



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

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:
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 26.03.2024 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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 26 marca 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.5.2024.2.BLu z dnia 5 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opis ograniczeń i dyskusji • Opracowywanie wyników i wniosków • Kontrola obliczeń
[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
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Kontrola obliczeń
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Sprawdzenie opisu opracowań wtórnych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Sprawdzenie opisu opracowań wtórnych • Kontrola obliczeń

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










Konflikt interesów:



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

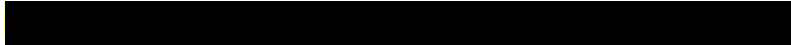

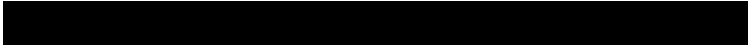

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.




Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	26
3.6. Badania włączone	29
3.6.1. Opracowania wtórne	33
3.6.2. Badania pierwotne	33
3.6.3. Dodatkowe publikacje	51
3.7. Ekstrakcja danych.....	52
3.8. Ocena jakości informacji	54
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	56
4. Przegląd systematyczny – NMA	60
4.1. Źródła danych	61
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	63

4.3. Ocena jakości badań.....	63
4.4. Strategia wyszukiwania	63
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	66
4.6. Badania włączone	77
4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA	78
4.6.2. Punkty końcowe	82
4.7. Ocena jakości informacji	88
4.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	91
4.9. Ekstrakcja danych	94
	96
	96
	96
	97
	100
	109
	
	109
	
	119
	121
	122

	
	127
6. Ocena skuteczności BIM vs PLC	129
6.1. Ocena skuteczności BIM na podstawie badania <i>BE MOBILE 1</i>	129
6.1.1. ASAS	132
6.1.2. BASDAI	140
6.1.3. ASDAS	149
6.1.4. Zmiana wyniku w skali BASFI	157
6.1.5. Zmiana wyniku BASMI	160
6.1.6. Ból kręgosłupa	161
6.1.7. Ocena jakości życia i stanu psychicznego chorego	165
6.1.8. Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego wg skali PtGADA	169
6.1.9. Wynik hs-CRP	170
6.1.10. SPARCC MRI SIJ	174
6.1.11. MRI Berlin	178
6.1.12. Ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych wg skali MASES	182
6.1.13. Ocena zapalenia stawów obwodowych (SJC i TJC)	185
6.2. Ocena bezpieczeństwa BIM na podstawie badania <i>BE MOBILE 1</i>	188
6.2.1. Zgony	189
6.2.2. Działania niepożądane	190
6.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	191
6.2.4. Zdarzenia niepożądane	194

7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	207
7.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	210
7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	210
7.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>FDA 2023</i>	215
7.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	217
8. Ograniczenia	219
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	222
10. Dyskusja	230
11. Załączniki	236
11.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM w leczeniu spondyloartropatii obwodowej	236
	243
	249
11.4. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	252
11.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	253
	254
	254
11.6.1. Aktualizacja NMA w marcu 2024 r.	260
11.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych	261
11.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	263
11.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	265

11.10.	Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	268
11.10.1.	BE MOBILE 1	268
		273
		273
		278
11.12.	Badania wykluczone	290
11.12.1.	Badania wykluczone – porównanie bezpośrednie	290
11.12.2.	Badania wykluczone – aktualizacja NMA w marcu 2024 r.	297
11.13.	Skale oceny jakości badań	297
11.14.	Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	304
11.15.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	305
12.	Spis tabel	307
13.	Spis rysunków	317
14.	Bibliografia.....	320

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology Index</i> – wskaźnik Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego
ADA	adalimumab
ADAb	ang. <i>anti-drug antibody</i> – przeciwciała skierowane przeciwko lekowi
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASAS PR	ang. <i>ASAS partial remission</i> – częściowa remisja ASAS
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
ASDAS-CII	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score clinically – important improvement</i> – klinicznie istotna poprawa określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
ASDAS-HD	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - high disease activity</i> – wysoka aktywność choroby określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
ASDAS-ID	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - inactive disease</i> – nieaktywna choroba określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
ASDAS-LD	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - low disease activity</i> – niska aktywność choroby określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
ASDAS-MI	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - major improvement</i> – znaczna poprawa określona za pomocą skali służącej do pomiaru aktywności choroby
ASQoL	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i> – jakość życia u chorych ze spondyloartropatią
ASspiMRI	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Spine Magnetic Resonance Imaging-Activity score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa na podstawie MRI
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BID	ang. <i>twice daily</i> – dwa razy dziennie

