



IGNORANTIA NOCET

Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 20.06.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

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

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

Indeks skrótów	6
Streszczenie	11
1. Cel analizy.....	17
2. Metodyka.....	17
3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....	19
3.1. Źródła danych.....	19
3.2. Selekcja odnalezionych badań	20
3.3. Ocena jakości badań	20
3.4. Strategia wyszukiwania	21
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	22
3.6. Badania włączone	26
3.7. Ekstrakcja danych	39
3.8. Ocena jakości informacji.....	40
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	47
4. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)	51
4.1. Źródła danych.....	51
4.2. Selekcja odnalezionych badań	52
4.3. Ocena jakości badań	52
4.4. Strategia wyszukiwania	52

4.5.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	54
4.6.	Badania włączone	56
4.7.	Analiza statystyczna i interpretacja wyników	102
4.8.	Ekstrakcja danych	105
5.	Ocena skuteczności RIS względem leków biologicznych na podstawie NMA.....	106
5.1.	Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej.....	112
5.2.	Wyniki NMA.....	122
6.	Ocena skuteczności RIS względem PLC	129
7.	Ocena bezpieczeństwa RIS względem PLC	150
8.	Zestawienie profili bezpieczeństwa RIS i komparatorów na podstawie ChPL	158
9.	Ocena stosunku korzyści do ryzyka	188
10.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	190
11.	Ograniczenia.....	202
12.	Podsumowanie i wnioski końcowe	204
12.1.	Porównanie RIS względem leków biologicznych na podstawie NMA.....	204
12.2.	Porównanie RIS względem PLC.....	206
12.3.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa RIS.....	209
12.4.	Ocena stosunku korzyści do ryzyka.....	210
12.5.	Wnioski.....	210
13.	Dyskusja	212
14.	Załączniki	218
14.1.	Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	218

14.2.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	219
14.3.	Strategia wyszukiwania w bazach głównych – NMA	219
14.4.	Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych – porównanie bezpośrednie.....	222
14.5.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	223
14.6.	Diagram PRISMA przedstawiony w dokumencie <i>NMA 2022</i>	234
14.7.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie	235
14.8.	Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie pośrednie aktualizacja	238
14.9.	Ocena skuteczności RIS względem PLC – dane uzupełniające	239
14.10.	Skale oceny jakości badań	242
14.11.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	249
14.12.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	250
15.	Spis tabel	252
16.	Spis rysunków	258
17.	Bibliografia.....	259

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
ALC	Bezwzględna liczba limfocytów
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
ANC	bezwzględna liczba neutrofilii
anty-CCP	ang. <i>anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies</i> – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie ds. Oceny Spondyloartropatii
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik określający aktywność choroby w ZZSK
b/d	brak danych
bLMPCh	biologiczne LMPCh
BMI	ang. <i>body mass index</i> – indeks masy ciała
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
CASPAR	ang. <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i> – kryteria klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CPK	kinaza fosfokreatynowa
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
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
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy

Skrót	Rozwinięcie
DVT	ang. <i>deep venous thrombosis</i> – zakrzepica żył głębokich
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EOW	ang. <i>Every Other Week</i> – co drugi tydzień
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciwrheumatyczna
FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue</i> – ocena funkcjonowania w terapii chorób przewlekłych – ocena dot. zmęczenia
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GOL	golimumab
GRAPPA	ang. <i>Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> – Grupa ds. Badań i Oceny Łuszczycy i ŁZS
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire–Disability Index</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirusowe zapalenie wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity CRP</i> – wysoko czułe białko C-reaktywne
HSTCL	ang. <i>hepatosplenic T-cell lymphoma</i> – chłoniak z komórek T wątrobowo-śledzionowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
INF	infliksymab
IS	istotność statystyczna
it	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IKS	iksekizumab
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
JAK	kinaza janusowa
ksLMPCh	klasyczne, syntetyczne LMPCh
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LD	ang. <i>loading dose</i> – dawka nasycająca
LDI	ang. <i>Dactylitis Index</i> – wskaźnik zapalenia palców
LDL	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości
LEF	leflunomid
LEI	ang. <i>leeds enthesitis index</i> – wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgniętych
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby

Skrót	Rozwinięcie
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MACE	ang. <i>major adverse cardiac events</i> – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe
mc.	masa ciała
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MCS	ang. <i>mental component scale</i> – podskala oceny psychicznej kwestionariusza SF-36
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDA	ang. <i>minimal disease activity</i> – najmniejsza aktywność choroby
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mTSS	ang. <i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – skala Sharpa zmodyfikowana przez van der Heijde
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa
NMSC	ang. <i>non-melanoma skin cancer</i> – rak skóry nie będący czerniakiem
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala Newcastle-Ottawa
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – Skala Numeryczna
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PCS	ang. <i>physical component scale</i> – podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36
PE	ang. <i>pulmonary embolism</i> – zatorowość płucna
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo

Skrót	Rozwinięcie
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPD	oczyszczone pochodne białek
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PsARC	ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie w ŁZS
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu
Q2W	ang. <i>Every 2 Weeks</i> – co drugi tydzień
Q4W	ang. <i>Every 4 Weeks</i> – co 4 tygodnie
Q.D.	łac. <i>quaque die</i> – raz dziennie
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RIS	ryzankizumab
RNA	kwas rybonukleinowy
RR	ang. <i>risk ratio</i> – współczynnik ryzyka
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
RTG	zdjęcie rentgenowskie
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podskórnice
SAPS	ang. <i>Self-Assessment of Psoriasis Symptoms</i> – skala samooceny objawów łuszczycy
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEA	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
sIGA	ang. <i>Static Investigator Global Assessment of Psoriasis</i>
SJC	ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzękniętych stawów
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SSZ	sulfasalazyna
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TJC	ang. <i>tender joint count</i> – liczba tkliwych stawów
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TOF	tofacytynib
RIS	ryzankizumab
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UVA	ang. <i>ultrafiolet A</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu A

Skrót	Rozwinięcie
UVB	ang. <i>ultrafiolet B</i> – promieniowanie ultrafioletowe typu B
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

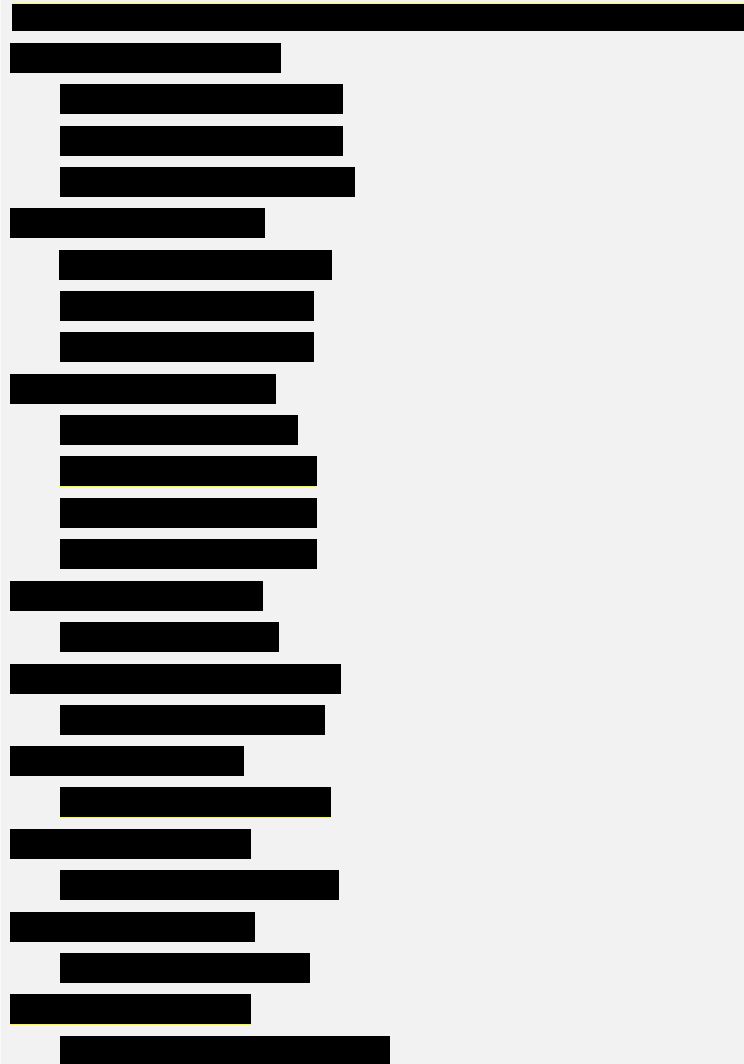
<p>POPULACJA</p>	<p>Ryzankizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby jest niewystarczająca lub które nie tolerują takiego leczenia.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla produktu leczniczego Skyrizi® jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającymi zapisami <i>Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)</i>. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do Programu lekowego mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby, z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. <p>Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii. Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>). W przebiegu choroby występują też skórne zmiany łuszczycowe, które mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają one różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich) i przyjmują postać grudkową, uogólnioną bądź krostkową. W przebiegu ŁZS można obserwować również takie objawy jak zapalenie błony naczyniowej oka, uczucie zmęczenia, zaburzenia nastroju czy depresję oraz wady zastawki aortalnej [Sobczyk 2018].</p>
<p>INTERWENCJA</p>	<p>Ryzankizumab (RIS) stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego Skyrizi®</i>.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to 150 mg podawana 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 ampułko-strzykawce).</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.</p>
<p>KOMPARATOR</p>	<p>Potencjalnymi, realnymi komparatorami dla ryzankizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, w pierwszej kolejności są leki z grupy inhibitorów IL-17: iksekizumab oraz sekukinumab.</p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi® ma być finansowany w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia</p>

	<p>stawów (ŁZS). W związku z tym w celu uzupełnienia analizy rozpatrywane będą również pozostałe komparatory będące terapiami obecnie stosowanymi w <i>Programie lekowym B.35</i>. tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz tofacytynib.</p> <p>Dawkowanie zgodne z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego</i> poszczególnych leków.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach Analizy klinicznej dla leku Skyrizi® (ryzankizumab) stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); • nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); • minimalna aktywność choroby; • nasilenie łuszczycy paznokci (nNAPSI, PGA-F oraz PSA-mTSS); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); • ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>); • ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); • nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F); • profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>METODYKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹). • Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. • Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne². • Publikacje w językach: polskim i angielskim.
<p>BADANIA</p>	<p>W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych spełniających kryterium populacji i interwencji.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania bezpośrednio porównującego RIS z którymkolwiek z komparatorów, dlatego zdecydowano o wykorzystaniu porównania pośredniego (NMA, metaanaliza sieciowa) dostarczonego przez Wnioskodawcę. Metaanaliza</p>

¹ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

² Dotyczy przeglądu baz danych do porównania bezpośredniego

sieciowa umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami w raporcie uwzględniono wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *KEEPSAKE* oceniających bezpieczeństwo i skuteczność ryzankizumabu w populacji chorych na ŁZS. W badaniu *KEEPSAKE 1* wszyscy uczestnicy wcześniej wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali i nie otrzymali wcześniej leczenia biologicznego. W badaniu *KEEPSAKE 2* 53,5% chorych wcześniej wykazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali, a u 46,5% chorych wcześniejsza odpowiedź na leczenie biologiczne była niewystarczająca lub takiego leczenia nie tolerowali. W raporcie uwzględniono dodatkowe dane przedstawione w randomizowanym badaniu *NCT02719171*, którego wyniki dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych. W badaniu tym populację stanowili chorzy, którzy wcześniej wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali.



SKUTECZNOŚĆ

Ocena skuteczności RIS vs PLC

Wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2* potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ RIS na częstość występowania odpowiedzi ACR, PASI, osiągnięcia minimalnej aktywności

choroby, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców, punktów końcowych dotyczących poprawy jakości życia, nasilenia zmęczenia, nasilenia objawów łuszczycy czy progresji radiologicznej.

Ocena skuteczności RIS vs leki biologiczne

W analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIS vs SEK, ADA, CER, ETA, INF, IKS, GOL oraz TOF w leczeniu ŁZS u dorosłych na podstawie NMA³ otrzymanego od Wnioskodawcy. NMA wskazują, że dla punktu końcowego:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

BEZPIECZEŃSTWO

Ocena bezpieczeństwa RIS vs PLC

W czasie 24 tygodni obserwacji raportowano jedynie 1 zgon w grupie badanej w badaniu *KEEPSAKE 1*. Działania niepożądane odnotowano jedynie w badaniu NCT02719171 w czasie 32. tygodni obserwacji zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

³ Ze względu na dostępność danych nie było możliwe wykonanie NMA dla porównania ze wszystkimi komparatorami dla wszystkich wybranych punktów końcowych

⁴ W populacji chorych *biologic-experienced* ze względu na brak wyników dla technologii medycznych ujętych w *Programie lekowym B.35* nie było możliwe wykonanie porównania w ramach NMA.

	<p>w czasie 24 tygodni odnotowano odpowiednio u 2,5% i 4% w grupie RIS oraz u 3,7% i 5,4% chorych w grupie PLC. Z kolei w badaniu <i>NCT02719171</i> po 32 tygodniach nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie RIS 150 mg natomiast w grupie PLC częstość wynosiła 4,8%. Ponadto, ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze zaobserwowano u 1,0% i 0,9% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 1,2% i 2,3% chorych w grupie PLC (odpowiednio w badaniu <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i>). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa RIS vs leki biologiczne</u></p> <p>Porównanie profili bezpieczeństwa RIS oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz tofacytynib) przeprowadzone na podstawie odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych, wskazuje, że wśród chorych stosujących RIS, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.</p> <p>Stosowanie ryzankizumabu, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (w tym nowotworów, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.</p>
<p>DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA</p>	<p>W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku wskazano następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące: reakcji nadwrażliwości, zwiększonego ryzyka zakażeń, podawania produktu leczniczego Skyrizi® chorym na gruźlicę, podawania szczepionek chorym leczonym produktem leczniczym Skyrizi®.</p> <p>Analiza dokumentów opublikowanych przez EMA wskazuje, że do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, występujących u chorych otrzymujących produkt leczniczy Skyrizi® należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zdarzenia z kategorii zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania.</p>
<p>WNIOSKI</p>	<p>Produkt leczniczy Skyrizi® wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej i w leczeniu populacji chorych na ŁZS może stanowić na nią odpowiedź. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie go w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych.</p>

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 chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

- charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
- parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
- metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.2.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ryzankizumabu (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 leków⁵ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

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

3.3. Ocena jakości badań

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

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

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

W załączniku 8.1 przedstawiono wzory skal.

⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się interwencji badanej Skyrizi® (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, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla ryzankizumabu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się 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 wybranymi komparatorami.

W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).

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 14.2. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 8.1.

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
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.35</i>.</p> <p>Do programu B.35 kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR;</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby;</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</p> <p>Komentarz: 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
Interwencja	<p><u>Ryzankizumab (RIS)</u></p> <p>Zganie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Skyrizi®</i>) zalecana dawka ryzankizumabu wynosi 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych 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 napełnionym lub w ampułkostrzykawce).</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Leki finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.35</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab – 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym; • certolizumab pegol – zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie; • etanercept – dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu; • golimumab – w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach; • infliksymab – 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni; • iksekizumab – 160 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. • sekukinumab – zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest 	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. U pozostałych chorych zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg;</p> <ul style="list-style-type: none"> • tofacytynib - 5 mg podawane dwa razy na dobę. <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi <i>Charakterystykami Produktu Leczniczego</i>.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z każdym ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); • remisja choroby; • nawrót choroby; • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); • ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych (<i>enthesitis</i>); • ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); • nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); • nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F); • profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁶).</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p>	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	<p>Publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne*.</p> <p>Komentarz:</p> <p>*abstrakty konferencyjne zawierające wyniki będące uzupełnieniem publikacji pełnotekstowych oraz abstrakty konferencyjne badań</p>	Niezgodne z założonymi

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	nieopublikowanych w postaci pełnotekstowej, których punkty końcowe są spójne ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); • remisja choroby; • nawrót choroby; • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); • ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>); • ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); • nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); • nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F); • profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 711 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 53 publikacje;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 94 publikacje;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 2 rekordy.

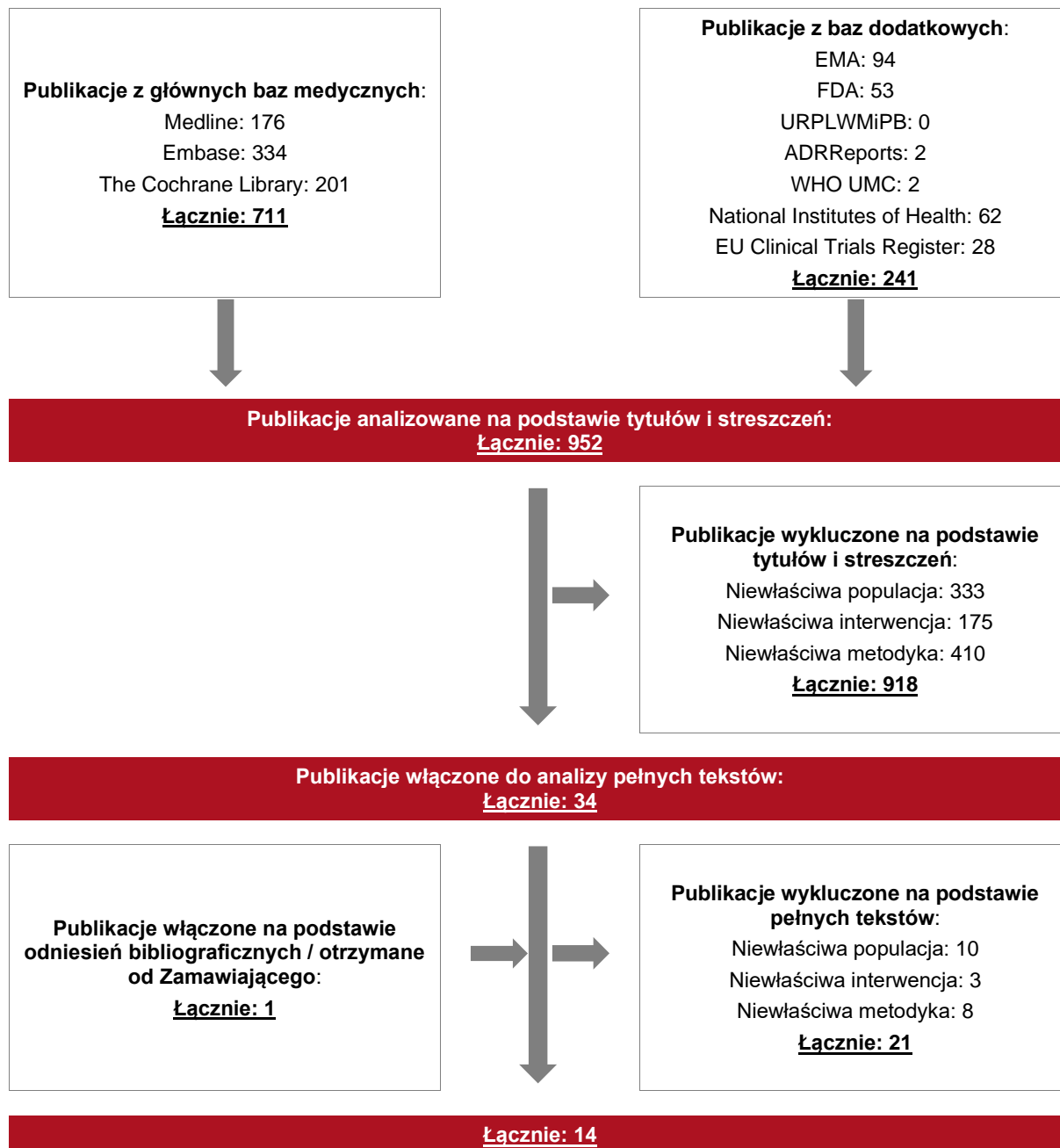
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (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 8.1.

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono opracowań wtórnych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5. (zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań).

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono dwa badania pierwotne *KEEPSAKE 1* (publikacja *Kristensen 2021*) oraz *KEEPSAKE 2* (publikacja *Östör 2021*).

Badanie *KEEPSAKE 1* to 24-tygodniowe badanie podwójnie zaślepienie prowadzone u 964 chorych, którzy wykazali odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali i nie otrzymali wcześniej leczenia biologicznego. Uczestnikom losowo przydzielano ryzankizumab w dawce 150 mg lub placebo w tygodniach 0, 4. i 16. Począwszy od 28. tygodnia wszyscy uczestnicy otrzymywali ryzankizumab co 12 tygodni.

Badanie *KEEPSAKE 2* to 24-tygodniowe badanie podwójnie zaślepienie prowadzone u 443 chorych, z których 53,5% wcześniej wykazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali, a u 46,5% uczestników wcześniejsza odpowiedź na leczenie biologiczne była niewystarczająca lub takiego leczenia nie tolerowali. Uczestnikom losowo przydzielano ryzankizumab w dawce 150 mg lub placebo w tygodniach 0, 4. i 16. Począwszy od 28. tygodnia wszyscy uczestnicy otrzymywali ryzankizumab co 12 tygodni.

W raporcie uwzględniono dodatkowe dane przedstawione w badaniu *NCT02719171*, w którym chorych randomizowano do grup otrzymujących RIS w dawce 150 mg w tygodniach 0., 4., 8., 12. i 16. (grupa 1), RIS 150 mg w tygodniach 0., 4. i 16. (grupa 2), RIS 150 mg w tygodniach 0. i 12. (grupa 3), RIS 75 mg pojedyncza dawka w tygodniu 0. (grupa 4) lub PLC (grupa 5). W badaniu tym populację stanowili chorzy, którzy wcześniej wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali. Wyniki dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych (*ab. konf. Mease 2018a* i *ab. konf. Mease 2018b*).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 14.5.

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)	RCT, podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia)	24 tyg.	Chorzy, którzy wykazali odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali i nie otrzymali wcześniej leczenia biologicznego	Grupa badana: RIS 150 mg N = 483 Grupa kontrolna: PLC N = 481	RIS 150 mg w tygodniach 0, 4. i 16.	PLC w tygodniach 0, 4. i 16.
						Uwagi: chorzy, którzy nie osiągnęli $\geq 20\%$ poprawy liczby obrzękniętych i (lub) tkliwych stawów w 12. i 16. tygodniu, mogli mieć zmodyfikowaną lub dodaną terapię towarzyszącą. Chorzy mogli stosować w sposób ciągły jednoczesne leczenie ≤ 2 ksLMPCh w dawkach zatwierdzonych w protokole badania.	
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)	RCT, podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia)	24 tyg.	Chorzy z których 53,5% wcześniej wykazało niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali, a u 46,5% uczestników wcześniejsza odpowiedź na leczenie biologiczne była niewystarczająca lub takiego leczenia nie tolerowali	Grupa badana: RIS 150 mg N = 224 Grupa kontrolna: PLC N = 219	RIS 150 mg w tygodniach 0, 4. i 16.	PLC w tygodniach 0, 4. i 16.
						Uwagi: stabilne leczenie ≤ 2 ksLMPCh w momencie włączenia do badania pod warunkiem rozpoczęcia tej terapii ≥ 12 tygodni przed wizytą początkową i stosowanie dawek zatwierdzonych w protokole badania. Kontynuacja przyjmowania stałych dawek NLPZ, doustnych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu ≤ 10 mg/dobę) i innych leków przeciwbólowych pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania ≥ 1 tydzień przed wizytą początkową.	
NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018a)	RCT, podwójnie zaślepienie; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia)	32 tyg.	Chorzy, którzy wcześniej wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami z grupy niebiologicznych LMPCh lub takiego leczenia nie tolerowali.	Grupa badana: RIS 150 mg N = 42 Grupa kontrolna: PLC N = 42	RIS 150 mg w tygodniach 0, 4. i 16.	PLC
						Uwagi: b/d	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [*Jani 2005, Jani 2004*]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienie danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

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

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź ACR20	KEEPsAKE 1 KEEPsAKE 2 NCT02719171	ACR20, ACR50, ACR70 ACR20/ACR50/ACR70 określano na podstawie $\geq 20\%/50\%/70\%$ poprawie TJC i SJC oraz ≥ 3 z 5 miar (ocena bólu wg chorego (VAS), oceny aktywności choroby wg chorego i lekarza (VAS), wyniku HAQ lub hs-CRP).	Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie tym większa skuteczność leczenia	Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018]. Kryteria, które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.
Odpowiedź ACR50		Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 w tygodniu 24. był pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach KEEPsAKE .		
Odpowiedź ACR70		W badaniach KEEPsAKE odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 w tygodniu 16. tyg. był rankingowym drugorzędowym punktem końcowym, z kolei ACR50 i ACR70 nie były rankingowymi drugorzędowymi punktami końcowymi. W badaniu NCT02719171, pierwszorzędnym punktem końcowym była częstość występowania ACR20 oceniana w 16. tyg. oraz 24. tyg. leczenia.		
PASI 75	KEEPsAKE 1 KEEPsAKE 2 NCT02719171	PASI 75, PASI 90, PASI 100 PASI jest miarą ciężkości łuszczycy w 4 lokalizacjach anatomicznych (głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne) ocenianych pod kątem rumienia, stwardnienia i złuszczenia w 5-stopniowej skali. Na podstawie rozległości zmian chorobowych w danym miejscu anatomicznym, obszarowi dotkniętemu chorobie przypisuje się wartość liczbową.	Wyższe wyniki wskazują na cięższy przebieg choroby, a tym samym mniejszą skuteczność leczenia.	Redukcja wskaźnika PASI o 75% stanowi uznany przez FDA punkt odniesienia w badaniach klinicznych prowadzonych w łuszczycy. PASI75 definiowane jest jako uzyskanie co najmniej 75-procentowej poprawy PASI względem wyniku
PASI 90		W badaniu KEEPsAKE 1 oraz KEEPsAKE 2 odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 90 (w podgrupie chorych z BSA $\geq 3\%$ na początku badania), był drugorzędowym		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
PASI 100		<p>punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>NCT02719171</i> PASI 75/90/100 były drugorzędowymi punktami końcowymi, ocenianymi w 16. tyg. oraz 24. tyg. badania.</p>		<p>początkowego [<i>CADTH 2018</i>]. Wynik w skali PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie [<i>CADTH 2018</i>].</p>
HAQ-DI	<p><i>KEEPSAKE 1</i> <i>KEEPSAKE 2</i> <i>NCT02719171</i></p>	<p>HAQ-DI</p> <p>HAQ-DI zgłaszany jest przez samych chorych. Oblicza się go jako średnią wyników w zakresie 0-3 w 8 następujących kategoriach: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg, chwyt i aktywność.</p> <p>Wynik HAQ-DI jest obliczany poprzez zsumowanie wyników z poszczególnych kategorii i podzielenie przez liczbę kategorii, na które udzielono odpowiedzi [<i>CADTH 2018</i>].</p> <p>W obu badaniach <i>KEEPSAKE</i> zmiana wyniku HAQ-DI względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania.</p> <p>W badaniu <i>NCT02719171</i> HAQ-DI był drugorzędowym punktem końcowym i oceniano go w 16 tyg. oraz 24. tyg. badania.</p>	<p>Wyższe wyniki odzwierciedlają większą niepełnosprawność .</p> <p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca $\geq 0,35$ pkt stanowi MCID [<i>KEEPSAKE 1, KEEPSAKE 2</i>].</p>
SF-36	<p><i>KEEPSAKE 1</i> <i>KEEPSAKE 2</i></p>	<p>SF-36</p> <p>Kwestionariusz składający się z 36 ogólnych pytań, w 8 domenach, które są sumami pytań w danej sekcji. Kwestionariusz zawiera 8 sekcji i są to: funkcjonowanie fizyczne, role fizyczne, ból ciała, ogólny stan zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, rola emocjonalna i zdrowie psychiczne.</p> <p>W badaniach <i>KEEPSAKE</i> zmiana wyniku SF-36 względem wartości początkowej była drugorzędowym punktem końcowym.</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>W ramach poszczególnych domen zmianę wyniku o ≥ 5 punktów uważa się za najmniejszą istotną klinicznie [<i>Braun 2007, OPAL Broaden (Strand 2019)</i>]. Najmniejsza istotna klinicznie poprawa wyniku kwestionariusza SF-36 w podskali PCS</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W obu badaniach punkt końcowy oceniany w 24 tyg. badania.		i MSC wynosi $\geq 2,5$ punktu [Strand 2018, Maksymowych 2011].
MDA	KEEPsAKE 1 KEEPsAKE 2 NCT02719171	<p>MDA</p> <p>W badaniach KEEPsAKE oceniano częstość osiągnięcia przez chorych minimalnej aktywności choroby (MDA). Chorych oceniano według następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba tkliwych stawów (TJC) ≤ 1; • liczba obrzękniętych stawów (SJC) ≤ 1; • wynik PASI ≤ 1 lub BSA $\leq 3\%$; • nasilenie bólu w ocenie chorego w skali VAS ≤ 15; <p>ogólna ocena aktywności choroby w ocenie chorego w skali VAS ≤ 20;</p> <ul style="list-style-type: none"> • wynik HAQ-DI $\leq 0,5$; • liczba tkliwych przyczepów ścięgniętych ≤ 1. <p>Chory był klasyfikowany jako osiągający MDA, gdy spełniał co najmniej 5 z 7 wymienionych powyżej kryteriów.</p> <p>W badaniach KEEPsAKE częstość występowania MDA była drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania.</p> <p>W badaniu NCT02719171 MDA była dodatkowym punktem końcowym ocenianym w 16. tyg. oraz 24. tyg. badania.</p>	Im częstsze osiągnięcie przez chorych MDA tym skuteczniejsze leczenie.	Chory jest klasyfikowany jako osiągający MDA, gdy spełniony jest ≥ 5 z 7 kryteriów. [KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2]. Kryteria MDA zostały zweryfikowane u chorych z aktywnym ŁZS na podstawie danych z badań klinicznych [CADTH 2018]
LEI	KEEPsAKE 1 KEEPsAKE 2	<p>LEI</p> <p>Wskaźnik LEI wykorzystuje 6 miejsc do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych: nadkłykiec boczny kości ramiennej po stronie lewej i prawej, przyczep ścięgna Achillesa po stronie lewej i prawej, kłykiec przyśrodkowy kości udowej po stronie lewej i prawej.</p> <p>Tkliwość dla każdego z 6 miejsc jest opisywana jako obecna (wynik 1), nieobecna (wynik 0), co daje ogólny zakres punktów od 0 do 6.</p> <p>Obecność zapalenia przyczepu ścięgniętego w którymkolwiek z 6 ocenianych miejsc, jest równoznaczna</p>	Im wyższa częstość raportowania ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych tym skuteczniejsze leczenie.	MCID dla LEI nie zostało ustalone. W ŁZS często występuje zapalenie przyczepów ścięgniętych lub więzadeł. LEI jest wskaźnikiem dotyczącym zapalenia przyczepów ścięgniętych zaprojektowanym do stosowania w ŁZS i jest stosowany w badaniach RCT [CADTH 2018].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>z przydzieleniem chorego do grupy chorych z zapaleniem przyczepu ścięgniętego.</p> <p>Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych definiowano jako LEI=0 u chorych z LEI>0 na początku badania.</p> <p>W obu badaniach częstość występowania LEI był drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania.</p>		
LDI	KEEPSAKE 1 KEEPSAKE 2	<p><u>LDI</u></p> <p>Wskaźnik LDI mierzy stosunek obwodu chorego palca do obwodu ręki lub stopy po przeciwnej stronie, przy czym minimalna różnica wynosi 10%, aby zdefiniować palec pałeczkowaty.</p> <p>LDI mierzy stosunek obwodu jest mnożony przez wynik tkliwości, przy użyciu modyfikacji LDI, w której wynik 1 oznacza tkliwość, natomiast wynik 0 oznacza brak tkliwości.</p> <p>Jeśli zapalenie jest obecne w którymkolwiek palcu ręki lub stopy, badany jest zaliczany do grupy osób z zapaleniem palców. W przypadku zajęcia palców obu stron wykorzystano dane zawarte w standaryzowanych tabelach.</p> <p>Ustąpienie zapalenia palców definiowano jako LDI=0 u chorych z LDI>0 na początku badania.</p> <p>Wynik zawiera się w zakresie 0 – 20 (liczba palców u rąk i nóg z zapaleniem palców u rąk i nóg).</p> <p>W obu badaniach częstość występowania LDI była drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania.</p>	Im wyższa częstość występowania ustąpienia zapalenia palców tym skuteczniejsze leczenie.	MCID dla LDI nie zostało ustalone. Zapalenie palców, obrzęk całego palca związany ze stanem zapalnym stawów i miejsc okołostawowych, jest charakterystyczną cechą m.in. ŁZS. LDI został opracowany do pomiaru ciężkości zapalenia palców [CADTH 2018].
mNAPSI	KEEPSAKE 1	<p><u>mNAPSI</u></p> <p>Ocena za pomocą wskaźnika mNAPSI dokonywana jest poprzez ocenę nieprawidłowości na każdym paznokciu chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena 3 cech lub grup cech (wżery, onycholiza i dyschromia, kruszenie) dla każdego paznokcia w skali od 0 do 3; obecność lub brak 4 cech (leukonychia, krwawienie 	<p>Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku względem wartości początkowych oznacza zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy paznokci.</p> <p>Im niższy wynik tym mniejsza</p>	MCID dla mNAPSI nie jest znane. W badaniu z 2020 roku przyjęto $\geq 50\%$ poprawę wyniku za istotną klinicznie [Mease 2020].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		odpryskowe, hiperkeratoza, czerwone plamki). Zakres możliwych do uzyskania punktów wynosi od 0 do 130, przy czym wynik 0 oznacza brak łuszczycy paznokci, a wynik 130 oznacza najcięższą postać łuszczycy paznokci. W badaniu wynik mNAPSI był drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania u chorych z łuszczycą paznokci na początku badania.	niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.	
PGA-F	KEEPSAKE 1	PGA-F PGA-F jest narzędziem klinicznym służącym do pomiaru nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z łuszczycą paznokci rąk. Narzędzie ocenia objawy podmiotowe i przedmiotowe związane z łożyskiem i macierzą paznokcia oddzielnie dla każdego z dziesięciu paznokci. Paznokcie chorego są oceniane oddzielnie dla objawów dotyczących łożyska paznokcia i macierzy paznokcia w punktacji od 0 (oznaczającej brak zajęcia paznokcia) do 4 (oznaczającej stopień ciężki zajęcia paznokcia). Jako ogólny wynik przyjmowany jest zawsze gorszy wynik uzyskany w ocenie łożyska/macierzy paznokcia. Jeśli u chorego występują objawy dotyczące łożyska/macierzy paznokcia pośrednie między dwoma stopniami, wówczas należy przyjąć ocenę wyższą. W badaniu PGA-F był drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania u chorych z łuszczycą paznokci na początku badania.	Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku względem wartości początkowych oznacza zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy paznokci. Im niższy wynik tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono MCID dla PGA-F, jednak skala ta ocenia stopień nasilenia łuszczycowego zapalenia paznokci i daje wynik w 1 z 5 klinicznie istotnych zmian: brak zmiany, minimalna, łagodna, umiarkowana, ciężka. PGA-F jest zwalidowanym i użytecznym narzędziem umożliwiającym ocenę ciężkości choroby, używaną przez klinicystów [Hudgens 2021].
Nasilenie bólu w skali VAS	NCT02719171	Nasilenie bólu w skali VAS Chory ocenia nasilenie bólu w czasie ostatnich 24 godzin na poziomej linii od 0 do 100 mm, na której 0 oznacza brak bólu, a 100 mm najsilniejszy ból [CADTH 2018].	Ujemna wartość zmiany wyniku dotyczącego nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia.	MCID dla oceny bólu w skali VAS dokonanej przez chorego określono jako poprawę (zmniejszenie) bólu o 10 mm lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej [CADTH 2018, Mease 2011]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
FACIT-F	KEEPsAKE 1 KEEPsAKE 2	<p>FACIT-F</p> <p>Kwestionariusz FACIT-F ocenia zmęczenie i jego wpływ na codzienne czynności i funkcjonowanie chorych z chorobami przewlekłymi.</p> <p>Odpowiedzi w skali FACIT-F oparte są na 5-stopniowej skali Likerta. Każdy stopień w skali oznacza odpowiednio 0, 1, 2, 3 i 4 punkty. Chory odpowiada na 13 pytań dotyczących zmęczenia i aktywności w czasie dnia na podstawie ostatnich 7 dni.</p> <p>W obu badaniach, wynik kwestionariusza FACIT-F był drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania.</p>	<p>Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych oznacza poprawę.</p> <p>Im niższy wynik tym mniejsze nasilenie zmęczenia i tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>MCID dla FACIT-F zdefiniowano jako poprawa wyniku o ≥ 4 punkty w skali [OPAL Broaden (Strand 2019a)].</p>
mTSS	KEEPsAKE 1	<p>mTSS</p> <p>mTSS służy ocenie radiograficznych dowodów uszkodzenia dystalnych stawów międzypaliczkowych.</p> <p>W badaniu wynik mTSS był drugorzędowym punktem końcowym, ocenianym w 24 tyg. badania.</p>	<p>Niższe wyniki w skali mTSS wskazują na mniejsze uszkodzenia stawów a tym samym skuteczniejsze leczenie</p>	<p>MCID dla mTSS nie jest znane. W badaniu przeprowadzonym dla chorych z RZS ustalono MCID na poziomie 4,6. MCID zdefiniowano jako postępowanie radiologicznego uszkodzenia stawów, które powoduje zmianę terapii [CADTH 2018].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	KEEPsAKE 1 KEEPsAKE 2 NCT02719171	<p>Według Cochrane Handbook [<i>Higgins 2021</i>] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. <i>severity</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC⁸, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii,</p>	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

⁸ bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p>W badaniach <i>KEEPSAKE</i> oraz <i>NCT02719171</i> ocena bezpieczeństwa obejmowała m.in.: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia oraz zdarzenia niepożądane.</p>	<p>tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii.</p>	

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- ChPL Skyrizi®;
- FDA 2022;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej *WHO UMC*.

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA 2021*.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla RIS w leczeniu ŁZS przedstawiono w załączniku 14.1.

3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.11);
- z badań *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2* uwzględniano wyniki tylko dla fazy randomizowanej badania i dostępne wyniki z fazy przedłużonej tylko dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- w przypadku wyników dla fazy przedłużonej nie przedstawiono danych dla chorych, którzy zmienili terapię PLC na RIS;
- odstąpiono od ekstrahowania danych z suplementów do badania *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2*, stanowiące komponenty odpowiedzi ACR oraz wskaźniki odpowiedzi

ACR20 w zależności od leczenia wspomagającego na początku badania, które nie są związane z przedmiotem niniejszej analizy;

- W NMA dostarczonym od Wnioskodawcy uwzględniano wyniki dla chorych leczonych i chorych nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi. W *Analizie klinicznej* w części obejmującej porównanie z PLC uwzględniono wyłącznie ogólny efekt leku co było zgodne z głównym założeniem w badaniach *KEEPSAKE*. Dodatkowo w rozdziale 14.9 zamieszczono uzupełniające dane dotyczące skuteczności z uwzględnieniem wyników z podziałem na podgrupy chorych;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań *KEEPSAKE 1*, *KEEPSAKE 2* oraz badania *NCT02719171* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 8.1.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem w obu badaniach *KEEPSAKE* określono jako niskie. Z kolei w badaniu *NCT02719171* w związku z brakiem informacji o zaślepieniu ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji zostało określone jako niejasne.

W związku z brakiem przedstawienia sposobu utajnienia kodu randomizacji w badaniach ryzyko w tej domenie określono jako niejasne. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych w badaniach określono jako niskie dla badań *KEEPSAKE* i niejasne dla badania *NCT02719171*.

