<b>Rysunek 176. Średni wynik PASI oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz wartości PASI ≤2 w podgrupach (BMI i zajętość przez chorobę obszarów trudnych do leczenia) w czasie 52 tyg.....</b>	<b>424</b>
<b>Rysunek 177. Średni wynik PASI oraz częstość występowania odpowiedzi na leczenie PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz wartości PASI ≤2 w podgrupach (współistniejące choroby sercowo-metaboliczne, ŁZS i uprzednie leczenie biologiczne) w czasie 52 tyg.....</b>	<b>425</b>

---

## 23. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Armstrong 2019</i>	Armstrong A., Puig L., Joshi A., I in., <i>The comparative efficacy for novel treatment of moderate to severe plaque psoriasis. 2019 AAD Annual Meeting, Washington DC, March 1-5, 2019</i>
<i>Basra 2015</i>	Basra M.K.A., Salek M.S., Camilleri L., Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data, <i>Dermatology</i> 2015, 230: 27-33
<i>Bożek 2016</i>	Bożek A., Reich A., W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy?, In <i>Forum Dermatologicum 2016</i> (Vol. 2, No. 1, pp. 6-11).
<i>ChPL Skyrizi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, <a href="http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144462/anx_144462_pl.pdf">http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144462/anx_144462_pl.pdf</a> (data dostępu 13.06.2022 r.)
<i>CIMPACT (Warren 2021)</i>	Warren R. B., Lebwohl M., Sofen H. i in., Three-year efficacy and safety of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: results from the randomized phase 3 CIMPACT trial, <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2021, 35(12), 2398-2408.
<i>Cook 1997</i>	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
<i>CTCAE 2010</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)
<i>CTCAE 2017</i>	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
<i>Feldman 2005</i>	Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M. i in., Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2005, 152(5): 954-60.
<i>FIXTURE, ERASURE i SCULPTURE (Reich 2020)</i>	Reich K., Warren R.B., Coates L.C., i in., Long-term efficacy and safety of secukinumab in the treatment of the multiple manifestations of psoriatic disease. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020 Jun;34(6):1161-1173
<i>Higgins 2022</i>	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3. Cochrane, 2022. <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> (data dostępu: 16.05.2022 r.)
<i>Jadad 1996</i>	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
<i>Lee 2018</i>	Erica B Lee, Mina Amin, Tina Bhutani i in., Emerging therapies in psoriasis: a systematic review.; <i>Cutis.</i> 2018;101(3S):5-9
<i>Lerner 2001</i>	Lerner D., Amick III B. C., Rogers W. H., i in., The work limitations questionnaire. <i>Medical care</i> 2001, 72-85.
<i>Mahil 2019</i>	Mahil S., Ezejimofor M., Exton L, I in., Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis, przedstawiony na konferencji Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego w lipcu 2019 roku
<i>Medexpress 2022</i>	Medexpress, <i>Debata Medexpressu: Łuszczycyca plackowata</i> , 2022, <a href="https://www.medexpress.pl/debata-medexpressu-luszczycyca-plackowata/84129">https://www.medexpress.pl/debata-medexpressu-luszczycyca-plackowata/84129</a> (data dostępu: 22.06.2022 r.)
<i>Moher 2009</i>	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7),