Skrót	Rozwinięcie
BIM	bimekizumab
BIW	ang. <i>twice a week</i> – dwa razy w tygodniu
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CASPAR	ang. <i>Classification Criteria for Psoriatic Arthritis</i> – kryteria klasyfikacji łuszczykowego zapalenia stawów
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> – baza z przeglądami systematycznymi Cochrane
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
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – centrum recenzji i rozpowszechniania
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
csLMPCh	celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
EAIR	ang. <i>exposure-adjusted incidence rate</i> – częstość występowania skorygowana o ekspozycję
EAM	ang. <i>extra-articular manifestations</i> – kontrola objawów pozastawowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełny zestaw danych do analizy
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAS	fran. <i>haute autorité de santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IBD	choroba zapalna jelit
IKS	iksekizumab

Skrót	Rozwinięcie
INF	infliksymab
ISPOR	ang. <i>Professional Society for Health Economics and Outcomes Research</i> – Stowarzyszenie zawodowe zajmujące się ekonomią zdrowia i badaniami klinicznymi
IL	interleukina
IQWiG	ang. <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> – Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Zdrowotnej
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – dożylnie
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – Inhibitory kinaz janusowych
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LD	ang. <i>loading dose</i> – dawka inicjująca
Ln	logarytm naturalny
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
MCS	ang. <i>mental component summary</i> – komponent psychiczny
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/ zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MI	ang. <i>multiple imputation</i> – technika wielokrotnych imputacji
mNY	ang. modified New York – zmodyfikowane kryteria nowojorskie
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NICE DSU	ang. <i>NICE decision support unit</i> – jednostka wsparcia decyzyjnego NICE
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i> – amerykański narodowy instytut zdrowia
NL	ang. <i>no load</i> – lek z dawkowaniem nieeskalującym
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne

Skrót	Rozwinięcie
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
NSP	ang. <i>nocturnal spinal pain</i> – nocny ból kręgosłupa
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NSP	ang. <i>nocturnal spinal pain</i> – nocny ból kręgosłupa
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>observed case</i> – metoda oceny analizowanych przypadków
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
PASS	ang. <i>post-authorisation safety study</i> – długoterminowe badanie dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzane po wydaniu pozwolenia
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – komponent fizyczny
<i>Peto</i> OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	ang. <i>patient reported outcome</i> – globalna ocena pacjenta
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PtGADA	ang. <i>Patient's Global Assessment of Disease Activity</i> – ogólna ocena aktywności choroby
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
PY	pacjentolata
QD	ang. <i>once a day</i> – raz dziennie
Q2W	ang. <i>every 2 weeks</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 weeks</i> – co 4 tygodnie
Q6W	ang. <i>every 6 weeks</i> – co 6 tygodni
Q8W	ang. <i>every 8 weeks</i> – co 8 tygodni

Skrót	Rozwinięcie
QW	ang. <i>every week</i> – co tydzień
r-axSpA	ang. <i>radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi
RBMI	ang. <i>reference-based multiple imputation</i> – technika wielokrotnych imputacji bazujących na referencjach
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RTG	rentgen
RWD	ang. <i>real-world data</i> – dane rzeczywiste
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SJC	ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzękniętych stawów
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondylarthritis</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SUCRA	ang. <i>surface under the cumulative ranking</i> – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TJC	ang. <i>tender joint count</i> – liczba tkliwych stawów
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> - czynnik martwicy nowotworów
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor α</i> - czynnik martwicy nowotworów α
TOF	tofacytynib
UPA	upadacytynib
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
ICTRP	ang. <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> – Międzynarodowa platforma rejestru badań klinicznych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Skrót	Rozwinięcie
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx®*, bimekizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Bimzelx® jest doprecyzowana względem wskazania z ChPL zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.82. „*Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)*”, a więc obejmuje zarówno postać osiową, jak i obwodową choroby.