W ocenianych badaniach nie odnotowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników, przez co ryzyko błędu związanego z raportowaniem określono jako niskie. Nie odnotowano również innych źródeł błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *KEEPSAKE 1*, *KEEPSAKE 2* oraz *NCT02719171* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>KEEPSAKE 1</i>		<i>KEEPSAKE 2</i>		<i>NCT02719171</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)						
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grup z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi. Randomizację stratyfikowano w oparciu o obszar ciała objęty łuszczycą ($\geq 3\%$ / $< 3\%$ powierzchni ciała), obecność zapalenia palców (tak/nie), obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych (tak/nie) i aktualne stosowanie ksLMPCh ($0/\geq 1$).	Niskie ryzyko błędu	W okresie przesiewowym chorych stratyfikowano na podstawie stosowanych aktualnie ksLMPCh (0 lub ≥ 1), liczby wcześniejszych terapii biologicznych (0 lub ≥ 1) i rozległości łuszczycy ($\geq 3\%$ lub $< 3\%$ dotkniętej powierzchni ciała). Następnie chorych zrandomizowano losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej RIS lub do grupy kontrolnej PLC. W celu przeprowadzenia randomizacji zastosowano system interaktywnej odpowiedzi;	Niskie ryzyko błędu	Chorych randomizowano w stosunku 2:2:2:1:2 do grup otrzymujących RIS w dawce 150 mg w tygodniach 0., 4., 8., 12. i 16. (grupa 1), RIS 150 mg w tygodniach 0., 4. i 16. (grupa 2), RIS 150 mg w tygodniach 0. i 12. (grupa 3), RIS 75 mg pojedyncza dawka w tygodniu 0. (grupa 4) lub PLC (grupa 5). Randomizację stratyfikowano na podstawie wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa oraz jednoczesnego stosowania metoterksatu;	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Nie przedstawiono sposobu utajenia kodu randomizacji.	Ryzyko niejasne	Nie przedstawiono sposobu utajenia kodu randomizacji	Ryzyko niejasne	Nie przedstawiono sposobu utajenia kodu randomizacji	Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)						
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów)	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, zapewniono identyczny wygląd tabletek RIS/PLC i strzykawkę ADA/PLC	Niskie ryzyko błędu	Badanie podwójnie zaślepienie. Badacz, personel ośrodka badawczego oraz chory pozostawali zaślepieni przez cały czas trwania badania. Aby utrzymać zaślepienie, tabletki ABT-494 (RIS)/PLC stosowane w badaniu miały identyczny	Niskie ryzyko błędu	b/d	Ryzyko niejasne

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	KEEPSAKE 1		KEEPSAKE 2		NCT02719171	
końcowych)	stosowanych w badaniu.		wygląd.			
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)						
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Po wizycie ostatniego chorego w 24 tyg., przeprowadzono niezaślepioną analizę wyników. Ośrodki badawcze i chorzy pozostali zaślepieni, dopóki wszyscy chorzy nie ukończyli 56. tygodnia badania (koniec okresu 1). Niezależny zewnętrzny komitet monitorujący dane (DMC) monitorował niezaślepione dane dotyczące bezpieczeństwa w regularnych odstępach czasu podczas prowadzenia badań.	Niskie ryzyko błędu	Po wizycie ostatniego chorego w 24 tyg., przeprowadzono odślepioną analizę wyników. Ośrodki badawcze i chorzy pozostali zaślepieni, dopóki wszyscy chorzy nie ukończyli 56. tygodnia badania (koniec okresu 1). Niezależny komitet ds. monitorowania danych (DMC) złożony z osób spoza firmy AbbVie i posiadających odpowiednią wiedzę specjalistyczną w swojej dziedzinie dokonał przeglądu niezaślepionych danych dotyczących bezpieczeństwa z trwającego badania. Jeśli będzie to konieczne dla zapewnienia bezpieczeństwa uczestnikom, DMC otrzyma również dostęp do wybranych danych dotyczących skuteczności, które zostaną określone w karcie DMC.	Niskie ryzyko błędu	b/d	Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)						
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>KEEPsAKE 1</i>		<i>KEEPsAKE 2</i>		<i>NCT02719171</i>	
punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)						
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)						
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)						
Inne źródła błędów	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu	Brak.	Niskie ryzyko błędu

Tabela 5.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane

Badanie	Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)
KEEPSAKE 1						
KEEPSAKE 2						
NCT02719171						

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranego komparatora porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto OR*).

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

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

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dla negatywnego punktu końcowego, wartość HR poniżej 1 świadczy o przewadze grupy badanej, a na podstawie przedziału ufności niezawierającego 1 można wnioskować o istotnej statystycznie różnicy między grupami. Przykładowo, jeśli parametr HR dla negatywnego punktu końcowego wyniósł 0,31 (95% CI: 0,18; 0,52), oznacza to, 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. Przegląd systematyczny – porównanie pośrednie (NMA)

W wyniku przeszukiwania baz głównych odnaleziono jedynie badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z PLC – badanie *KEEPSAKE 1*, badanie *KEEPSAKE 2* oraz badanie *NCT02719171*. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrane komparatory względem wspólnej referencji (PLC)

Metaanaliza sieciowa umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. Pozwala to na dokonywanie wielokrotnych porównań leczenia tam, gdzie mogą nie istnieć bezpośrednie dowody i wzmocnia wiarygodność porównań tam, gdzie są dostępne bezpośrednie dowody. W sytuacji, kiedy dostępne są różne opcje leczenia, NMA jest coraz częściej wykorzystywana do podejmowania decyzji refundacyjnych.

4.1. Źródła danych

W trakcie realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową *NMA 2022*, której wyniki dotyczyły porównania RIS względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako główne komparatory (tj. SEK oraz IKS) oraz pozostałych komparatorów znajdujących się w *Programie lekowym B.35* (tj. ADA, CER, ETA, GOL, INF oraz TOF). Dodatkowo w metaanalizie sieciowej uwzględniono również porównania RIS z upadacytynibem, abataceptem, ustekinumabem, guselkumabem, baricytynibem, finglitynibem, bimekizumabem, tildrakizumabem, apremilastem, lekami biopodobnymi oraz PLC/BSC. W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące porównania z lekami znajdującymi się w *Programie lekowym B.35*.

Założenia otrzymanej NMA są zgodne z założeniami przyjętymi w niniejszej analizie (PICOS), dlatego też uznano, że po aktualizacji (a w przypadku odnalezienia dodatkowych publikacji po ponownym obliczeniu wyniku NMA) może ona stanowić podstawę i źródło danych niniejszej analizy.

Aktualizację przeglądu systematycznego *NMA 2022* przeprowadzono poprzez przeszukanie następujących baz informacji medycznej:

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

4.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji przeprowadzonej w celu aktualizacji przeglądu wykonanego przez autorów *NMA 2022* dokonało niezależnie dwóch analityków (RD, AF). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (KD) na drodze konsensusu.

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

4.3. Ocena jakości badań

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

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

Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (RD, AF).

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

W załączniku 8.1 przedstawiono wzory skal.

4.4. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania została oparta o strukturę PICOS – w podobny sposób jak wykonali ją twórcy *NMA 2022*. Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ŁZS) jednak liczbę substancji stanowiących komparatory dla RIS ograniczono jedynie do leków finansowanych obecnie w *Programie lekowym B.35*: IKS, SEK, ADA, CER, ETA, GOL, INF, oraz TOF). 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 deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor it – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim⁹. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio All fields i All text).

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

Poszukiwano wyłącznie badań eksperymentalnych, randomizowanych, zaślepionych, z grupą kontrolną (placebo lub inny lek biologiczny spośród wskazanych jako komparator), na podstawie których możliwe będzie opracowanie metaanalizy sieciowej.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania randomizowane eksperymentalne, spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy, które nie zostały uwzględnione w metaanalizie sieciowej opublikowanej w przeglądzie systematycznym *NMA 2022*.

Data wyszukiwania w przeglądzie systematycznym *NMA 2022* to 6 grudnia 2021 r., dlatego w strategii aktualizującej przegląd uwzględniono filtr dotyczący daty wydania publikacji (do analizy włączano publikacje opublikowane nie wcześniej niż 01.12.2021 r.¹⁰).

⁹ Dodatkowo na etapie pobierania abstraktów wykluczono abstrakty konferencyjne, gdyż zgodnie z PICOS do analizy włączano jedynie publikacje pełnotekstowe

¹⁰uwzględniono okres wyszukiwania częściowo pokrywający się z tym w przeglądzie *NMA 2022*, ze względu na możliwe różnice w indeksowaniu publikacji

Strategię wyszukiwania wraz z wynikami oraz strategię wyszukiwania aktualizującą przegląd przeprowadzony w ramach dokumentu *NMA 2022* wraz z uzyskanymi wynikami zaprezentowano w załączniku 14.3.

4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach przeglądu systematycznego *NMA 2022* włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Na podstawie tego samego schematu PICOS przeprowadzono aktualizację przeglądu wykonaną na potrzeby niniejszej analizy. Ze względu na cel niniejszej części opracowania dążono do włączenia badań w jak najwyższym stopniu homogenicznych z badaniami *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2*, włączonymi w etapie I przeglądu systematycznego. W aktualizacji przeglądu odstąpiono od uwzględniania badań dotyczących leków które nie znajdują się w *Programie lekowym B.35* oraz badań, w których dawkowanie było niezgodne z ChPL.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia publikacji.

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Komentarz: 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
Interwencja	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.35</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> adalimumab – 40 mg podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym; certolizumab pegol – zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie; etanercept – dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu; golimumab – w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna 	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>po 3 lub 4 dawkach;</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab – 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni; • iksekizumab – 160 mg podawane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. • sekukinumab – zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg. U pozostałych chorych zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg; • tofacytynib - 5 mg podawane dwa razy na dobę. <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo (badania kontrolowane PLC); • lek biologiczny (spośród wymienionych powyżej). 	Inne niż wymienione
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR; • zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI; • odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC; • zmiana wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI, u chorych z odpowiedzią PsARC; • wynik BASDAI; • nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); • remisja choroby; • minimalna aktywność choroby; • ocena progresji radiologicznej; • ocena nasilenia bólu w skali NPRS; • ocena zmian łuszczycowych (SIGA); • zmiana wyniku w kwestionariuszu SAPS; • zmiana wyniku w kwestionariuszu FACIT; • ocena zapalenia palców (<i>dactylitis</i>); • ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych (<i>enthesitis</i>); • zmiana wyniku w kwestionariuszu PsAID; • profil bezpieczeństwa. 	Inne niż wymienione

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, przeglądy systematyczne); • opracowania pogładowe; • badania jednoramienne (w tym przedłużenia badań z grupą kontrolną, w których wszystkich chorzy stosowali tylko interwencję (brak fazy przedłużonej dla grupy kontrolnej)); • badania nierandomizowane; • abstrakty konferencyjne;
	Publikacje pełnotekstowe	<ul style="list-style-type: none"> • badania dotyczące maksymalnej tolerowanej dawki / badania zwiększania dawki; • badania toksyczności związanej z ograniczeniem dawki; • badania farmakokinetyki / mechanizmu leczenia;
	Publikacje w języku angielskim	<ul style="list-style-type: none"> • badania przypadków i serie przypadków, które nie mają na celu porównania skuteczności klinicznej; • badania obserwacyjne; • komentarze; • publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

4.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 228 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Szczegółową charakterystykę badań odnalezionych włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 4.6.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego wykonanego w NMA 2022 dostarczonego przez Wnioskodawcę przedstawiony został w załączniku 8.1). 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 14.8.

W wyniku aktualizacji NMA otrzymanego przez Wnioskodawcę nie odnaleziono innych badań mogących stanowić podstawę do przygotowania nowszej metaanalizy sieciowej. W związku z powyższym postanowiono przedstawić wyniki badań zidentyfikowanych w przeglądzie NMA 2022.

Autorzy NMA do analizy włączyli 31 badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia. W metaanalizie Wnioskodawcy wyodrębniono podgrupy chorych, którzy stosowali wcześniej leczenie biologiczne (*biologic-experienced*) oraz takich, którzy takiego leczenia wcześniej nie stosowali (*biologic-naïve*). 28 badań zawierało wyniki dla podgrupy chorych *biologic-naïve*, z kolei 13 badań obejmowało wyniki dla podgrupy *biologic-experienced*.

Wyniki dla **ryzankizumabu**:

- *KEEPSAKE 1 (biologic-naïve)*;
- *KEEPSAKE 2 ((biologic-naïve, biologic-experienced)*);
- *NCT02719171 (biologic-naïve, biologic-experienced)*;

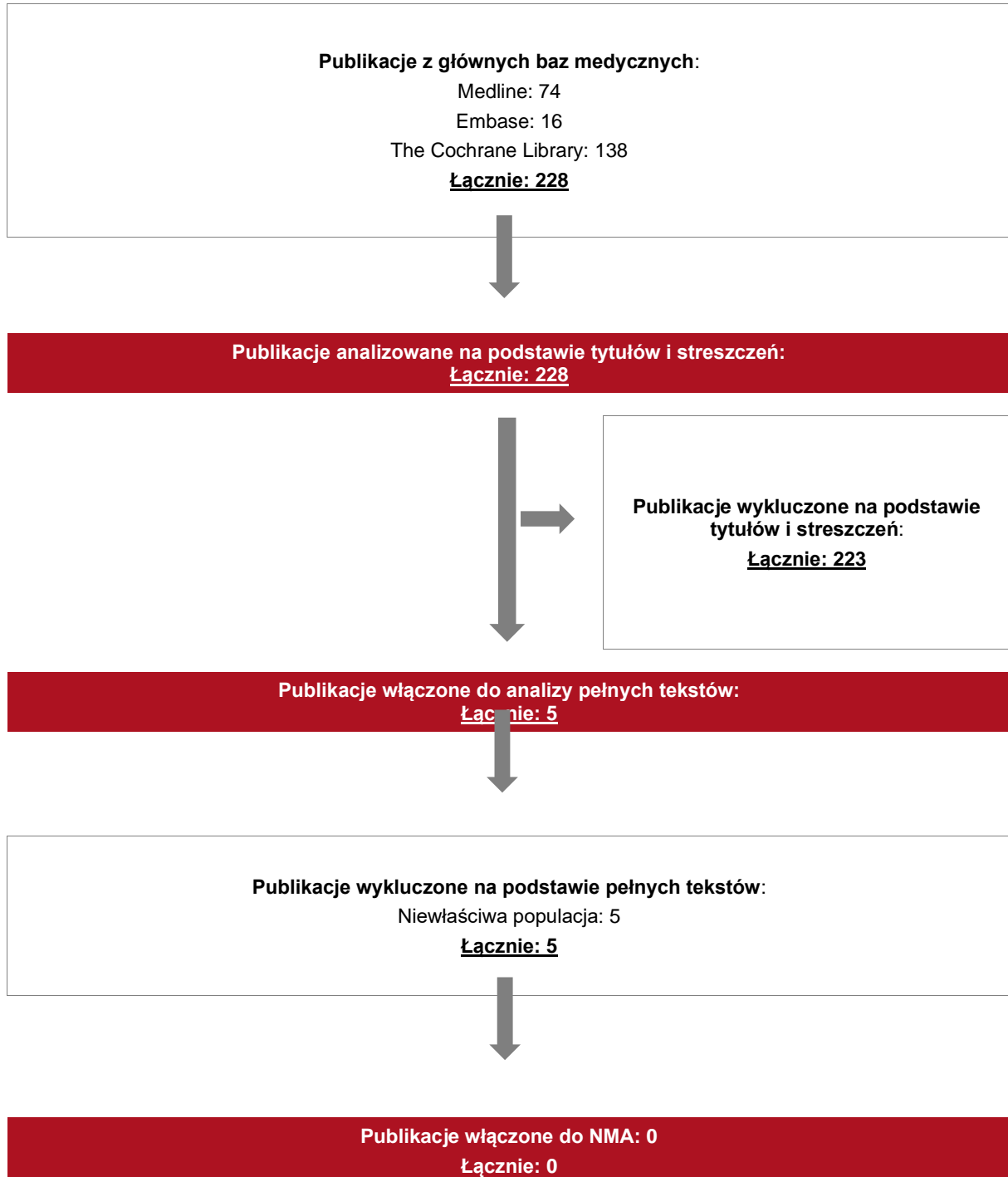
Wyniki dla terapii znajdujących się w Programie lekowym B.35:

- **dla adalimumabu:**
 - badanie *ADEPT (biologic-naïve)*;
- **dla certolizumabu pegol:**
 - badanie *RAPID-PsA (biologic-naïve)*;
- **dla etanerceptu:**
 - badanie *Mease 2004 (biologic-naïve)*;
- **dla golimumabu:**
 - badanie *GO-REVEAL (biologic-naïve)*
- **dla infliksymabu:**
 - badanie *IMPACT 2 (biologic-naïve)*;
- **dla iksekizumabu:**
 - badanie *SPIRIT-H2H (biologic-naïve)*
 - badanie *SPIRIT-P1 (biologic-naïve)*
 - badanie *SPIRIT-P2 (biologic-experienced)*
- **dla sekukinumabu:**

-
- badanie *EXCEED* (*biologic-naïve*)
 - badanie *FUTURE 2* (*biologic-naïve, biologic-experienced*)
 - badanie *FUTURE 3* (*biologic-naïve, biologic-experienced*)
 - badanie *FUTURE 5* (*biologic-naïve, biologic-experienced*)
 - **dla tofacytylibu:**
 - badanie *OPAL-BROARDEN* (*biologic-naïve*)
-

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie NMA 2022



4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA

W niniejszej analizie na podstawie metaanalizy sieciowej zaprezentowana została porównawcza ocena skuteczności leczenia RIS względem wskazanych komparatorów. W ramach otrzymanej od Wnioskodawcy NMA analizowano dane dla 24 tygodni okresu obserwacji. Gdy dane dla 24 tygodni nie były dostępne, uwzględniono wyniki dla okresów obserwacji mieszczących się w zakresie 20-28 tygodni.

W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji. Szczególnie istotne jest dokonanie takiego wyboru badań, aby były one jak najbardziej homogeniczne w zakresie metodyki oraz populacji. Należy podkreślić, że sam fakt zidentyfikowania rozbieżności najczęściej nie jest jednoznaczny z koniecznością odstąpienia od wykonania NMA.

W związku z powyższym dokonano szczegółowej analizy homogeniczności w zakresie metodyki oraz populacji chorych uczestniczących w poszczególnych badaniach włączonych do NMA 2022, a następnie skomentowano również zbieżność badań pod względem pozostałych kwestii podlegających ocenie.

Metodyka

Badania włączone do NMA ogółem można uznać za homogeniczne względem ich metodyki. Nie zidentyfikowano czynników determinujących odstąpienie od przeprowadzenia NMA.

Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie z wyjątkiem badania *SPIRIT-H2H*, które było badaniem typu *open-label*. Dotyczyły one porównań analizowanych interwencji względem PLC lub ADA. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*) Badania zostały zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad oceniono w większości przypadków na 4-5 punktów w zależności od badania. Jedynie badanie *SPIRIT-H2H* zostało ocenione na 3 punkty ze względu na to, że badanie było niezaślepienie i brak opisu zaślepienia.

Populacja

W badaniach włączonych do NMA uczestniczyli chorzy dorośli (średni wiek wynosił około 44-54 lata). We wszystkich badaniach podobny odsetek chorych stanowili mężczyźni, jak i kobiety. Dodatkowo w badaniach, w których dostępne były dane dotyczące rasy, wskazują one, iż większość chorych stanowiły osoby rasy białej. Kryterium włączenia chorych w zdecydowanej większości włączonych badań stanowiło rozpoznanie aktywnej postaci ŁZS definiowanej jako ≥ 3 obrzęknięte i ≥ 3 tkliwe stawy.

Punkty końcowe

Badania przeanalizowano również pod względem zbieżności definicji punktów końcowych. Nie zidentyfikowano znaczących źródeł heterogeniczności (rozdział 4.6.2). Badania różniły się natomiast pod kątem rodzaju pierwszorzędowego punktu końcowego (w zdecydowanej większości była to odpowiedź ACR20).

Podsumowując, należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA. Co więcej, wydaje się, być zasadne wskazanie, że z dużym prawdopodobieństwem rozbieżności te nie mają wpływu na uzyskane w wyniku analizy wnioski.

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystyki badań włączonych do NMA.

Szczegółowy opis definicji punktów końcowych analizowanych badaniach włączonych do NMA przedstawiono w rozdziale 4.6.2.

4.6.1.1. Dane demograficzne

Tabela 8.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	RIS 150 mg	483	252 (52,2)	454 (94,0)	52 (20; 85) [^]	7,1 (7,0)	20,8 (14,1)	12,1 (7,8)	1,15 (0,66)	b/d
	PLC	481	234 (48,6)	451 (93,8)	52 (22; 79) [^]	7,1 (7,7)	20,5 (12,8)	12,2 (8,0)	1,17 (0,65)	b/d
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>	RIS 150 mg	224	100 (44,6)	218 (97,3)	53 (23; 84) [^]	8,2 (8,2)	22,8 (14,9)	13,0 (8,7)	1,10 (0,62)	b/d
	PLC	219	99 (45,2)	210 (95,9)	52 (24; 83) [^]	8,2 (8,3)	22,3 (13,8)	13,6 (9,0)	1,13 (0,63)	b/d
<i>NCT02719171 (ab konf. Mease 2018a, ab konf. Mease 2018b, ab konf. Mease 2018c, clinicaltrials.gov)</i>	RIS 150 mg	42	28 (66,7)	37 (88,1)	50,1 (12,33)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
	PLC	42	24 (57,1)	36 (85,7)	49,0 (11,16)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	ADA 40 mg Q2W	151	85 (56,3)*	147 (97,4)*	48,6 (12,5)	9,8 (8,3)	23,9 (17,3)	14,3 (12,2)	1,0 (0,6)	b/d
	PLC	162	89 (54,9)*	152 (93,8)*	49,2 (11,1)	9,2 (8,7)	25,8 (18,0)	14,3 (11,1)	1,0 (0,7)	b/d
<i>Genovese 2007</i>	ADA 40 mg Q2W	51	29 (56,9)	50 (98,0)	50,4 (11,0)	7,5 (7,0)	25,3 (18,3)	18,2 (10,9)	0,9 (0,5)	b/d
	PLC	49	25 (51,0)	46 (93,9)	47,7 (11,3)	7,2 (7,0)	29,3 (18,1)	18,4 (12,1)	1,0 (0,7)	b/d

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
<i>EXCEED (McInnes 2020)</i>	SEK 300 mg	426	208 (48,8)	402 (94,4)	48,5 (12,38)	b/d	19,4 (13,86)	9,7 (7,30)	1,3 (0,64)	4,7 (1,00)
	ADA 40 mg Q2W	427	229 (53,6)	391 (91,6)	49,5 (12,44)	b/d	20,6 (14,81)	10,2 (7,86)	1,2 (0,64)	4,7 (0,94)
<i>FUTURE 2 (McInnes 2015)</i>	SEK 75 mg	99	47 (47,5)	90 (90,9)	48,6 (11,4)	b/d	22,2 (16,3)	10,8 (9,2)	1,2 (0,6)	4,7 (1,0)
	SEK 150 mg	100	55 (55,0)	90 (90,0)	46,5 (11,7)	b/d	24,1 (19,4)	11,9 (10,1)	1,2 (0,6)	4,9 (1,1)
	SEK 300 mg	100	51 (51,0)	96 (96,0)	46,9 (12,6)	b/d	20,2 (13,3)	11,2 (7,8)	1,3 (0,6)	4,8 (1,0)
	PLC	98	39 (39,8)	94 (95,9)	49,9 (12,5)	b/d	23,4 (19,0)	12,1 (10,7)	1,2 (0,7)	4,7 (1,0)
<i>FUTURE 3 (Nash 2018c)</i>	SEK 150 mg	138	61 (44,2)	129 (93,5)	50,1 (11,7)	7,7 (8,5)	23,3 (18,1)	11,2 (9,2)	1,2 (0,6)	4,6 (1,1)
	SEK 300 mg	139	67 (48,2)	130 (93,5)	49,3 (12,9)	8,3 (9,2)	19,7 (14,8)	8,9 (6,4)	1,1 (0,7)	4,5 (1,0)
	PLC	137	59 (43,1)	133 (97,1)	50,1 (12,6)	6,6 (6,9)	21,9 (16,2)	10,3 (8,6)	1,2 (0,6)	4,7 (1,1)
<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>	SEK 150 mg LD	220	111 (50,5)	178 (80,9)	48,4 (12,9)	6,7 (7,1)	21,2 (15,9)	12,1 (10,5)	1,3 (0,6)	4,7 (1,0)
	SEK 150 mg	222	120 (54,1)	180 (81,1)	48,8 (11,8)	6,2 (6,1)	21,8 (16,0)	11,9 (10,3)	1,3 (0,7)	4,6 (1,1)
	SEK 300 mg LD	222	108 (48,6)	184 (82,9)	48,9 (12,8)	6,7 (8,3)	19,8 (15,1)	10,0 (8,0)	1,2 (0,6)	4,5 (1,0)
	PLC	332	161 (48,5)	274 (82,5)	49,0 (12,1)	6,6 (7,6)	21,2 (16,2)	11,7 (10,8)	1,3 (0,6)	4,6 (1,1)

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>	GOL 50 mg Q2W	146	89 (61,0)**	141 (96,6)	45,7 (10,7)	7,2 (6,8)	24,0 (17,1)	14,1 (11,4)	b/d	4,4 (1,1)
	GOL 100 mg Q4W	146	86 (58,9)**	142 (97,3)	48,2 (10,9)	7,7 (7,8)	22,5 (15,7)	12,0 (8,4)	b/d	4,3 (1,0)
	PLC	113	69 (61,1)**	110 (97,3)	47,0 (10,6)	7,6 (7,9)	21,9 (14,7)	13,4 (9,8)	b/d	4,3 (1,0)
<i>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</i>	INF 5 mg/kg	100	71 (71,0)***	b/d	47,1 (12,8)	8,4 (7,2)	24,6 (14,1)	13,9 (7,9)	1,1 (0,6)	b/d
	PLC	100	51 (51,0)***	b/d	46,5 (11,3)	7,5 (7,8)	25,1 (13,3)	14,4 (8,9)	1,1 (0,6)	b/d
<i>OPAL Broaden (Mease 2017a)</i>	TOF 5 mg QD	107	50 (46,7)***	105 (98,1)	49,4 (12,6)	7,3 (8,2)	20,5 (12,6)	12,9 (9,9)	1,2 (0,6)	b/d
	TOF 10 mg QD	104	42 (40,4)***	97 (93,3)	46,9 (12,4)	5,4 (5,8)	20,3 (12,9)	11,7 (7,7)	1,1 (0,6)	b/d
	ADA 40 mg Q2W	106	56 (52,8)***	103 (97,2)	47,4 (11,3)	5,3 (5,3)	17,1 (11,2)	9,8 (7,9)	1,1 (0,6)	b/d
	PLC	105	49 (46,7)***	104 (99,0)	47,7 (12,3)	6,4 (6,4)	20,6 (14,4)	11,5 (8,8)	1,1 (0,6)	b/d
<i>RAPID-PsA (Mease 2014)</i>	CER 200 mg Q2W	138	64 (46,4)***	135 (97,8)*	48,2 (12,3)	9,6 (8,5)	21,5 (15,3)	11,0 (8,8)	1,3 (0,7)	b/d
	CER 400 mg Q4W	135	62 (45,9)***	133 (98,5)*	47,1 (10,8)	8,1 (8,3)	19,6 (14,8)	10,5 (7,5)	1,3 (0,6)	b/d
	PLC	136	57 (41,9)***	132 (97,1)*	47,3 (11,1)	7,9 (7,7)	19,9 (14,7)	10,4 (7,6)	1,3 (0,7)	b/d
<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)</i>	IKS 80 mg Q2W	283	162 (57,2)	222 (78,4)	47,5 (12,0)	6,6 (7,4)	19,1 (12,7)	10,1 (7,5)	1,2 (0,6)	b/d

Badanie	Grupa	N	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	Liczba tkliwych stawów (0-68), średnia (SD)	Liczba obrzękniętych stawów (0-66), średnia (SD)	Wynik kwestionariusza HAQ-DI, średnia (SD)	Wynik DAS28-CRP, średnia (SD)
	ADA 40 mg Q2W	283	150 (53,0)	211 (74,6)	48,3 (12,3)	5,9 (6,4)	21,3 (15,4)	10,7 (8,1)	1,3 (0,7)	b/d
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>	IKS 80 mg Q4W	107	45 (42,1)	102 (95,3)	49,1 (10,1)	6,2 (6,4)	20,5 (13,7)	11,4 (8,2)	1,2 (0,54)	5,0 (1,0)
	IKS 80 mg Q2W	103	48 (46,6)	96 (93,2)	49,8 (12,6)	7,2 (8,0)	21,5 (14,1)	12,1 (7,2)	1,2 (0,57)	5,0 (1,1)
	ADA 40 mg Q2W	101	51 (50,5)	95 (94,1)	48,6 (12,4)	6,9 (7,5)	19,3 (13,0)	9,9 (6,5)	1,1 (0,59)	4,9 (1,0)
	PLC	106	48 (45,3)	99 (93,4)	50,6 (12,3)	6,3 (6,9)	19,2 (13,0)	10,6 (7,3)	1,2 (0,60)	4,9 (1,0)
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>	IKS 80 mg Q4W	122	63 (51,6)*	111 (91,0)*	52,6 (13,6)	11,0 (9,6)	22,0 (14,1)	13,1 (11,2)	1,2 (0,6)	5,1 (1,1)
	IKS 80 mg Q2W	123	50 (40,7)*	113 (91,9)*	51,7 (11,9)	9,9 (7,4)	25,0 (17,3)	13,5 (11,5)	1,2 (0,6)	5,1 (1,1)
	PLC	118	56 (47,5)*	108 (91,5)*	51,5 (10,4)	9,2 (7,3)	23,0 (16,2)	10,3 (7,4)	1,2 (0,7)	5,0 (1,1)
<i>Mease 2004</i>	ETA 25 mg dwa razy w tygodniu	101	58 (57,4)*	91 (90,1)*	47,6 (b/d)	9,0 (b/d)	b/d	b/d	b/d	b/d
	PLC	104	47 (45,2)*	95 (91,3)*	47,3 (b/d)	9,2 (b/d)	b/d	b/d	b/d	b/d

*obliczone na podstawie odsetka podanego w publikacji

**obliczone na podstawie liczby chorych podanej w publikacji

***obliczone na podstawie odsetka kobiet podanego w publikacji

^Wiek, średnia (zakres) [lata]

4.6.1.2. Metodyka

Tabela 9.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2 (metodyka)

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	186 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	RIS s.c. 150 mg w tygodniu 0., 4. i 16.	PLC w tygodniu 0., 4. i 16.
<i>KEEPsAKE 2 (Östör 2021)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	99 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	<p>Grupa 1: RIS s.c. w dawce 150 mg w tygodniach 0., 4., 8., 12. i 16.</p> <p>Grupa 2 (dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego): RIS s.c. 150 mg w tygodniach 0., 4. i 16.</p> <p>Grupa 3: RIS s.c. 150 mg w tygodniach 0. i 12.</p> <p>Grupa 4: RIS s.c. 75 mg pojedyncza dawka w tygodniu 0</p>	PLC 150 mg w tygodniu 0., 4. i 16.

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>NCT02719171 (ab konf. Mease 2018a, ab konf. Mease 2018b, ab konf. Mease 2018c, clinicaltrials.gov)</i>	IIA	TAK, w stosunku 2:2:2:1:2	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	12 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	RIS s.c. 150 mg w tygodniu 0., 4. i 16.	PLC 150 mg w tygodniu 0., 4. i 16.
<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	3/5 (brak opisu randomizacji i zaślepienia)	50 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.	PLC co 2 tyg.
<i>EXCEED (McInnes 2020)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	5/5	168 (ośrodki z 26 krajów)	<i>superiority</i>	52 tyg.	SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.
<i>FUTURE 2 (McInnes 2015)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1:1	TAK, podwójne	5/5	76 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	52 tyg.	SEK s.c. 75 mg co 4 tyg. SEK s.c. 150 mg co 4 tyg. SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.	Co PLC
<i>FUTURE 3 (Nash 2018c)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	74 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	52 tyg.	SEK s.c. 150 mg co 4 tyg. SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.	PLC
<i>FUTURE 5 (Mease 2018)</i>	IIA	TAK, w stosunku 2:2:2:3	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	b/d	<i>superiority</i>	24 tyg.	SEK s.c. 150 mg co 4 tyg. SEK s.c. 300 mg co 4 tyg.	PLC
<i>GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1,3:1,3	TAK, podwójne	5/5	58 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	GOL s.c. 50 mg co 4 tyg. GOL s.c. 100 mg co 4 tyg.	PLC

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	5/5	36 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	INF i.v. 5 mg/kg	PLC
<i>OPAL-BROADEN (Mease 2017a)</i>	IIA	TAK, w stosunku 2:2:2:1:1	TAK, podwójne	5/5	126 (międzynarodowe)	<i>superiority</i> Dla porównania TOF vs ADA badanie nie zostało zaprojektowane jako <i>non-inferiority</i> ani jako <i>superiority</i>	12 mies.	TOF p.o. 5 mg/dobę TOF p.o. 10 mg/dobę	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg. PLC
<i>RAPID-PsA (Mease 2014)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	4/5 (brak opisu zaślepienia)	92 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	CER s.c. 200 mg co 2 tyg. CER s.c. 400 mg co 4 tyg.	PLC
<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	NIE	3/5 (badanie niezaślepienie, brak opisu zaślepienia)	b/d	<i>non-inferiority</i>	52 tyg.	IKS s.c. dawka początkowa 2x80 mg następnie 80 mg co 4 tyg.	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg.
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1:1	TAK, podwójne	5/5	114 (międzynarodowe)	<i>superiority</i> Dla porównania IKS vs ADA badanie nie zostało zaprojektowane jako <i>non-inferiority</i> ani jako <i>superiority</i>	24 tyg.	IKS s.c. 80 mg co 2 tyg. IKS s.c. 80 mg co 4 tyg.	ADA s.c. 40 mg co 2 tyg. PLC

Badanie	Kl. AOTMIT	Randomizacja	Zaślepienie	Jadad	Liczba ośrodków	Podejście do testowania hipotezy	OBS	Interwencja	Komparator
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1:1	TAK, podwójne	5/5	109 (międzynarodowe)	<i>superiority</i>	24 tyg.	IKS s.c. 80 mg co 2 tyg. IKS s.c. 80 mg co 4 tyg.	PLC
<i>Mease 2004</i>	IIA	TAK, w stosunku 1:1	TAK, podwójne	3/5 (brak opisu randomizacji i zaślepienia)	17 (Stany Zjednoczone)	<i>superiority</i>	24 tyg.	ETA 25 mg s.c. dwa razy w tygodniu	PLC

4.6.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia oraz utrata chorych

Tabela 10.
Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (początek objawów ≥ 6 miesięcy, spełnienie kryteriów CASPAR, ≥ 5 z 68 tkliwych i ≥ 5 z 66 obrzękniętych stawów, ≥ 1 erozja rozpoznana na podstawie centralnego odczytu RTG (ręce i/lub stopy) lub poziom hsCRP $\geq 3,0$ mg/l oraz aktywna łuszczycza plackowata (≥ 1 płytką łuszczycowa o średnicy ≥ 2 cm lub łuszczycza paznokci)); brak wystarczającej odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania ≥ 1 ksLMPCh; wcześniejsze stosowanie celowanych syntetycznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie leków biologicznych. 	<p>z badania utracono łącznie 24 (2,5%) z 964 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy RIS 150 mg 10 (2,1%) spośród 483 chorych, w tym: 4 (0,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19, po 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz innych powodów; z grupy PLC 14 (2,9%) spośród 481 chorych, w tym: 6 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (0,6%) 	AbbVie

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	przebieg choroby było dozwolone;		z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19;	
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; aktywne łuszczycowe zapalenie stawów zdefiniowane jako obecność ≥ 5 tkliwych stawów i ≥ 5 obrzękniętych stawów, spełnienie kryteriów CASPAR, z objawami ≥ 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i aktywną łuszczycą plackowatą z ≥ 1 płytką łuszczycową o średnicy ≥ 2 cm lub zmiany na paznokciach odpowiadające łuszczycy podczas badania przesiewowego; braki skuteczności biologicznego leczenia po ≥ 12 tygodniach leczenia lub nietolerancja jednego lub dwóch leków biologicznych; brak skuteczności leczenia ksLMPCh po ≥ 12 tygodniach leczenia, brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu, apremilastu, bucylaminy, iguratymodu lub cyklosporyny A; 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie leków biologicznych będących antagonistami IL-23, IL-12/23 lub IL-17. 	<p>łącznie z badania utracono 30¹¹ (6,8%) z 444 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy RIS 150 mg 9 (4,0%) spośród 224 chorych, w tym: po 2 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji oraz braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,4%) z powodu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19; z grupy PLC 21 (9,6%) spośród 219¹² chorych, w tym: 8 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (3,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz innych 	AbbVie

¹¹ W tym chory z grupy PLC, który nie otrzymał leczenia pomimo zrandomizowania do grupy

¹² Spośród 220 chorych jeden chory został zrandomizowany, ale nigdy nie otrzymał badanego leku, w związku z czym został wykluczony z analiz skuteczności, co w efekcie skutkowało włączeniem 219 chorych do grupy PLC do pełnego zestawu analiz

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, z wyjątkiem inhibitorów IL-23, IL-12/23 lub IL-17; odstawienie leków biologicznych w określonym czasie przed pierwszym leczeniem w ramach badania: ≥4 tygodnie dla etanerceptu; ≥8 tygodni dla adalimumabu, infliksymabu, certolizumabu, golimumabu i abataceptu; ≥1 rok (lub ≥6 miesięcy przy normalizacji poziomu limfocytów B) dla rytuksymabu; ≥5-krotność średniego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji dla dowolnego innego dozwolonego leku biologicznego. 		powodów.	
NCT02719171	<ul style="list-style-type: none"> objawy ŁZS trwające przez ≥6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wg oceny badacza); rozpoznanie ŁZS na podstawie kryteriów CASPAR z objawami obwodowymi podczas wizyty przesiewowej (wg oceny badacza); ≥5 tkliwych i ≥5 obrzękniętych stawów podczas wizyty przesiewowej i randomizacyjnej (wg oceny badacza); co najmniej jedna zmiana łuszczycowa lub udokumentowana łuszczycza w wywiadzie podczas badania przesiewowego (wg oceny badacza); równocześnie stosowane leki na ŁZS podawane w stałych dawkach; czynne ŁZS niekontrolowane odpowiednio standardowymi dawkami 	<ul style="list-style-type: none"> poważne przewlekłe choroby zapalne lub tkanki łącznej inne niż ŁZS (np. reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, borelioza, dna moczaniowa) i fibromialgia (wg oceny badacza); leczenie jakimkolwiek lekiem bezpośrednio ukierunkowanym na IL-12/23 (w tym ustekinumab), IL-23 lub IL-17 (w tym sekukinumab); wcześniejsze leczenie >2 różnymi inhibitorami TNF-alfa. 	<p>z badania utracono łącznie 12 (6,5%) ze 185 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy 1 4 (9,5%) z 42 chorych: po 2 (4,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu przez chorych; z grupy 2 3 (7,1%) z 42 chorych: 2 (4,8%) z powodu wycofania zgody na udziału w badaniu przez chorych i 1 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji; z grupy 3 2 (5,1%) z 39 chorych: po 1 (2,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorych oraz innych powodów; 	AbbVie

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>NLPZ podawanych przez ≥ 4 tyg. lub DMARD (w tym sulfasalazyna) podawanych przez ≥ 3 mies., lub inhibitorami TNF-alfa (wg oceny badacza);</p> <ul style="list-style-type: none"> brak tolerancji NLPZ lub DMARDs lub inhibitorów TNF-alfa (wg oceny badacza). 		<ul style="list-style-type: none"> z grupy 4 2 (10,0%) z 20 chorych: z powodu zdarzeń niepożądanych; z grupy 5 1 (2,4%) z 42 chorych: z powodu zdarzeń niepożądanych; 	
<i>ADEPT (Mease 2005)</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; umiarkowane lub ciężkiego, aktywne ŁZS (zdefiniowane jako co najmniej 3 obrzęknięte stawy i 3 tkliwe lub bolesne stawy) oraz i aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub udokumentowana łuszczycza; niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na niesteroidowe leki przeciwzapalne; stosowanie MTX było dozwolone podczas badania tylko wtedy, gdy był przyjmowany przez co najmniej 3 miesiące wcześniej, w stabilnej dawce przez co najmniej 4 tygodnie przed wizytą. 	<ul style="list-style-type: none"> leczenie cyklosporyną, takrolimusem, LMPCh innymi niż MTX lub doustnymi retinoidami w ciągu 4 tygodni od wizyty wyjściowej; miejscowe leczenie łuszczycy w czasie 2 tygodni od wizyty początkowej, inne niż szampony lecznicze lub miejscowe sterydy o małej mocy; jednoczesne leczenie MTX w dawkach 30 mg/tydzień i/lub kortykosteroidami w równoważnej dawce prednizonu 10 mg/dobę; terapia inhibitorami TNF; w wywiadzie: objawy neurologiczne sugerujące chorobę demielinizacyjną OUN, czynna gruźlica lub listerioza lub obecność ciężkiej infekcji wymagającej hospitalizacji lub leczenia dożylnymi antybiotykami w ciągu 30 dni lub doustne antybiotyki w ciągu 14 dni od włączenia do badania. 	<p>Z badania utracono 24 (7,7%) z 313 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy ADA 11 (7,3%) z 151** chorych: po 3 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,3%) z powodu nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, po 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, problemów administracyjnych i innych powodów; z grupy PLC 13 (8,0%) z 162 chorych: 5 (3,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, zdarzeń niepożądanych, naruszenia protokołu i innych powodów. 	b/d
<i>EXCEED (McInnes 2020)</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; spełnienie kryteriów CASPAR; aktywne ŁZS (definiowane jako ≥ 3 	<ul style="list-style-type: none"> ciąża; objawy trwającej infekcji lub nowotworu; 	<p>Z badania utracono 144 (17,9%) z 853 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy SEK 55 (12,9%) 	Novartis Pharma