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: 13.06.2022 r.)
<i>PRISMA</i>	PRISMA Statement <a href="http://www.prisma-statement.org/statement.htm">http://www.prisma-statement.org/statement.htm</a> (data dostępu: 10.06.2022 r.)
<i>REALITY (Shear 2014)</i>	Shear N. H., Hartmann M., Toledo-Bahena M., i in., Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice, <i>British Journal of Dermatology</i> 2014, 171(3), 631-641.
<i>RECIST</i>	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, <a href="http://www.recist.com/recist-comparative/01.html">http://www.recist.com/recist-comparative/01.html</a> (data dostępu 07.06.2022 r.)
<i>Rentz 2017</i>	Rentz A.M., Skalicky A.M., Burslem K., i in., The content validity of the PSS in patients with plaque psoriasis, <i>Th J Patient Rep Outcomes</i> . 2017;1(1):4
<i>reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Thaci 2021)</i>	Thaci D., Piaserico S., Warren R. B. i in., Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2), <i>British Journal of Dermatology</i> 2021, 185(2), 323-334.
<i>REVEAL (Gordon 2012)</i>	Gordon K., Papp K., Poulin Y., i in., Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2012, 66(2), 241-251.
<i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i>	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
<i>Shea 2017</i>	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
<i>Skala NICE</i>	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2">https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2</a>
<i>Tyring 2007</i>	Tyring S., Gordon K. B., Poulin Y. i in., Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis, <i>Archives of dermatology</i> 2007, 143(6), 719-726.
<i>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (publikacja Gordon 2018)</i>	Kenneth B Gordon, Bruce Strober, Mark Lebwohl i in.; Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials, <i>Lancet</i> .2018;392(10148):650-661
<i>UNCOVER-3 (Blauvelt 2021)</i>	Blauvelt A., Lebwohl M. G., Mabuchi T., i in., Long-term efficacy and safety of ixekizumab: A 5-year analysis of the UNCOVER-3 randomized controlled trial, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021, 85(2), 360-368.
<i>Ustawa o refundacji</i>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
<i>Viswanathan 2015</i>	Viswanathan H.N., Chau D., Milmont C.E., i in., Total skin clearance results in improvements in health-related quality of life and reduced symptom severity among patients with moderate to severe psoriasis, <i>J Dermatolog Treat</i> , 2015; 26(3): 235–239

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)</i>	Reich K., Gordon K. B., Strober B. E. i in., Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2, <i>British Journal of Dermatology</i> 2021, 185(6), 1146-1159.
<i>Wells 2000</i>	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 <a href="http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf">http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf</a> (data dostępu: 16.05.2019 r.)
<i>Wytyczne AOTMiT</i>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
<b>BADANIA PIERWOTNE</b>	
<i>BIOREP (Gkalpakiotis 2021)</i>	Gkalpakiotis S., Cetkovska P., Arenberger P. i in., Risankizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Real-Life Multicenter Experience from the Czech Republic, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021, 11, 1345–1355
<i>Caldarola 2022</i>	Caldarola G., Zangrilli A., Bernardini N., i in., Risankizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, retrospective, 1 year real-life study. <i>Dermatol Ther.</i> 2022 Jun;35(6):e15489
<i>Gargiulo 2022</i>	Gargiulo L., Ibba L., Pavia G., i in., Real-Life Effectiveness and Safety of Risankizumab in 131 Patients Affected by Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A 52-Week Retrospective Study. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2022 Oct;12(10):2309-2324 <i>[włączone w związku z prośbą AOTMiT zawartą w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r., opublikowane po dacie złożenia wniosku]</i>
<i>Gordon 2021</i>	Gordon K.B., Lebwohl M., Papp K.A., i in., Long-term safety of risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, <i>Br J Dermatol</i> 2021 Oct 15.
<i>IMMerge (Crowley 2022)</i>	Crowley J.J., Langley R.G., Gordon K.B., i in., Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Subgroup Analysis from the IMMerge Study, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022 Jan 20.
<i>IMMerge (Warren 2021)</i>	Warren R. B., Blauvelt A., Poulin Y., i in., Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial, <i>The British journal of dermatology</i> 2021, 184(1), 50–59.
<i>IMMvent (Reich 2019)</i>	Reich K., Gooderham M., Thaçi D., i in., Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2019 Aug 17;394(10198):576-586.
<i>IMMvent (Reich 2019)_errata</i>	Erratum: Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial, <i>The Lancet</i> 2019, 394(10198) (576–586)
<i>LIMMitless (Papp 2021)</i>	Papp K.A., Lebwohl M.G., Puig L., i in., Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMitless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up, <i>Br J Dermatol</i> 2021, Dec;185(6):1135-1145.
<i>Torres 2021</i>	Torres T., Puig L., Vender R., i in., Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study, <i>Am J Clin Dermatol</i> 2021 Jul;22(4):567-579.
<i>UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Augustin 2020)</i>	Augustin M., Lambert J., Zema C. i in., Effect of Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Randomized Clinical Trials, <i>JAMA Dermatol</i> 2020 Dec 1;156(12):1344-1353.



Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gordon 2018)</i>	Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M. i in., Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMa-1 and UltiMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials, <i>Lancet</i> 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
<i>UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Gooderham 2022)</i>	Gooderham M., Pinter A., Ferris L.K., i in., Long-term, durable, absolute Psoriasis Area and Severity Index and health-related quality of life improvements with risankizumab treatment: a post hoc integrated analysis of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2022 Jun;36(6):855-865
<i>UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (Strober 2020)</i>	Strober B., Menter A., Leonardi C. i in., Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UltiMMa-1 and UltiMMa-2 studies, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020 Dec;34(12):2830-2838.
<b>PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE</b>	
<i>Almohideb 2021</i>	Almohideb M., Safety and Efficacy of Risankizumab and Infliximab in the Treatment of Plaque Psoriasis: Results From a Direct and Indirect Meta-Analysis, <i>Cureus</i> 2021 Jun 27;13(6):e15963.
<i>Armstrong 2020</i>	Armstrong A.W., Puig L., Joshi A., i in., Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis, <i>JAMA Dermatol</i> 2020 Mar 1;156(3):258-269.
<i>Armstrong 2021</i>	Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A., i in., Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021 Jun;11(3):885-905.
<i>Armstrong 2022</i>	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 Jan;12(1):167-184.
<i>Bai 2019</i>	Bai F., Li G.G., Liu Q., i in., Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, <i>J Immunol Res</i> 2019 Sep 10;2019:2546161.
<i>Blauvelt 2022</i>	Blauvelt A., Gooderham M., Griffiths C.E.M. i in., Cumulative Clinical Benefits of Biologics in the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis over 1 Year: a Network Meta-Analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022, Mar;12(3):727-740
<i>CADTH 2020</i>	Peprah K., Argáez C., Adalimumab for Adult Patients with Plaque Psoriasis: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2020 Jun 10
<i>Egeberg 2019</i>	Egeberg A., Andersen Y.M.F., Halling-Overgaard A.S. i in., Systematic review on rapidity of onset of action for interleukin-17 and interleukin-23 inhibitors for psoriasis, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2020 Jan;34(1):39-46.
<i>Fahrbach 2021</i>	Fahrbach K., Sarri G., Phillippo D.M., i in., Short-Term Efficacy of Biologic Therapies in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and an Enhanced Multinomial Network Meta-Analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021 Dec;11(6):1965-1998.
<i>He 2021</i>	He H., Wu W., Zhang Y. i in., Model-Based Meta-Analysis in Psoriasis: A Quantitative Comparison of Biologics and Small Targeted Molecules, <i>Front Pharmacol</i> 2021 Jul 1;12:586827.
<i>Jabbar-Lopez 2017</i>	Jabbar-Lopez Z.K., Yiu Z.Z.N., Ward V. i in., Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, <i>J Invest Dermatol</i> 2017, Aug;137(8):1646-1654