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<ul style="list-style-type: none"> obrzęknięte stawy i ≥ 3 bolesne stawy); aktywna łuszczycyca plackowata z co najmniej jedną zmianą łuszczycową o średnicy co najmniej 2 cm lub zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci lub udokumentowana łuszczycyca plackowata w wywiadzie; brak stosowania leków biologicznych, wcześniejsze leczenie csLMPCh (w tym m.in. MTX) z niewystarczającą odpowiedzią lub przerwaniem leczenia ze względu na problemy z bezpieczeństwem lub tolerancją leczenia; wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź na NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza ekspozycja na jakiegokolwiek leki biologiczne lub opioidy; trwające stosowanie doustnych lub miejscowych retinoidów; fototerapia, fototerapia lub miejscowe leczenie skóry. 	<ul style="list-style-type: none"> z 426 chorych: 22 (5,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 13 (3,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 (2,6%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 3 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, decyzji lekarza, naruszenia protokołu; z grupy ADA 89 (20,8%) z 427 chorych: 41 (9,6%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 23 (5,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, 21 (4,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,2%) z powodu naruszenia protokołu. 	
<p>FUTURE 2 (McInnes 2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; spełnienie kryteriów CASPAR; aktywne ŁZS definiowane jako ≥ 3 bolesne stawy i ≥ 3 obrzęknięte stawy, pomimo wcześniejszego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, i/lub inhibitorami TNF; chorzy, którzy wcześniej stosowali do 3 inhibitorów TNF, mogli zostać zakwalifikowani, jeśli doświadczyli niewystarczającej odpowiedzi lub przerwali leczenie ze względów bezpieczeństwa lub braku tolerancji leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek leków biologicznych innych niż inhibitory TNF; aktywne choroby zapalne inne niż ŁZS; aktywna infekcja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub trwające, przewlekłe lub nawracające infekcje w wywiadzie; w wywiadzie: nowotwory złośliwe (z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego lub rógowacenia słonecznego, raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub nieinwazyjnych złośliwych polipów okrężnicy); ciąża. 	<p>Z badania utracono 52 (13,1%) z 397 chorych, w tym:</p> <p><u>do 24. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy SEK 300 mg 3 (3,0%) ze 100 chorych: 2 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,0%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna; z grupy SEK 150 mg 5 (5,0%) ze 100 chorych: 3 (3,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,0%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna i decyzji lekarza; z grupy SEK 75 mg 6 (6,1%) z 99 chorych: 3 (3,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (2,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, 1 (1,0%) z powodu decyzji 	<p>Novartis Pharma AG</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p>chorego lub opiekuna; <u>do 52. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy SEK 300 mg 5 (5,2%) z 97 chorych: 2 (2,1%) z powodu decyzji lekarza, po 1 (1,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, decyzji chorego lub opiekuna, nieprzestrzegania protokołu; z grupy SEK 150 mg 9 (9,5%) z 95 chorych: 4 (4,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 3 (3,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji lekarza; z grupy SEK 75 mg 18 (19,4%) z 93 chorych: 10 (10,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (3,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, po 2 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji, 1 (1,1%) z powodu decyzji lekarza; z grupy PLC→SEK*** 6 (6,8%) z 88 chorych: 4 (4,5%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,1%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna i decyzji lekarza. 	
<p><i>FUTURE 3 (Nash 2018c)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; spełnienie kryteriów CASPAR; aktywne ŁZS definiowane jako ≥3 bolesne stawy (na 78 ocenianych) i ≥3 obrzęknięte stawy (na 76 ocenianych), pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych innych niż inhibitory TNF; zastosowanie >3 inhibitorów TNF; aktywne choroby zapalne inne niż 	<p>Z badania utracono 48 (11,6%) z 414 chorych, w tym: <u>do 24. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy SEK 300 mg 11 (7,9%) z 139 chorych: 6 (4,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,2%) z powodu braku skuteczności 	<p>Novartis Pharma AG</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>LMPCh lub inhibitorami TNF;</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy leczeni maksymalnie 3 inhibitorami TNF mogli zostać zakwalifikowani, jeśli mieli niewystarczającą odpowiedź przez co najmniej 3 miesiące lub przerwali terapię ze względów bezpieczeństwa/braku tolerancji i upłynął odpowiedni okres wymywania przed randomizacją. 	<p>ŁZS;</p> <ul style="list-style-type: none"> aktywna infekcja w ciągu 2 tygodni przed randomizacją lub trwająca, przewlekłe lub nawracające infekcje w wywiadzie lub objawy zakażenia gruźlicą; w wywiadzie: złośliwe nowotwory w ciągu ostatnich 5 lat (z wyłączeniem raka podstawnokomórkowego lub rógowacenia słonecznego, raka szyjki macicy <i>in situ</i> lub nieinwazyjnych złośliwych polipów okrężnicy); ciąża. 	<p>leczenia, po 1 (0,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji chorego lub opiekuna;</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy SEK 150 mg 12 (8,7%) z 138 chorych: 4 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji lekarza, 1 (0,7%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna; z grupy PLC 1 (0,8%) ze 129 chorych (przyczyna nieznaną); <p><u>do 52. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy SEK 300 mg 20 (14,4%) z 139 chorych: 8 (5,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 7 (5,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (1,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i decyzji chorego lub opiekuna, 1 (0,7%) z powodu decyzji lekarza; z grupy SEK 150 mg 28 (20,3%) z 138 chorych: 10 (7,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 6 (4,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego lub opiekuna, 3 (2,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (1,4%) z powodu decyzji lekarza, 1 (0,7%) z powodu zgonu; z grupy PLC→SEK*** 20 (15,5%) z 129: 7 (5,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 5 (3,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i decyzji chorego lub opiekuna, 	

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			2 (1,6%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,8%) z powodu zgonu.	
FUTURE 5 (Mease 2018)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; spełnienie kryteriów CASPAR; objawy umiarkowanego do ciężkiego ŁZS przez co najmniej 6 miesięcy (≥ 3 tkliwe stawy i ≥ 3 obrzęknięte stawy pomimo trwającego ≥ 4 tygodnie leczenia NLPZ lub brak tolerancji NLPZ); czynna lub wywiadzie, udokumentowana łuszczycy plackowata lub zmiany łuszczycowe w obrębie paznokci; chorzy, którzy wcześniej stosowali inhibitory TNF, mogli zostać włączeni, jeśli doświadczyli niewystarczającej odpowiedzi lub przerwali leczenie z powodu bezpieczeństwa lub nietolerancji leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> czynna/w wywiadzie trwająca infekcja; wcześniejsze stosowanie leku biologicznego innego niż inhibitory TNF; stosowanie ≥ 3 inhibitorów TNF; aktywna choroba zapalna inna niż ŁZS. 	<p>Z badania utracono 64 (6,9%) z 932 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy SEK 300 mg (<i>load</i>) 6 (2,7%) z 220 chorych: 3 (1,4%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) z powodu braku skuteczności leczenia; z grupy SEK 150 mg (<i>load</i>) 6 (2,7%) z 220 chorych: 3 (1,4%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) z powodu braku skuteczności leczenia; z grupy SEK 150 mg (<i>no load</i>) 15 (6,8%) z 222 chorych: 7 (3,2%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 3 (1,4%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 2 (0,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji, 1 (0,5%) z powodu decyzji lekarza; z grupy PLC 37 (11,1%) z 332 chorych: 19 (5,7%) z powodu decyzji chorego lub opiekuna, 9 (2,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (0,9%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (0,3%) z powodu utraty z okresu obserwacji, nieprzestrzeżenie przypisanego 	Novartis Pharmaceuticals Corporation

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			leczenia, ciąży i problemów technicznych.	
GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	<ul style="list-style-type: none"> aktywne ŁZS (definiowane na podstawie obecności co najmniej 3 obrzękniętych i 3 tkliwych stawów, ujemnego czynnika reumatoidalnego, co najmniej 1 podgrupy ŁZS oraz obecności łuszczycy plackowatej z kwalifikującą zmianą o średnicy co najmniej 2 cm) pomimo leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub NLPZ; stabilne dawki metotreksatu, NLPZ i kortykosteroidów (prednizon 10 mg/dobę); chorzy, u których rozpoznano utajoną gruźlicę podczas badań przesiewowych za pomocą testu skórniego z oczyszczonymi pochodnymi białek (PPD) lub testu QuantiFERON-TB Gold na bazie interferonu pełnej krwi (Cellestis, Valencia, CA), mogli uczestniczyć, jeśli byli leczeni z powodu gruźlicy utajonej przed lub jednocześnie z podawaniem badanego środka. 	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF, rytuksymabu, natalizumabu lub leków cytotoksycznych. 	<p>Z badania utracono 25 (6,2%%) z 405 chorych, w tym:</p> <p><u>do 16. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy GOL 100 mg 2 (1,4%) z 146 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; z grupy GOL 50 mg 7 (4,8%) ze 146 chorych: 3 (2,1%) z innych powodów, 2 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia i utraty z okresu obserwacji; z grupy PLC 10 (8,8%) ze 113 chorych: 4 (3,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,7%) z innych powodów, 2 (1,8%) z powodu braku satysfakcjonującej skuteczności leczenia, 1 (0,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji; <p><u>do 24. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy GOL 100 mg 2 (1,4%) z 144 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych; z grupy GOL 50 mg 2 (1,8%) z 111 chorych w tym 1 (0,9%) chorego z innych powodów; z grupy PLC 2 (1,9%) z 103 chorych. 	Centocor Research and Development, Inc., Schering-Plough
IMPACT 2 (Antoni 2005b)	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; aktywne ŁZS (definiowane jako ≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 5 tkliwych 	<ul style="list-style-type: none"> objawy utajonej lub aktywnej gruźlicy (wyniki prześwietlenia klatki piersiowej i negatywny test skórny 	Z badania utracono 33 (16,5%) z 200 chorych:	Centocor, Inc

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>stawów oraz CRP co najmniej 15 mg/l i/lub sztywność poranna trwająca ≥45 minut) rozpoznane co najmniej 6 miesięcy przed pierwszą infuzją badanego leku;</p> <ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca odpowiedź na obecne lub wcześniejsze LMPCh lub NLPZ; aktywna łuszczycza plackowata z co najmniej 1 kwalifikującą się zmianą docelową o średnicy co najmniej 2 cm; ujemny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy. 	<p>z oczyszczonymi białkami);</p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekła lub klinicznie istotna infekcja, nowotwór złośliwy lub zastoinowa niewydolność serca; wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF; stosowanie LMPCh (innych niż MTX) lub dostawowych kortykosteroidów w ciągu 4 tygodni przed pierwszą infuzją; stosowanie LMPCh innych niż MTX było w trakcie badania; jednoczesne stosowanie miejscowych lub ogólnoustrojowych leków/terapii łuszczycy w trakcie badania, z wyjątkiem miejscowych kortykosteroidów o małej mocy na twarz lub w pachwinie. 	<ul style="list-style-type: none"> z grupy INF 5 mg/kg 18 (18,0%) ze 100 chorych: 6 (6,0%) przerwało udział w badaniu, 5 (5,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (4,0%) z innych powodów, 2 (2,0%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (1,0%) z powodu zabronionej zmiany leczenia; z grupy PLC 15 (15,0%) ze 100 chorych: 6 (6,0%) przerwało udział w badaniu, 3 (3,0%) z innych powodów, po 2 (2,0%) z powodu zabronionej zmiany leczenia, braku skuteczności leczenia, po 1 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji; <p><u>wczesna ucieczka w 16. tygodniu badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> w grupie INF 5 mg/kg 9 (9,0%) z 100 chorych. Utracono 2 (22,2%) z 9 chorych: po 1 (11,1%) z powodu braku skuteczności leczenia i przerwania udziału w badaniu; w grupie PLC 47 (47,0%) z 100 chorych. Utracono 4 (8,5%) z 47 chorych: 2 (4,3%) z powodu przerwania udziału w badaniu, po 1 (2,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i innych powodów. 	
<i>Mease 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> wiek 18–70 r.ż.; aktywne ŁZS (co najmniej 3 obrzęknięte i 3 tkliwe stawy podczas badania przesiewowego); wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź na NLPZ; co najmniej 1 z klinicznych podtypów 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie doustnych retinoidów, miejscowych preparatów analogów witaminy A lub D oraz antraliny; miejscowe terapie w miejscach innych niż na skórze głowy, pachach i pachwinie. 	<p>Z badania utracono 40 (19,5%) z 205 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy ETA 25 mg 8 (7,9%) z 101 chorych: 5 (5,0%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 1 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu 	Immunex Corporation

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>ŁZS: zajęcie stawów dystalnych międzypaliczkowych, zapalenie wielostawowe (brak guzków reumatoidalnych i obecność łuszczycy), okaleczające zapalenie stawów, asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zeszywniające zapalenie stawów podobne do zapalenia stawów kręgosłupa;</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilna łuszczycyca plackowata z kwalifikującą się zmianą docelową (o średnicy co najmniej 2 cm); • przyjmowanie MTX w stabilnej dawce przez 2 miesiące (w przypadku chorych stosujących MTX), odstawienie przyjmowania leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania. 		<p>obserwacji i wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego;</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy PLC 32 (30,8%) z 104 chorych: 23 (22,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 4 (3,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego, 3 (2,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (1,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych i zgonu. 	
<p>OPAL-BROADEN (Mease 2017a)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • rozpoznanie ŁZS co najmniej 6 miesięcy przed badaniem; • spełnienie kryteriów CASPAR; • niewystarczająca odpowiedź na co najmniej jeden konwencjonalny syntetyczny LMPCh; • brak wcześniejszego leczenia inhibitorami TNF; • odstawienie biologicznych LMPCh innych niż TNF w przebiegu łuszczycy co najmniej 6 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (w przypadku chorych, którzy stosowali leki z ww. grupy). 	<ul style="list-style-type: none"> • postacię łuszczycy bez płytki nazębnej (z wyjątkiem zmian płytki paznokciowej w przebiegu łuszczycy); • aktualna lub niedawna ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba nerek, wątroby, hematologiczna, żołądkowo-jelitowa, metaboliczna, endokrynologiczna, płucna, sercowo-naczyniowa lub neurologiczna; • dowody aktywnego, utajonego lub niedostatecznie kontrolowanego zakażenia <i>Mycobacterium tuberculosis</i>; • dyskrazje krwi występujące w ciągu 3 miesięcy od podania pierwszej 	<p>Z badania utracono 49 (11,6%) z 422 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy TOF 10 mg 8 (7,7%) z 104 chorych: 3 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (1,0%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, naruszenia protokołu i innych powodów; • z grupy TOF 5 mg 11 (10,3%) z 107 chorych: 6 (5,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,9%) z powodu naruszenia protokołu i innych powodów; 	<p>Pfizer</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
		<p>dawki TOF;</p> <ul style="list-style-type: none"> historia jakiegokolwiek autoimmunologicznej choroby reumatycznej innej niż ŁZS; zaburzenia limfoproliferacyjne w wywiadzie; półpasiec, półpasiec rozsiany, rozsiana opryszczka pospolita w wywiadzie; historia czynnej infekcji wymagająca hospitalizacji lub pozajelitowej terapii przeciwbakteryjnej w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku; obecne lub przebyte nowotwory złośliwe (z wyjątkiem odpowiednio leczonego lub wyciętego bez przerzutów raka podstawnokomórkowego skóry lub raka szyjki macicy <i>in situ</i>); wcześniejsza terapia środkiem zubożającym limfocyty niespecyficznym dla komórek B. 	<ul style="list-style-type: none"> z grupy ADA 40 mg 12 (11,3%) z 106 chorych: 4 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (2,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (1,9%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, po 1 (0,9%) z powodu braku spełnienia kryteriów włączenia, utraty z okresu obserwacji, innych powodów; z grupy PLC→TOF 10 mg 10 (18,9%) z 53 chorych: po 3 (5,7%) z powodu naruszenia protokołu i innych powodów, po 2 (3,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu; z grupy PLC→TOF 5 mg 8 (15,4%) z 52 chorych: po 2 (3,8%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, wycofania zgody na udział w badaniu i zdarzeń niepożądanych, po 1 (1,9%) z powodu zgonu i innych powodów. 	
<p>RAPID-PsA (Mease 2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 r.ż.; rozpoznanie ŁZS w wieku dorosłym, co najmniej 6 miesięcy przed badaniem; spełnienie kryteriów CASPAR; aktywna choroba stawów, definiowana jako ≥3 bolesne i obrzęknięte stawy oraz OB ≥28 mm/h lub CRP >GGN (7,9 mg/l); niepowodzenie leczenia ≥1 LMPCh; aktywne łuszczycowe zmiany skórne 	<ul style="list-style-type: none"> utajona lub czynna gruźlica (PPD> 5 mm), chyba że rozpoczęto profilaktyczne leczenie ≥4 tygodnie przed wizytą początkową; przewlekłe lub klinicznie istotne infekcje, nowotwory lub chorobę demielinizacyjną OUN; wcześniejsza ekspozycja na >2 leki biologiczne lub >1 inhibitor TNF w leczeniu ŁZS lub łuszczycy lub pierwotne niepowodzenie leczenia inhibitorami TNF według 	<p>Z badania utracono 41 (10,0%) z 409 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy CER 400 mg 15 (11,1%) ze 135 chorych: 7 (5,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 5 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 1 (0,7%) z powodu braku skuteczności leczenia, utraty z okresu obserwacji i innych powodów; z grupy CER 200 mg 10 (7,2%) z 138 chorych: 4 (2,9%) z powodu 	<p>UCB Pharma</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
	<p>lub udokumentowana historia łuszczycy;</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie inhibitorem TNF (do 40% chorych), z okresem wypłukiwania >3 miesiące przed wizytą początkową (28 dni w przypadku etanerceptu). 	<p>oceny badacza;</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie jakiegokolwiek innego zapalenia stawów lub innego wtórnego, niezapalnego schorzenia; stosowanie leków LMPCh innych niż MTX, SSZ, LEF lub kortykosteroidów dostawowych w ciągu 28 dni od wizyty wyjściowej i podczas badania; skojarzone leczenie MTX, SSZ i LEF; jednoczesne stosowanie miejscowych i ogólnoustrojowych terapii lub fototerapii (do 48. tyg. badania). 	<p>zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów, po 1 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu i utraty z okresu obserwacji;</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy PLC 16 (11,8%) ze 136 chorych: 6 (4,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (2,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, po 2 (1,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 1 (0,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów. 	
<p>SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek >18 r.ż.; potwierdzone rozpoznanie ŁZS trwające przez ≥6 miesięcy; spełnienie kryteriów CASPAR; wcześniejsza niewystarczająca odpowiedź na leczenie ≥1 ksLMPCh; brak wcześniejszej ekspozycji na bLMPChs; ≥3 tkliwych stawów (na 68 ocenianych), ≥3 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych); łuszczycowe zmiany skórne obejmujące powierzchnię ciała ≥3%. 	<ul style="list-style-type: none"> uczestnictwo w jakimkolwiek badaniu klinicznym; jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie leków bLMPCh lub małych cząsteczek (ang. <i>small molecules</i>) ukierunkowanych na leczenie ŁZS lub łuszczycy (w tym w ramach badań klinicznych); wcześniejsze zakończenie lub wycofanie się z badania <i>SPIRIT-H2H</i> lub innego badania analizującego działanie IKS lub innego inhibitora IL-17; łuszczycza indukowana przez przyjmowane leki w wywiadzie; stosowanie csLMPChs innych niż metotreksat, leflunomid, sulfasalazylna lub cyklosporyna w okresie 8 tygodni przed randomizacją. 	<p>Z badania utracono 118 (20,8%) z 566 chorych, w tym:</p> <p><u>do 24 tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy IKS 80 mg 21 (7,4%) z 283 chorych: po 6 (2,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 3 (1,1%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i decyzji lekarza, 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji; z grupy ADA 40 mg 14 (4,9%) z 283 chorych: 5 (1,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (1,1%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu; 	<p>Eli Lilly and Company</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			<p><u>do 52. tygodnia badania</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy IKS 80 mg 37 (13,1%) z 283 chorych: 13 (4,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 9 (3,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i braku skuteczności leczenia, po 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu i decyzji lekarza, po 1 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów; z grupy ADA 40 mg 46 (16,3%) z 283 chorych: 21 (7,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 14 (4,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 8 (2,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (0,7%) z powodu naruszenia protokołu, 1 (0,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji. 	
<p>SPIRIT-P1 <i>(Mease 2017b)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; rozpoznanie ŁZS ≥ 6 miesięcy przed początkiem badania; chorzy <i>biologic-naïve</i>; spełnienie kryteriów CASPAR; ≥ 3 tkliwych stawów (na 68 ocenianych) i ≥ 3 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych); nadżerka rąk lub stóp potwierdzona metodą radiograficzną lub stężeniem białka CRP >6 mg/l; łuszczycy plackowata (aktywna lub w wywiadzie). 	<ul style="list-style-type: none"> obecność nowotworów złośliwych (innych niż rak skóry inny niż czerniak lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, skutecznie leczony i bez nawrotów w ciągu ostatnich 5 lat) w wywiadzie; niedawna infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia antybiotykami; dotądnie wyniki testów na obecność wirusa zapalenia wątroby typu B, zapalenia wątroby typu C lub ludzkiego wirusa niedoboru odporności; wyniki testów czynnościowych wątroby lub testów hematologicznych 	<p>Z badania utracono 35 (8,4%) z 417 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy IKS 80 mg Q4W 10 (9,3%) ze 107 chorych: 3 (2,8%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, po 2 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia, po 1 (0,9%) z powodu decyzji chorego, decyzji sponsora i utraty z okresu obserwacji; z grupy IKS 80 mg Q2W 6 (5,8%) z 103 chorych: po 3 (2,9%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia i zdarzeń 	<p>Eli Lilly and Company</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
		<p>wykraczające poza granice normy;</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakiegokolwiek biologicznego leczenia łuszczycy plackowatej lub ŁZS. 	<p>niepożądanych;</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy ADA 4 (4,0%) ze 101 chorych: 2 (2,0%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (1,0%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania i decyzji chorego; • z grupy PLC 15 (14,2%) ze 106 chorych: 4 (3,8%) z powodu braku skuteczności leczenia, po 3 (2,8%) z powodu decyzji chorego i decyzji sponsora, 2 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,9%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania, utraty z okresu obserwacji i naruszenia protokołu. 	
<p>SPiRiT-P2 (Nash 2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 r.ż.; • spełnienie kryteriów CASPAR; • ≥ 3 tkliwych stawów (na 68 ocenianych) i ≥ 3 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych); • chorzy leczeni wcześniej inhibitorami TNF z niewystarczającą odpowiedzią na 1 lub 2 inhibitory TNF lub brak tolerancji na leczenie inhibitorami TNF; • łuszczycy plackowata (aktywna lub w wywiadzie); • chorzy leczeni wcześniej jednym lub kilkoma ksLMPCh. 	<ul style="list-style-type: none"> • choroba nowotworowa w ciągu 5 lat poprzedzających rozpoczęcie badania (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak, skutecznie leczonego, z zredukowaną liczbą nawrotów choroby w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem leczenia) w wywiadzie; • aktywne, przewlekłe lub nawracające zakażenia przebyte w ciągu 4–24 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, w zależności od rodzaju i ciężkości zakażenia • wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna. 	<p>Z badania utracono 49 (13,5%) z 363 chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z grupy IKS 80 mg Q4W 11 (9,0%) ze 122 chorych: 5 (4,1%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 2 (1,6%) z powodu braku skuteczności leczenia i decyzji chorego, po 1 (0,8%) niespełnienia kryteriów włączenia do badania i utraty z okresu obserwacji; • z grupy IKS 80 mg Q2W 14 (11,4%) 123 chorych: 7 (5,7%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,3%) z powodu braku skuteczności leczenia, 2 (1,6%) z powodu decyzji chorego, 1 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji; • z grupy PLC 24 (20,3%) ze 118 chorych: 9 (7,6%) z powodu braku 	<p>Eli Lilly and Company</p>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Utrata chorych	Sponsor
			skuteczności leczenia, 7 (5,9%) z powodu decyzji chorego, 5 (4,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 1 (0,8%) z powodu niespełnienia kryteriów włączenia do badania.	

*1 chory nie otrzymał leczenia

**2 z 153 zrandomizowanych chorych nie otrzymało ADA

***przedstawiono zbiorczo dla wszystkich dawek SEK analizowanych w badani

4.6.2. Punkty końcowe

Zaprezentowano wszystkie punkty końcowe przedstawione w metaanalizie sieciowej. Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 4.8.

W ramach kryteriów PICOS wskazano punkty końcowe istotne klinicznie w rozpatrywanej jednostce chorobowej.

Odpowiedź PsARC została specjalnie opracowana dla oceny ŁZS i uważana jest za akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy. Odpowiedź PsARC zdefiniowano jako poprawę co najmniej 2 z 4 pomiarów (ocena nasilenia choroby wg chorego, ocena nasilenia choroby wg lekarza, wynik oceny tkliwości oraz obrzęku stawów), przy czym jeden z dwóch pomiarów musi dotyczyć oceny tkliwości lub obrzęku stawów, wymagany jest również brak pogorszenia któregośkolwiek z wymienionych czterech kryteriów [EMA 2006].

Odpowiedź ACR20 najczęściej stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach włączonych do analizy. Natomiast odpowiedź ACR50, ACR70 oraz wynik dla wskaźników PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 były najczęściej zgłaszane w badaniach jako drugorzędowe punkty końcowe. Oceny aktywności choroby ŁZS często dokonuje się na podstawie odpowiedzi ACR. Odpowiedź ta dokumentuje liczbę stawów z tkliwością, bólem wywołanym stresem i/lub obrzękiem. Ponieważ wzorzec zajęcia stawów obwodowych w ŁZS jest wyraźnie inny niż w RZS, należy zastosować zwiększoną liczbę stawów obejmującą dystalny obszar międzypaliczkowy rąk oraz stawy międzypaliczkowe proksymalne i dystalne stóp. Zapalenie palucha, jeśli występuje, należy liczyć jako jeden czynny staw. Chociaż ACR opracowano do oceny chorych z RZS, wykazano, że odpowiednio zmodyfikowana liczba ocenianych stawów jest wiarygodną miarą aktywności w ŁZS [EMA 2006].

Ocena jakości życia jest istotna w przypadku chorych na ŁZS, ponieważ jednym z celów leczenia jest utrzymanie długoterminowej dobrej jakości życia i uczestnictwa chorych w życiu społecznym [APD Skyrizi®]. Analizowane punkty końcowe dotyczące jakości życia to zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI.

Ostatecznie w ramach NMA analizowano następujące punkty końcowe:

- częstość występowania odpowiedzi PsARC;
- częstość osiągnięcia wyniku PASI 50/75/90/100;
- zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI;

-
- zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PsARC;
 - częstość występowania odpowiedzi ACR20/50/70.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

Tabela 11.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Odpowiedź na leczenie				
Odpowiedź ACR	KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)	<p style="text-align: center;"><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Odpowiedź ACR20 była pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50, ACR70 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Jako minimalną, istotną klinicznie zmianę dla odpowiedzi ACR uznano uzyskanie ACR20 [CADTH 2018].</p> <p>Kryteria, które oceniane są w ramach odpowiedzi ACR wpływają na ocenę aktywności choroby i mają istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie.</p>
	KEEPsAKE 2 (Östör 2021)	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedzi ACR50/ACR70 był drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Oceniane w 24. tyg. badania.</p>		
	NCT02719171	<p style="text-align: center;"><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Odpowiedź ACR20 była pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedzi ACR20/ACR50/ACR70 był drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Oceniane w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	EXCEED (McInnes 2020)	<p style="text-align: center;"><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z co najmniej 20% poprawą ACR20 w 52. tygodniu. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym testowanym hierarchicznie była odpowiedź ACR50.</p> <p>Eksplozacyjne punkty końcowe oceniane w 52. tygodniu obejmowały odsetek chorych uzyskujących łącznie odpowiedź ACR50 oraz odpowiedź ACR70.</p>		
	FUTURE 2 (McInnes)	<p style="text-align: center;"><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	2015)	<p>uzyskujących odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu, zdefiniowaną jako $\geq 20\%$ poprawę w stosunku do wartości początkowej w zakresie: liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz co najmniej 3 z następujących 5 domen: ogólna ocena chorego, ogólna ocena lekarza, ból, niepełnosprawność i czynnik fazy ostrej.</p> <p>Odpowiedź ACR50 była drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odpowiedź ACR70 była eksploracyjnym punktem końcowym, ocenianym w 52. tygodniu.</p>		
	FUTURE 3 (Nash 2018c)	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu. Drugorzędowy punkt końcowy obejmowały: odsetek chorych z odpowiedzią ACR50 w 24 tyg.</p>		
	FUTURE 5 (Mease 2018)	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek chorych z odpowiedzią ACR20 w 16. tygodniu. Drugorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych z odpowiedzią ACR50.</p> <p>Eksploracyjne punkty końcowe obejmowały odpowiedź ACR70 oraz odpowiedź ACR20 w 16. tygodniu badania.</p>		
	GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 w 14. tygodniu był pierwszorzędnym punktem końcowym badania. Odpowiedź ACR20 zdefiniowano jako $\geq 20\%$ poprawę liczby obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych stawów), liczby tkliwych stawów (na 68 ocenianych stawów) i co najmniej 3 z 5 następujących ocen: ocena bólu przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez chorego, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ocena</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>sprawności fizycznej chorego za pomocą kwestionariusza HAQ, oraz poziom białka CRP.</p> <p>Odpowiedzi ACR50 i ACR70 zdefiniowano podobnie, stosując odpowiednio $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$ poprawę.</p> <p>Oceniane w 4., 8., 14., 16., 20. i 24. tyg. badania.</p>		
	<p>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</p>	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował odpowiedź ACR oceniany w 2., 6., 14. i 24. tygodniu.</p>		
	<p>Mease 2004</p>	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 był pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odpowiedzi ACR50 i ACR70 były dodatkowymi punktami końcowymi badania.</p> <p>Oceniane na początku badania i w tyg. 4., 12., 24. następnie co 12 tyg.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>OPAL-BROADEN (Mease 2017a)</p>	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Odpowiedź ACR20 definiowano jako zmniejszenie o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej liczby tkliwych lub bolesnych stawów (z 68 ocenionych stawów) i obrzęków (z 66 ocenionych stawów) oraz poprawę o $\geq 20\%$ w co najmniej 3 z następujące pomiary: ogólna ocena zapalenia stawów wg chorego (mierzona w skali VAS w zakresie od 0 do 100 mm), ogólna ocena zapalenia stawów wg lekarza (mierzona w skali VAS), ocena bólu stawów wg chorego (mierzone w VAS niepełnosprawność lub poziom białka C-reaktywnego).</p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź ACR20 definiowana jako odsetek chorych, u których wystąpiła co najmniej 20% poprawa zgodnie z kryteriami <i>American College of Rheumatology</i>.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały: poprawę o $\geq 50\%$ i $\geq 70\%$ w domenach ACR (odpowiedzi ACR50 i ACR70). Oceniane w 12. i 24. tygodniu.</p>		
	<p>RAPID-PsA (Mease 2014)</p>	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 12. tyg. była pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ACR20 w 24. tyg. była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych osiagających odpowiedzi ACR50 i ACR70, wskaźniki odpowiedzi ACR20 w oparciu o stratyfikację w odniesieniu do wartości początkowej uprzedniej ekspozycji na inhibitor TNF oraz jednoczesnego i wcześniejszego stosowania LMPCh.</p>		
	<p>SPIRIT-H2H</p>	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>(Mease 2020c, Smolen 2020b)</i>	<p>Oceniano poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o $\geq 20\%$, $\geq 50\%$ lub $\geq 70\%$ w zakresie TJC, SJC i co najmniej 3 z 5 podstawowych kryteriów ACR.</p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR50 był głównym drugorzędowym punktem końcowym.</p> <p>Odsetek chorych, którzy uzyskali ACR20/70 był dodatkowym punktem końcowym.</p> <p>Oceniane w 24. tyg. badania.</p>		
	<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR20.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedzi ACR50 lub ACR70.</p> <p>Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>	<p><u>ACR20, ACR50, ACR70</u></p> <p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli ACR20 (zdefiniowane jako poprawę o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej) był pierwszorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych, którzy uzyskali ACR50 lub ACR70.</p> <p>Oceniane w 24. tyg. badania.</p>		
Odpowiedź PsARC	<p><i>KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)</i></p> <p><i>KEEPsAKE 2 (Östör 2021)</i></p> <p><i>NCT02719171</i></p>	<p>Chorych definiowano jako odpowiadających według PsARC jedynie wtedy gdy, obserwowano poprawę względem dwóch z czterech kryteriów (co najmniej jedno kryterium dotyczące liczby stawów) oraz brak pogorszenia w pozostałych kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena aktywności choroby przez chorego (ocena w skali VAS 0–100 mm) • ocena aktywności choroby przez lekarza (ocena w skali VAS 0– 	<p>Im wyższa częstość osiągania przez chorych odpowiedzi według PsARC tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Dla ocen w skali VAS poprawę definiowano jako</p>	<p>Nie odnaleziono MCID dla odpowiedzi PsARC, jednakże wykazano, że PsARC jest czułym, instrumentem różnicowania wyników w badaniach RCT dotyczących ŁZS. Podobnie jak w</p>

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>100 mm);</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba tkliwych stawów (ocena względem 68 stawów); • liczba obrzękniętych stawów (ocena względem 66 stawów). <p>Ocena w 24. tygodniu.</p>	<p>obniżenie wyniku ≥ 20 mm, natomiast w przypadku oceny liczby tkliwych i obrzękniętych stawów poprawę definiowano jako obniżenie wyniku o $\geq 30\%$.</p>	<p>przypadku odpowiedzi ACR, PsARC nie uwzględnia nasilenia łuszczy i stanowi jedynie ogólną ocenę stanu klinicznego [CADTH 2018].</p>
	ADEPT (Mease 2005)	<p>Chorych definiowano jako odpowiadających według PsARC jedynie wtedy gdy, obserwowano poprawę względem dwóch z czterech kryteriów (co najmniej jedno kryterium dotyczące liczby stawów) oraz brak pogorszenia w pozostałych kryteriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena aktywności choroby przez chorego (ocena w skali VAS 0–100 mm) • ocena aktywności choroby przez lekarza (ocena w skali VAS 0–100 mm); • liczba tkliwych stawów (ocena względem 68 stawów); • liczba obrzękniętych stawów (ocena względem 66 stawów). <p>Ocena w 24. tygodniu.</p>	<p>Im wyższa częstość osiągania przez chorych odpowiedzi według PsARC tym skuteczniejsze leczenie.</p>	
	FUTURE 2 (McInnes 2015)			
	GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)			
	IMPACT 2 (Antoni 2005b)			
	Mease 2004			
	OPAL-BROADEN (Mease 2017a)			
	RAPID-PsA (Mease 2014)			
	SPIRIT-P1 (Mease 2017b)			
SPIRIT-P2				

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>(Nash 2017)</i>			
Wynik w skali PASI	KEEPSAKE 1 <i>(Kristensen 2021)</i>	<p><u>PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></p> <p>W badaniach oceniano częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100.</p> <p>Ocena dla 24 tygodni.</p>	Wyższe wyniki wskazują na cięższy przebieg choroby, a tym samym mniejszą skuteczność leczenia.	Redukcja wskaźnika PASI o 75% stanowi uznany przez FDA punkt odniesienia w badaniach klinicznych prowadzonych w łuszczycy. PASI75 definiowane jest jako uzyskanie co najmniej 75-procentowej poprawy PASI względem wyniku początkowego [CADTH 2018]. Wynik w skali PASI wpływa na ocenę nasilenia objawów choroby i ma istotne znaczenie dla chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkt ten można uznać za istotny klinicznie [CADTH 2018].
	KEEPSAKE 2 <i>(Östör 2021)</i>			
	NCT02719171	<p><u>PASI 90, PASI 100</u></p> <p>W badaniach oceniano częstość osiągnięcia przez chorych odpowiedzi PASI 90 oraz PASI 100.</p> <p>Ocena dla 24 tygodni.</p>		
	ADEPT <i>(Mease 2005)</i>	<p><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></p> <p>PASI obliczano na podstawie stopnia rumienia, stwardnienia i złuszczenia zmian skórnych oraz obszaru wystąpienia łuszczycy (oceny dokonywano u chorych z łuszczycą obejmującą co najmniej 3% powierzchni ciała w momencie włączenia do badania).</p> <p>Był to drugorzędowy punkt końcowy oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		
	EXCEED <i>(McInnes 2020)</i>	<p><u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u></p> <p>Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym testowanym w hierarchii statystycznej była odpowiedź PASI 90.</p> <p>Eksploracyjne punkty końcowe oceniane w 52. tygodniu obejmowały odsetek chorych uzyskujących odpowiedź PASI 75 lub 100.</p>		
FUTURE 2 <i>(McInnes 2015)</i>	<p><u>PASI 75, PASI 90</u></p> <p>Drugorzędowymi punktami końcowymi w 24. tygodniu były: ≥75% i ≥90% poprawa wskaźnika powierzchni i nasilenia łuszczycy (PASI75 i PASI90). Odpowiedzi PASI75 i PASI90 oceniano u chorych z ≥3% powierzchni ciała dotkniętych łuszczycą na początku badania.</p>			

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	FUTURE 3 <i>(Nash 2018c)</i>	<p align="center"><u>PASI 75, PASI 90</u></p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe badania obejmowały odsetek chorych osiągających odpowiedź PASI 75 (u chorych z łuszczycą obejmującą ≥3% powierzchni ciała), odpowiedź PASI 90. Oceniane do 52 tygodnia.</p>		
	FUTURE 5 <i>(Mease 2018)</i>	<p align="center"><u>PASI 75, PASI 90</u></p> <p>Inne hierarchiczne drugorzędowe punkty końcowe oceniane w 16 tygodniu obejmowały: odsetek chorych uzyskujących 75% lub 90% poprawę w stosunku do wartości początkowej w PASI75 i PASI90.</p>		
	GO-REVEAL <i>(Kavanaugh 2009)</i>	<p align="center"><u>PASI 75</u></p> <p>PASI 75 (≥75% poprawa wyniku) oceniane wśród chorych z co najmniej 3% BSA dotkniętą łuszczycowym zajęciem skóry na początku badania.</p> <p>Oceniane w 24. i 52. tyg. badania.</p>		
	IMPACT 2 <i>(Antoni 2005b)</i>	<p align="center"><u>PASI 75, PASI 90</u></p> <p>Aktywność łuszczycy oceniano za pomocą wskaźnika PASI na początku badania oraz w 2., 6., 14. i 24. tygodniu. Był to drugorzędowy punkt końcowy badania.</p>		
	Mease 2004	<p align="center"><u>PASI 75</u></p> <p>PASI 75 był dodatkowym punktem końcowym badania.</p> <p>Oceniany na początku badania i w tyg. 12.</p>		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	OPAL-BROADEN (Mease 2017a)	<u>PASI 75</u> Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały: poprawę o $\geq 75\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w zakresie wskaźnika PASI75 wśród chorych, którzy mieli co najmniej 3% powierzchni ciała dotknięte zmianami łuszczycowymi na początku badania. Oceniane w 12. i 24. tygodniu.		
	RAPID-PsA (Mease 2014)	<u>PASI 75, PASI 90</u> PASI75 był kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania (oceniany u chorych z łuszczycowym zajęciem skóry $\geq 3\%$ BSA). Oceniany na początku i w 12. tyg. badania.		
	SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)	<u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u> Odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 100 był głównym drugorzędowym punktem końcowym. Odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75/90 był dodatkowym punktem końcowym. Oceniane w 16. i 24. tyg. badania.		
	SPIRIT-P1 (Mease 2017b)	<u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u> Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych uzyskujących odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100. Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.		
	SPIRIT-P2 (Nash 2017)	<u>PASI 75, PASI 90, PASI 100</u> Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały odsetek chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PASI-75, PASI-90 lub PASI-100. Oceniane w 16. i 24. tyg. badania.		
Jakość życia				
Wskaźnik HAQ-DI	KEEPSAKE 1	<u>HAQ-DI</u>	Wyższe wyniki	Poprawa wyniku wskaźnika

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	(Kristensen 2021)	HAQ-DI zgłaszany jest przez samych chorych i dotyczy oceny dla zeszłego tygodnia. Oblicza się go jako średnią wyników w zakresie 0-3 (0-brak niepełnosprawności; 3-najpoważniejsza niepełnosprawność) w 8 następujących kategoriach: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg, chwyt i aktywność. Oceny dokonano w 24. tygodniu.	odzwierciedlają większą niepełnosprawność. Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia.	HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca $\geq 0,35$ pkt stanowi MCID [OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].
	KEEPSAKE 2 (Östör 2021)			
	NCT02719171			
	ADEPT (Mease 2005)	HAQ-DI Wynik HAQ-DI był drugorzędowym punktem końcowym badania. Całkowite ustąpienie utraty funkcji stawów zdefiniowano jako wynik HAQ-DI=0. Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.		W tym badaniu do oceny klinicznie istotnych zmian w HAQ DI zastosowano MCID dla zmian wewnątrz grupy terapeutycznej równe 0,3 [ADEPT (Gladman 207b)].
	FUTURE 2 (McInnes 2015)	HAQ-DI Zmiana wyniku wskaźnika HAQ-DI od wizyty początkowej do 24 tyg. była drugorzędowym punktem końcowym badania.		Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca $\geq 0,35$ pkt stanowi MCID [OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].
	FUTURE 5 (Mease 2018)	HAQ-DI Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w skali HAQ-DI była innym drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w 16 tyg.		
	GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	HAQ Sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze stanem zdrowia mierzono za pomocą kwestionariusza HAQ. Oceniany w 24. tyg. badania.		

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	IMPACT 2 <i>(Antoni 2005b)</i>	<p align="center">HAQ-DI</p> <p>Oceniano zmianę wyniku HAQ-DI względem wartości początkowej w 14. i 24 tyg. badania.</p>		
	OPAL Broaden <i>(Mease 2017a)</i>	<p align="center">HAQ-DI</p> <p>Oceniano zmianę wyniku w kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości początkowej. Był to pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w 12. i 24. tygodniu.</p>		<p>Zmniejszenie o 0,35 punktu w stosunku do wartości wyjściowej jest uważane za najmniejszą zmianę, która jest klinicznie istotna dla chorych z ŁZS [<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>].</p>
	RAPID-PsA <i>(Mease 2014)</i>	<p align="center">HAQ-DI</p> <p>Zmiana wyniku HAQ-DI w 24. tyg. była kluczowym drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Zmiana wyniku HAQ-DI w 12. tyg. była drugorzędowym punktem końcowym badania.</p>		<p>Poprawę wyniku HAQ-DI oceniono przy użyciu 2 wartości MCID: wstępnie określonej zmiany wartości o 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej i ostatecznego zaakceptowanego oszacowania MCID dla HAQ-DI (spadek o 0,35 punktu w stosunku do wartości wyjściowej) [<i>RAPID-PsA (Mease 2014)</i>].</p>
	SPIRIT-P1 <i>(Mease 2017b)</i>	<p align="center">HAQ-DI</p> <p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu HAQ-DI była drugorzędowym punktem końcowym badania.</p> <p>Oceniany w 12. i 24. tyg. badania.</p>		<p>Poprawa wyniku wskaźnika HAQ-DI w populacji chorych na ŁZS wynosząca $\geq 0,35$ pkt stanowi MCID [<i>OPAL</i></p>

Punkty końcowe uwzględnione w NMA	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	SPIRIT-P2 (Nash 2017)	HAQ-DI Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę w stosunku do wartości wyjściowej w HAQ-DI. Oceniany w 24. tyg. badania.		Broaden (Mease 2017, Strand 2019)].
Wskaźnik HAQ-DI wraz z odpowiedzią PsARC	KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)	Ocena jakości życia na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI u chorych, którzy zostali zakwalifikowani jako odpowiadający na leczenie według PsARC. Ocena w 24. tygodniu.	Im wyższa częstość osiągnięcia niskiego wyniku HAQ-DI u chorych z odpowiedzią wg PsARC, tym skuteczniejsze leczenie.	Zarówno wynik HAQ-DI jak i odpowiedź PsARC są istotnymi punktami końcowymi oceniającymi nasilenie ŁZS oraz jego wpływ na jakość życia chorych.
	KEEPSAKE 2 (Östör 2021)			
	NCT02719171			

4.6.3. Ocena jakości informacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do NMA według zaleceń Cochrane.

Jakość badań włączonych do analizy została oceniona jako wysoka. Ryzyko błędu systematycznego dla ocenianych badań zostało ocenione jako niskie lub nieznanne. Ocena niejasnego ryzyka dotyczyła najczęściej domen dotyczących zaślepienia oraz ukrycia kodu randomizacji. Wynikało to w dużej mierze z braku szczegółowych informacji dotyczących tych domen we włączonych publikacjach. Nie zaobserwowano domen o wysokim ryzyku błędu systematycznego dla włączonych badań.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Badanie (publikacja)	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i chorych	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów	Ogólne ryzyko
<i>IMPACT 2 (Antoni 2005b)</i>								
<i>Mease 2000</i>								
<i>Mease 2004a</i>								
<i>OPAL Beyond (Gladman 2017)</i>								
<i>OPAL Broaden (Mease 2017a)</i>								
<i>RAPID-PsA (Mease 2014)</i>								
<i>SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b)</i>								
<i>SPIRIT-P1 (Mease 2017b)</i>								
<i>SPIRIT-P2 (Nash 2017)</i>								

Legenda:

kolor zielony – niskie ryzyko błędu

kolor żółty – niejasne ryzyko błędu

kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

4.7. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

W metaanalizie sieciowej (NMA) dotyczącej metod leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego dokonano oceny wyników skuteczności w 24. tygodniu wśród populacji chorych wcześniej leczonych oraz nieleczonych terapią biologiczną. Cel stanowiło porównanie pośrednie skuteczności ryzankizumabu, celowanych syntetycznych LMPCh oraz innych biologicznych LMPCh. Analiza ta objęła dane zgłoszone w 24. tygodniu, co było zgodne z punktem czasowym oceny pierwszorzędnego punktu końcowego kluczowych badań klinicznych III fazy dotyczących ryzankizumabu (*KEEPsAKE 1 i 2*). Łącznie do NMA włączono 28 badań.

Przeprowadzona metaanaliza dotyczyła następujących punktów końcowych:

- odsetek chorych uzyskujących odpowiedź PsARC;
- odsetek chorych osiągających zmniejszenie stopnia nasilenia łuszczycy o 50, 75, 90 lub 100% (PASI 50/75/90/100);
- odsetek chorych osiągających poprawę o 20, 50 lub 70% według kryteriów ACR;
- zmiana stopnia niepełnosprawności względem wartości wyjściowej na podstawie kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI);
- zmiana stopnia niepełnosprawności względem wartości wyjściowej uzależniona od odpowiedzi PsARC na podstawie kwestionariusza oceny zdrowia (HAQ-DI).

Metody statystyczne zastosowane w NMA były zgodne z zaleceniami *NICE*, ale przeprowadzone w ramach Bayesowskiego uogólnionego modelu liniowego. Wyniki były zgodne lub zakładano, że są zgodne z danym rozkładem. W celu analizy zależności między rozkładem wyników a predyktorami liniowymi zastosowano funkcję łączą. Szczegóły przedstawiono poniżej:

- PsARC – posiada rozkład dwumianowy. W celu modelowania PsARC zastosowano regresje logistyczne;
- PASI 50/75/90/100 – posiadają rozkład wielomianowy. W celu wspólnego modelowania PASI 50/75/90/100 zastosowano regresje probit;
- założono, że zmiana HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowej jest zgodna z rozkładem normalnym. W celu modelowania bezwarunkowej zmiany HAQ-DI,

zmiany HAQ-DI wśród chorych odpowiadających na PsARC i zmiany HAQ-DI wśród chorych nieodpowiadających na PsARC zastosowano regresje liniowe;

- ACR 20/50/70 posiada rozkłady wielomianowe. W celu wspólnego modelowania ACR 20/50/70 zastosowano regresje probit.

W metaanalizie sieciowej dotyczącej zmiany HAQ-DI uzależnionej od odpowiedzi PsARC wśród populacji chorych nieleczonych wcześniej biologicznie oraz zmian PsARC, PASI, HAQ-DI i HAQ-DI uzależnionych od odpowiedzi PsARC, większość wyników została połączona tylko 1 badaniem, natomiast jedynie niektóre wyniki zostały połączone 2-3 badaniami. W związku z tym, że sieci te zawierały niewystarczającą liczbę badań, to w celu dokładnego oszacowania parametru heterogeniczności między próbami w modelu efektów losowych (ang. *random-effects model*) lub uwzględnieniu korekty dla zmiennych towarzyszących w metaregresji, zastosowano model efektów stałych (ang. *fixed-effects model*).

Sieci dla zmian parametrów tj. PsARC, PASI, HAQ-DI i ACR wśród populacji nieleczonej biologicznie i ACR wśród chorych wcześniej leczonych biologicznie, zawierały wiele wyników połączonych więcej niż 1 badaniem, co umożliwiło dostosowanie modelu efektów losowych lub potencjalnej metaregresji z uwzględnieniem korekty dla współzmiennych oraz wskaźników odpowiedzi lub zmiany HAQ-DI różniącej się w ramionach placebo włączonych badań. W związku z tym dopasowano i porównano modele losowe z efektami stałymi oraz z modelami bez dostosowania odpowiedzi na działanie placebo.

W tabeli poniżej zestawiono modele zastosowane w analizie.

Tabela 13.
Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych

Punkt końcowy	Chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie	Chorzy leczeni wcześniej biologicznie
	Zastosowany model*	
PsARC	Wybrane spośród 4 chorych	Model z efektami stałymi
PASI 50/75/90/100	Wybrane spośród 4 chorych	Model z efektami stałymi
Zmiana HAQ-DI	Wybrane spośród 4 chorych	Model z efektami stałymi
Zmiana HAQ-DI PsARC	Model z efektami stałymi	Model z efektami stałymi
ACR 20/50/70	Wybrane spośród 4 chorych	Wybrane spośród 4 chorych

*Specyfikacja: Cztery modele możliwe do wyboru stanowiły: model z efektami losowymi, model z efektami losowymi z korektą odpowiedzi na placebo, model z efektami stałymi i model z efektami stałymi z korektą odpowiedzi na placebo.

Wybór zastosowanych modeli

Model efektów stałych został wybrany w celu wykonania analizy dla zmiany punktów końcowych takich jak PsARC, PASI, HAQ-DI i zmiany HAQ-DI uzależnionej od odpowiedzi PsARC wśród chorych otrzymujących wcześniej leczenie biologiczne oraz zmiany HAQ-DI zależnej od odpowiedzi PsARC wśród populacji nieleczonej biologicznie.

Natomiast w celu analizy zmiany PsARC, PASI, HAQ-DI i ACR wśród populacji nieleczonej biologicznie i ACR wśród chorych otrzymujących wcześniej leczenie biologiczne, optymalny model został wybrany spośród następujących: modelu efektów losowych, modelu efektów losowych z korektą odpowiedzi na placebo, modelu z efektami stałymi i modelu z efektami stałymi z korektą odpowiedzi na placebo.

- Dostosowanie odpowiedzi względem placebo uwzględniło potencjalną modyfikację efektu w kontraście leczenia (ang. *treatment contrast*) przez odsetek odpowiedzi w grupie placebo w każdym badaniu. Parametr β wykazywał jak odpowiedź na placebo była związana z kontrastem leczenia w każdym badaniu. Na taką modyfikację efektu wskazywał parametr β inny niż 0.
- Modele efektów losowych w porównaniu z modelami efektów stałych, zawierają również potencjalne różnice między próbami w skutkach leczenia. Poziom heterogeniczności między próbami został zmierzony stosując $1/\tau$, gdzie wyższa wartość $1/\tau$ odpowiada bardziej niejednorodnemu efektowi leczenia.
- DIC stanowi miarę dopasowania modelu, która wpływa negatywnie na jego złożoność. Mniejsza wartość DIC sugeruje lepszą równowagę między dopasowaniem modelu a jego złożonością.

W celu wyboru modelu wykorzystano 3 opisane parametry, czyli β , $1/\tau$ oraz DIC.

Obliczenia

Próbkowanie Monte Carlo łańcuchami Markowa (ang. *Markov Chain Monte Carlo*, MCMC) zastosowano w celu oszacowania rozkładu prawdopodobieństwa *a posteriori* dla każdego parametru. Zastosowano 3 łańcuchy Markowa z różnymi wartościami początkowymi. Obliczenia zostały wykonane stosując oprogramowanie statystyczne Just Another Gibbs Sampler (JAGS) 4.3.05 i R 3.5.1 oraz pakiet runjags.

Dla każdego z łańcuchów Markowa podsumowano rozkłady *a posteriori* dotyczące wskaźników odpowiedzi PsARC, wskaźników odpowiedzi PASI 50/75/90/100, bezwarunkowej zmiany HAQ-DI, zmiany HAQ-DI wśród osób odpowiadających i nieodpowiadających na PsARC oraz wskaźników odpowiedzi ACR 20/50/70 dla każdego leczenia stosując mediany *a posteriori* (ang. *posterior medians*) i związane z nimi 95% przedziały ufności.

Iloraz szans (OR) zastosowano do porównania PsARC, PASI 50/75/90/100 i ACR 20/50/70 między wszystkimi terapiami. Różnice wykorzystano w celu porównania bezwarunkowych i warunkowych zmian HAQ-DI między każdą parą zastosowanych schematów leczenia. Rozkłady *a posteriori* dla porównań w parach zostały podsumowane przy użyciu median *a posteriori* i związanych z nimi 95% przedziałów ufności. Porównanie uznawano za statystycznie istotne, jeśli 95% przedział ufności wyklucza 1 dla OR lub 0 dla różnicy.

4.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z NMA Wnioskodawcy została przeprowadzona przez 2 analityków (RD, AF) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego [APD Skyrizi®]* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 4.5;
- wyniki NMA przedstawiono dla porównania RIS vs rzeczywiste komparatory (tj. SEK, IKS) oraz pozostałych komparatorów ujętych w *Analizie problemu decyzyjnego* ADA, ETA, CER, INF, GOL oraz TOF);
- dane ekstrahowano dla okresu indukcji zgodnie z ChPL dla poszczególnych leków (m.in. nie ekstrahowano wyników z badania *GO-VIBRANT* ze względu na dawkowanie niezgodne z ChPL);
- uwzględniano wyniki dla 24 tygodni obserwacji zarówno dla RIS jak i komparatorów, z zastrzeżeniem, że nie włączano wyników po rerandomizacji i po zmianie leczenia;
- jako grupę uwzględnianą w analizach dla każdej z interwencji rozpatrywano tę grupę chorych, których ścieżka leczenia jest zgodna z zapisami ChPL odpowiednio każdego z analizowanych produktów leczniczych;
- wyniki ekstrahowano z podziałem na podgrupę chorych nieleczonych wcześniej biologicznie i podgrupę leczonych wcześniej lekami biologicznymi, gdyż tylko takie dane były dostępne w NMA dostarczonym przez Wnioskodawcę.

5. Ocena skuteczności RIS względem leków biologicznych na podstawie NMA

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących RIS z komparatorami, wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę. Otrzymane NMA zostało zaktualizowane co zostało przedstawione w rozdziale 4.6. Ocena skuteczności RIS względem leków biologicznych określonych jako komparatory dla analizowanej interwencji została przeprowadzona w ramach NMA dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź PsARC;
- odpowiedź PASI 50/75/90/100;
- zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI;
- zmiana wyniku kwestionariusza HAQ-DI u chorych, którzy osiągnęli odpowiedź PsARC;
- odpowiedź ACR20/50/70.

Dane NMA zaprezentowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie dla podgrup chorych wcześniej leczonych (*biologic-experienced*) i nieleczonych (*biologic-naïve*) biologicznie.

Szczegółowe informacje na temat dostępności danych w poszczególnych podgrupach chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.

Podsumowanie badań wykorzystanych do przeprowadzenia NMA dla populacji chorych wcześniej leczonych i nieleczonych biologicznie

Badanie	Terapia		Punkty końcowe				
	Interwencja	Komparator	PsARC	PASI	HAQ-DI	HAQ-DI/PsARC	ACR
Oceniane w 24. tygodniu							
<i>ADEPT</i>	ADA	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	<u>PASI 50/75/90/100</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)		<u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)
<i>EXCEED</i>	SEK	ADA		<u>PASI 90</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)			<u>ARC20/50</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)
<i>FUTURE 2</i>	SEK	PLC	Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)	<u>PASI 75/90</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) <u>PASI 75/90</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)		<u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) <u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)

Badanie	Terapia		Punkty końcowe				
<i>FUTURE 3</i>	SEK	PLC	X	<p><u>PASI 75/90</u> Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)</p>	Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)	X	<p><u>ACR20/50</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)</p> <p><u>ACR20/50</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)</p>
<i>FUTURE 5</i>	SEK	PLC	X	X	X	X	<p><u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)</p> <p><u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)</p>
<i>GO-REVEAL</i>	GOL s.c.	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	<p><u>PASI 50/75/90</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)</p>	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	X	<p><u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)</p>
<i>IMPACT 2</i>	INF	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	<p><u>PASI 50/75/90</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)</p>	X	X	<p><u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)</p>

Badanie	Terapia		Punkty końcowe				
<i>KEEPSAKE 1</i>	RIS	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	<u>PASI 50/75/90/100</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	<u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)
<i>KEEPSAKE 2</i>	RIS	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	<u>PASI 50/75/90/100</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) <u>PASI 50/75/90/100</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	<u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) <u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)
<i>Mease 2004</i>	ETA	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	<u>PASI 50/75</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	X		<u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)

Badanie	Terapia		Punkty końcowe				
NCT02719171	RIS	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	PASI 90/100 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) PASI 90/100 Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i> ¹³)	ACR20/50/70 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>) ACR20/50/70 Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)
OPAL-Broaden	TOF	ADA	Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)	PASI 75/90 Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)	Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)		ACR20/50/70 Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)
RAPID-PsA	CER	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	PASI 50/75/90 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	Chorzy wcześniej leczeni i nieleczeni biologicznie (<i>pooled</i>)		ACR20/50/70 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)
SPIRIT-H2H	IKS	ADA		PASI 75/90/100 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)		ACR20/50/70 Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)

¹³ tylko wśród chorych bez odpowiedzi na leczenie wg PsARC

Badanie	Terapia		Punkty końcowe				
<i>SPiRiT-P1</i>	IKS, ADA	PLC	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	<u>PASI 75/90/100</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)	Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)		<u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej nieleczeni biologicznie (<i>biologic-naïve</i>)
<i>SPiRiT-P2</i>	IKS	PLC	Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	<u>PASI 75/90/100</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)	Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)		<u>ACR20/50/70</u> Chorzy wcześniej leczeni biologicznie (<i>biologic-experienced</i>)

W poniższych rozdziałach przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej dla leków biologicznych uwzględnionych w konstrukcji sieci aktualnie objętych finansowaniem w ramach *Programu lekowego* a następnie w kolejnych rozdziałach wyniki NMA wraz z ich omówieniem.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1. Dane wejściowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

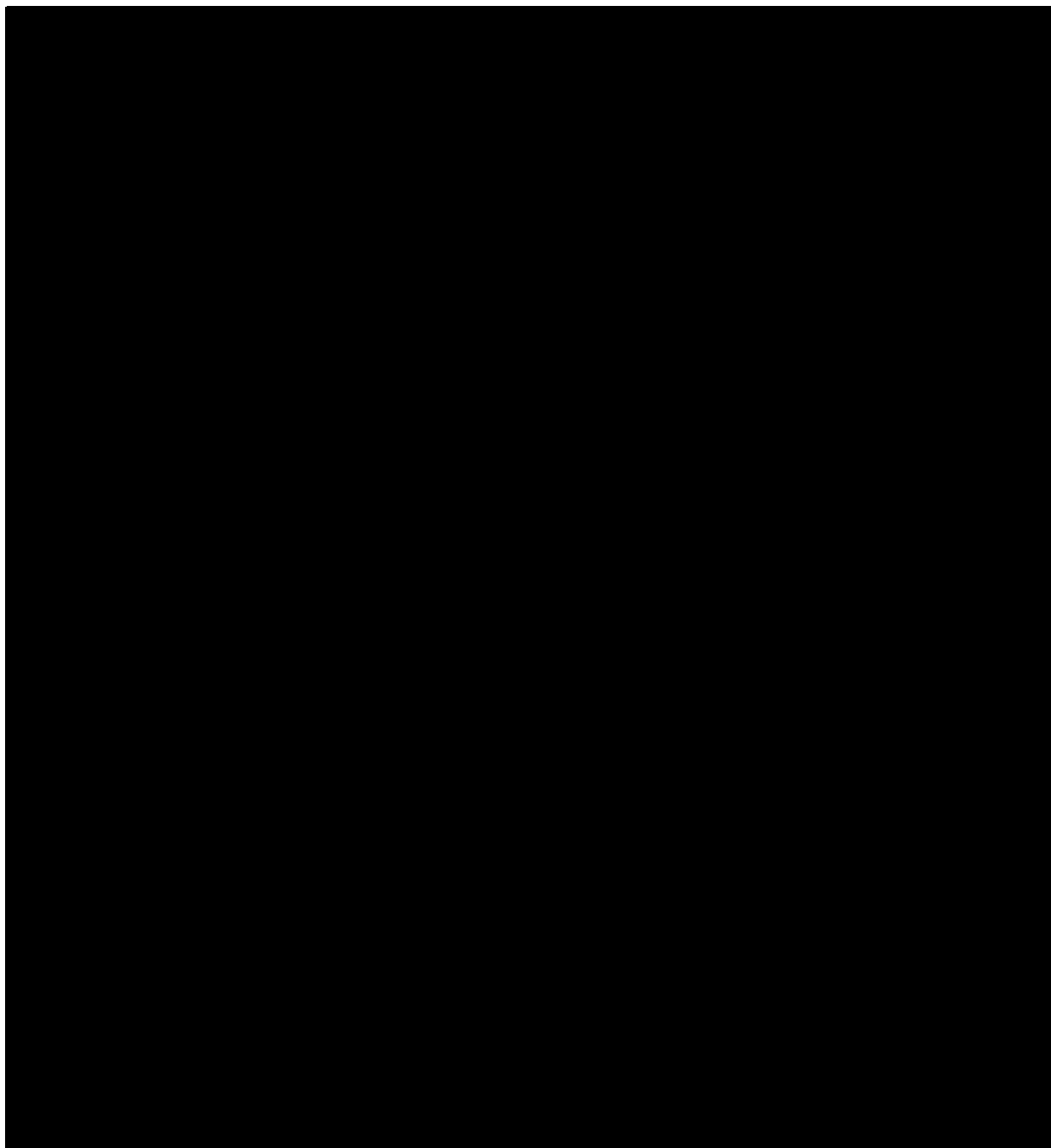
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

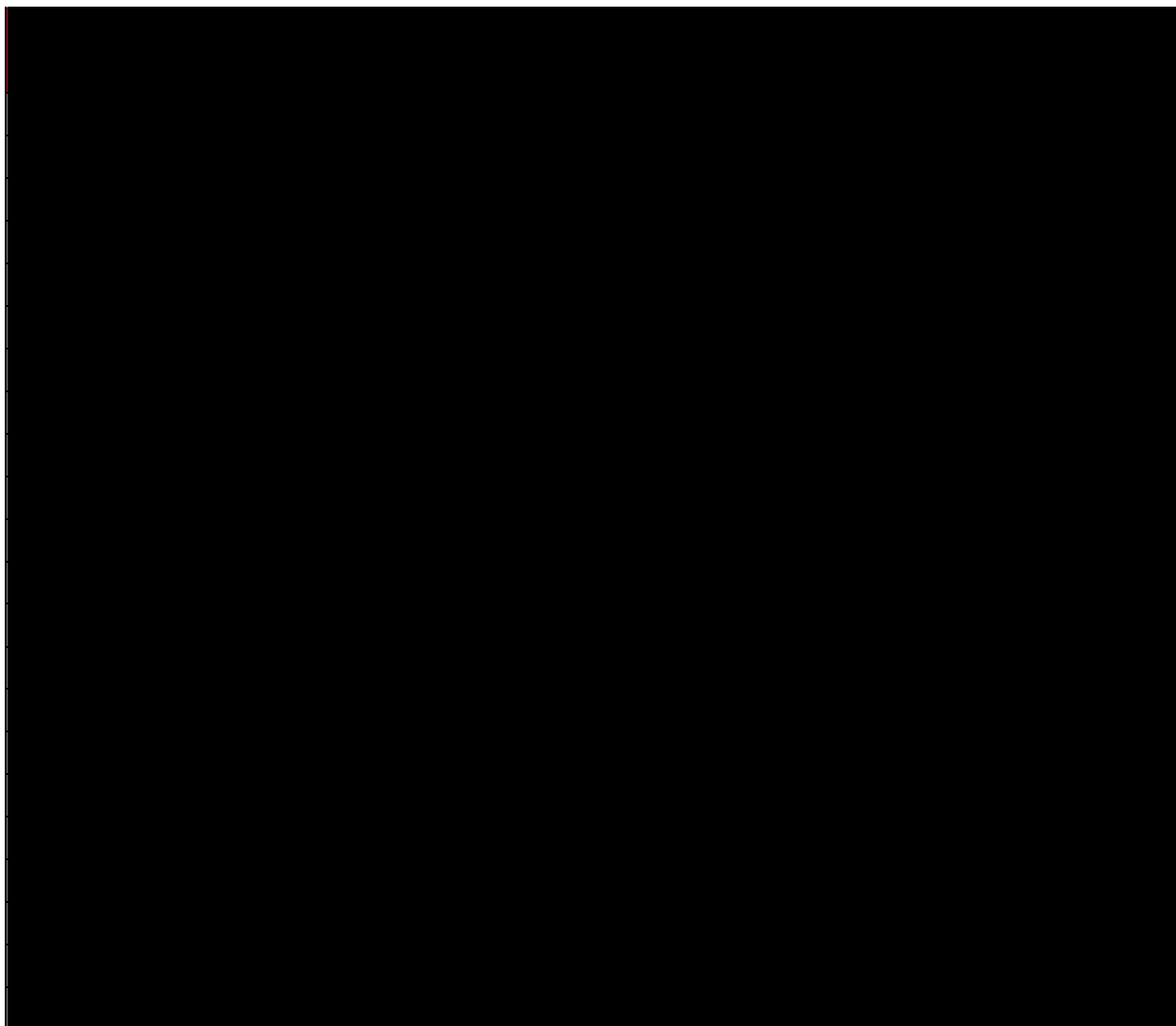
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



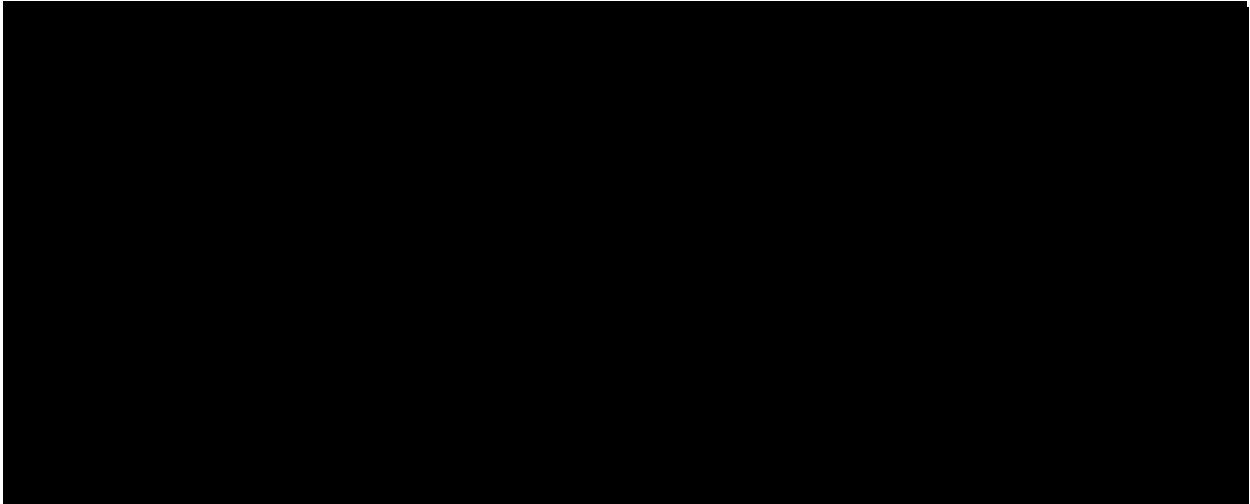
[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]

[Redacted line of text]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

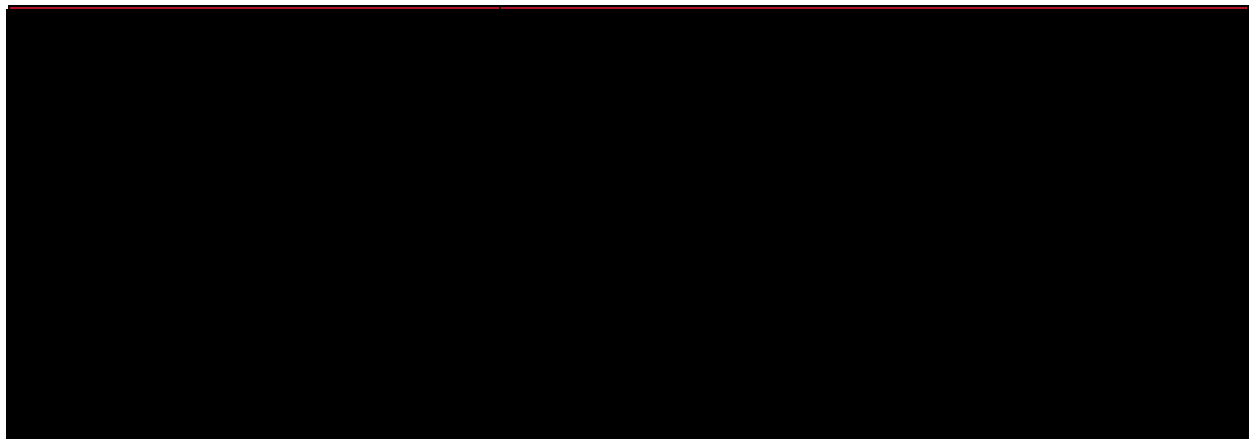
[Redacted text line]

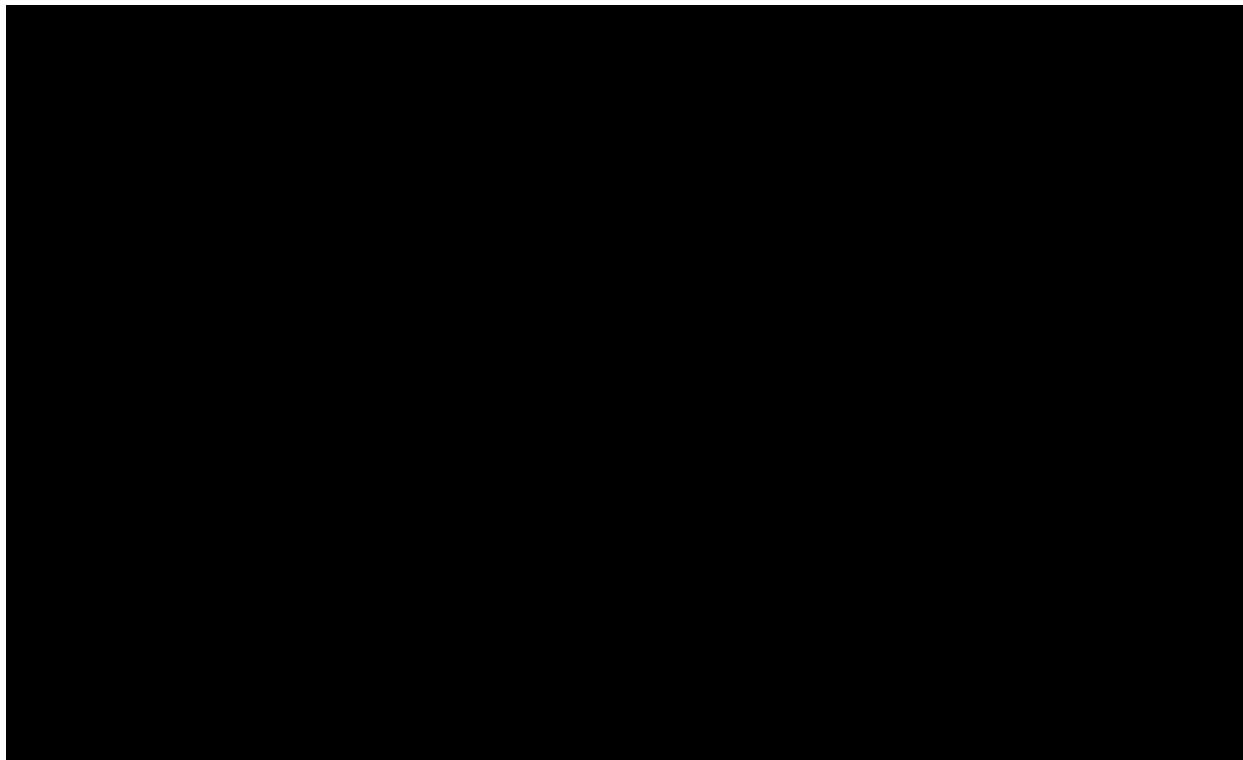
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]





[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

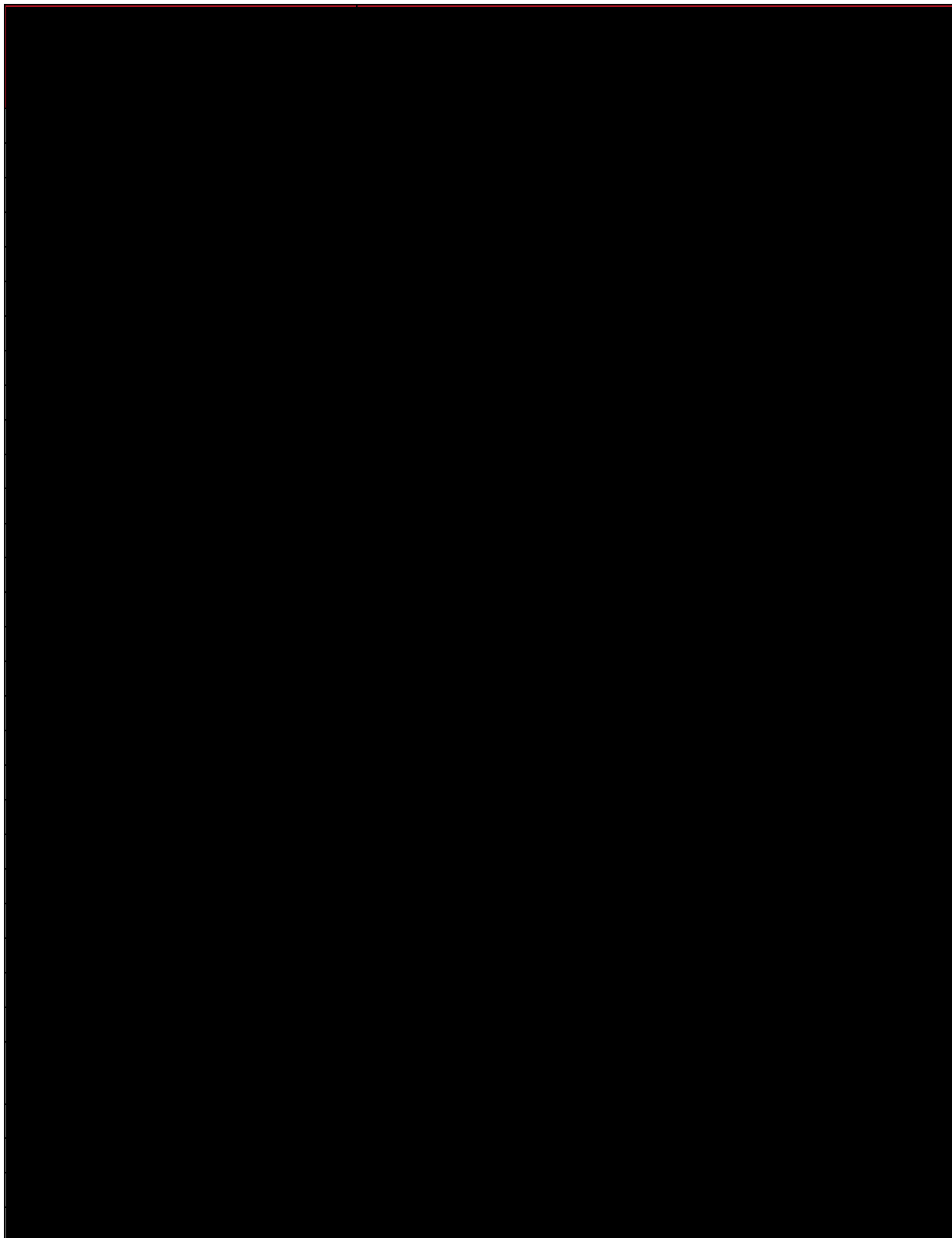
[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

5.2. Wyniki NMA

Wyniki metaanalizy sieciowej zostały zaprezentowane dla porównania RIS względem leków biologicznych zdefiniowanych jako komparatory dla analizowanej interwencji.

Analiza wyników metaanalizy sieciowej została przedstawiona w postaci parametru OR oraz 95% przedziałów wiarygodności (CrI) – dla punktów końcowych PsARC, PASI oraz ACR z kolei dla HAQ-DI oraz HAQ-DI/PsARC w postaci różnic wyników oraz 95% przedziałów wiarygodności (CrI). Wyniki NMA zestawiono zgodnie z okresami obserwacji w badaniach klinicznych dla 24 tyg.

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki przeprowadzonych analiz wraz z ich omówieniem.

5.2.1. Odpowiedź PsARC – populacja chorych *biologic-naïve*



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Wyniki NMA dla odpowiedzi PsARC w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-naïve*

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300	ADA	CER	INF	GOL	ETA	TOF
RIS	[Redacted]									

*wynik istotny statystycznie

5.2.2. Odpowiedź PsARC – populacja chorych *biologic-experienced*

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26.
Wyniki NMA dla odpowiedzi PsARC w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-experienced*

	PLC	IKS
RIS	[Redacted]	[Redacted]

*wynik istotny statystycznie

5.2.3. Odpowiedź PASI – populacja chorych *biologic-naïve*

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-naïve*

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300	ADA	CER	INF	GOL	ETA	TOF
RIS	PASI 50									
	[Redacted]									
	PASI 75									

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300	ADA	CER	INF	GOL	ETA	TOF
	[Redacted]									
	PASI 90									
	[Redacted]									
	PASI 100									
	[Redacted]									

*wynik istotny statystycznie

5.2.4. Odpowiedź PASI – populacja chorych *biologic-experienced*

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.

Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-experienced*

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300
RIS	PASI 50			
	[Redacted]			
	PASI 75			
	[Redacted]			
	PASI 90			
	[Redacted]			
	PASI 100			
	[Redacted]			

*wynik istotny statystycznie

5.2.5. HAQ-DI – populacja chorych *biologic-naïve*



Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.