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Lee 2018</i>	Lee E.B., Amin M., Bhutani T., i in., Emerging therapies in psoriasis: a systematic review. <i>Cutis</i> . 2018 Mar;101(3S):5-9.
<i>Leonardi 2022</i>	Leonardi C.L., See K., Burge R. i in., Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to Compare Biologic Drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis, <i>Adv Ther</i> 2022
<i>Li 2019</i>	Li W., Ghamrawi R., Haidari W. i in., Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis, <i>Ann Pharmacother</i> 2020, Apr;54(4):380-387.
<i>Mahil 2020</i>	Mahil S.K., Ezejimofor M.C., Exton L.S. i in., Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. <i>Br J Dermatol</i> . 2020 Oct;183(4):638-649.
<i>Mrowietz 2021</i>	Mrowietz U., Warren R.B., Leonardi C.L. i in., Network meta-analysis of biologic treatments for psoriasis using absolute Psoriasis Area and Severity Index values ≤1, 2, 3 or 5 derived from a statistical conversion method, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2021, May;35(5):1161-1175.
<i>Naik 2022</i>	Naik P.P., Adverse Effects of Anti-Interleukin-23 Agents Employed in Patients with Psoriasis: A Systematic Review, <i>Dermatology</i> 2022, Jun 13:1-11.
<i>Sawyer 2019</i>	Sawyer L.M., Malotki K., Sabry-Grant C., i in., Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response, <i>PLoS One</i> 2019, Aug 14;14(8):e0220868.
<i>Sbidian 2022</i>	Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2022, Issue 5. Art. No.: CD011535
<i>Shear 2021</i>	Shear N.H., Betts K.A., Soliman A.M., i in., Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2021, Sep;85(3):572-581.
<i>Shi 2020</i>	Shi J., Xu J., Chen Y., A network meta-analysis for the comparison of efficacy and safety of interleukin (IL)-23 targeted drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis, <i>Dermatol Ther</i> 2020, Jul;33(4):e13802.
<i>Singh 2021</i>	Singh S., Singh S., Thangaswamy A. i in., Efficacy and safety of Risankizumab in moderate to severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis, <i>Dermatol Ther</i> 2021, Jan;34(1):e14487.
<i>Tada 2020</i>	Tada Y., Watanabe R., Noma H., i in., Short-term effectiveness of biologics in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis, <i>J Dermatol Sci</i> 2020, Jul;99(1):53-61.
<i>Wang 2021</i>	Wang C.Y., Foley P., Baker C. i in., Biological Therapy Interruption and Re-Treatment in Chronic Plaque Psoriasis, <i>J Drugs Dermatol</i> 2021, Oct 1;20(10):1063-1071.
<i>Warren 2019</i>	Warren R.B., See K., Burge R. i in., Rapid Response of Biologic Treatments of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Comprehensive Investigation Using Bayesian and Frequentist Network Meta-analyses, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2020, Feb;10(1):73-86.
<i>Wright 2021</i>	Wright E., Yasmeeen N., Malotki K. i in., Assessing the Quality and Coherence of Network Meta-Analyses of Biologics in Plaque Psoriasis: What Does All This Evidence Synthesis Tell Us? <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021, Feb;11(1):181-220.
<i>Xu 2019</i>	Xu S., Zhang X., Pan M. i in., Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis, <i>Int Immunopharmacol</i> 2019 Oct;75:105841.

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>Xu 2021</i>	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, Jan;19(1):47-56.
<i>Yasmeen 2020</i>	Yasmeen N., Sawyer L.M., Malotki K., i in., Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year, <i>J Dermatolog Treat</i> 2020, Apr 2:1-15.
<i>Yu 2022</i>	Yu Q., Ge X., Jing M., i in., A Systematic Review with Meta-Analysis of Comparative Efficacy and Safety of Risankizumab and Ustekinumab for Psoriasis Treatment. <i>J Immunol Res.</i> 2022 Aug 18;2022:2802892. <i>[włączony w związku z prośbą AOTMiT zawartą w piśmie OT.4231.41.2022.MRd.7 z dnia 6 października 2022 r., opublikowany po dacie złożenia wniosku]</i>
<b>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</b>	
<i>FDA 2022</i>	Highlights of prescribing information, <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761105s014lbl.pdf#page=19">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761105s014lbl.pdf#page=19</a> (data dostępu: 08.06.2022 r.)
<i>EMA EPAR 2019</i>	CHMP assessment report, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf</a> (data dostępu: 08.06.2022 r.)
<i>EMA RMP 2022</i>	European Medicines Agency, Skyrizi: EPAR – Risk management plan, summary 2022, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/skyrizi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/skyrizi-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf</a> (10.06.2022 r.)
<i>WHO UMC 2019</i>	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: 14.06.2022 r.)
<i>ChPL Skyrizi®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu 08.06.2022 r.)
<i>ADR 2022</i>	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <a href="https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages">https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages</a> (data dostępu: 14.06. 2022 r.)