Wyniki NMA dla wyniku HAQ-DI w czasie 24 tygodni w postaci różnicy (95% CrI) – populacja *biologic-naïve*

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300	ADA	CER	GOL	TOF
RIS	[Redacted]							

*wynik istotny statystycznie

5.2.6. HAQ-DI – populacja chorych *biologic-experienced*

Wynik HAQ-DI w populacji chorych *biologic-experienced* analizowano względem 2 komparatorów z *Programu lekowego B.35* – IKS oraz SEK (obie dawki). Ryzankizumab 150 mg miał istotnie większą zmianę w HAQ-DI w porównaniu z placebo [różnica: -0,21 (-0,35; -0,07)]. W populacji chorych leczonych uprzednio terapią biologiczną nie wykazano istotnych różnic między ryzankizumabem a analizowanymi komparatorami w zakresie wyniku HAQ-DI.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Wyniki NMA dla wyniku HAQ-DI w czasie 24 tygodni w postaci różnicy (95% CrI) – populacja *biologic-experienced*

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300
RIS	[Redacted]			

*wynik istotny statystycznie

5.2.7. HAQ-DI/PsARC – populacja chorych *biologic-naïve*

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Wyniki NMA dla wyniku HAQ-DI/PsARC w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-naïve*

	PLC	ADA
RIS	Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź PsARC	
RIS	Chorzy; którzy nie uzyskali odpowiedzi PsARC	

*wynik istotny statystycznie

5.2.8. HAQ-DI/PsARC – populacja chorych *biologic-experienced*

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Wyniki NMA dla wyniku HAQ-DI/PsARC w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-experienced*

	PLC
RIS	Chorzy, którzy uzyskali odpowiedź PsARC
RIS	Chorzy, którzy nie uzyskali odpowiedzi PsARC

	PLC

*wynik istotny statystycznie

5.2.9. Odpowiedź ACR – populacja chorych *biologic-naïve*

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-naïve*

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300	ADA	CER	INF	GOL	ETA	TOF
RIS	ACR20									
	ACR50									
	ACR70									

*wynik istotny statystycznie

5.2.10. Odpowiedź ACR – populacja chorych *biologic-experienced*

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34.
Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja *biologic-experienced*

	PLC	IKS	SEK 150	SEK 300
RIS	ACR20			
	[Redacted]			
	ACR50			
	[Redacted]			
	ACR70			
	[Redacted]			

*wynik i

6. Ocena skuteczności RIS względem PLC

W populacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów analiza skuteczności ryzankizumabu 150 mg względem PLC została przeprowadzona na podstawie wyników dwóch randomizowanych badań *KEEPSAKE 1* (publikacja *Kristensen 2021*) oraz *KEAPSKE 2* (publikacja *Östör 2021*). Wyniki uzupełniono danymi pochodzącymi z badania *NCT02719171* (*ab. konf. Mease 2018a* oraz *ab. konf. Mease 2018b*).

Ocenę przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR;
- ocena w skali PASI;
- minimalna aktywność choroby;
- ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych;
- ustąpienie zapalenia palców;
- jakość życia;
- łuszczyca paznokci
- nasilenie bólu według skali VAS;
- nasilenie zmęczenia;
- progresja radiologiczna.

Dostępne wyniki z badań przedstawiono dla 16- i 24-tygodniowego okresu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w rozdziałach poniżej.

6.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR

W badaniach *KEEPSAKE* oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenia zgodnie z kryteriami ACR20, ACR50 oraz ACR70.

6.1.1. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20

Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w tyg. 24 dla RIS względem PLC była pierwszorzędnym punktem końcowym. W badaniu *KEEPSAKE 1* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano wśród 277 (57,3%) z 483 chorych, natomiast

w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 161 (33,5%) z 481 chorych. W badaniu *KEEPSAKE 2* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 24. tygodniu zanotowano u 115 (51,3%) z 224 chorych z grupy RIS 150 mg, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 58 (26,5%) z 219 chorych. W obu badaniach różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS.

W badaniach uwzględniono również wyniki dla 16-tygodniowego okresu obserwacji. W badaniu *KEEPSAKE 1* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 zanotowano wśród 272 (56,3%) z 483 chorych, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 161 (33,5%) z 481 chorych. W badaniu *KEEPSAKE 2* odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20 w 16. tygodniu zanotowano u 108 (48,3%) z 224 chorych z grupy RIS 150 mg, natomiast w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 55 (25,1%) z 219 chorych. W obu badaniach różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS

W badaniu *NCT02719171* również wykazano, że w 16 tygodniu różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ACR20*									
<i>KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	16 tyg.	272 (56,3)	483	161 (33,5***)	481	2,56 (1,97; 3,33)	0,23 (0,17; 0,29)	5 (4; 6)	TAK p<0,001*
<i>KEEPsAKE 2 (Östör 2021)</i>		108 (48,3)	224	55 (25,1#)	219	2,78 (1,86; 4,15)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)	TAK p<0,001*
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018a)</i>		26 (61,9)##	42	15 (35,7)##	42	2,92 (1,21; 7,10)	0,26 (0,06; 0,47)	4 (3; 17)	TAK p<0,01*
<i>KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	277 (57,3)	483	161 (33,5)	481	2,67 (2,06; 3,47)	0,24 (0,18; 0,30)	5 (4; 6)	TAK p<0,001*
<i>KEEPsAKE 2 (Östör 2021)</i>		115 (51,3)	224	58 (26,5)	219	2,93 (1,97; 4,36)	0,25 (0,16; 0,34)	4 (3; 7)	TAK p<0,001*
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>		20 (47,6)##	42	13 (31,0)##	42	2,03 (0,83; 4,95)	0,17 (-0,04; 0,37)	n/o	NIE

*różnica (95% CI) podana w publikacji *KEEPsAKE 1* 16 tydz.: 23,1 (16,8; 29,4); 24 tydz.: 24,0 (18,0; 30,0); *KEEPsAKE 2* 16 tydz.: 22,6 (13,9; 31,2); 24 tydz.: 24,5 (15,9; 33,0)

**wartości policzone samodzielnie

***w publikacji podano wartość 33,4

#w publikacji podano wartość 25,3

##wartość n policzona na podstawie odsetka podanego w publikacji

6.1.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50

W grupie chorych stosujących RIS 150 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 w 16. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* zanotowano odpowiednio u 26,3% i 20,1% chorych, z kolei w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano u 11,0% i 6,8% chorych. Natomiast po 24 tygodniach odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50 zaobserwowano u 33,4% i 26,3% chorych z grupy RIS 150 mg oraz 11,3% i 30,0% chorych z grupy PLC odpowiednio w badaniu *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2*. W obu badaniach różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ACR50*									
<i>KEEPSAKE 1</i> (<i>Kristensen 2021</i>)	16 tyg.	127 (26,3 ^{***}) ###	483	53 (11,0 [#])	481	2,88 (2,03; 4,09)	0,15 (0,10; 0,20)	7 (5; 10)	TAK p≤0,001*
<i>KEEPSAKE 2</i> (<i>Östör 2021</i>)		45 (20,1 ^{##}) ###	224	15 (6,8)	219	3,42 (1,84; 6,34)	0,13 (0,07; 0,19)	8 (4; 15)	TAK p≤0,001*
<i>NCT02719171</i> (<i>ab. konf. Mease 2018a</i>)		10 (23,8) ^{###}	42	5 (11,9)	42	2,31 (0,72; 7,47)	0,12 (-0,04; 0,28)	n/o	NIE
<i>KEEPSAKE 1</i> (<i>Kristensen 2021</i>)	24 tyg.	162 (33,5 [^])	483	54 (11,2 [^])	481	3,99 (2,84; 5,61)	0,22 (0,17; 0,27)	5 (4; 6)	TAK p<0,001*
<i>KEEPSAKE 2</i> (<i>Östör 2021</i>)		59 (26,3)	224	20 (9,2 ^{^^})	219	3,56 (2,06; 6,15)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,001*
<i>NCT02719171</i> (<i>ab. konf. Mease 2018b</i>)		7 (16,7) ^{###}	42	3 (7,1)	42	2,60 (0,62; 10,84)	0,10 (-0,04; 0,23)	n/o	NIE

*różnica (95% CI) podana w publikacji *KEEPSAKE 1* 24 tydz.: 22,2 (17,3; 27,2); *KEEPSAKE 2* 24 tydz.: 16,6 (9,7; 23,6)

**wartości policzone samodzielnie

***w publikacji podano wartość 26,4

#w publikacji podano wartość 11,1

##w publikacji podano wartość 20,3

###wartość n policzona na podstawie odsetka podanego w publikacji

^w publikacji podano wartość 33,4

^^w publikacji podano wartość 11,3

^^^w publikacji podano wartość 9,3

6.1.3. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70

W grupie chorych stosujących RIS 150 mg odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 w 16. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* zanotowano u 11,8% i 11,2% chorych, z kolei w grupie chorych stosujących PLC odpowiedź wykazano odpowiednio u 2,7% i 3,2% chorych. Natomiast po 24 tygodniach odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70 zaobserwowano u 15,3% i 12,0% chorych z grupy RIS 150 mg oraz 4,7% i 5,9% chorych z grupy PLC odpowiednio w badaniu *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2*. Analiza statystyczna wskazuje na przewagę RIS nad PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ACR70*									
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	16 tyg.	57 (11,8)***	483	13 (2,7)	481	4,82 (2,60; 8,92)	0,09 (0,06; 0,12)	12 (9; 17)	TAK p≤0,001*
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>		25 (11,2)***	224	7 (3,2#)	219	3,80 (1,61; 8,99)	0,08 (0,03; 0,13)	13 (8; 34)	TAK p≤0,001*
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018a)</i>		3 (7,1)***	42	0 (0,0)	42	7,76 (0,79; 76,73)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/o	NIE
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	74 (15,3)	483	23 (4,8##)	481	3,60 (2,21; 5,86)	0,11 (0,07; 0,14)	10 (8; 15)	TAK p<0,001*
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>		27 (12,1###)	224	13 (5,9)	219	2,17 (1,09; 4,33)	0,06 (0,01; 0,11)	17 (10; 100)	TAK p<0,05*
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>		5 (11,9)***	42	1 (2,4)	42	5,54 (0,62; 49,63)	0,10 (-0,01; 0,20)	n/o	NIE

*różnica (95% CI) podana w publikacji *KEEPSAKE 1* 24 tydz.: 10,5 (6,9; 14,2); *KEEPSAKE 2* 24 tydz.: 6,0 (0,8; 11,3)

**wartości policzone samodzielnie

***wartość n policzona na podstawie odsetka podanego w publikacji

#w publikacji podano wartość 3,4

##w publikacji podano wartość 4,7

###w publikacji podano wartość 12,0

6.2. Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI

Skala PASI jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie łuszczycowych zmian skórnych. W 16. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* odpowiedzi PASI 90 wystąpiły odpowiednio u 42,1% i 53,7% chorych w grupie RIS oraz u 8,9% i 10,1% chorych w grupie PLC.

W 24. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* odpowiedzi PASI 90 wystąpiły odpowiednio u 52,3% i 55,0% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 9,9% i 10,2% chorych w grupie PLC. Z kolei odpowiedzi PASI 75 (badanie *NCT02719171*) wystąpiły odpowiednio u 70% w grupie RIS i 14,3 w grupie PLC.

Chorzy leczeni RIS osiągnęli istotnie statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi PASI w stosunku do PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Częstość występowania odpowiedzi PASI

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
PASI 75									
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018a)	16 tyg.	14 (70,0)***	20	2 (9,5)	21	22,17 (3,88; 126,65)	0,60 (0,37; 0,84)	2 (2; 3)	TAK p<0,001
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)	24 tyg.	14 (70,0)***	20	3 (14,3)	21	14,00 (2,97; 66,09)	0,56 (0,31; 0,81)	2 (2; 4)	TAK p<0,001
PASI 90*									
<i>KEEPsAKE 1</i> (Kristensen 2021)	16 tyg.	115 (42,1)***	273	24 (8,8 [@])	272	7,52 (4,64; 12,19)	0,33 (0,27; 0,40)	4 (3; 4)	TAK p≤0,001
<i>KEEPsAKE 2</i> (Östör 2021)		66 (53,7)***	123	12 (10,1)	119	10,32 (5,16; 20,67)	0,44 (0,33; 0,54)	3 (2; 4)	TAK p≤0,001
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018a)		13 (65,0 [#])	20	2 (9,5)	21	17,64 (3,15; 98,78)	0,55 (0,31; 0,80)	2 (2; 4)	TAK p<0,001
<i>KEEPsAKE 1</i> (Kristensen 2021)	24 tyg.	143 (52,4 ^{##})	273	27 (9,9)	272	9,98 (6,28; 15,86)	0,42 (0,36; 0,49)	3 (3; 3)	TAK p<0,001
<i>KEEPsAKE 2</i> (Östör 2021)		68 (55,3 ^{###})	123	12 (10,1 [^])	119	11,02 (5,50; 22,08)	0,45 (0,35; 0,56)	3 (2; 3)	TAK p<0,001
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)		11 (55,0 [@])	20	2 (9,5 ^{^^})	21	9,50 (1,73; 52,02)	0,40 (0,15; 0,66)	3 (2; 7)	TAK p<0,01
PASI 100									
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018a)	16 tyg.	10 (50,0)	20	2 (9,5)	21	9,50 (1,73; 52,02)	0,40 (0,15; 0,66)	3 (2; 7)	TAK p<0,01
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)	24 tyg.	7 (35,0 ^{@@})	20	1 (4,8 ^{^^})	21	10,77 (1,18; 98,03)	0,30 (0,07; 0,53)	4 (2; 15)	TAK p<0,01

*różnica (95% CI) podana w publikacji *KEEPSAKE 1* 24 tydz.: 42,5 (35,6; 49,3); *KEEPSAKE 2* 24 tydz.: 44,3 (33,9; 54,6)

**wartości policzone samodzielnie

***obliczono na podstawie odsetka podanego w publikacji

#w publikacji podano wartość 66,7

##w publikacji podano wartość 52,3

###w publikacji podano wartość 55,0

@w publikacji podano wartość 52,9

@@w publikacji podano wartość 35,3

@@@w publikacji podano wartość 8,9

^w publikacji podano wartość 10,2

^^w publikacji podano wartość 10,0

^^^w publikacji podano wartość 5,0

6.3. Minimalna aktywność choroby (MDA)

W 24. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1*, *KEEPSAKE 2* oraz *NCT02719171* minimalną aktywność choroby stwierdzono odpowiednio u 25,0%, 25,6% i 28,6% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 10,2%, 11,4% i 7,1% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania minimalnej aktywności choroby

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Minimalna aktywność choroby*									
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018a)	16 tyg.	12 (28,6)***	42	3 (7,1)	42	5,20 (1,35; 20,09)	0,21 (0,06; 0,37)	5 (3; 17)	TAK p<0,01*
<i>KEEPsAKE 1</i> (Kristensen 2021)	24 tyg.	121 (25,1#)	483	49 (10,2)	481	2,95 (2,06; 4,22)	0,15 (0,10; 0,20)	7 (5; 10)	TAK p<0,001*
<i>KEEPsAKE 2</i> (Östör 2021)		57 (25,4##)	224	25 (11,4)	219	2,65 (1,58; 4,43)	0,14 (0,07; 0,21)	8 (5; 15)	TAK p<0,001*
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)		12 (28,6)	42	3 (7,1)	42	5,20 (1,35; 20,09)	0,21 (0,06; 0,37)	5 (3; 17)	TAK p<0,01*

*różnica (95% CI) podana w publikacji *KEEPsAKE 1* 24 tydz.: 14,8 (10,2; 19,4); *KEEPsAKE 2* 24 tydz.: 14,0 (7,0; 21,0)

**wartości policzone samodzielnie

***wartość n policzona na podstawie odsetka podanego w publikacji

#w publikacji podano wartość 25,0

##w publikacji podano wartość 25,6

6.4. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych na podstawie wskaźnika LEI

W badaniach *KEEPSAKE* ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych mierzono u chorych ze stwierdzonym zapaleniem przyczepów ścięgnistych na początku badania. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych definiowano jako LEI=0 u chorych z LEI>0 na początku badania.

W 24. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych wystąpiło odpowiednio u 48,4% i 42,9% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 34,8% i 30,4% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy RIS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych*									
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i> ***	24 tyg.	215 (48,4)	444	156 (34,8)	448	1,76 (1,34; 2,30)	0,14 (0,07; 0,20)	8 (5; 15)	TAK p<0,001
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>		63 (42,9)	147	48 (30,4)	158	1,72 (1,07; 2,75)	0,12 (0,02; 0,23)	9 (5; 50)	TAK p<0,01

*różnica (95% CI) podana w publikacji *KEEPSAKE 1* 24 tydz.: 13,9 (7,6; 20,2); *KEEPSAKE 2* 24 tydz.: 13,8 (3,5; 24,2)

**wartości policzone samodzielnie

***analiza danych zbiorczych z *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2*

6.5. Ustąpienie zapalenia palców na podstawie wskaźnika LDI

W badaniach *KEEPSAKE* ustąpienie zapalenia palców mierzono u chorych ze stwierdzonym zapaleniem palców na początku badania. Ustąpienie zapalenia palców definiowano jako LDI=0 u chorych z LDI>0 na początku badania.

W 24. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* ustąpienie zapalenia palców wystąpiło odpowiednio u 68,1% i 72,5% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 51,0% i 42,1% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy RIS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Częstość ustąpienia zapalenia palców

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)**	RD (95% CI)**	NNT	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Ustąpienie zapalenia palców*									
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i> ***	24 tyg.	128 (68,1)	188	104 (51,0)	204	2,05 (1,36; 3,10)	0,17 (0,08; 0,27)	6 (4; 13)	TAK p<0,001*
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>		29 (72,5)	40	24 (42,1)	57	3,63 (1,52; 8,66)	0,30 (0,12; 0,49)	4 (3; 9)	TAK p<0,001*

*różnica (95% CI) podana w publikacji *KEEPSAKE 1* 24 tydz.: 16,9 (7,5; 26,4); *KEEPSAKE 2* 24 tydz.: 38,8 (22,9; 54,8)

**wartości policzone samodzielnie

***analiza danych zbiorczych z *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2*

6.6. Jakość życia

6.6.1. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI

W 24. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* zmiana wyniku wg kwestionariusza HAQ-DI względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,31 i -0,22 pkt w grupie RIS oraz -0,11 i -0,05 pkt w grupie PLC). Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku kwestionariusza HAQ-DI względem wartości początkowych oznacza poprawę zdolności funkcjonalnych chorego. Im niższy wynik kwestionariusza HAQ-DI tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, po 24 tygodniach badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowych

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		Różnica (95% CI)*	IS
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N		
Zmiana w kwestionariuszu HAQ-DI							
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018a)</i>	16 tyg.	-0,16 (b/d)	42	-0,09 (b/d)	42	-0,07 (b/d)**	NIE
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	-0,31 (-0,36; -0,27)	483	-0,11 (-0,16; -0,06)	481	-0,20 (-0,26; 0,14)*	TAK p<0,001*
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>		-0,22 (-0,28; -0,15)	224	-0,05 (-0,12; 0,02)	219	-0,16 (-0,26; 0,07)*	TAK p<0,001*
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>		-0,11 (b/d)	42	-0,09 (b/d)	42	-0,02 (b/d)**	NIE

*wartość podana w publikacji

**obliczone samodzielnie

6.6.2. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS

W 24. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* zmiana wyniku wg kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 6,5 i 5,9 pkt w grupie RIS oraz

3,2 i 2,0 w grupie PLC). Dodatnia wartość zmiany wyniku względem wartości początkowych oznacza poprawę jakości życia chorych. Im wyższy wynik, tym mniejsze upośledzenie funkcjonowania fizycznego chorego i tym większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.
Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		Różnica (95% CI)*	IS
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N		
Zmiana w kwestionariuszu SF-36 PCS							
<i>KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	6,5 (5,8; 7,2)	483	3,2 (2,5; 3,9)	481	3,3 (2,4; 4,2)	TAK p<0,001*
<i>KEEPsAKE 2 (Östör 2021)</i>		5,9 (4,9; 6,9)	224	2,0 (0,9; 3,1)	219	3,9 (2,4; 5,3)	TAK p<0,001*

*wartość podana w publikacji

6.1. Łuszczyca paznokci

6.1.1. Zmodyfikowany wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci (mNAPSI)

W 24. tygodniu terapii w badani *KEEPsAKE 1* zmiana zmodyfikowanego wskaźnika nasilenia przebiegu łuszczycy paznokci względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -9,8 pkt w grupie RIS oraz -5,6 pkt w grupie PLC). Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku wartości początkowych oznacza zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy paznokci. Im niższy wynik tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Zmiana wyniku w ocenie mNAPSI w stosunku do wartości wyjściowych

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		Różnica (95% CI)*	IS
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N		

Badanie	OBS	RIS 150 mg	PLC	Różnica	IS		
Zmiana w ocenie mNAPSI							
KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	-9,8 (-11,0; -8,6)	309	-5,6 (-6,7; -4,4)	338	-4,2 (-5,7; -2,7)	TAK p<0,001*

*wartość podana w publikacji

6.1.2. Globalna ocena łuszczycy paznokci rąk przez lekarza (PGA-F)

W 24. tygodniu terapii w badani *KEEPSAKE 1* zmiana wyniku globalnej oceny łuszczycy paznokci rąk przez lekarza względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -0,8 pkt w grupie RIS oraz 0,4 pkt w grupie PLC). Ujemna wartość zmiany średniego całkowitego wyniku względem wartości początkowych oznacza zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy paznokci. Im niższy wynik tym mniejsza niepełnosprawność chorego i większa skuteczność leczenia. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Zmiana wyniku w ocenie PGA-F w stosunku do wartości wyjściowych

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		Różnica (95% CI)*	IS*
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N		
Zmiana w ocenie PGA-F							
KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	-0,8 (-1,0; -0,7)	309	0,4 (-0,5; -0,3)	338	-0,4 (-0,6; -0,3)	TAK p<0,001

*wartość podana w publikacji

6.2. Nasilenie bólu w skali VAS

W badaniu *NCT02719171* zarówno 16. jak i 24. tygodniu terapii zmiana oceny nasilenia bólu w skali VAS względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio -17,5 i -11,2 w grupie RIS oraz -3,3 i -3,2 pkt w grupie PLC). Ujemna wartość zmiany wyniku dotyczącego nasilenia bólu w skali VAS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Zmiana oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali VAS

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		Różnica (95% CI)*	IS*
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N		
Zmiana oceny bólu w skali VAS							
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018a)</i>	16 tyg.	-17,5 (b/d)	42	-3,3 (b/d)	42	14,2 (b/d)**	TAK p<0,01*
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>	24 tyg.	-11,2 (b/d)	42	-3,2 (b/d)	42	b/d	NIE

*wartość podana w publikacji

** obliczone samodzielnie

6.3. Nasilenie zmęczenia

6.3.1. Zmiana oceny zmęczenia – skala FACIT-F

W 24. tygodniu terapii w badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* zmiana wyniku dotyczącego oceny zmęczenia względem wartości wyjściowych była większa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 6,5 i 4,9 pkt w grupie RIS oraz 3,9 i 2,6 pkt w grupie PLC). Dodatnia wartość zmiany wyniku w skali FACIT-F względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższy wynik tym mniejsze nasilenie zmęczenia i tym większa skuteczność leczenia. Wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii RIS względem grupy kontrolnej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		Różnica (95% CI)*	IS*
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N		
Zmiana oceny w skali FACIT-F							
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	6,5 (5,6; 7,3)	483	3,9 (3,1; 4,7)	481	2,6 (1,5; 3,7)	TAK p<0,001
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>		4,9 (3,7; 6,0)	224	2,6 (1,4; 3,9)	219	2,2 (0,6; 3,9)	TAK p<0,01

*wartość podana w publikacji

6.4. Progresja radiologiczna

6.4.1. Zmiana wyniku w skali mTSS

W stawach chorych na ŁZS dochodzi do zaburzeń przebudowy kości. Obserwuje się procesy nowotworzenia w obrębie kości oraz ubytku tkanki chrzęstnej i kostnej. Najbardziej charakterystycznymi objawami w przypadku ŁZS w badaniu radiologicznym jest występowanie m.in. nadżerek, osteolizy, zwężenie szpary stawowej. Wartości skali mTSS mieszczą się w zakresie od 0 do 528, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe uszkodzenia stawów.

W badaniu *KEEPSAKE 1* w 24. tygodniu terapii zmiana wyniku całkowitej oceny w skali mTSS względem wartości wyjściowych była większa w grupie kontrolnej niż w grupie badanej (zmiana wyniku wynosiła odpowiednio 0,23 i 0,32 pkt). Ujemna wartość zmiany wyniku w skali mTSS względem wartości początkowych oznacza poprawę. Im wyższa zmiana tym większa skuteczność leczenia. Chorzy leczeni RIS 150 mg nie osiągnęli istotnie statystycznie wyższego odsetka odpowiedzi zahamowania progresji radiologicznej w stosunku do chorych przyjmujących PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali mTSS

Badanie (publikacja)	OBS	RIS 150 mg		PLC		Różnica (95% CI)*	IS*
		Średnia zmiana (95% CI)	N	Średnia zmiana (95% CI)	N		
Zmiana całkowitej oceny w skali mTSS							
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	0,23 (0,02; 0,44)	483	0,32 (0,11; 0,53)	481	-0,09 (-0,4; 0,2)	NIE p=0,50
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>		0,2 (b/d)	42	0,6 (b/d)	42	-0,04 (b/d)**	b/d

*wartość podana w publikacji

**obliczono samodzielnie

7. Ocena bezpieczeństwa RIS względem PLC

Analizę bezpieczeństwa ryzankizumabu 150 mg w porównaniu z PLC przeprowadzono na podstawie badań *KEEPSAKE 1* oraz *KEAPSKE 2*. Wyniki uzupełniono danymi pochodzącymi z badania *NCT02719171* (ab. *konf. Mease 2018a* oraz ab. *konf. Mease 2018b*). Wszystkie zdarzenia niepożądane były określone jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*)

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane oraz często raportowane zdarzenia niepożądane.

Wyniki z badań *KEEPSAKE* przedstawiono dla 24-tygodniowego okresu obserwacji, kolei wyniki z badania *NCT02719171* przedstawiono dla 32-tygodniowego okresu obserwacji.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1. Zgony

W czasie 24 tygodni obserwacji badań zaobserwowano jedynie 1 zgon w grupie badanej w badaniu *KEEPSAKE 1*.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 49.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zgon									
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	Ogółem	1* (0,2)	483	0 (0,0)	481	7,36 (0,15; 370,85)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>			0 (0,0)	224	0 (0,0)	219	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>	32 tyg.		0 (0,0)	42	0 (0,0)	42	n/o	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

*Jeden zgon (urosepsa) u 81-letniego mężczyzny.

7.2. Działania niepożądane

Działania niepożądane odnotowano jedynie w badaniu *NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)* w czasie 32 tygodni obserwacji zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 50.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane*									
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>	32 tyg.	Ogółem	7 (16,7)	42	8 (19,0)	42	0,85 (0,28; 2,60)	-0,02 (-0,19; 0,14)	NIE
		Ciężkie działania niepożądane	0 (0,0)	42	0 (0,0)	42	n/o	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

*zdarzenia niepożądane ocenione przez badacza jako możliwie związane z badanym lekiem

7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni odnotowano odpowiednio u 2,5% i 4% w grupie RIS oraz u 3,7% i 5,4% chorych w grupie PLC. Z kolei w badaniu *NCT02719171* po 32 tygodniach nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie RIS 150 mg natomiast w grupie PLC częstość wynosiła 4,8%.

Ponadto, ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze zaobserwowano u 1,0 i 0,9% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 1,2 i 2,3% chorych w grupie PLC. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane*									
<i>KEEPSAKE 1</i> (Kristensen 2021)	24 tyg.	Ogółem	12 (2,5)	483	18 (3,7)	481	0,66 (0,31; 1,38)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>KEEPSAKE 2</i> (Östör 2021)			9 (4,0)	224	12 (5,5)	219	0,72 (0,30; 1,75)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)	32 tyg.		0 (0,0)	42	2 (4,8)	42	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,12; 0,03)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**,**									
<i>KEEPSAKE 1</i> (Kristensen 2021)	24 tyg.	Zakażenie	5 (1,0)	483	6 (1,2)	481	0,83 (0,25; 2,73)	-0,00 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>KEEPSAKE 2</i> (Östör 2021)			2 (0,9)	224	5 (2,3)	219	0,39 (0,07; 2,01)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)	32 tyg.		0 (0,0)	42	0 (0,0)	42	n/o	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)	32 tyg.	Nadwrażliwość	0 (0,0)	42	0 (0,0)	42	n/o	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE

*badanie *KEEPsAKE 1*: z wyjątkiem zapalenia płuc, które zgłoszono u dwóch chorych (0,4%) w grupie placebo, nie zgłoszono żadnego poważnego AE lub ciężkiego TEAE u >1 chorego w żadnej z grup.

**badanie *KEEPsAKE 1*: w grupie RIS: urosepsa (jeden chory, prowadząca do zgonu), zapalenie tkanki łącznej (jeden chory), zapalenie żołądka i jelit (jeden chory), zapalenie płuc wywołane przez COVID-19 (jeden chory) i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych prowadzące do zapalenia płuc (jeden chory); w grupie PLC: zapalenie płuc (dwóch chorych), infekcja bakteryjna jamy ustnej (jeden chory), czerwotka (jeden chory), zapalenie wyrostka robaczkowego (jeden chory) i zapalenie tkanki łącznej (jeden chory).

***badanie *KEEPsAKE 2*: ciężkimi zakażeniami zgłaszanymi w grupie RIS były ropień i zapalenie tkanki łącznej (jeden chory) oraz zapalenie żołądka i jelit (jeden chory); w grupie PLC ciężkimi zakażeniami były różyczka, zapalenie żołądka i jelit, ropień pooperacyjny, infekcja górnych dróg oddechowych i infekcja dróg moczowych (każde zgłaszane u jednego chorego).

7.4. Zdarzenia niepożądane

Ogółem, podczas 24 tygodni badania zdarzenia niepożądane odnotowano odpowiednio w badaniach *KEEPsAKE 1*, *KEEPsAKE 2* i *NCT02719171* u ok. 40%, 55% oraz 52% chorych z grupy RIS 150 mg i ok. 39%, 55% i 74% chorych z grupy PLC. Dla wszystkich punktów końcowych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki

Tabela 52.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane									
<i>KEEPsAKE 1</i> (Kristensen 2021)	24 tyg.	Ogółem	195 (40,4)	483	186 (38,7)	481	1,07 (0,83; 1,39)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
<i>KEEPsAKE 2</i> (Östör 2021)			124 (55,4)	224	120 (54,8)	219	1,02 (0,70; 1,49)	0,01 (-0,09; 0,10)	NIE
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)			22 (52,4)	42	31 (73,8)	42	0,39 (0,16; 0,98)	-0,21 (-0,42; -0,01)	NIE
<i>KEEPsAKE 1</i> (Kristensen 2021)	24 tyg.	Prowadzące do przerwania stosowania badanego leku	4 (0,8)	483	4 (0,8)	481	1,00 (0,25; 4,00)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>KEEPsAKE 2</i> (Östör 2021)			2 (0,9)	224	5 (2,3)	219	0,39 (0,07; 2,01)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
<i>NCT02719171</i> (ab. konf. Mease 2018b)			0 (0,0)	42	2 (4,8)	42	0,13 (0,01; 2,15)	-0,05 (-0,12; 0,03)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	O ciężkim nasileniu*	10 (2,1)	483	9 (1,9)	481	1,11 (0,45; 2,75)	0,00 (-0,02; 0,02)	NIE
KEEPsAKE 2 (Östör 2021)			6 (2,7)	224	7 (3,2)	219	0,83 (0,28; 2,52)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)			32 tyg.	0 (0,0)	42	4 (9,5)	42	0,13 (0,02; 0,92)	-0,10 (-0,19; 0,00)
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	Związane z COVID-19	1 (0,2)	483	2 (0,4)	481	0,50 (0,04; 5,50)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
KEEPsAKE 2 (Östör 2021)			1 (0,4)	224	0 (0,0)	219	7,23 (0,14; 364,26)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)	32 tyg.	Ogółem	13 (31,0)	42	12 (28,6)	42	1,12 (0,44; 2,86)	0,02 (-0,17; 0,22)	NIE
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	Zakażenie oportunistyczne	0 (0,0)	483	0 (0,0)	481	n/o	0,00 (-0,004; 0,00)	NIE
KEEPsAKE 2 (Östör 2021)			0 (0,0)	224	0 (0,0)	219	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)		Zakażenie wirusem Herpes zoster**	2 (0,4)	483	1 (0,2)	481	2,00 (0,18; 22,08)	0,00 (-0,005; 0,01)	NIE
KEEPsAKE 2 (Östör 2021)			0 (0,0)	224	1 (0,5)	219	0,13 (0,003; 6,67)	-0,005 (-0,02; 0,01)	NIE
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)		Aktywna gruźlica	0 (0,0)	483	0 (0,0)	481	n/o	0,00 (-0,004; 0,00)	NIE
KEEPsAKE 2 (Östör 2021)			0 (0,0)	224	0 (0,0)	219	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	Nowotwór złośliwy***	0 (0,0)	483	2 (0,4)	481	0,13 (0,01; 2,15)	-0,004 (-0,01; 0,00)	NIE
KEEPsAKE 2 (Östör 2021)			1 (0,4)	224	1 (0,5)	219	0,98 (0,06; 15,73)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)	32 tyg.		0 (0,0)	42	0 (0,0)	42	n/o	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)	32 tyg.	Depresja	0 (0,0)	42	0 (0,0)	42	n/o	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
Zaburzenia serca									

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	RIS 15 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	Niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE) ¹⁷	0 (0,0)	483	0 (0,0)	481	n/o	0,00 (-0,004; 0,00)	NIE
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>			1 (0,4)	224	0 (0,0)	219	7,23 (0,14; 364,26)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)</i>	32 tyg.		0 (0,0)	42	0 (0,0)	42	n/o	0,00 (-0,05; 0,05)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	Ogółem	3 (0,6)	483	0 (0,0)	481	7,39 (0,77; 71,20)	0,01 (-0,002; 0,01)	NIE
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>			3 (1,3)	224	1 (0,5)	219	2,96 (0,31; 28,67)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>		Reakcja anafilaktyczna	0 (0,0)	483	0 (0,0)	481	n/o	0,00 (-0,004; 0,00)	NIE
<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>			0 (0,0)	224	0 (0,0)	219	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

*badanie *KEEPSAKE 1*: z wyjątkiem zapalenia płuc, które zgłoszono u dwóch chorych (0,4%) w grupie placebo, nie zgłoszono żadnego poważnego AE lub ciężkiego TEAE u >1 chorego w żadnej z grup.

**ustąpiły za pomocą doustnych środków przeciwwirusowych i nie skutkowały odstawieniem badanego leku.

***badanie *KEEPSAKE 2*: w obu grupach obserwowano po 1 przypadku nieczerniakowego raka skóry

7.5. Często raportowane zdarzenia niepożądane

Wśród zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u $\geq 2\%$ chorych w obu grupach do najczęściej występujących w badaniu *KEEPSAKE 1* należy zaliczyć: zapalenie nosogardzieli (RIS 3,3% vs PLC 2,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (RIS 2,5% vs PLC 4,2%) oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (RIS 2,7% vs PLC 2,1). Z kolei do najczęściej występujących w badaniu *KEEPSAKE 2* należy zaliczyć: zakażenie górnych dróg oddechowych (RIS 7,6% vs PLC 5,5%), zapalenie nosogardzieli (RIS 4,0 vs PLC 3,7%) oraz artropatia łuszczycowa (RIS 2,7% vs 4,1%). Dla wszystkich punktów końcowych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

¹⁷ W badaniu *NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018b)* określone jako orzeczone

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki

Tabela 53.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u $\geq 2\%$ chorych w obu grupach

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	16 (3,3)	483	14 (2,9)	481	1,14 (0,55; 2,37)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)			9 (4,0)	224	8 (3,7)	219	1,10 (0,42; 2,92)	0,00 (-0,03; 0,04)	NIE
KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)		Zakażenie górnych dróg oddechowych	12 (2,5)	483	20 (4,2)	481	0,59 (0,28; 1,22)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)			17 (7,6)	224	12 (5,5)	219	1,42 (0,66; 3,04)	0,02 (-0,02; 0,07)	NIE
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)		Zapalenie oskrzeli	5 (2,2)	224	4 (1,8)	219	1,23 (0,33; 4,63)	0,00 (-0,02; 0,03)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	Ból głowy	10 (2,1)	483	8 (1,7)	481	1,25 (0,49; 3,19)	0,00 (-0,01; 0,02)	NIE
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)			5 (2,2)	224	8 (3,7)	219	0,60 (0,19; 1,87)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)	24 tyg.	Nadciśnienie	10 (4,5)	224	6 (2,7)	219	1,66 (0,59; 4,65)	0,02 (-0,02; 0,05)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)	24 tyg.	Nudności	6 (2,7)	224	4 (1,8)	219	1,48 (0,41; 5,32)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)		Biegunka	5 (2,2)	224	5 (2,3)	219	0,98 (0,28; 3,42)	-0,00 (-0,03; 0,03)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
KEEPSAKE 2 (Östör 2021)	24 tyg.	Ból stawów	7 (3,1)	224	7 (3,2)	219	0,98 (0,34; 2,83)	-0,0007 (-0,03; 0,03)	NIE
		Artropatia łuszczycowa	6 (2,7)	224	9 (4,1)	219	0,64 (0,22; 1,84)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
Badanie diagnostyczne									
KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)	24 tyg.	Zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej	13 (2,7)	483	10 (2,1)	481	1,30 (0,57; 3,00)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	RIS 150 mg		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		Zwiększenie stężenia aminotransferazy asparaginowej	10 (2,1)	483	7 (1,5)	481	1,43 (0,54; 3,79)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE

8. Zestawienie profili bezpieczeństwa RIS i komparatorów na podstawie ChPL

Porównanie profili bezpieczeństwa RIS oraz komparatorów (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, tofacytynib) przeprowadzone na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, wskazuje, że wśród chorych stosujących RIS, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w ChPL wśród chorych stosujących RIS (w porównaniu do komparatorów) nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych w następujących kategoriach:

- nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- zaburzenia układu immunologicznego;
- zaburzenia endokrynologiczne;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania;
- zaburzenia psychiczne;
- zaburzenia oka;
- zaburzenia ucha i błędnika;
- zaburzenia serca;
- zaburzenia naczyniowe;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia żołądka i jelit;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej;
- zaburzenia nerek i dróg moczowych;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi.

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania RIS bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje

skórne, zakażenia dolnych dróg oddechowych czy zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*).

Z kategorii zaburzeń układu nerwowego w przypadku stosowania RIS jedynym raportowanym działaniem niepożądanym były bóle głowy (odnotowane jako występująca często), natomiast w przypadku pozostałych leków były występujące bardzo często bóle głowy oraz występujące często parestezje oraz zawroty głowy.

Wśród zaburzeń skóry i tkanki podskórnej u chorych stosujących RIS raportowano jedynie świąd (często). Tymczasem u chorych stosujących komparatory zgłaszano występowanie m.in. wysypki, pogorszenia się lub wystąpienia łuszczycy, świąd, zapalenie skóry, łysienie, poty nocne, obrzęk naczynioruchowy, skórne zmiany pęcherzowe, łojotok, trądzik różowaty, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia.

Wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania u chorych stosujących RIS raportowano uczucie zmęczenia (często) oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia (często), zaś w przypadku komparatorów zgłaszano odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk), reakcje związane z infuzją oraz ból. Zgłaszano również, bóle w klatce piersiowej, obrzęki oraz gorączkę.

Przeciwwskazaniami do stosowania RIS według *ChPL Skyrizi*® jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz obecność istotnych klinicznie czynne zakażenia (np. czynna gruźlica). Wśród specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wymienionych w tym dokumencie podkreślono, że stosowanie RIS 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. Zaznaczono również, że w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji

nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

W ChPL innych leków biologicznych jako przeciwwskazania do rozpoczęcia terapii wskazano m.in.:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynną gruźlicą lub inne ciężkie zakażenia (np. posocznica, cytomegalia, listerioza, ropnie, zakażenia oportunistyczne);
- umiarkowaną i ciężką niewydolność serca.

Dla innych leków, w rozdziale „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania” odpowiednich ChPL wskazano m.in., że:

- stosowanie leków biologicznych powoduje zwiększone ryzyko wystąpienie zakażeń;
- obserwowano przypadki czynnej gruźlicy;
- u chorych otrzymujących inhibitor TNF, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B;
- w przypadku infilksymabu obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby;
- stosowanie czynników hamujących aktywność TNF związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barré;
- u chorych przyjmujących leki blokujące aktywność TNF obserwowano przypadki niedokrwistości aplastycznej, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii;
- zgłaszano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby zapalnej jelit podczas stosowania sekukinumabu;
- w badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych w tym chłoniaków u chorych otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u chorych grup kontrolnych;

- u chorych leczonych tofacytynibem zgłaszano przypadki żylnej choroby zakrzepowozatorowej o ciężkim przebiegu, w tym zatorowości płucnej (niektóre z nich zakończone zgonem) oraz zakrzepicy żył głębokich, obserwowano reaktywację wirusa oraz przypadki reaktywacji wirusa z grupy herpes (np. półpasiec);
- u chorych obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych.

Podsumowując, stosowanie RIS, według danych przedstawionych w odpowiednich ChPL, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, (w tym nowotworów, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie częstości występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, sekukinumabem, iksekizumabem oraz tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek.

Tabela 54.

Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, sekukinumabem iksekizumabem oraz tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Infliksymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych*	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	-	Infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skóra)	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtań oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Zakażenie górnych dróg oddechowych	-
Często	Grzybica dermatofitowa b**	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry	Zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem	-	Zakażenia bakteryjne (takie jak zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (takie jak zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (takie	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).	Opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp	Zakażenie grzybicze, Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej (śluzówkowo-skórne)	Zapalenie płuc, grypa, półpasiec, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, zapalenie

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
		i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	brodawczaka, wirusem grypy)		jak grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień				jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynilb [ChPL Xeljanz®]
Niezbyt często	Zapalenie mieszków włosowych	Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydioidomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium complex</i>), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka zapalenie uchyłków****	Posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)	Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza, grzybica paznokci).	Kandydoza jamy ustnej, zapalenie ucha zewnętrznego, zakażenia dolnych dróg oddechowych	Grypa, niezżyt błony śluzowej nosa, kandydoza jamy ustnej, zapalenie tkanki łącznej	Gruźlica, zapalenie uchyłków, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie tkanki łącznej, opryszczka zwykła, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusowe
Rzadko	-	-	-	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i>)	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydioidomykoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe)	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze [pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza,	-	-	Posocznica, posocznica moczowa, gruźlica rozsiana, martwicze zapalenie powięzi, bakteriemia, bakteriemia gronkowcowa, zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> ,

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iксеkizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
					, wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej	kryptokokoza, blastomykoza], zakażenia bakteryjne [zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza] oraz zakażenia wirusowe [wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B			pneumokokowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, zapalenie mózgu, mykobakterioza atypowa, zakażenie wirusem cytomegalii, bakteryjne zapalenie stawów
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-	-	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego, kryptokokowe zapalenie opon mózgowych, zakażenie wywołane przez Mycobacterium avium

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
									complex
Częstość nieznana	-	-	-	Reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza	-	Zakażenie z przełamania po zaszczepieniu (po narażeniu w okresie życia płodowego na infliksymab)#	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przetyku)	-	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
Często	-	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy) nowotwór łagodny	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	Chłoniak^, nowotwór narządów litych (w tym rak piersi, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak^	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięsnych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe	Nieczerniakiowy rak skóry	Nowotwory (takie jak rak skóry, rak kolczysto-komórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)	-	-	-	Nieczerniakiowe nowotwory skóry

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
			(w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)						
Rzadko	-	Białaczka****	Nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	Czerniak, chłoniak, białaczka	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla	Chłoniak, chłoniak nieziarniczy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak, rak szyjki macicy	-	-	-
Częstość nieznana	-	Chłoniak T-komórkowy wątrobowośledzi onowy****, rak z komórek Merkla (neuroendokryny nowotwór złośliwy skóry)****, mięsak Kaposiego	Rak z komórek Merkla^^, mięsak Kaposiego	Rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	Wątrobowośledzionowy chłoniak T-komórkowy^^^^, mięsak Kaposiego	Chłoniak T-komórkowy wątrobowośledzionowy (szczególnie u młodzięży oraz młodych dorosłych mężczyzn z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komórek Merkla, mięsak Kaposiego	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iксеkizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytylib [ChPL Xeljanz®]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego									
Bardzo często	-	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	-	Leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.	-	-	Niedokrwistość
Niezbyt często	-	Samoistna plamica małopłytkowa	Niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Trombocytopenia, anemia, leukopenia, neutropenia	Trombocytopenia, pancytopenia	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza	Neutropenia	Neutropenia, małopłytkowość	Leukopenia Limfopenia Neutropenia
Rzadko	-	Pancytopenia	Pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	Pancytopenia	Niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza	Agranulocytoza (w tym u niemowląt po narażeniu w okresie życia płodowego na inflixymab), zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
						małopłytkowa.			
Bardzo rzadko	-	-	-	Niedokrwistość aplastyczna	-	-	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	Histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)	-	-	-	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego									
Często	-	Nadwrażliwość, alergię (w tym alergię sezonową)	--	Reakcje alergiczne, powstawanie auto przeciwciał	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność auto przeciwciał	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego		-	-
Niezbyt często	-	Sarkoidoza****, zapalenie naczyń	Zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń auto przeciwciał	Zapalenie naczyń, w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie obojętno-chłonnych	-	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczeniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczą	-	Obrzęk naczynioruchowy	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacyty nib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	Anafilaksja****	Obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego [^] ^^	Ciężkie reakcje alergiczne /anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.	Reakcje anafilaktyczne	Wstrząs anafilaktyczny	-
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-	-	Nadwrażliwość na lek, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka
Zaburzenia endokrynologiczne									
Niezbyt często	-	-	-	-	Zaburzenia tarczycy (takie jak niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i powiększenie tarczycy)	-	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	-	Zaburzenia tarczycy	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
Bardzo często	-	Zwiększenie stężenia lipidów	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	Zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	-	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów	-	-	-	Dyslipidemia, hiperlipidemia, odwodnienie
Rzadko	-	-	Hemosyderoza	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia psychiczne									
Często	-	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	-	-	Depresja, bezsenność	Depresja, bezsenność	-	-	-
Niezbyt często	-	-	Lęk i zaburzenia	-	-	Amnezja, pobudzenie,	-	-	Bezsenność

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
			nastroju (w tym objawy towarzyszące)			splątanie, senność, nerwowość.			
Rzadko	-	-	Próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	-	-	Apatia	-	-	-
Zaburzenia układu nerwowego									
Bardzo często	-	Bóle głowy	-	Ból głowy	-	Ból głowy.	-	-	-
Często	Bole głowy***	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	-	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego, niedoczulica, parestezja.	Ból głowy	-	Ból głowy
Niezbyt często	-	Udar mózgu****, drżenia mięśniowe, neuropatia	Neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	-	Zaburzenia równowagi	Napad padaczkowy, neuropatia.	-	-	Parestezje
Rzadko	-	Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)****	Drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	Przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego), zaburzenia smaku	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacyty nib [ChPL Xeljanz®]
				i, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia obwodowych polineuropati i demyelinizac yj-nych, w tym zespół Guillaina- Barrégo, przewlekła zapalna polineuropati a demyelinizac yjna, polineuropati a demyelinizac yjna i wielognisko wa neuropatia ruchowa		podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demyelinizacyj ne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barré, przewlekła demyelinizacyj na polineuropatia zapalna i wielogniskow a neuropatia ruchowa)			
Częstość nieznana	-	-	Stwardnienie rozsiane ^{^^} , zespół Guillain- Barré ^{^^}	-	-	Incydenty naczyniowo- mózgowe występujące w ściśłym związku czasowym z	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytytib [ChPL Xeljanz®]
						infuzją			
Zaburzenia oka									
Często	-	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	-	-	-	Zapalenie spojówek	-	-	-
Niezbyt często	-	Podwójne widzenie	Zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia	Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	Zaburzenia widzenia (takie jak niewyraźne widzenie i obniżona ostrość wzroku), zapalenie spojówek, alergica oczna (na przykład świąd i podrażnienie)	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołodoły, jęczmień	Zapalenie spojówek	Zapalenie spojówek	-
Rzadko	-	-	-	-	-	Wewnętrzne zapalenie oka	-	-	-
Bardzo rzadko	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	-	-	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w ciągu 2 godzin po infuzji	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Zaburzenia ucha i błędnika									
Często	-	Zawroty głowy	-	-	-	-	-	-	-
Niezbyt często	-	Głuchota, szумы uszne	Szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia serca									
Często	-	Tachykardia	-	-	-	Tachykardia, kołatanie serca	-	-	-
Niezbyt często	-	Zawał mięśnia sercowego****, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	Nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca	Arytmia, objawy choroby niedokrwiennej serca	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia	-	-	-
Rzadko	-	Zatrzymanie akcji serca	Zapalenie osierdzia, blok przedsionkowy oko-morowy	Nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca	Zastoinowa niewydolność serca (pojawienie się lub nasilenie)	Sinica, wysięk osierdziowy	-	-	-
Częstość nieznaną	-	-	-	-	-	Niedokrwienie mięśnia	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
						sercowego/za wał mięśnia sercowego			
Zaburzenia naczyniowe									
Często	-	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Nadciśnienie tętnicze	-	Nadciśnienie	Niedociśnienie , nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwieni e twarzy	-	-	Nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często	-	Tętniak aorty, niedrożność naczyń tętnicznych, zakrzepowe zapalenie żył	Krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwoś ć (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	-	Zakrzepica (na przykład żył głębokich i aorty), zaczerwienienie skóry	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki	-	-	Żyłna choroba zakrzepowo- zatorowa
Rzadko	-	-	Udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata	-	Objaw Raynauda	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynilb [ChPL Xeljanz®]
			teleangiektazje						
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
Bardzo często	-	-	-	-	-	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok	-	-	Kaszel
Często	-	As@a, duszność, kaszel	-	-	As@a i powiązane objawy (takie jak świszczący oddech oraz nadmierna aktywność oskrzeli)	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa	Wodnisty wyciek z nosa	Ból jamy ustnej i gardła	Duszność, niedrożność zatok
Niezbyt często	-	Zator tętnicy płucnej****, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc (pneumonitis), wysięk opłucnowy****	As@a i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	-	Śródmiąższowa choroba płuc	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy	-	-	-
Rzadko	-	Zwłóknienie płuc****	Śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie	-	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
				płuc oraz zwłóknienie płuc)		postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc)			
Zaburzenia żołądka i jelit									
Bardzo często	-	Bóle brzucha, nudności i wymioty	-	-	-	Bóle brzucha, nudności	-	-	-
Często	-	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości	Nudności	-	Niestrawność, ból żołądkowo- jelitowy i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (takie jak zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Krwotoki żołądkowo- jelitowe, biegunka, dyspepsja, reflukt żołądkowo- przełykowy, zaparcie	Biegunka, nudności	Nudności	Ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, nieżyt błony śluzowej żołądka, niestrawność
Niezbyt często	-	Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji),	Nieswoiste zapalenie jelit	Zaparcia, reflukt żołądkowo- przełykowy	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg	Nieswoiste zapalenia jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
			zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej						
Rzadko	-	Perforacja jelita****	Odynofagia, wzmożona motoryka	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
Bardzo często	-	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	-	Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	-	Zwiększenie aktywności aminotransferaz y alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferaz y asparaginianowej	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz	-	-	-
Niezbyt często	-	Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia	Hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego	-	-	Stłuszczenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransfer

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
		bilirubiny							az, nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, zwiększenie aktywności gammaglutam ylotransferazy
Rzadko	-	Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B****, autoimmunologi czne zapalenie wątroby****	Kamica żółciowa	Autoimmunol ogiczne zapalenie wątroby	-	Auto- immunologiczn e zapalenie wątroby, żółtaczk	-	-	-
Częstość nieznana	-	Niewydolność wątroby****	-	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
Bardzo często	-	Wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)	-	-	-	-	-	-	-
Często	Świąd	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni i stóp)****, pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), Zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość	Wysypka	Świąd, wysypka	Świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry	Nowe zachorowania lub zaostrenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stóp), pokrzywka, wysypka,	-	-	Wysypka

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
		paznokci, nadmierne pocenie się, łyśnienie****, świąd				świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łyśnienie			
Niezbyt często	-	Poty nocne, blizna	Łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	Obrzęk naczynioruch owy, łuszczycy (w tym nowe zachorowani e lub nasilenie oraz łuszczycy krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopo dobne	Skórne zmiany pęcherzowe, łuszczycy (pierwsze wystąpienie lub zaostrenie uprzednio rozpoznanej łuszczycy, łuszczycy dłoniowo- podeszwowa i łuszczycy krostkowa), pokrzywka	Wysypka pęcherzowa, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry	Pokrzywka	Pokrzywka, wysypka, wyprysk	Rumień, świąd

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacyty nib [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	Rumień wielopostaciowy****, zespół Stevensa-Johnsona****, obrzęk naczyń i naczyńnorychowy****, zapalenie naczyń skóry****, liszajowate zmiany skórne****	Złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona^^, rumień wielopostaciowy^^, reakcje liszajowate	Zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate	Reakcje liszajowate, złuszczenie skóry, zapalenie naczyń (skórne)	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyraczność, linijna IgA dermatoza pęcherzowa, ostra uogólniona osutka krostkowa, reakcje liszajowate	Złuszczające zapalenie skóry##	-	-
Bardzo rzadko	-	-	-	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	-	-	-	-
Częstość nieznana	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego****	-	-	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	-	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
Bardzo często	-	Bóle mięśniowo-szkieletowe	-	-	-	-	-	-	-
Często	-	Skurcze mięśni (w tym zwiększone)	-	-	-	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców	-	-	Ból stawów

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
		stężenie kinazy kreatynowej we krwi)							
Niezbyt często	-	Rabdomioliza toczień rumieniowaty układowy	Zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	-	-	-	-	-	Ból mięśniowoszki eletowy, obrzęk stawów, zapalenie ścięgien
Rzadko	-	Zespół toczniopodobny* ***	-	Skórny toczień rumieniowaty , podostry skórny toczień rumieniowaty , zespół toczniopodo bny	Zespół toczniopodobny	-	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
Często	-	Zaburzenia czynności nerek, krwimocz	-	-	-	Zakażenie układu moczowego	-	-	-
Niezbyt często	-	Oddawanie moczu w nocy	Zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	-	-	Odmiedniczko we zapalenie nerek	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
Rzadko	-	-	Nefropatia (w tym zapalenie nerek)	-	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek	-	-	-	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
Niezbyt często	-	Zaburzenia erekcji	Zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	-	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji	Zapalenie pochwy	-	-	-
Rzadko	-	-	Dysfunkcje płciowe	-	-	-	-	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
Bardzo często	-	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	-	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	-	Reakcje związane z infuzją, ból	-	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia	-
Często	Uczucie zmęczenia#, odczyn w miejscu wstrzyknięcia##	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka****	Gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej	Gorączka	Gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu	Zmęczenie	-	Gorączka, obrzęk obwodowy, zmęczenie

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
			lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia		wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	podania, dreszcze, obrzęk			
Niezbyt często	-	Zapalenie	Dreszcze, stany grypopodobne , zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwieni e twarzy z uczuciem gorąca	-	-	Zaburzenia procesów gojenia	-	-	-
Rzadko	-	-	Przetoki (o dowolnej lokalizacji)	-	Utrudnione gojenie	Zmiany ziarniakowe	-	-	-
Badania diagnostyczne									
Często	-	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji),	-	-	-	-	-	-	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynil [ChPL Xeljanz®]
		dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi							
Niezbyt często	-	-	Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	-	-	Dodatnie autoprzeciwciała	-	-	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone stężenie cholesterolu we krwi, zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości, zwiększenie masy ciała
Rzadko	-	-	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	-	Nieprawidłowy układ dopełniacza	-	-	-

Częstość	Ryzankizumab [ChPL Skyrizi®]	Adalimumab [ChPL Humira®]	Certolizumab pegol [ChPL Cimzia®]	Etanercept [ChPL Enbrel®]	Golimumab [ChPL Simponi®]	Inflixymab [ChPL Remicade®]	Sekukinumab [ChPL Cosentyx®]	Iksekizumab [ChPL Taltz®]	Tofacytynib [ChPL Xeljanz®]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach									
Często	-	Zaburzenia gojenia	-	-	Złamania kości	-	-	-	-
Niezbyt często	-	-	Uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	-	-	-	-	-	Naciągnięcie więzadła, nadwyrężenie mięśni

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Skyrizi®, ChPL Humira®, ChPL Cimzia®, ChPL Enbrel®, ChPL Remicade®, ChPL Simponi®, ChPL Cosentyx®, ChPL Taltz®, ChPL Xeljanz®

*W tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy

**W tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry

***W tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy

W tym: uczucie zmęczenia, astenia

##w tym: zasinienie, rumień, krwiak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypka w miejscu wstrzyknięcia

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Skyrizi® w analizowanej populacji docelowej przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku [EMA 2021].

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2021* obecnie nie występują żadne **ważne zidentyfikowane zagrożenia** związane ze stosowaniem leku Skyrizi®.

Wśród **potencjalnych zagrożeń** wskazano w dokumencie:

- ciężkie zdarzenia sercowo naczyniowe (MACE);
- ciężkie zakażenia;
- nowotwory złośliwe;
- ciężkie reakcje nadwrażliwości.

Według dokumentu *EMA 2021* aktualnie nie ma wystarczających dowodów aby uznać hepatotoksyczność jako potencjalne zagrożenie podczas terapii RIS. Ostrzeżenia dotyczące potencjalnej hepatotoksyczności przedstawione w ChPL Skyrizi® według autorów *EMA 2021* nie są obecnie uzasadnione.

Również wystąpienie myśli i zachowań samobójczych (SIB) oraz epizodów depresyjnych nie jest uważane za potencjalne zagrożenie w czasie terapii RIS. W badaniach klinicznych w grupie chorych na ŁZS stosujących RIS suma wymienionych zdarzeń była niższa w porównaniu z grupą placebo, a ogólne wskaźniki dla wystąpienia depresji i SIB pozostawały stabilne i niskie.

W badaniach klinicznych 3 fazy zgłoszono łącznie 3 przypadki MACE. Dane z badań nie wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia MACE w przypadku leczenia RIS u chorych z ŁZS. MACE stanowi istotne potencjalne ryzyko dla w populacji stosującej RIS, dlatego będzie nadal oceniane w trwających badaniach klinicznych 3 fazy ŁZS.

Według danych z badań klinicznych istnieje ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż odsetek chorych z ŁZS, u których wystąpiły te zdarzenia, był porównywalny z grupą placebo. U żadnego z chorych ciężkie zakażenia, nie spowodowały również przerwania terapii RIS.

Dane z badań klinicznych wskazują również, że ryzyko wystąpienia nowych reakcji nadwrażliwości pozostaje względnie stabilne przez pierwsze 270 dni ekspozycji na RIS, a następnie zaczyna się zmniejszać. Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości u chorych leczonych RIS nie zwiększa się wraz z upływem czasu u osób, u których wystąpiły zdarzenia związane z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Ciężkie reakcje nadwrażliwości są wymienione jako potencjalne ryzyko i będą nadal oceniane w trwających badaniach 3 fazy ŁZS.

Analiza skuteczności danych długookresowych (52 tygodnie) jest zgodna z pierwotną analizą wykonaną w 24. tygodniu i potwierdza utrzymanie efektu terapeutycznego i hamowanie progresji strukturalnego uszkodzenia stawów.

Zalecenie wskazujące, że produkt leczniczy Skyrizi® można potencjalnie łączyć ze wszystkimi ksLMPCh, uznano za niewystarczająco uzasadnione, biorąc pod uwagę fakt, że większość chorych leczonych jednocześnie ksLMPCh otrzymywała MTX, a proponowane wskazanie zostało w konsekwencji zmienione

Produkt leczniczy Skyrizi® w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy nie tolerowali jednego lub więcej LMPCh

Pełne dane dotyczące bezpieczeństwa z 52 tygodni są ogólnie zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa ryzankizumabu w zatwierdzonym wskazaniu.

Profil bezpieczeństwa w populacji chorych z ŁZS był ogólnie porównywalny z profilem bezpieczeństwa populacji chorych z łuszczycą ogółem. Najczęstszymi TEAE ($\geq 10\%$ badanych) w grupie ryzankizumabu były zakażenia i zarażenia pasożytnicze (19,0%), które miały podobną częstość (19,3%) w grupie placebo. W przypadku ryzankizumabu zgłoszono łącznie 6 przypadków poważnych zakażeń płuc (4 przypadki zapalenia płuc, 1 zapalenie płuc związane z COVID-19 i 1 przypadek wirusowego zapalenia płuc).

Najczęściej zgłaszanymi TEAE ($\geq 3\%$ badanych) były zakażenie górnych dróg oddechowych (4,1%) i zapalenie nosogardzieli (3,5%). TEAE, które były najczęściej oceniane przez badaczy jako mające możliwy związek z badanym lekiem w grupie ryzankizumabu, to infekcja górnych dróg oddechowych, podwyższona aktywność AIAT i AspAT.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Skyrizi® w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których

wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh lub którzy nie tolerują jednego lub więcej leków z grupy LMPCh oceniono jako korzystny. Produkt leczniczy Skyrizi® może być stosowany zarówno w monoterapii jak i w połączeniu z metotreksatem.

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- 1 publikacji EMA [ChPL Skyrizi];
- 1 publikację FDA [FDA 2022];
- 1 wpis w bazie *ADRReports* [ADRReports 2022];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO 2022].

10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

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

Skyrizi® 150 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce, co oznacza, że jest uznawany za „wolny od sodu”.

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”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie oczekuje się, aby ryzankizumab był metabolizowany przez enzymy wątrobowe lub wydalany przez nerki. Nie oczekuje się interakcji pomiędzy ryzankizumabem a inhibitorami, induktorami lub substratami enzymów metabolizujących produkty lecznicze i nie ma konieczności dostosowania dawki.

Równoczesne stosowanie terapii immunosupresyjnej lub fototerapii

Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ryzankizumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z produktami biologicznymi lub fototerapią.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ryzankizumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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

Nie wiadomo, czy ryzankizumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny typu G (IgG) przenikają do mleka matki w ciągu pierwszych kilku dni po porodzie, a wkrótce potem ich stężenie się obniża. W konsekwencji, w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać leczenie ryzankizumabem lub go nie stosować, biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści 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.

10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Zdarzeniami niepożądanymi najczęściej zgłaszanymi w następstwie leczenia produktem leczniczym Skyrizi® były zakażenia górnych dróg oddechowych.

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) oraz rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) zdarzenia niepożądane występujące u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi® (ryzankizumab).

Tabela 55.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Skyrizi®

Klasyfikacja układów i narządów	Ryzankizumab	
	Zdarzenia niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia 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 [^] , odczyny w miejscu wstrzyknięcia ^{^^}	Często

*w tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy;

**w tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry;

*** tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy;

[^]w tym: uczucie zmęczenia, astenia;

^{^^}w tym: zasinienie, rumień, krwihak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypka w miejscu wstrzyknięcia.

10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 43,0 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w ŁZS,

włączając długotrwałe narażenie na ryzankizumab. 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 w badaniach klinicznych w łuszczycy i 2,6 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach w ŁZS.

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Ogólnie, profil bezpieczeństwa stosowania obserwowany u chorych z ŁZS leczonych ryzankizumabem był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u chorych z łuszczycą plackowatą.

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 z łuszczycą 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.

U chorych leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 28 tygodni w badaniach klinicznych w ŁZS, związane z leczeniem przeciwciała przeciwko lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 12,1% (79/652) i 0% (0/652) zbadanych chorych. W ŁZS obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania.

Chorzy w podeszłym wieku

Dane o stosowaniu u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone.

10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie FDA wydanym w 2022 roku w rozdziałach „Ostrzeżenia i środki ostrożności” oraz „Działania niepożądane” przedstawiono reakcje jakie mogą wystąpić po podaniu produktu leczniczego Skyrizi®.

W dokumencie *FDA 2022* wskazano na następujące ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące:

- reakcji nadwrażliwości;
- zwiększonego ryzyka zakażeń;
- podawania produktu leczniczego Skyrizi® chorym na gruźlicę;
- podawania szczepionek chorym leczonym produktem leczniczym Skyrizi®.

Nadwrażliwość

Podczas stosowania produktu leczniczego Skyrizi® zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Skyrizi® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.

Zakażenia

Produkt leczniczy Skyrizi® może zwiększać ryzyko zakażeń. W badaniach klinicznych zakażenia wystąpiły u 22,1% chorych w grupie przyjmującej produkt leczniczy Skyrizi® w porównaniu z 14,7% w grupie chorych przyjmujących placebo przez 16. tygodni leczenia. Zakażenia górnych dróg oddechowych i grzybice występowały częściej w grupie przyjmującej produkt leczniczy Skyrizi® niż w grupie przyjmującej placebo. Chorzy ze znanymi przewlekłymi lub ostrymi zakażeniami nie byli włączani do badań klinicznych.

Odsetek ciężkich zakażeń w grupie przyjmującej produkt leczniczy Skyrizi® i grupie przyjmującej placebo wyniósł $\leq 0,4\%$. Leczenia produktem leczniczym Skyrizi® nie należy rozpoczynać u chorych z jakimkolwiek klinicznie ważnym czynnym zakażeniem do czasu ustąpienia zakażenia lub odpowiedniego leczenia.

U chorych z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem w wywiadzie należy rozważyć ryzyko i korzyści przed przepisaniem produktu leczniczego Skyrizi®. Należy poinstruować chorych, aby zwrócili się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią oznaki lub objawy klinicznie istotnego zakażenia. Jeśli u chorego rozwinie się takie zakażenie lub nie zareaguje na standardową terapię, należy go ściśle monitorować i nie podawać produktu leczniczego Skyrizi® do czasu ustąpienia zakażenia.

Gruźlica

Chorych należy ocenić pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Skyrizi®. W badaniach klinicznych III fazy dotyczących łuszczycy, spośród 72 chorych z gruźlicą utajoną, których jednocześnie leczono produktem leczniczym Skyrizi® i stosowano odpowiednią profilaktykę gruźlicy w trakcie badań, u żadnego nie rozwinęła się aktywna gruźlica podczas średniego okresu obserwacji trwającego 61. tygodni po leczeniu produktem leczniczym Skyrizi®. Dwóch chorych przyjmujących izoniazyd w leczeniu utajonej gruźlicy przerwało leczenie z powodu uszkodzenia wątroby. Spośród 31 chorych z badania *IMMHANCE* z utajoną gruźlicą, którzy nie otrzymywali profilaktyki podczas badania, u żadnego nie rozwinęła się aktywna gruźlica podczas średniego okresu obserwacji wynoszącego 55. tygodni leczenia produktem leczniczym Skyrizi®. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Skyrizi® u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić odpowiedniego przebiegu leczenia.

Należy monitorować chorych pod kątem oznak i objawów aktywnej gruźlicy w trakcie i po leczeniu produktem leczniczym Skyrizi®. Nie należy podawać leku Skyrizi® chorym z aktywną gruźlicą.

Podawanie szczepionek

Należy unikać stosowania żywych szczepionek u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi®. Leki wchodzące w interakcje z układem odpornościowym mogą zwiększać ryzyko zakażenia po podaniu żywych szczepionek. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Skyrizi® należy wykonać wszystkie odpowiednie dla wieku szczepienia zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Brak danych dotyczących odpowiedzi na żywe lub nieaktywne szczepionki.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane leku, które wystąpiły z częstością co najmniej 1% i z większą częstością w grupie przyjmującej lek Skyrizi® niż w grupie przyjmującej placebo podczas 16-tygodniowego kontrolowanego okresu zbiorczych badań klinicznych.

Tabela 56.

Działania niepożądane występujące u \geq 1% chorych przyjmujących produkt leczniczy Skyrizi® do 16. tygodnia

Działania niepożądane	Skyrizi, N=1306 (%)	Placebo, N=300 (%)
Infekcje górnych dróg oddechowych ^a	170 (13,0)	29 (9,7)
Ból głowy ^b	46 (3,5)	6 (2,0)
Zmęczenie ^c	33 (2,5)	3 (1,0)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^d	19 (1,5)	3 (1,0)
Infekcje grzybicze ^e	15 (1,1)	1 (0,3)

^a Obejmują: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków;

^b Obejmuje: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy, ból głowy pochodzenia szyjnego;

^c Obejmuje: zmęczenie, osłabienie;

^d Obejmują: siniak w miejscu wstrzyknięcia, rumień, wynaczynienie, krwiak, krwotok, zakażenie, stan zapalny, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, uczucie ciepła;

^e Obejmują: grzybicę stóp, grzybicę podudzi, grzybicę ciała, grzybicę pstrą, grzybicę dłoni, infekcje grzybicze, grzybica paznokci.

Działania niepożądane leku, które wystąpiły u <1%, ale >0,1% chorych w grupie przyjmującej lek Skyrizi® i częściej niż w grupie przyjmującej placebo do 16. tygodnia, to zapalenie mieszków włosowych i pokrzywka.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, tak i w przypadku ryzankizumabu istnieje potencjał immunogenności. Do 52. tygodnia około 24% (263/1079) chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi® w zalecanej dawce wytworzyło przeciwciała przeciwko ryzankizumabowi. Spośród chorych, u których wytworzyły się przeciwciała przeciwko ryzankizumabowi, około 57% (14% wszystkich chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi®) miało przeciwciała sklasyfikowane jako neutralizujące. Wyższe miana przeciwciał u około 1% chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi® wiązały się z niższymi stężeniami ryzankizumabu i zmniejszoną odpowiedzią kliniczną.

W dokumencie zwrócono także uwagę na wpływ produktu leczniczego Skyrizi® stosowanego w okresie ciąży, laktacji oraz w populacji pediatrycznej i wśród osób starszych.

Ciąża

Ograniczone dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Skyrizi® u kobiet w ciąży są niewystarczające do oceny związanego z lekiem ryzyka poważnych wad wrodzonych, poronienia lub niekorzystnych wyników badań matki lub płodu. Wiadomo, że ludzka IgG przekracza barierę łożyskową; dlatego produkt leczniczy Skyrizi® może być przenoszony z matki na rozwijający się płód. Wszystkie ciążę wiążą się z ryzykiem wady wrodzonej, utraty lub innych niekorzystnych skutków. Podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia dla wskazanej populacji jest nieznane. W ogólnej populacji Stanów Zjednoczonych szacowane podstawowe ryzyko poważnych wad wrodzonych i poronienia w klinicznie rozpoznanych ciążach wynosi odpowiednio 2% do 4% i 15% do 20%.

Laktacja

Brak danych dotyczących obecności ryzankizumabu w mleku ludzkim, wpływu na niemowlę karmione piersią ani wpływu na produkcję mleka. Wiadomo, że matczyne IgG jest obecne w mleku ludzkim. Należy wziąć pod uwagę korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią, a także kliniczne zapotrzebowanie matki na produkt leczniczy Skyrizi® oraz wszelkie potencjalne niekorzystne skutki stosowania produktu leczniczego Skyrizi® lub choroby podstawowej u matki karmiącej piersią.

Stosowanie u dzieci

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Skyrizi® u dzieci nie zostały jeszcze ustalone.

10.3. 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. 16.04.2022 r.

Tabela 57.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków u chorych dorosłych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	182	123
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	107	76
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	14	10
Zaburzenia układu immunologicznego	33	23
Zaburzenia endokrynologiczne	5	5
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	32	25
Zaburzenia psychiczne	61	45
Zaburzenia układu nerwowego	104	72
Zaburzenia w obrębie oka	20	14
Zaburzenia ucha i błędnika	13	9
Zaburzenia serca	42	31
Zaburzenia naczyniowe	32	27
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	73	54
Zaburzenia żołądka i jelit	79	48
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	14	11
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	282	183
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	109	72
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	22	19
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	12	9
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7	6
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2	1
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	233	160
Badania diagnostyczne	116	84
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	81	53
Uwarunkowania społeczne	5	4
Procedury medyczne i chirurgiczne	30	18
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	7	4
Ogółem	871	564

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

10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego 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 58.
Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 301
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	632
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	70
Zaburzenia układu immunologicznego	142
Zaburzenia endokrynologiczne	20
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	183
Zaburzenia psychiczne	296
Zaburzenia układu nerwowego	836
Zaburzenia w obrębie oka	200
Zaburzenia ucha i błędnika	70
Zaburzenia serca	330
Zaburzenia naczyniowe	263
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	544
Zaburzenia żołądka i jelit	560
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	101

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 688
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	784
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	154
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	24
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	82
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	8
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 030
Badania diagnostyczne	644
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	871
Uwarunkowania społeczne	56
Procedury medyczne i chirurgiczne	779
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	77
Ogółem	12 745

Data wyszukiwania: 15.04.2022 r.

Najczęściej zgłaszanymi przypadkami były zdarzenia niepożądane z kategorii: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

11. Ograniczenia

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

11.1. Porównanie bezpośrednie

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ryzankizumab z iksekizumabem czy sekukinumabem. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących RIS z certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, czy tofacytynibem. Dlatego też, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, porównawcza ocena RIS względem wybranych komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego (NMA) dostarczonego przez Wnioskodawcę. Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością. Wyniki dla RIS dla punktów rozpatrywanych w ramach NMA zostały uwzględnione na podstawie danych z badania *KEEPsAKE 1* oraz *KEEPsAKE 2*;
- Wyniki badania *NCT02719171* ekstrahowano z abstraktów konferencyjnych (*ab konf. Mease 2018a*, *ab konf. Mease 2018b*, *ab konf. Mease 2018c*) ze względu na brak opublikowanej pełnej publikacji;
- Populacja chorych uczestnicząca w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do *Programu lekowego B.35*;
- Wyniki dotyczące skuteczności nie były dostępne dla okresu obserwacji dłuższego niż 24 tygodnie, jednak w dokumencie *EMA 2021* zwrócono uwagę na utrzymywanie się efektu terapeutycznego do 52 tygodnia;
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.

11.2. NMA

- Włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;

- Populacja chorych w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności);
- Nie ze wszystkich badań możliwym było przeprowadzenie ekstrakcji wyników dla tych samych punktów końcowych. W związku z tym dla różnych punktów końcowych przeprowadzono ekstrakcję z różnej liczby badań;
- Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepione z wyjątkiem badania *SPIRIT-H2H*, które było badaniem typu *open-label*, wiąże się z tym ryzyko niepewności błędów;
- Część wyników została odczytana z wykresów w związku z czym wiąże się ryzyko niepewności;
- Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa RIS i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 24 tygodnie, ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PLC) dla dłuższego okresu obserwacji. W większości badań włączonych do analizy po określonym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancje czynną. Należy jednak mieć na uwadze, że prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PLC jest problematyczne ze względów etycznych;
- W przypadku niektórych punktów końcowych, przedstawione w raporcie wyniki NMA były do pewnego stopnia ograniczone przez niedostatek dostępnych danych z badań klinicznych u chorych z ŁZS (mała liczba włączonych badań dla danego komparatora lub brak prezentacji danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia). Dlatego też wyniki NMA należy rozpatrywać z ostrożnością;
- W ramach NMA nie była wykonywana szczegółowa analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt niedostępności wyników z porównywalnych okresów obserwacji dla poszczególnych badań. Metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa). W związku z powyższym w analizie wykonano porównanie profili bezpieczeństwa RIS oraz komparatorów (ADA, CER, ETA, GOL, INF, IKS, SEK oraz TOF) na podstawie *Charakterystyk Produktów Leczniczych*.

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

12.1. Porównanie RIS względem leków biologicznych na podstawie NMA

W wyniku przeszukiwania baz głównych odnaleziono badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję jedynie z PLC w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa umożliwia jednocześnie porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową (która została zweryfikowana pod względem aktualności i zgodności z *Programem lekowym B.35* oraz zapisami ChPL), której celem było oszacowanie różnic między RIS a komparatorami w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ŁZS. Wyniki NMA dotyczyły porównania RIS względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako komparatory główne, tj. IKS i SEK oraz komparatory dodatkowe (ADA, CER, ETA, INF, GOL oraz TOF) w związku z tym odstąpiono od prezentacji wyników dla innych interwencji.

Ocena skuteczności

Wyniki analizowano dla 24. tygodni okresu obserwacji z podziałem na dwie podgrupy chorych: chorych leczonych wcześniej lekami biologicznymi i chorych wcześniej nieleczonych biologicznie (odpowiednio *biologic-experienced* oraz *biologic-naïve*). W otrzymanym NMA rozpatrywano 5 kategorii punktów końcowych, które obejmowały wyniki odpowiedzi na leczenie (PsARC, PASI 50/75/90/100 i ACR20/50/70) oraz jakości życia chorych (HAQ-DI i HAQ-DI u chorych z odpowiedzią PsARC).

Wyniki NMA wskazują, że dla punktu końcowego:



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

Ocena bezpieczeństwa

Porównanie profili bezpieczeństwa RIS oraz komparatorów przeprowadzone na podstawie odpowiednich *Charakterystyk Produktów Leczniczych*, wskazuje, że wśród chorych stosujących RIS odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu.

Według danych przedstawionych w ChPL u chorych stosujących RIS (w porównaniu do komparatorów) nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych m.in. w kategoriach takich jak: nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia serca, zaburzenia nerek i dróg moczowych.

W przypadku zakażeń i zarażeń pasożytniczych, podczas stosowania RIS bardzo często odnotowano występowanie jedynie zakażeń górnych dróg oddechowych. Natomiast wśród chorych przyjmujących pozostałe leki raportowano (oprócz zakażeń górnych dróg oddechowych) bardzo często występujące zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne, zakażenia dolnych dróg oddechowych czy zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem *herpes*).

Z kategorii zaburzeń układu nerwowego w przypadku stosowania RIS jedynym raportowanym działaniem niepożądanym były bóle głowy (odnotowane jako występująca często), natomiast w przypadku pozostałych leków były występujące bardzo często bóle głowy oraz występujące często parestezje oraz zawroty głowy.

Wśród zaburzeń skóry i tkanki podskórnej u chorych stosujących RIS raportowano jedynie świąd (często). Tymczasem u chorych stosujących komparatory zgłaszano występowanie m.in. wysypki, pogorszenia się lub wystąpienia łuszczycy, świądu, zapalenia skóry, łysienia, potów nocnych, obrzęku naczyńioruchowego, skórnych zmian pęcherzowych, łojotoku, trądziku różowatego, suchości skóry, zaburzeń paznokci i łożyska paznokcia.

Wśród zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania u chorych stosujących RIS raportowano uczucie zmęczenia (często) oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia (często), zaś w przypadku komparatorów zgłaszano odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk), reakcje związane z infuzją oraz ból. Zgłaszano również, bóle w klatce piersiowej, obrzęki oraz gorączkę.

Podsumowując, stosowanie RIS, według danych przedstawionych w odpowiednich ChPL, wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, (w tym nowotworów, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń serca czy też zaburzeń nerek i dróg moczowych) niż w przypadku leków rozpatrywanych jako komparatory.

12.2. Porównanie RIS względem PLC

Poza wynikami NMA wykonanej w celu porównania interwencji badanej z komparatorami, w raporcie uwzględniono wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2*, na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo RIS względem PLC u chorych na ŁZS. W obu badaniach chorzy mogli stosować w czasie trwania badania leczenie wspomagające tj. ksLMPCh (m.in. metotreksat).

Dodatkowo wyniki uzupełniono danymi pochodzącymi z badania *NCT02719171*, które zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Ocena skuteczności

Badanie *KEEPSAKE 1*

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ACR 20 w 24 tyg. leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie RIS (57,3%) niż w grupie PLC (33,5%). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Istotną statystycznie przewagę RIS nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70 oraz PASI 90.

Istotną statystycznie przewagę RIS nad PLC wykazano w przypadku częstości występowania minimalnej aktywności choroby (MDA), ocenianą w 24 tyg. terapii.

W ramach badania *KEEPSAKE 1* w 24. tygodniu terapii oceniano również częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ustąpienia zapalenia palców. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 48,4% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 34,8% chorych w grupie PLC, z kolei ustąpienie zapalenia palców – u 68,1% chorych w grupie RIS oraz u 51,0% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy RIS.

Jakość życia oceniano w badaniu *KEEPSAKE 1* na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36 po 24 tygodniach terapii. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Korzystny wpływ RIS wykazano również w przypadku punktów końcowych dotyczących: łuszczycy paznokci, nasilenia bólu w skali VAS, nasilenia zamęczenia czy progresji radiologicznej. W przypadku wszystkich powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii RIS względem placebo.

Badanie *KEEPSAKE 2*

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ACR 20 w 24 tyg. leczenia odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie RIS (51,3%) niż w grupie PLC (26,5%). Różnica

między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile badanej interwencji.

Istotną statystycznie przewagę RIS nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70 oraz PASI 90.

Istotną statystycznie przewagę RIS (25,6%) nad PLC (11,4%) wykazano w przypadku częstości występowania minimalnej aktywności choroby (MDA), ocenianą w 24 tyg. terapii.

W ramach badania *KEEPSAKE 2* w 24 tygodniu terapii oceniano również częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz ustąpienia zapalenia palców. Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych wystąpiło u 42,9% chorych w grupie RIS oraz u 30,4% chorych w grupie PLC, z kolei ustąpienie zapalenia palców u 72,5% chorych w grupie RIS oraz u 42,1% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy RIS.

Jakość życia oceniano w badaniu *KEEPSAKE 2* na podstawie kwestionariusza HAQ-DI oraz SF-36 po 24 tygodniach terapii. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Korzystny wpływ RIS wykazano również w przypadku punktów końcowych dotyczących: nasilenia bólu w skali VAS, nasilenia zamęczenia czy progresji radiologicznej. W przypadku wszystkich powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na korzyść terapii RIS względem placebo.

Badanie NCT02719171

Pierwszorzędowy punkt końcowy tj. odpowiedź ACR 20 w 24 tyg. leczenia odnotowano częściej w grupie RIS (47,6%) niż w grupie PLC (31,0%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Natomiast w 16. tygodniu różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS.

Istotną statystycznie przewagę RIS nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 oraz w przypadku częstości występowania minimalnej aktywności choroby (MDA), ocenianą w 24 tyg. terapii.

W dokumencie w dokumencie *EMA 2021* na podstawie dostępnych danych dotyczących skuteczności z obu badań *KEEPSAKE* wskazano, że efekt terapeutyczny UPA utrzymywał się do 52 tygodnia.

Ocena bezpieczeństwa

W czasie 24 tygodni obserwacji raportowano jedynie 1 zgon w grupie badanej w badaniu *KEEPSAKE 1*. Działania niepożądane odnotowano jedynie w badaniu *NCT02719171* w czasie 32. tygodni obserwacji zarówno w grupie badanej jak i w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniach *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w czasie 24 tygodni odnotowano odpowiednio u 2,5% i 4% w grupie RIS oraz u 3,7% i 5,4% chorych w grupie PLC. Z kolei w badaniu *NCT02719171* po 32 tygodniach nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie RIS 150 mg natomiast w grupie PLC częstość wynosiła 4,8%. Ponadto, ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze zaobserwowano u 1,0% i 0,9% chorych w grupie RIS 150 mg oraz u 1,2% i 2,3% chorych w grupie PLC (odpowiednio w badaniu *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2*). Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Ogółem, podczas 24 tygodni badania zdarzenia niepożądane odnotowano odpowiednio w badaniach *KEEPSAKE 1*, *KEEPSAKE 2* i *NCT02719171* u ok. 40, 55 oraz 52% chorych z grupy RIS 150 mg i ok. 39, 55 i 74% chorych z grupy PLC. Dla wszystkich punktów końcowych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

Wśród zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u $\geq 2\%$ chorych w obu grupach do najczęściej występujących w badaniu *KEEPSAKE 1* należy zaliczyć: zapalenie nosogardzieli (RIS 3,3% vs PLC 2,9%), zakażenie górnych dróg oddechowych (RIS 2,5% vs PLC 4,2%) oraz zwiększenie stężenia aminotransferazy alaninowej (RIS 2,7% vs PLC 2,1%). Z kolei do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu *KEEPSAKE 2* należy zaliczyć: zakażenie górnych dróg oddechowych (RIS 7,6% vs PLC 5,5%), zapalenie nosogardzieli (RIS 4,0% vs PLC 3,7%) oraz artropatia łuszczycowa (RIS 2,7% vs 4,1%). Dla wszystkich punktów końcowych różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie.

12.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa RIS

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA wskazują, że leczenie produktem leczniczym Skyrizi® może wiązać się z wystąpieniem:

- reakcji nadwrażliwości;
- zwiększonego ryzyka zakażeń;
- poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych (MACE);
- nowotworów złośliwych;

- ciężkich reakcji nadwrażliwości.

Dodatkowo wskazano na środki ostrożności dotyczące:

- podawania produktu leczniczego Skyrizi® chorym na gruźlicę;
- podawania szczepionek chorym leczonym produktem leczniczym Skyrizi®.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

12.4. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka leku Skyrizi® w analizowanej populacji docelowej przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2021 roku [EMA 2021].

Dane dotyczące bezpieczeństwa ryzankizumabu w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów są zasadniczo zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* [ChPL Skyrizi®].

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Skyrizi® w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh lub którzy nie tolerują jednego lub więcej leków z grupy LMPCh oceniono jako korzystny.

12.5. Wnioski

W analizie przedstawiono wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa RIS vs SEK i IKS oraz dodatkowo ADA, CER, ETA, INF, GOL i TOF w leczeniu ŁZS u dorosłych chorych na podstawie NMA otrzymanego od Wnioskodawcy. Wyniki NMA wskazują w przeważającej części na brak istotnych różnic między ryzankizumabem a analizowanymi komparatorami. W populacji chorych *biologic-naïve* ryzankizumab 150 mg wykazywał istotnie wyższy odsetek odpowiedzi PASI niż etanercept [OR dla PASI 90: 5,73 (2,47; 15,03)] i adalimumab [OR dla PASI 90: 1,65 (1,07; 2,79)]. Przewagę komparatora wykazano jedynie w populacji chorych *biologic-naïve* w przypadku wyniku HAQ-DI (porównanie z IKS, CER

oraz GOL) oraz w przypadku odpowiedzi ACR20/50/70 (dla porównania z ADA i SEK 300 mg).

Dodatkowo, wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2* potwierdzają istotnie statystycznie korzystny wpływ RIS na częstość występowania odpowiedzi ACR, PASI, osiągnięcia minimalnej aktywności choroby, ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych i zapalenia palców oraz osiągania punktów końcowych dotyczących poprawy jakości życia, nasilenia zmęczenia, nasilenia objawów łuszczycy czy progresji radiologicznej. W dokumencie *EMA 2021* na podstawie dostępnych danych dla skuteczności wskazano również, że efekt terapeutyczny utrzymywał się do 52. tygodnia leczenia. W ramach oceny bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdecydowanej większości zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia. Również wg EMA stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Skyrizi™ w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych jest korzystny.

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

13. Dyskusja

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną stawów zaliczaną do grupy seronegatywnych spondyloartropatii [Tlustowicz 2016]. Charakterystycznymi objawami ŁZS jest sztywność, ból, obrzęk i tkliwość stawów i więzadeł oraz otaczających ścięgien, co manifestuje się zapaleniem palców (*dactylitis*) i zapaleniem przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*). W przebiegu choroby występują również skórne zmiany łuszczycowe, które mogą dotyczyć różnych części ciała. Mają one różny przebieg i różne nasilenie (od zmian łagodnych do ciężkich) i przyjmują postać grudkową, uogólnioną bądź krostkową. W przebiegu ŁZS można obserwować również takie objawy jak zapalenie błony naczyniowej oka, uczucie znużenia, zaburzenia nastroju czy depresję oraz wady zastawki aortalnej [Sobczyk 2018].

Aktualnie w leczeniu chorych, u których rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów o łagodnym przebiegu, bez niekorzystnych czynników rokowniczych w pierwszej kolejności stosowane są leki działające głównie na objawy zapalenia tj.: niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen, diklofenak, naproksen). Dodatkowo jako leczenie uzupełniające mogą stosowane być glikokortykosteroidy (m.in. metylopredyzolon, prednizon, triamcynolon) podawane układowo lub jako wstrzyknięcia do pojedynczych stawów obwodowych. Jeśli u chorego z obwodową postacią ŁZS nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po zastosowaniu terapii NLPZ (+/- GKS) lub wystąpią działania niepożądane związane ze stosowaniem tych leków, u chorych stosowane są ksLMPCh. U chorych na ŁZS, u których terapia ksLMPCh nie wykazała skuteczności i spełniają oni kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów* (Załącznik B.35.), tj. chorych z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki, zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS stosowane mogą być bLMPCh oraz ksLMPCh.

Obecnie w ramach *Programu lekowego leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)* finansowanych jest osiem technologii: iksekizumab, sekukinumab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz tofacytynib. Większość obecnie stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby nie powoduje jednak całkowitej redukcji procesu zapalnego. Podobnie jak ksLMPCh spowalniają proces uszkodzenia stawów, ale go nie hamują. Pozostawienie chorego bez właściwego leczenia

może powodować utrzymywaniem się przetrwałego stanu zapalnego, postępującego uszkodzenia stawów, skutkującego poważnymi ograniczeniami fizycznymi, istotnym upośledzeniem funkcjonowania oraz zwiększeniem śmiertelności.

Obecnie ryzankizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu. Proponowane rozszerzenie *Programu lekowego* obejmuje finansowanie ryzankizumabu w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych.

W wyniku I etapu przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych, w których porównywano by skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wszystkich komparatorów wskazanych w ramach kryteriów włączenia, zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Metaanaliza sieciowa umożliwia jednocześnie porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu otrzymano od Wnioskodawcy metaanalizę sieciową, której celem było oszacowanie różnic między RIS a komparatorami, w odniesieniu do skuteczności leczenia u dorosłych chorych na ŁZS. Wyniki NMA dotyczyły porównania RIS względem leków wskazanych w *Analizie Problemu Decyzyjnego* jako główne komparatory (tj. SEK, IKS) oraz pozostałe komparatory (tj. ADA, CER, ETA, INF, GOL oraz TOF). Przeprowadzona została również aktualizacja otrzymanego NMA, która nie wykazała nowszych publikacji ponad te, które znalazły się w NMA otrzymanym od Wnioskodawcy.

Do analizy włączono 16 badań klinicznych, które obejmowały wyniki dotyczące 8 komparatorów zdefiniowanych w *Analizie problemu decyzyjnego*. W ramach NMA analizowano dane dla okresu obserwacji równego 24 tygodnie. W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Uznano, iż można wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności włączonych badań, a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Tym samym w opinii analityków nie należało odstępować od przeprowadzenia NMA, gdyż zaobserwowane rozbieżności nie były znaczące.

Wszystkie włączone badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie z wyjątkiem badania *SPIRIT-H2H*, które było badaniem otwartym. Dotyczyły one porównań względem PLC lub aktywnych komparatorów. Podejście do testowanej hipotezy badawczej

w badaniach miało na celu wykazanie przewagi interwencji badanej nad grupą PLC (ang. *superiority*). W badaniach włączonych do NMA uczestniczyli chorzy dorośli (średni wiek wynosił około 44-54 lata). We wszystkich badaniach podobny odsetek chorych stanowili mężczyźni, jak i kobiety. Dodatkowo w badaniach, w których dostępne były dane dotyczące rasy, wskazują one, iż większość chorych stanowiły osoby rasy białej. Kryterium włączenia chorych w zdecydowanej większości badań stanowiło rozpoznanie aktywnej postaci ŁZS definiowanej jako ≥ 3 obrzęknięte i ≥ 3 tkliwe stawy. U chorych uczestniczących w badaniach włączonych do analizy występowała aktywna postać choroby. Niewielkim ograniczeniem analizy jest fakt, iż populacja w badaniach włączonych do NMA jest szersza niż wnioskowana, zdefiniowana zgodnie z *Programem lekowym B.35*. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono opublikowanych badań dla populacji odpowiadającej dokładnie kryteriom włączenia do *Programu lekowego*, dlatego włączono badania dla populacji szerszej. Należy jednak mieć na uwadze, że wskazanie definiują nie poszczególne jego zapisy a całokształt kryteriów włączenia, w związku z czym zaobserwowane w poszczególnych badaniach niezgodności 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*.

[REDACTED]

W wyniku przeszukiwania głównych medycznych baz danych odnaleziono dla wnioskowanej interwencji dwa wysokiej jakości, duże, randomizowane, podwójnie zaślepienie międzynarodowe badania kliniczne *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2* w oparciu o które przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania RIS względem PLC. Dodatkowo wyniki uzupełniono danymi pochodzącymi z badania *NCT02719171*, które zostało opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Metodyka powyższych badań została uznana przez EMA za akceptowalną, a kryteria włączenia i wykluczenia chorych odpowiadały populacji wskazanej we wniosku o dopuszczenie leku do obrotu. Pierwszorzędowy punkt końcowy wybrany w badaniu odpowiada zalecanemu w *Wytycznych EMA odnośnie prowadzenia badań klinicznych w ŁZS* [EMA 2006].

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. W przypadku badań dla komparatorów, wszystkie sklasyfikowano jako podtyp IIA zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych. Wiarygodność badań oceniono za pomocą skali Jadad oceniono w większości przypadków na 4-5 punktów w zależności od badania. Jedynie badanie *SPIRIT-H2H* zostało ocenione na 3 punkty ze względu na to, że badanie to było niezaślepienie i nie przedstawiono tym samym opisu zaślepienia. Wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych (z wyjątkiem jednego), w związku z czym stwierdzono, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest stosunkowo wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako średnia, ponieważ w raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne.

Dowodów dotyczących skuteczności leczenia ryzankizumabem względem PLC we wnioskowanej populacji chorych dostarczyły wyniki badań *KEEPSAKE 1* oraz *KEEPSAKE 2*. **Skuteczność interwencji względem komparatora oceniono w badaniu włączonym do analizy za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych.** Należy zauważyć, iż punkty końcowe analizowane w ramach niniejszego raportu są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych i w dokumencie wydanym przez EMA. W raporcie analizowano odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC, PASI oraz ACR. Z kolei ocenę jakości życia w analizowanej populacji chorych przeprowadzono na podstawie kwestionariusza HAQ-DI.

W badaniach *KEEPSAKE* osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy, którym była odpowiedź ACR20 w 24. tygodniu leczenia. Różnica między grupami (RIS vs PLC) była istotna statystycznie na korzyść grupy stosującej RIS. Istotną statystycznie przewagę RIS nad PLC wykazano w badaniu również w przypadku częstości występowania odpowiedzi ACR50, ACR70, PASI 90 oraz punktów końcowych dotyczących jakości życia HAQ-DI i SF-36. W badaniach oceniano również odsetek osób osiągających minimalną aktywności choroby, częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców, punktów końcowych dotyczących poprawy jakości życia, nasilenia zmęczenia, nasilenia objawów łuszczycy czy progresji radiologicznej. W przypadku powyższych punktów końcowych wykazano znamienne statystycznie różnice między grupami świadczące na

korzyść terapii RIS względem placebo. Wyniki te potwierdzają zatem skuteczność RIS w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS.

Analiza bezpieczeństwa RIS względem PLC, nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami, zarówno w przypadku częstości występowania zgonów, częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, jak i zdarzeń i działań niepożądanych (zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia z uzasadnioną możliwością powiązania z badanym lekiem) zaistniałych podczas leczenia.

Dodatkowo w ramach analizy przeprowadzono porównanie profili bezpieczeństwa RIS oraz komparatorów na podstawie ich *Charakterystyk Produktów Leczniczych*, które wskazuje, że wśród chorych stosujących RIS, odnotowano mniejszą liczbę działań niepożądanych niż w przypadku pozostałych leków poddanych zestawieniu. Na podstawie powyższych danych należy zatem uznać, że **profil bezpieczeństwa ryzankizumabu jest korzystny.**

Obecnie brak jest dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dla fazy przedłużonej w formie pełnotekstowej publikacji, gdyż badania nie zostały zakończone. W raporcie uwzględniono wyniki dostępne dla fazy randomizowanej kontrolowanej PLC. Dane te wskazują na korzystny wpływ RIS w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa.

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono jeden rekord opisujący trwające badanie kliniczne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla leku Skyrizi® w rozpatrywanej populacji docelowej. Dane dotyczące bezpieczeństwa ryzankizumabu w grupie chorych na łuszczycowe zapalenie stawów są zasadniczo zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS) oraz z profilem bezpieczeństwa zatwierdzonym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL Skyrizi®]*. **Produkt leczniczy Skyrizi® ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego co oznacza systematyczne monitorowanie efektów leczenia, jak również jego bezpieczeństwa.**

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści płynące ze stosowania RIS u dorosłych chorych na ŁZS. Uzyskane wyniki były spójne dla obu typów porównań – korzystny wpływ terapii RIS wykazano w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów

końcowych, w tym redukcji aktywności choroby, poprawy funkcjonowania czy poprawy jakości życia chorych.

Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do skutecznych opcji terapeutycznych.

Produkt leczniczy Skyrizi® wpisuje się w obszar terapeutyczny, w którym wskazuje się na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej i w leczeniu populacji chorych na ŁZS może stanowić na nią odpowiedź. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie go w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych.

14. Załączniki

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

Tabela 59.

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 oraz EU Clinical Trials Register</i>							
A Phase 1 Study to Assess the Relative PK and Tissue Distribution of Guselkumab and Risankizumab in Healthy Participants and Patients With Psoriatic Arthritis	NCT05083078	W trakcie rekrutacji	Janssen Research & Development, LLC	Interwencyjne, otwarte, I fazy	Celem tego badania jest ocena dystrybucji tkankowej guselkumabu i ryzankizumabu u zdrowych uczestników i uczestników z łuszczycowym zapaleniem stawów.	4 listopada 2021	31 maja 2023

Data ostatniego wyszukiwania: 28.04.2021 r.

14.2.Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 60.
Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	("risankizumab" OR "ABBV-066" OR "ABBV066" OR "skyrizi" OR "risankizumab-rzaa" OR "risankizumab rzaa" OR "BI655066" OR "BI-655066")	201 [^]	483 ^{^^}	264
#2	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	n/d	19 128 339 ^{^^^}	18 286 576
#3	#1 AND #2	n/d	344	176
#4	[embase]/lim	n/d	334	n/d

[^]trafienia w bazie CENTRAL(198) (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

[^]dotatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^} dotatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 25.04.2022 r.

14.3.Strategia wyszukiwania w bazach głównych – NMA

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA) aktualizacja

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	(psoriasis OR psoriatic OR psoriatica)	61 489	10 123	87 309
#2	(arthritic OR arthritis OR arthropathica OR arthropathy OR arthropathies OR arthropathic OR polyarthritis)	541 724	29 116	319 527

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#3	#1 AND #2	17 072	2 936	28 135
#4	(adalimumab OR humira OR amjevita OR D2E7 OR amgevita OR cyltezo OR imraldi OR solymbic OR exemptia OR fyzoclad OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR hulio OR idacio OR kromeya OR mabura OR raheara OR trudexa OR Hyrimoz OR LU200134 OR "adalimumab-adbm" OR "adalimumab-atto" OR "abp 501" OR abp501 OR abrilada OR "abt d2e7" OR abtd2e7 OR "adalimumab-adaz" OR "adalimumab-afzb" OR "adalimumab-bwwd" OR "adalimumab-fkjp" OR adaly OR amsparity OR "avt 02" OR avt02 OR "bat 1406" OR bat1406 OR "bax 2923" OR "bax 923" OR bax2923 OR bax923 OR "bcd 057" OR bcd057 OR "bi 695501" OR bi695501 OR "chs 1420" OR chs1420 OR cinnora OR "ct p17" OR ctp17 OR "da 3113" OR da3113 OR "dmb 3113" OR dmb3113 OR "fkb 327" OR fkb327 OR "gp 2017" OR gp2017 OR "hlx 03" OR hlx03 OR "ibi 303" OR ibi303 OR "lu 200134" OR "m 923" OR m923 OR "msb 11022" OR msb11022 OR "ons 3010" OR ons3010 OR "pf 06410293" OR "pf 6410293" OR pf06410293 OR pf6410293 OR qletli OR "sb 5" OR sb5 OR "zrc 3197" OR zrc3197)	10 855	3 818	24 564 [^]
#5	(certolizumab OR Cimzia OR CDP870 OR CDP870s OR "CDP 870" OR "870, CDP" OR "870s, CDP" OR "CDP 870s" OR pha738144 OR "pha 738144" OR "pha-738144" OR "Fab fragment")	3 923	1 361	7 541 [^]
#6	(etanercept OR embrel OR Enbrel OR Erelzi OR Benepali OR "TNR-001" OR "TNR 001" OR TNR001 OR "TNTR-Fc" OR "Fusion Protein" OR "Etanercept-szss" OR avent OR breznys OR "chs 0214" OR chs0214 OR enerceptan OR "enia 11" OR enia11 OR erelzi OR "etanercept-ykro" OR eticovo OR "gp 2015" OR "gp 2015c" OR gp2015 OR gp2015c OR "hd 203" OR hd203 OR infinitam OR "lbec 0101" OR lbec0101 OR lifmior OR nepexto OR opinercept OR "sb 4" OR sb4 OR tunex OR "ylb 113" OR ylb113)	58 436	4 063	65 039 [^]
#7	(golimumab OR Simponi OR "CNTO 148" OR "CNTO-148" OR cnto148 OR "148, CNTO")	1 500	801	4 884 [^]
#8	(infliximab OR "MAb cA2" OR "monoclonal antibody cA2" OR Remicade OR Avakine OR Inflectra OR remsima OR relllex OR flixabi OR Zessly OR Renflexis OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab-dyyb" OR "abp 710" OR abp710 OR avsola OR "gp 1111" OR gp1111 OR "infliximab-axxq" OR "infliximab-qbtx" OR ixifi OR "pf 6438179" OR "pf 6438179" OR pf06438179 OR pf6438179 OR renflexis OR "ta 650" OR ta650)	16 967	2 822	33 260 [^]
#9	(ixekizumab OR Taltz OR LY2439821 OR "LY-2439821" OR "LY 2439821")	834	588	1 682 [^]
#10	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "ain-	1 642	1 047	3 631 [^]

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
	457" OR Cosentyx)			
#11	(tasocitinib OR tofacitinib OR "tofacitinib citrate" OR "tofacitinib citrate" OR Xeljanz OR "CP 690,550" OR CP690550 OR "CP-690550" OR "CP 690550" OR "CP-690,550 " OR "cp690 550" OR "cp 690550-10" OR "cp 690, 550" OR "cp 690550 10")	134 010	990	4 967 [^]
#12	(#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11)	214 468	11 413	110 885
#13	#3 AND #12	3 153	1 475 ^{^^}	6 724
#14	(random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking)	1 781 142	n/d	2 043 897 ^{^^^}
#15	#13 AND #14	590	n/d	1 485
	December 2021-current	74	138	462
#16	embase/lim ¹⁸	n/d	n/d	16

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^}trafienia w bazie CENTRAL(1 430) (baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library)

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 25.04.2022 r. Dla otrzymanych wyników zastosowano ograniczenie czasowe

¹⁸ Wykluczono ab. konferencyjne

14.4.Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych – porównanie bezpośrednie

Tabela 62.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Skyrizi	46
	risankizumab	48
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.adrreports.eu/pl/	Skyrizi	1
	risankizumab	1
WHO UMC* (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem) http://www.vigiaccess.org/	Skyrizi	1
	risankizumab	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Skyrizi	27
	risankizumab	26
The U.S. National Institutes of Health www.clinicaltrials.gov	Skyrizi OR risankizumab	62
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Skyrizi OR risankizumab	28
URPLWMIPB** (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Skyrizi	0
	risankizumab	0

*w bazie WHO UMC wskazany jest podanie nazwy handlowej leku

**zastosowano także zapytanie w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 28.04.2022 r.

14.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.5.1. Badanie *KEEPSAKE 1*

<i>KEEPSAKE 1 (Kristensen 2021)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną placebo, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: chorych zrandomizowano w stosunku 1:1 do grup z wykorzystaniem technologii interaktywnej odpowiedzi. Randomizację stratyfikowano w oparciu o obszar ciała objęty łuszczycą ($\geq 3\%$/$< 3\%$ powierzchni ciała), obecność zapalenia palców (tak/nie), obecność zapalenia przyczepów ścięgniętych (tak/nie) i aktualne stosowanie ksLMPCh ($0/\geq 1$);</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: b/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 24 (2,5%) z 964 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy RIS 150 mg 10 (2,1%) spośród 483 chorych, w tym: 4 (0,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19, po 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz innych powodów; z grupy PLC 14 (2,9%) spośród 481 chorych, w tym: 6 (1,2%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 3 (0,6%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu utraty z okresu obserwacji, po 1 (0,2%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz z powodu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy dotyczące skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), która obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Analizy dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji SS (ang. <i>safety analysis set</i>), która obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: AbbVie;</p> <p>Liczba ośrodków: 186 ośrodków badawczych w 38 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: badanie obejmowało okres przesiewowy, 24-tyg. okres podwójnie ślepej próby, z kontrolą PLC oraz grupami równoległymi; oraz 204-tyg. okres leczenia otwartego (w publikacji przedstawiono wyniki dla 24 tygodni);</p> <p>Analiza statystyczna: oszacowano, że wielkość próby równa 440 chorych w każdej grupie zapewni $\geq 90\%$ mocy do wykrycia $\geq 25\%$ różnicy we wskaźnikach odpowiedzi ACR20, przy założeniu, że odsetek odpowiedzi w grupie placebo wynosi 35%. Oszacowano, że ta wielkość próby zapewnia około 80% mocy do wykrycia standaryzowanej wielkości efektu wynoszącej 0,20 w zmianie od wartości wyjściowej w PsA-mTSS. W przypadku katerycznych punktów końcowych dotyczących skuteczności, brakujące dane niezwiązane z COVID-19 zostały imputowane z wykorzystaniem metody przypisania do grupy braku odpowiedzi na leczenie, natomiast brakujące dane z powodu COVID-19 (zakażenie lub ograniczenia związane z chorobą) zostały imputowane z wykorzystaniem metody wielokrotnego przypisania.</p> <p>Chorych, których obserwowano po rozpoczęciu terapii ratunkowej lub jednoczesnego stosowania leków przeciw ŁZS, które mogłyby w znaczący sposób wpłynąć na ocenę skuteczności, uznano za chorych nieodpowiadających na leczenie (kateryczne punkty końcowe) lub uznano pozyskane dane za dane brakujące i wykluczono (ciągłe punkty końcowe).</p> <p>Kateryczne punkty końcowe dotyczące skuteczności porównywano stosując test Cochrańa-Mantela-Haenszela z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Natomiast ciągłe punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano przy użyciu modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów, obejmujących czynniki tj. leczenie, wizyta, czynniki stratyfikujące i wartości wyjściowe. Punkty końcowe</p>

oceniane przy użyciu badań radiograficznych, analizowano stosując model analizy kowariancji obejmującej ekstrapolację liniową w celu przypisania brakujących danych lub danych po odstawieniu badanego leku lub rozpoczęciu leczenia doraźnego.

W celu zwiększenia wielkości próby ze względu na mniejszą liczbę chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i zapaleniem palców na początku badania, zebrano dane dotyczące ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych i palców z badania *KEEPSAKE 1* i *KEEPSAKE 2* (podejście założone z góry). Analizy te zostały dostosowane do wspólnych czynników stratyfikacji i badania.

Wszystkie pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniano stosując procedurę testowania z wielokrotnym dostosowywaniem poprzez ustaloną sekwencję w celu kontroli współczynnika błędów I rodzaju przy dwustronnym poziomie $\alpha=0,05$;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (początek objawów ≥ 6 miesięcy, spełnienie kryteriów CASPAR, ≥ 5 z 68 tkliwych i ≥ 5 z 66 obrzękniętych stawów, ≥ 1 erozja rozpoznana na podstawie centralnego odczytu RTG (ręce i/lub stopy) lub poziom hsCRP $\geq 3,0$ mg/l oraz aktywna łuszczyca plackowata (≥ 1 płytka łuszczycowa o średnicy ≥ 2 cm lub łuszczyca paznokci));
- brak wystarczającej odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania ≥ 1 ksLMPCh;
- wcześniejsze stosowanie celowanych syntetycznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby było dozwolone;

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze stosowanie leków biologicznych.

Dane demograficzne

Parametr	RIS 150 mg	PLC
Liczba chorych	483	481
Mężczyźni, n (%)	252 (52,2)	234 (48,6)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	52 (20; 85)	52 (22; 79)
Rasa, n (%)	Biała	454 (94,0)
	Czarna oraz Afroamerykanie	4 (0,8)
	Azjaci	13 (2,7)
	Rdzenni mieszkańcy wysp Pacyfiku oraz Hawajskich	3 (0,6)
	Indianie pochodzenia amerykańskiego oraz chorzy pochodzący z Alaski	1 (0,2)
	Rasa mieszana	8 (1,7)
Pochodzenie inne niż hiszpańskie lub latynoskie, n (%)	390 (80,7)	389 (80,9)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	30,7 (6,4)	30,3 (6,2)
Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	7,1 (7,0)	7,1 (7,7)
Liczba obrzękniętych stawów [*] , średnia (SD)	12,1 (7,8)	12,2 (8,0)
Liczba tkliwych stawów ^{**} , średnia (SD)	20,8 (14,1)	20,5 (12,8)
Ocena bólu przez chorego ^{***} , średnia (SD)	57,1 (22,6)	57,1 (22,6)
Wynik PtGA dotyczący aktywności choroby ^{***} , średnia (SD)	57,9 (21,8)	57,4 (22,1)

Wynik PGA dotyczący aktywności choroby ^{***} , średnia (SD)	61,3 (17,6)	62,4 (17,0)	
Wynik HAQ-DI, średnia (SD)	1,15 (0,66)	1,17 (0,65)	
Poziom hsCRP, średnia (SD) [mg/l]	11,9 (15,9)	11,3 (14,1)	
PsA-mTSS, średnia (SD)	13,0 (29,9)	13,5 (29,0)	
Zmiany łuszczycowe obejmujące $\geq 3\%$ BSA, n (%)	273 (56,5)	272 (56,5)	
BSA [#] , średnia (SD) [%]	16,8 (19,7)	16,5 (20,8)	
PASI [#] , średnia (SD)	10,9 (10,1)	10,0 (10,4)	
Łuszczycyca paznokci, n (%)	309 (64,0)	338 (70,3) ¹⁹	
mNAPSI ^{##} , średnia (SD)	18,1 (16,4)	16,6 (16,0)	
PGA-F ^{##} , średnia (SD)	2,1 (1,0)	2,0 (1,0)	
MDA, n (%)	2 (0,4)	6 (1,2)	
Zapalenie przyczepów ścięgnistych ^{###} , n (%)	297 (61,5)	290 (60,3)	
LEI [%] , średnia (SD)	2,7 (1,5)	2,6 (1,5)	
Zapalenie palców ^{%%} , n (%)	148 (30,6)	147 (30,6)	
LDI ^{%%%} , średnia (SD)	98,6 (120,4)	92,5 (125,5)	
SF-36 PCS, średnia (SD)	35,2 (8,1)	35,2 (7,7)	
FACIT-F, średnia (SD)	29,4 (11,3)	29,3 (11,2)	
Liczba wcześniej stosowanych ksLMPCh [^] n (%)	0	2 (0,4)	2 (0,4)
	1	338 (70,0)	311 (64,7)
	2	105 (21,7)	136 (28,3)
	≥ 3	38 (7,9)	32 (6,7)
Stosowane leczenie wspomagające, n (%)	MTX ^{^^}	314 (65,0)	315 (65,5)
	ksLMPCh inne niż MTX ^{^^^}	52 (10,8)	49 (10,2)
	Doustne kortykosteroidy	101 (20,9)	87 (18,1)
	NLPZ	296 (61,3)	314 (65,3)
INTERWENCJA			
<p>Wizyty oceniające w ramach badania miały miejsce w tygodniu 0., 4., 8., 12., 16. i 24. Z wyjątkiem wizyty początkowej i oceniającej pierwszorzędowe punkty końcowe, wizyty w ramach badania mogły być modyfikowane w celu dostosowania do ograniczeń związanych z COVID-19 (wizyty w innym terminie, ocena telefoniczna lub ocena w miejscu zamieszkania chorego).</p> <p>Interwencja badana: ryzankizumab podawany podskórnie w dawce 150 mg w tygodniu 0, 4 i 16. Badany lek nie był podawany chorym z podejrzeniem lub z potwierdzonym zakażeniem COVID-19. Stosowanie badanego leku oraz kontynuację wizyt kontrolnych można było wznowić po wyzdrowieniu chorego;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane podskórnie w tygodniu 0, 4 i 16;</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy, którzy nie osiągnęli $\geq 20\%$ poprawy liczby obrzękniętych i (lub) tkliwych stawów w 12. i 16. tygodniu, mogli mieć zmodyfikowaną lub dodaną terapię towarzyszącą. Chorzy mogli stosować w sposób ciągły jednoczesne leczenie ≤ 2 ksLMPCh w dawkach zatwierdzonych w protokole badania.</p>			

¹⁹ W publikacji wskazano 70,6%, przyczyna rozbieżności nieznana

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70;
- Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI 90;
- Miniamala aktywność choroby;
- Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych;
- Ustąpienie zapalenia palców;
- Jakość życia;
- Łuszczyca paznokci;
- Nasilenie zmęczenia
- Progresja radiologiczna

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- Punkty końcowe stanowiące komponenty odpowiedzi ACR;
- Punkty końcowe osobno dla populacji leczonej wcześniej biologicznie i populacji leczonej wcześniej biologicznie.

[†]na podstawie oceny 66 stawów

^{**}na podstawie oceny 68 stawów

^{***}punktacja w milimetrach na poziomej wizualnej skali analogowej mierzącej 100 mm

[#]wśród chorych dotkniętych łuszczycą z $\geq 3\%$ BSA (RIS, N=273; PLC, N=271)

^{##}wśród chorych z łuszczycą paznokci (RIS, N=309; PLC, N=338)

^{###}LEI >0

[%]wśród chorych z LEI >0

^{%%}LDI >0

^{%%%}wśród chorych z LDI >0

[^]obejmuje 32 chorych, którzy zgłosili wcześniejsze leczenie apremilastem (RIS, n=11 (2,3%); PLC, n=21 (4,4%)) oraz 5 chorych, którzy zgłosili wcześniejsze leczenie tofacytynibem (RIS, n=2 (0,4%); PLC, n=3 (0,6%))

^{^^}w monoterapii lub w połączeniu z innym ksLMPCh

^{^^^}sulfasalazyna, leflunomid lub apremilast bez MTX

14.5.2. Badanie *KEEPSAKE 2*

<i>KEEPSAKE 2 (Östör 2021)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną placebo, fazy III</p> <p>Opis metody randomizacji: w okresie przesiewowym chorych stratyfikowano na podstawie stosowanych aktualnie ksLMPCh (0 lub ≥ 1), liczby wcześniejszych terapii biologicznych (0 lub ≥ 1) i rozległości łuszczycy ($\geq 3\%$ lub $< 3\%$ dotkniętej powierzchni ciała). Następnie chorych zrandomizowano losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej RIS lub do grupy kontrolnej PLC. W celu przeprowadzenia randomizacji zastosowano system interaktywnej odpowiedzi;</p> <p>Zaślepienie: podwójne;</p> <p>Opis metody zaślepienia: b/d;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 30²⁰ (6,8%) z 444 zrandomizowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> z grupy RIS 150 mg 9 (4,0%) spośród 224 chorych, w tym: po 2 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji oraz braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,4%) z powodu ograniczeń związanych z pandemią COVID-19; z grupy PLC 21 (9,6%) spośród 219²¹ chorych, w tym: 8 (3,7%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (3,2%) z powodu braku skuteczności leczenia, 3 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, po 1 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji oraz innych powodów; <p>Skala Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy dla skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS (ang. <i>full analysis set</i>), zdefiniowanej jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIA;</p> <p>Sponsor: AbbVie;</p> <p>Liczba ośrodków: 99 ośrodków badawczych w 23 krajach;</p> <p>Okres obserwacji: badanie składało się z okresu przesiewowego (ok. 35 dni) podwójnie zaślepionego okresu leczenia (24 tyg.) oraz okresu otwartego (do 208 tyg.). W publikacji przedstawiono wyniki dla 24 tyg. (od 07.03.2019 r. do 22.06.2020 r.);</p> <p>Analiza statystyczna: oszacowano, że wielkość próby stanowiąca 210 chorych w grupach zapewni 90% mocy potrzebnej do wykrycia średniej różnicy stanowiącej 0,24 dla zmian w stosunku do wartości wyjściowych wyniku kwestionariusza HAQ-DI między RIS a PLC, zakładając wspólne SD równe 0,72. Taka wielkość próby zapewniała również, że analizy miały co najmniej 90% mocy w celu wykrycia 20% różnicy w leczeniu w ACR20 w 24. tygodniu, przy założonym wskaźniku odpowiedzi na działanie placebo wynoszącym 35%, przy użyciu dwustronnego poziomu istotności 0,05 i uwzględniającym 10% wskaźnik rezygnacji.</p> <p>Charakterystykę demograficzną i medyczną chorych podsumowano przy użyciu zmiennych kategoryalnych lub zmiennych ciągłych, w zależności od przypadku. W analizach skuteczności zastosowano test Cochran-Mantela-Haenszela skorygowany o czynniki stratyfikacyjne dla zmiennych kategorycznych, a dla zmiennych ciągłych zastosowano metodę powtarzanego pomiaru z modelem efektów mieszanych, przy dwustronnym $\alpha=0,05$.</p> <p>Ze względu na mniejszą liczbę chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i zapaleniem palców podczas wizyty początkowej, określono z góry, że dane do analizy ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców zostały zebrane z badań <i>KEEPSAKE 1</i> i <i>KEEPSAKE 2</i> w celu zwiększenia wielkości próby. Zbiorcze dane dla tych punktów końcowych zostały przeanalizowane z kontrolą wielokrotności badania <i>KEEPSAKE 1</i> były zgłaszane oddzielnie.</p>

²⁰ W tym chory z grupy PLC, który nie otrzymał leczenia pomimo zrandomizowania do grupy

²¹ Spośród 220 chorych jeden chory został zrandomizowany, ale nigdy nie otrzymał badanego leku, w związku z czym został wykluczony z analiz skuteczności, co w efekcie skutkowało włączeniem 219 chorych do grupy PLC do pełnego zestawu analiz

W celu kontroli wskaźnika błędów rodzaju I, zastosowano procedurę wielokrotnego testowania, porównując RIS z PLC w procedurze testowania hierarchicznego od pierwszorzędownego punktu końcowego, kolejno przez uszeregowane drugorzędowe punkty końcowe i była kontynuowana do momentu braku osiągnięcia przez punkt końcowy istotności statystycznej.

W przypadku katagorycznych punktów końcowych dotyczących skuteczności, w przypadku danych brakujących zastosowano imputację opartą na braku odpowiedzi na leczenie, oraz wielokrotne imputacje w celu uzupełnienia brakujących danych z powodu COVID-19. Brakujące dane niezwiązane z COVID-19 zostały imputowane z wykorzystaniem metody opartej na braku odpowiedzi, a brakujące dane z powodu COVID-19 (zakażenie lub ograniczenia związane z pandemią) zostały imputowane metodą wielokrotnego przypisania. Chorych uznawano za niereagujących na leczenie po rozpoczęciu terapii ratunkowej lub stosowania towarzyszących leków przeciw ŁZS, które mogły mieć znaczący wpływ na ocenę skuteczności.

W przypadku ciągłych punktów końcowych dotyczących skuteczności, obserwacje po rozpoczęciu terapii ratunkowej lub stosowania towarzyszących leków przeciw ŁZS, które mogłyby znacząco wpłynąć na ocenę skuteczności, uznano za brakujące i wykluczono z modelu.

Wyniki bezpieczeństwa podsumowano jako liczbę i odsetek chorych, dla których zgłoszono TEAE w każdej grupie leczenia;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- aktywne łuszczycowe zapalenie stawów zdefiniowane jako obecność ≥ 5 tkliwych stawów i ≥ 5 obrzękniętych stawów, spełnienie kryteriów CASPAR, z objawami ≥ 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i aktywną łuszczycą plackowatą z ≥ 1 płytką łuszczycową o średnicy ≥ 2 cm lub zmiany na paznokciach odpowiadające łuszczycy podczas badania przesiewowego;
- braki skuteczności biologicznego leczenia po ≥ 12 tygodniach leczenia lub nietolerancja jednego lub dwóch leków biologicznych;
- brak skuteczności leczenia ksLMPCh po ≥ 12 tygodniach leczenia, brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu, apremilastu, bucylaminy, iguratymodu lub cyklosporyny A;
- wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, z wyjątkiem inhibitorów IL-23, IL-12/23 lub IL-17;
- odstawienie leków biologicznych w określonym czasie przed pierwszym leczeniem w ramach badania:
 - ≥ 4 tygodnie dla etanerceptu;
 - ≥ 8 tygodni dla adalimumabu, infliksymabu, certolizumabu, golimumabu i abataceptu;
 - ≥ 1 rok (lub ≥ 6 miesięcy przy normalizacji poziomu limfocytów B) dla rytuksymabu;
 - ≥ 5 -krotność średniego okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji dla dowolnego innego dozwolonego leku biologicznego;

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze stosowanie leków biologicznych będących antagonistami IL-23, IL-12/23 lub IL-17.

Dane demograficzne

Parametr	RIS 150 mg	PLC
Liczba chorych	224	219
Mężczyźni, n (%)	100 (44,6)	99 (45,2)
Wiek, mediana (zakres) [lata]	53 (23; 84)	52 (24; 83)
Rasa, n (%)	Biała	218 (97,3)
	Czarna oraz Afroamerykanie	2 (0,9)
	Azjaci	2 (0,9)
	Inna	2 (0,9)
Pochodzenie inne niż hiszpańskie lub latynoskie, n (%)	182 (81,3)	176 (80,4)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	31,5 (8,0)	31,2 (6,8)

Czas trwania ŁZS, średnia (SD) [lata]	8,2 (8,2)	8,2 (8,3)	
Liczba obrzękniętych stawów [†] , średnia (SD)	13,0 (8,7)	13,6 (9,0)	
Liczba tkliwych stawów ^{**} , średnia (SD)	22,8 (14,9)	22,3 (13,8)	
Ocena bólu przez chorego ^{***} , średnia (SD)	55,0 (23,5)	57,0 (23,1)	
Wynik PtGA dotyczący aktywności choroby ^{***} , średnia (SD)	56,2 (21,8)	56,2 (23,0)	
Wynik PGA dotyczący aktywności choroby ^{***} , średnia (SD)	63,0 (17,0)	60,7 (16,4)	
HAQ-DI, średnia (SD)	1,10 (0,62)	1,13 (0,63)	
hsCRP [^] , średnia (SD) [mg/l]	7,5 (10,9)	8,2 (17,1)	
Powierzchnia łuszczycy obejmująca ≥3% BSA, n (%)	123 (54,9)	119 (54,3)	
BSA ^{^^} , średnia (SD) [%]	12,5 (15,4)	11,7 (14,9)	
PASI ^{^^} średnia (SD)	7,7 (6,7)	8,4 (9,9)	
MDA, n (%)	5 (2,2)	5 (2,3)	
Zapalenie przyczepów ścięgnistych ^{^^^} , n (%)	147 (65,6)	158 (72,1)	
LEI [#] średnia (SD)	3,0 (1,5)	3,0 (1,6)	
Zapalenie palców ^{##} , n (%)	40 (17,9)	57 (26,0) ²²	
LDI ^{###} średnia (SD)	78,9 (98,4)	109,8 (155,3)	
SF-36 PCS, średnia (SD)	35,6 (8,8)	35,2 (9,1)	
FACIT-F, średnia (SD)	28,2 (11,5)	27,7 (12,7)	
Liczba wcześniej stosowanych ksLMPCh [%] , n (%)	0	12 (5,4)	11 (5,0)
	1	88 (39,3)	81 (37,0)
	2	60 (26,8)	60 (27,4)
	≥3	64 (28,6)	67 (30,6)
Stosowane wcześniej jakiegokolwiek leczenie biologiczne, n (%)	105 (46,9)	101 (46,1)	
Niepowodzenie wcześniej stosowanych leków biologicznych, n (%)	0	137 (61,2)	132 (60,3)
	1	72 (32,1)	64 (29,2)
	≥2	15 (6,7)	23 (10,5)
Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-alfa, n (%)	103 (46,0)	100 (45,7)	
Stosowane leczenie wspomagające, n (%)	MTX [%]	110 (49,1)	99 (45,2)
	ksLMPCh inne niż MTX [%]	31 (13,8)	30 (13,7)
	MTX i inne	8 (3,6)	10 (4,6)

²² W publikacji podano 26,3%, przyczyna rozbieżności nieznana

	ksLMPCh		
	Doustne kortykosteroidy	28 (12,5)	22 (10,0)
	NLPZ	141 (62,9)	145 (66,2)
INTERWENCJA			
<p>Modyfikacje badania dotyczące pandemii COVID-19 obejmowały wizyty poza zaplanowanym harmonogramem, rozmowy telefoniczne i/lub wizyty domowe dla chorych, którzy nie mogli uczestniczyć w wizytach w ośrodku badawczym z powodu ograniczeń podróżowania, kwarantanny lub zakażenia COVID-19.</p> <p>Interwencja badana: ryzankizumab podawany podskórnie w dawce 150 mg w tygodniu 0., 4. i 16.</p> <p>W otwartej części badania RIS 150 mg co 12 tygodni do 208. tygodnia.</p> <p>Badany lek nie był podawany chorym z podejrzeniem lub potwierdzonym zakażeniem COVID-19. Stosowanie ryzankizumabu oraz wizyty kontrolne można było kontynuować po wyzdrowieniu chorego;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane podskórnie w tygodniu 0., 4. i 16.;</p> <p>Leczenie wspomagające: stabilne leczenie ≤ 2 ksLMPCh w momencie włączenia do badania pod warunkiem rozpoczęcia tej terapii ≥ 12 tygodni przed wizytą początkową i stosowanie dawek zatwierdzonych w protokole badania. Kontynuacja przyjmowania stałych dawek NLPZ, doustnych kortykosteroidów (odpowiednik prednizonu ≤ 10 mg/dobę) i innych leków przeciwbólowych pod warunkiem rozpoczęcia ich stosowania ≥ 1 tydzień przed wizytą początkową.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70; • Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI 90; • Miniamala aktywność choroby; • Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych; • Ustąpienie zapalenia palców; • Jakość życia; • Nasilenie zmęczenia • Progresja radiologiczna. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Punkty końcowe stanowiące komponenty odpowiedzi ACR; • Punkty końcowe osobno dla populacji leczonej wcześniej biologicznie i populacji leczonej wcześniej biologicznie. 			

[†]na podstawie oceny 66 stawów

^{**}na podstawie oceny 68 stawów

^{***}punktacja w milimetrach na poziomej wizualnej skali analogowej długości 100 mm

[^]zakres referencyjny: 0–10 mg/dl

^{^^}wśród chorych dotkniętych łuszczycą z $\geq 3\%$ BSA (RIS, N=23; PLC, N=119)

^{^^}LEI >0

[#]wśród chorych z LEI >0 (RIS, N=147; PLC, N=158)

^{##}LDI >0

^{###}wśród chorych z LDI >0 (RIS, N=40; PLC, N=57)

[%]w monoterapii lub w skojarzeniu z innym ksLMPCh

^{%%}sulfasalazyna, leflunomid lub apremilast bez MTX

14.5.3. Badanie NCT02719171

NCT02719171 (ab konf. Mease 2018a, ab konf. Mease 2018b, ab konf. Mease 2018c, clinicaltrials.gov)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, fazy II

Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 2:2:2:1:2 do grup otrzymujących RIS w dawce 150 mg w tygodniach 0., 4., 8., 12. i 16. (grupa 1), RIS 150 mg w tygodniach 0., 4. i 16. (grupa 2), RIS 150 mg w tygodniach 0. i 12. (grupa 3), RIS 75 mg pojedyncza dawka w tygodniu 0. (grupa 4) lub PLC (grupa 5). Randomizację stratyfikowano na podstawie wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF-alfa oraz jednoczesnego stosowania metoterksatu;

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: b/d;

Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 12 (6,5%) ze 185 chorych, w tym:

- **z 1 grupy** 4 (9,5%) z 42 chorych: po 2 (4,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz wycofania zgody na udział w badaniu przez chorych;
- **z 2 grupy** 3 (7,1%) z 42 chorych: 2 (4,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorych i 1 (2,4%) z powodu utraty z okresu obserwacji;
- **z 3 grupy** 2 (5,1%) z 39 chorych: po 1 (2,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorych oraz innych powodów;
- **z 4 grupy** 2 (10,0%) z 20 chorych: z powodu zdarzeń niepożądanych;
- **z 5 grupy** 1 (2,4%) z 42 chorych: z powodu zdarzeń niepożądanych;

Skala Jadad: 4/5 (brak opisu zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak, analizy przeprowadzono dla populacji FAS (ang. *Full Analysis Set*) tj. wszyscy randomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AbbVie;

Liczba ośrodków: ośrodki w Belgii, Kanadzie, Czechach, Finlandii, Francji, Niemczech, Japonii, Holandii, Polsce, Hiszpanii, Tajwanie, Stanach Zjednoczonych;

Okres obserwacji: w badaniu przedstawiono wyniki dla 16, 24 oraz 32 tyg.;

Analiza statystyczna: przedziały ufności (90% CI) dla różnicy w odsetkach odpowiedzi między grupami oraz dwustronną wartość p obliczono z wykorzystaniem metody Cochran Mantel-Haenszela, stratyfikowanej według wcześniejszego stosowania inhibitora TNF-alfa oraz jednoczesnego stosowania metotreksatu.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- objawy ŁZS trwające przez ≥ 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wg oceny badacza);
- rozpoznanie ŁZS na podstawie kryteriów CASPAR z objawami obwodowymi podczas wizyty przesiewowej (wg oceny badacza);
- ≥ 5 tkliwych i ≥ 5 obrzękniętych stawów podczas wizyty przesiewowej i randomizacyjnej (wg oceny badacza);
- co najmniej jedna zmiana łuszczycowa lub udokumentowana łuszczycyca w wywiadzie podczas badania przesiewowego (wg oceny badacza);
- równocześnie stosowane leki na ŁZS podawane w stałych dawkach;
- czynne ŁZS niekontrolowane odpowiednio standardowymi dawkami NLPZ podawanych przez ≥ 4 tyg. lub DMARD (w tym sulfasalazyna) podawanych przez ≥ 3 mies., lub inhibitorami TNF-alfa (wg oceny badacza);
- brak tolerancji NLPZ lub DMARDs lub inhibitorów TNF-alfa (wg oceny badacza);

Kryteria wykluczenia:

- poważne przewlekłe choroby zapalne lub tkanki łącznej inne niż ŁZS (np. reumatoidalne zapalenie

NCT02719171 (ab konf. Mease 2018a, ab konf. Mease 2018b, ab konf. Mease 2018c, clinicaltrials.gov)

stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, borelioza, dna moczanowa) i fibromialgia (wg oceny badacza);

- leczenie jakimkolwiek lekiem bezpośrednio ukierunkowanym na IL-12/23 (w tym ustekinumab), IL-23 lub IL-17 (w tym sekukinumab);
- wcześniejsze leczenie >2 różnymi inhibitorami TNF-alfa;
- leczenie przed randomizacją:
 - inhibitorami TNF-alfa w czasie 12 tyg.;
 - ETA w czasie 8 tyg.;
 - leflunomidem bez okresu wymywania cholestyraminy w czasie 8 tyg.;
 - niebiologicznymi lekami ogólnoustrojowymi stosowanymi w ŁZS lub łuszczycy oraz fotochemioterapią w czasie 4 tyg.;
 - iniekcjami dostawowymi (w tym sterydami) i domięśniowymi lub dożylnymi kortykosteroidami w czasie 4 tyg.;
 - miejscowymi lekami przeciw łuszczycowymi i fototerapią w czasie 2 tyg.;
 - analgetykami opioidowymi o małej i dużej mocy w czasie 2 tyg.;
- zaplanowane przyjęcie żywych szczepionek w okresie badania lub w czasie 6 tyg. przed randomizacją;
- alergja/nadwrażliwość na lek biologiczny podawany ogólnoustrojowo lub jego substancje pomocnicze w wywiadzie;
- czynne zakażenie ogólnoustrojowe w czasie ostatnich 2 tyg. (z wyjątkiem przeziębienia) przed randomizacją (wg oceny badacza);
- przewlekłe lub istotne ostre zakażenia, w tym HIV, wirusowe zapalenie wątroby i/lub czynna gruźlica²³;
- udokumentowany czynny lub podejrzewany nowotwór złośliwy lub nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawonokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy in situ;
- duży zabieg chirurgiczny wykonany w czasie 12 tyg. przed randomizacją lub planowany w czasie 32 tyg. po randomizacji (np. wymiana stawu biodrowego, usunięcie tętniaka, podwiązanie żołądka) (wg oceny badacza);
- całkowita liczba białych krwinek <3 000/μl lub płytek krwi <100 000/μl lub neutrofilii <1 500/μl lub poziom hemoglobiny <8,5 g/dl podczas badania przesiewowego;
- poziom AspAT lub AIAT >2x GGN lub poziom bezpośredniej bilirubiny w surowicy ≥1,5 mg/dl podczas badania przesiewowego;
- pozytywny wynik testu dla czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał przeciwko cyklicznie cytrulinowanemu peptydowi (anty-CCP) w badaniu przesiewowym.

Dane demograficzne²⁴

Parametr		RIS 150 mg (grupa 2)	PLC (grupa 5)
Liczba chorych		42	42
Mężczyźni, n (%)		28 (66,7)	24 (57,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		50,1 (12,33)	49,0 (11,16)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpańskie lub latynoskie	1 (2,4)	2 (4,8)
	Nie hiszpańskie lub	39 (92,9)	40 (95,2)

²³ Chorzy z pozytywnym wynikiem testu QuantiFERON TB lub testem oczyszczonej pochodnej białka mogą brać udział w badaniu, jeśli dalsze testy (zgodnie z lokalną praktyką/wytycznymi) dowiodą, że u chorego nie występują dowody czynnej gruźlicy

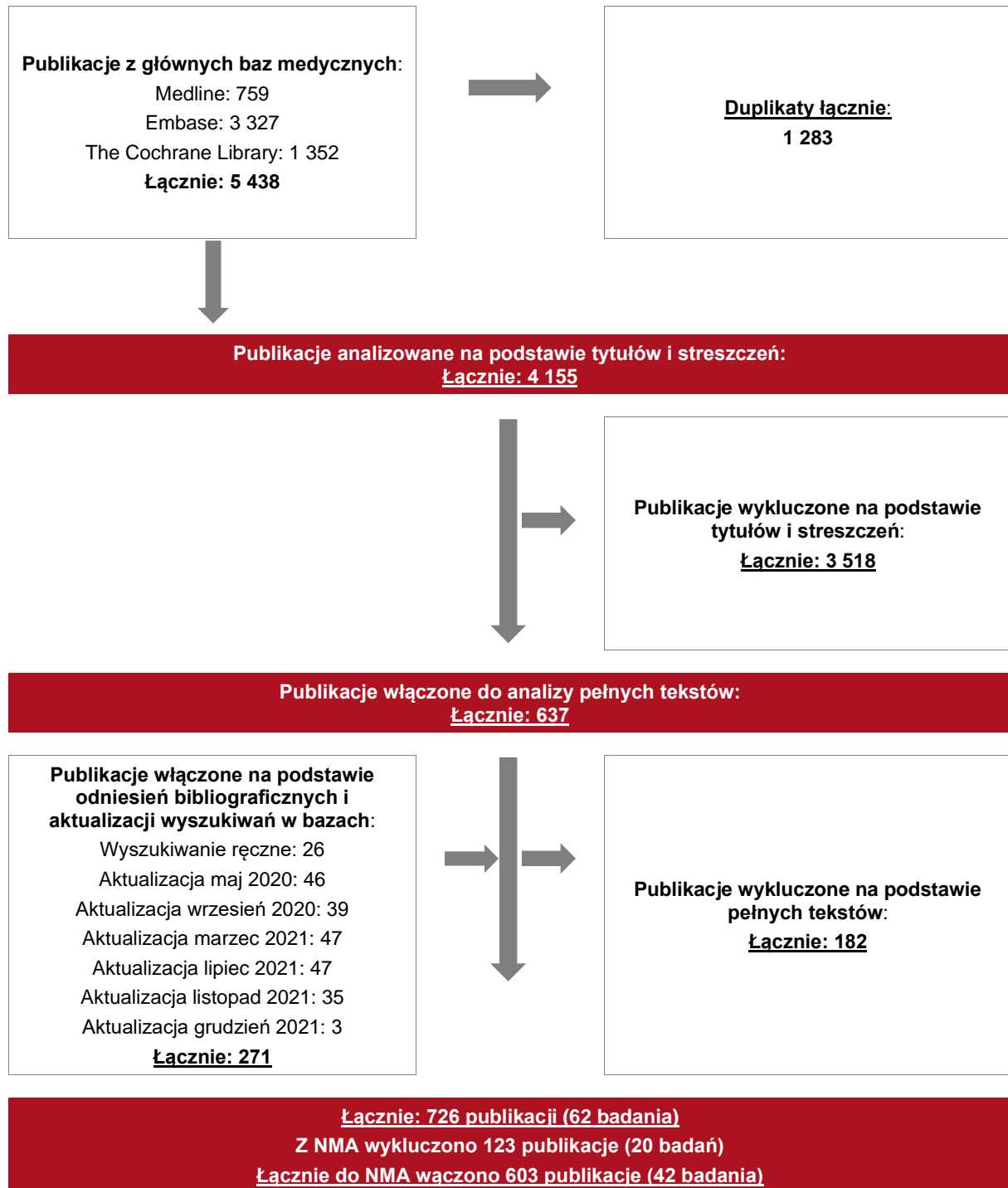
²⁴ Przedstawiono dane demograficzne jedynie dla grupy PLC oraz grupy stosującej RIS w schemacie zgodnym z zalecanym dawkowaniem przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*

NCT02719171 (ab konf. Mease 2018a, ab konf. Mease 2018b, ab konf. Mease 2018c, clinicaltrials.gov)			
	latynoskie		
	Nieznane lub brak danych	2 (4,8)	0 (0,0)
Rasa, n (%)	Amerykańscy Indianie lub rodowici mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	1 (2,4)
	Azjatycka	3 (7,1)	5 (11,9)
	Rodowici mieszkańcy Hawajów lub innych Wysp Pacyfiku	0 (0,0)	0 (0,0)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0,0)	0 (0,0)
	Biała	37 (88,1)	36 (85,7)
	Osoby wielorasowe	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nieznana lub brak danych	2 (4,8)	0 (0,0)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Grupa 1: RIS s.c. w dawce 150 mg w tygodniach 0., 4., 8., 12. i 16. Grupa 2 (dawkowanie zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego): RIS s.c. 150 mg w tygodniach 0., 4. i 16. Grupa 3: RIS s.c. 150 mg w tygodniach 0. i 12. Grupa 4: RIS s.c. 75 mg pojedyncza dawka w tygodniu 0. Leczenie wspomagające: chorzy stosujący równocześnie inne leki na ŁZS powinni je przyjmować w stałych dawkach; Interwencja kontrolna: Grupa 5: PLC.</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70; • Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI 75/90/100; • Miniamala aktywność choroby; • Ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych; • Ustąpienie zapalenia palców; • Jakość życia; • Nasilenie bólu w skali VAS; • Nasilenie zmęczenia; • Progresja radiologiczna. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak. 			

14.6. Diagram PRISMA przedstawiony w dokumencie NMA 2022

Rysunek 3.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – przegląd systematyczny przedstawiony w dokumencie NMA 2022



14.7. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Tabela 63.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania wtórne			
Alunno 2015	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Alunno A., Carubbi F., Cafaro G., i in., <i>Targeting the IL-23/IL-17 axis for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis</i> , Expert Opinion on Biological Therapy, 15:12, 1727-1737
Mortezavi 2015	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mortezavi M., Ritchlin C., <i>IL12/IL23 Inhibition in the Treatment of Psoriatic Arthritis</i> , Curr Treat Options in Rheum (2015) 1:197–209
Puig 2017	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Puig L., <i>The role of IL 23 in the treatment of psoriasis</i> , Expert Review of Clinical Immunology, 13:6, 525-534, 2017
Banaszczyk 2019	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Banaszczyk K., <i>Risankizumab in the treatment of psoriasis – literature review</i> , Reumatologia 2019; 57, 3: 158–162
Chiricozzi 2019	populacja	Przegląd literatury obejmujący populację chorych na łuszczycę ogółem.	Chiricozzi A., Antonioli L., Panduri S., I in., <i>Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis</i> , Expert Opinion on Biological Therapy, 2019
Crowley 2019	populacja	Przegląd literatury obejmujący populację chorych na łuszczycę ogółem.	Crowley J.J., Warren R.B., Cather J.C., <i>Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis</i> , JEADV 2019, 33, 1676–1684
Boehncke 2020	interwencja	Przegląd dotyczący guselkumabu	Boehncke W.-H., Brembilla N.C, Nissen M.J., <i>Guselkumab: the First Selective IL-23 Inhibitor for Active Psoriatic Arthritis in Adults</i> , EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY, 2020
Kerschbaumer 2020	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Kerschbaumer A., Smolen J.S., Dougados M. i in., <i>Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis</i> . Annals of the rheumatic diseases, 2020, 79(6), 778-786.
Strober 2020	populacja	Chorzy na łuszczycę plackowatą	Strober B., Menter A., Leonardi C., i in., <i>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> , JEADV 2020, 34, 2830–2838

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Hadeler 2021	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Hadeler E., Mosca M., Hong J., i in., <i>Advancements in Biologic Therapy for Psoriasis: the IL-23 Inhibitors</i> , Current Dermatology Reports (2021) 10:6–15
Johnson 2021	populacja	Przegląd literatury obejmujący populację chorych na łuszczycę ogółem.	Johnson M.C., Heron C.E., Ghamrawi R.I., i in., <i>Speed of Psoriasis Treatment Response for Biologic Agents: A Review of Phase III Clinical Trials</i> , Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2021, Vol. 6(2) 99-105
Mohanakrishnan 2021	metodyka	Przegląd niesystematyczny.	Mohanakrishnan R., Beier S., Deodhar A., <i>IL-23 inhibition for the treatment of psoriatic arthritis</i> . Expert Opinion on Biological Therapy, 2022, 22(1), 59-65.
Sibidian 2021	populacja	Chorzy na łuszczycę plackowatą	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I., i in., <i>Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review)</i> , Cochrane Database of Systematic Reviews 2021
Badania pierwotne			
Krueger 2015	populacja	Chorzy na łuszczycę plackowatą	Krueger J.G., Ferris L.K., Menter A., i in., <i>Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i> , J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2015
ab. konf. LeReun 2019	populacja	Chorzy na łuszczycę plackowatą	LeReun C., Millward R., Blanthorn-Hazell S., Bewley A., <i>Comparing patient populations of the Risankizumab phase III clinical trial programme to the U.K. general population: results from a British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register analysis</i> , British Association of Dermatologists (2019) 181 (Suppl. S1), pp25–75
ab. konf. Papp 2019a	interwencja	Dawkowanie niezgodne z ChPL	Papp K. A., Gooderham M., Morita A. i in., <i>Safety and efficacy results from the open label extension of a phase 2 trial of risankizumab, a selective IL-23p19 inhibitor in patients with active psoriatic arthritis</i> . Journal Of The American Academy Of Dermatology 2019; 81(4), pp. AB271-AB271.
ab. konf. Papp 2019b	interwencja	Dawkowanie niezgodne z ChPL	Papp K. A., Gooderham M., Morita A. i in., <i>Safety and efficacy results from the open label extension of a phase 2 trial of risankizumab, a selective IL-23p19 inhibitor in patients with active psoriatic arthritis</i> . Arthritis and Rheumatology 2019; 71(10), pp. 5111-5113
Megna 2020	populacja	Chorzy na łuszczycę	Megna M., Fabbrocini G., Ruggiero A., Cinelli E., <i>Efficacy and safety of</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		plackowatą	<i>risankizumab in psoriasis patients who failed anti-IL-17, anti-12/23 and/or anti IL-23: Preliminary data of a real-life 16-week retrospective study</i> , Dermatologic Therapy. 2020;e14144
Papp 2021	populacja	Chorzy na łuszczycę plackowatą	Papp K.A., Lebwohl M.G., Puig L., i in., <i>Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMittless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up</i> , British Journal of Dermatology (2021) 185, pp1135–1145
Ruiz-Villaverde 2021	metodyka	List do edytora.	Ruiz-Villaverde R., Ruiz-Carrascosa J. C., Galán-Gutierrez M. i in., <i>Risankizumab: a pilot study of short-term effectiveness and safety in real clinical practice</i> . Dermatologic Therapy, 34(1), e14711, 2021
Mastorino 2022	populacja	Chorzy na łuszczycę plackowatą	Mastorino L., Susca S., Megna M., i in., <i>Risankizumab shows high efficacy and maintenance in improvement of response until week 52</i> , Dermatologic Therapy published by Wiley Periodicals LLC, 2022

14.8. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów – porównanie pośrednie aktualizacja

Tabela 64.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Mease 2021	metodyka	Przegląd publikacji	Mease P. J., McInnes I. B., Tam L. S. i in., <i>Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis</i> . <i>Rheumatology</i> 2021; 60(5), 2109-2121.
CHOICE (Nguyen 2022)	interwencja	Chorzy z grupy PLC w 16 tyg. badania otrzymali SEK w dawce 300 mg. Chorzy z grupy SEK 150 mg, którzy nie uzyskali odpowiedzi w 16 tyg. zostali przeniesieni do grupy SEK 300 mg	Nguyen T., Churchill M., Levin, R. i in., <i>Secukinumab in US Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis: Results From the Randomized, Placebo-Controlled CHOICE Study</i> . <i>The Journal of Rheumatology</i> 2022.
OPAL BALANCE (Nash 2021)	komparator	W badaniu chorzy przyjmowali TOF lub TOF+MTX, co było niezgodne z kryterium dotyczące komparatora	Nash P., Mease P. J., Fleishaker D. i in., <i>Tofacitinib as monotherapy following methotrexate withdrawal in patients with psoriatic arthritis previously treated with open-label tofacitinib plus methotrexate: a randomised, placebo-controlled substudy of OPAL Balance</i> , <i>The Lancet Rheumatology</i> 2021; 3: 28e-39.
SPIRIT-H2H (Smolen 2020)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Smolen J. S., Sebba A., Ruderman E. M. i in., <i>Efficacy and Safety of Ixekizumab with or Without Methotrexate in Biologic-Naïve Patients with Psoriatic Arthritis: 52-Week Results from SPIRIT-H2H Study</i> , <i>Rheumatology and therapy</i> 2020; 7(4): 1021-1035.
SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 (Combe 2021)	metodyka	Brak nowych informacji względem publikacji głównej	Combe B., Tsai T. F., Huffstutter J. E. i in., <i>Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies</i> , <i>Arthritis research & therapy</i> 2021; 23(1), 1-10.

14.9. Ocena skuteczności RIS względem PLC – dane uzupełniające

Tabela 65.

Wyniki skuteczności z uwzględnieniem podziału na chorych leczonych i nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi

Badanie (publikacja)	OBS	<i>Biologic-naïve</i>				<i>Biologic-experienced</i>			
		RIS	N	PLC	N	RIS	N	PLC	N
Pierwszorzędowe punkty końcowe									
ACR20, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	277 (57,3)	483	161 (33,5)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		67 (56,3)	119	43 (36,6)	118	48 (45,7)	105	15 (14,9)	101
Drugorzędowe punkty końcowe									
HAQ-DI, średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	-0,3 (b/d)	483	-0,1 (b/d)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		-0,24 (b/d)	119	-0,12 (b/d)	118	-0,19 (b/d)	105	0,04 (b/d)	101
PASI 90, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	253 (52,3)	483	48 (9,9)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		67 (56,5)	119	14 (11,5)	118	56 (53,4)	105	9 (8,8)	101
ACR20, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	16 tyg.	272 (56,3)	483	161 (33,4)	481	b/d	b/d	b/d	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	<i>Biologic-naïve</i>				<i>Biologic-experienced</i>			
		RIS	N	PLC	N	RIS	N	PLC	N
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		65 (54,7)	119	32 (27,1)	118	43 (41,0)	105	23 (23,1)	101
MDA, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	121 (25,0)	483	49 (10,2)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		37 (31,4)	119	19 (16,1)	118	20 (19,0)	105	6 (5,9)	101
SF-36 PCS, średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	6,5 (b/d)	483	3,2 (b/d)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		6,09 (b/d)	119	3,04 (b/d)	118	5,58 (b/d)	105	0,51 (b/d)	101
FACIT-F, średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	6,5 (b/d)	483	3,9 (b/d)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		5,8 (b/d)	119	4,1 (b/d)	118	4,1 (b/d)	105	1,0 (b/d)	101
ACR50, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	161 (33,4)	483	54 (11,3)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		39 (33,1)	119	15 (13,1)	118	19 (18,5)	105	5 (5,0)	101
ACR70, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> (ab. konf. Kristensen 2021)	24 tyg.	74 (15,3)	483	23 (4,7)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> (ab. konf. Lidar 2021)		21 (17,6)	119	10 (8,3)	118	6 (5,7)	105	3 (3,0)	101

Badanie (publikacja)	OBS	<i>Biologic-naïve</i>				<i>Biologic-experienced</i>			
		RIS	N	PLC	N	RIS	N	PLC	N
Ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> <i>(ab. konf. Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	234 (48,4)	483	167 (34,8)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> <i>(ab. konf. Lidar 2021)</i>		48 (40,3)	119	40 (33,7)	118	48 (45,3)	105	27 (26,4)	101
Ocena zapalenia palców, n (%)									
<i>KEEPSAKE 1</i> <i>(ab. konf. Kristensen 2021)</i>	24 tyg.	329 (68,1)	483	245 (51,0)	481	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>KEEPSAKE 2</i> <i>(ab. konf. Lidar 2021)</i>		91 (76,5)	119	55 (46,4)	118	73 (69,6)	105	38 (37,9)	101

14.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 66.
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 67.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego	TAK	Tak Częściowo tak Nie

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

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

przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

przegląd o niskiej jakości – jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

Tabela 68.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		

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

Tabela 69.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 70.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
<u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
Dobór próby			
1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane?	a) tak, poprzez niezależną walidację	* (max. ****)
	b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych		
	c) brak opisu		
2) Reprezentatywność populacji badanej	a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna	*	
	b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia		
3) Dobór chorych do grupy kontrolnej	a) z tego samego środowiska co grupa badana	*	
	b) chorzy ze szpitala		

4) Definicja grupy kontrolnej	c) brak opisu		
	a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie	*	
	b) brak opisu		
Porównywalność			
1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	* (max. **)
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*	
Ekspozycja			
1) Stwierdzenie ekspozycji	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	* (max. ***)
	b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej	*	
	c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej		
	d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna		
	e) brak opisu		
2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej?	a) tak	*	
	b) nie		
3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi	a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej	*	
	b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi		
	c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia		

Tabela 71.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź	Suma	
Dobór próby			
1) Reprezentatywność kohorty narażonej	a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności	* (max. ****)
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*	
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)		
	d) nie określono metody doboru kohorty		
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*	
	b) z innego środowiska (z innej populacji)		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
Porównywalność		
1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik)	*
	b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika)	*
Punkt końcowy		
1) Ocena wystąpienia punktu końcowego	a) niezależna ocena z zaślepieniem	*
	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 72.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
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"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 73.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

14.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 74.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			

Tabela 75.
Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	OBS	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		

14.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 76.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak Rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak Rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak Rozdział 4
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak Rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak Rozdział 14.2 i 14.3
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak Rozdział 3.2 i 14.7
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemiejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak Rozdział 14.5
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak Rozdział 14.5
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak Rozdział 14.5

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem 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)
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak Rozdział 14.5
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak Rozdział 14.5
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak Rozdział 14.5
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak Rozdział 14.5
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak Rozdział 14.5
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak Rozdział 6 i 7
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLWMIpB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak Rozdział 10

15. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	22
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	29
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	31
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>KEEPSAKE 1</i> , <i>KEEPSAKE 2</i> oraz <i>NCT02719171</i> wg zaleceń Cochrane	43
Tabela 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg zaleceń Cochrane	46
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	48
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – porównanie pośrednie (NMA)	54
Tabela 8. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 1	62
Tabela 9. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 2 (metodyka)	66
Tabela 10. Podsumowanie charakterystyki badań pierwotnych włączonych do NMA, cz. 3	69
Tabela 11. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do NMA	87
Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA	100
Tabela 13. Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych	103

Tabela 27. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja <i>biologic-naïve</i>	123
Tabela 28. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja <i>biologic-experienced</i>	124
Tabela 29. Wyniki NMA dla wyniku HAQ-DI w czasie 24 tygodni w postaci różnicy (95% CrI) – populacja <i>biologic-naïve</i>	125
Tabela 30. Wyniki NMA dla wyniku HAQ_DI w czasie 24 tygodni w postaci różnicy (95% CrI) – populacja <i>biologic-experienced</i>	125
Tabela 31. Wyniki NMA dla wyniku HAQ-DI/PsARC w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja <i>biologic-naïve</i>	126
Tabela 32. Wyniki NMA dla wyniku HAQ-DI/PsARC w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja <i>biologic-experienced</i>	126
Tabela 33. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja <i>biologic-naïve</i>	127
Tabela 34. Wyniki NMA dla odpowiedzi ACR w czasie 24 tygodni w postaci OR (95% CrI) – populacja <i>biologic-experienced</i>	128
Tabela 35. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20.....	131
Tabela 36. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50.....	133
Tabela 37. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70.....	135
Tabela 38. Częstość występowania odpowiedzi PASI.....	137
Tabela 39. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby	140
Tabela 40. Częstość ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych.....	142
Tabela 41. Częstość ustąpienia zapalenia palców	144

Tabela 42. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowych.....	145
Tabela 43. Zmiana wyniku wg kwestionariuszu SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowych.....	146
Tabela 44. Zmiana wyniku w ocenie mNAPSI w stosunku do wartości wyjściowych .	146
Tabela 45. Zmiana wyniku w ocenie PGA-F w stosunku do wartości wyjściowych	147
Tabela 46. Zmiana oceny bólu w stosunku do wartości wyjściowych w skali VAS.....	148
Tabela 47. Zmiana oceny zmęczenia w stosunku do wartości wyjściowych	148
Tabela 48. Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w skali mTSS	149
Tabela 49. Częstość występowania zgonów	150
Tabela 50. Częstość występowania działań niepożądanych	151
Tabela 51. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych	152
Tabela 52. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	153
Tabela 53. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych u $\geq 2\%$ chorych w obu grupach	156
Tabela 54. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem, adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, sekukinumabem iksekizumabem oraz tofacytynibem w ramach badań klinicznych oraz/ lub zgłoszonych po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek.....	162
Tabela 55. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych Skyrizi®	193
Tabela 56. Działania niepożądane występujące u $\geq 1\%$ chorych przyjmujących produkt leczniczy Skyrizi® do 16. tygodnia.....	197

Tabela 57. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem.....	199
Tabela 58. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych ryzankizumabem.....	200
Tabela 59. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla ryzankizumabu w populacji docelowej	218
Tabela 60. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań....	219
Tabela 61. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – porównanie pośrednie (NMA) aktualizacja	219
Tabela 62. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych.....	222
Tabela 63. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	235
Tabela 64. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	238
Tabela 65. Kryteria Cook.....	242
Tabela 66. Skala AMSTAR 2.....	242
Tabela 67. Ocena jakości danych wg skali Jadad	243
Tabela 68. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	244
Tabela 69. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	244
Tabela 70. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	245
Tabela 71. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	247
Tabela 72. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	248

Tabela 73. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	249
Tabela 74. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	249
Tabela 75. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	250

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	27
Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – porównanie pośrednie (NMA) – aktualizacja przeglądu systematycznego przedstawionego w dokumencie <i>NMA 2022</i>	59

17. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
APD Skyrizi®	Analiza problemu decyzyjnego, APD Skyrizi® (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2022
Braun 2007	Braun J., McHugh N., Singh A. i in., <i>Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and 25 mg twice-weekly</i> , <i>Rheumatology</i> 2007, 46: 999–1004
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170428137807/anx_137807_pl.pdf (data dostępu: 14.04.2022 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.04.2022 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.04.2022 r.)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.04.2022 r.)
ChPL Remicade®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remicade® https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remcima-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.04.2022 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi® https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.pfizerpro.com.pl/sites/default/files/xeljanz_annexes_approved_27.06.2019_chpl.pdf (data dostępu: 30.03.2021 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., <i>Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions</i> , <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CADTH 2018	CADTH Common drug review, <i>Clinical Review Report, Ixekizumab (Taltz)</i> , August 2018, 1-111
CTCAE 2017	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</i> , Version 5.0 Published: November 27, 2017
EMA 2021	European Medicines Agency, <i>Assessment report Skyrizi®</i> , 2021
EMA 2006	European Medicines Agency, <i>GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS</i> , 2006

Odwołanie	Opis bibliograficzny
FDA 2022	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), SKYRIZI® (<i>risankizumab-rzaa</i>) injection, for subcutaneous use, 2022
Higgins 2021	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2</i> (updated February 2021). Cochrane, 2021. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 23.03.2021 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., <i>Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?</i> , <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> , <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., <i>Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis</i> , <i>UROLOGY</i> 2004, 64: 976–981
Maksymowych 2011	Maksymowych W.P., Mease P. J., Rao S. i in., <i>Effect Of Adalimumab On Function, Health-Related Quality Of Life, Work Productivity, And Daily Activities In Patients With Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis</i> , <i>Abstracts of the American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting 2011</i> , https://acr.confex.com/acr/2011/webprogram/Paper22554.h@ (data dostępu 06.04.2021 r.)
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 07.04.2021 r.)
RECIST	RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.h@ (data dostępu: 07.04.2021 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., <i>AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both</i> , <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Strand 2018	Strand V., <i>Secukinumab Provides Early and Sustained Improvements in Health-Related Quality of Life in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Results from the Secukinumab Phase 3 Trial Program</i> , https://acr.confex.com/acr/2018/meetingapp.cgi/Paper/73673 (data dostępu 06.04.2021 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., <i>The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses</i> , 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 07.04.2021 r.)
Skala NICE	<i>Quality assessment for Case series</i> , Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	series-form2 (data dostępu: 07.04.2021 r.)
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: <i>Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement</i> . Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269
Badania włączone do analizy	
ADEPT (Mease 2005)	Mease P. J., Gladman D. D., Ritchlin C. T., <i>Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial</i> , Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2005; 52(10): 3279-3289.
EXCEED (McInnes 2020)	McInnes I. B., Behrens F., Mease P. J. i in., <i>Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial</i> , The Lancet 2020; 395(10235):1496-1505.
FUTURE 2 (McInnes 2015)	McInnes I. B., Mease P. J., Kirkham B. i in., <i>Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial</i> , The Lancet 2015; 386(9999):1137-1146.
FUTURE 3 (Nash 2018c)	Nash P., Mease P. J., McInnes I. B. i in., <i>Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3)</i> , Arthritis research & therapy 2018; 20(1): 1-11.
FUTURE 5 (Mease 2018)	Mease P., van der Heijde D., Landewé R. i in., <i>Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study</i> , Annals of the rheumatic diseases 2018; 77(6): 890-897.
GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. i in., <i>Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study</i> , Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2009; 60(4): 976-986.
IMPACT 2 (Antoni 2005b)	Antoni C., Krueger G. G., de Vlam K. i in., <i>Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial</i> , Annals of the rheumatic diseases 2005; 64(8):1150-1157.
Mease 2004	Mease P. J., Kivitz A. J., Burch F. X. i in., <i>Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression</i> , Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2004; 50(7): 2264-2272.
OPAL-BROADEN (Mease 2017a)	Mease P., Hall S., Fitzgerald O. i in., <i>Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis</i> , New England Journal of Medicine 2017; 377(16):1537-1550.
RAPID-PsA (Mease 2014)	Mease P. J., Fleischmann R., Deodhar A. A. i in., <i>Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA)</i> , Annals of the rheumatic diseases 2014;73(1): 48-55.
SPIRIT-H2H (Mease 2020c)	Mease P. J., Smolen J. S., Behrens F., <i>A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial</i> , Annals of the rheumatic diseases 2020; 79(1):123-131.
SPIRIT-H2H (Smolen 2020b)	Smolen J. S., Mease P., Tahir H. i in., <i>Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52</i> , Annals of the rheumatic

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	diseases 2020; 79(10):1310-1319.
SPIRIT-P1 (Mease 2017b)	Mease P. J., van der Heijde D., Ritchlin C. T. i in., <i>Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1</i> , Annals of the rheumatic diseases 2017; 76(1): 79-87.
SPIRIT-P2 (Nash 2017)	Nash P., Kirkham B., Okada M. i in., <i>Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial</i> , The Lancet 2017; 389(10086): 2317-2327.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ChPL Skyrizi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 14.04.2022 r.)
EMA 2021	European Medicine Agency, <i>Skyrizi®, Assessment report</i> , 2021
FDA 2022	The U.S. Food and Drug Administration (FDA), <i>SKYRIZI® (risankizumab-rzaa) injection, for subcutaneous use</i> , 2022