W raporcie PTR 2021 wskazano, iż „*Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców*”. W ramach Programu lekowego chorzy mają dostęp do terapii etanerceptem, certolizumabem pegol, iksekizumabem i sekukinumabem. Leczenie chorych z axSpA powinno być postępowaniem zindywidualizowanym uwzględniającym występujące objawy choroby (objawy osiowe, obwodowe, pozamięśniowo-szkieletowe) oraz stan chorego, obejmujący obecność chorób współistniejących i czynniki psychospołeczne.

Spondyloartropatie (SpA) są grupą przewlekłych chorób reumatycznych o podłożu immunologicznym i postępującym charakterze, dla których charakterystyczne jest zapalenie stawów kręgosłupa, tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, a także zmian zapalnych w innych narządach. Powodują silny, zapalny ból pleców, zmęczenie i sztywność z utratą sprawności fizycznej i może prowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń strukturalnych, złamań kręgosłupa i poważnego uszkodzenia rdzenia kręgowego. Nieradiograficzna postać choroby charakteryzuje się brakiem zmian radiograficznych zapalenia stawów krzyżowo – biodrowych w obrazie RTG. Prawdopodobny wpływ na rozwój choroby mają czynniki genetyczne, tj. obecność antygenu HLA-B27 i środowiskowe, takie jak zaburzenia mikrobiomu i zakażenia.

W celu ograniczenia postępu choroby, szczególnie istotny jest dostęp do skutecznego leczenia już na wczesnym etapie jej trwania. Nowe opcje terapeutyczne są szczególnie potrzebne uwzględniając fakt, że wielu chorych nie osiąga remisji lub niskiej aktywności choroby.

INTERWENCJA

Bimekizumab (BIM) zgodnie z dawkowaniem zalecanym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Bimzelx®*, tj.: 160 mg (podawane jako jedno podskórne wstrzyknięcie), co cztery tygodnie.

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/κ, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A oraz IL-17F, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Aktualnie w Polsce z grupy leków stanowiących inhibitory interleukiny-17 refundowane są sekukinumab oraz iksekizumab. Są to jednak leki, których mechanizm działania polega na blokowaniu jedynie IL-17A, podczas gdy bimekizumab wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów.

Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA [Cole 2020, Łukasik 2021].

Unikalne cechy mechanizmu działania bimekizumabu przekładają się na poprawę skuteczności leczenia chorych.

KOMPARATOR

Leki finansowane w ramach Programu lekowego B.82. dotyczącego leczenia spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, stosowane zgodnie z odpowiednimi *Charakterystykami Produktów Leczniczych*:

- certolizumab pegol;
- etanercept;
- iksekizumab;
- sekukinumab.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji i komparatorów dla porównania pośredniego (NMA), tj.:

- odpowiedź kliniczna;
- ocena sprawności;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- aktywność choroby;
- ruchomość kręgosłupa;
- objawy choroby (np. ból);
- zmiany radiograficzne;
- profil bezpieczeństwa.

BADANIA

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie *BE MOBILE 1*, na podstawie którego przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem placebo (PLC) u dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Uzupełniająco w raporcie przedstawiono także 3 badania dla łuszczycowego zapalenia stawów: *BE ACTIVE*, *BE OPTIMAL* oraz *BE COMPLETE*. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Bimzelx® jest doprecyzowana zapisami Programu lekowego B.82., zgodnie z którymi do Programu lekowego mogą być włączeni chorzy z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej ale także chorzy z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniętych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS. W związku z tym, że w wyniku

przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne które dotyczyło jedynie spondyloartropatii osiowej, zdecydowano także o dodatkowym przedstawieniu badań dla ŁZS, stanowiącego jednostkę chorobową definiowaną jako spondyloartropatia przeważnie obwodowa.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami. W związku z tym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania pośredniego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

METODYKA

- 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 interwencji).
- Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne¹.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI

[Redacted text block]

¹ opublikowane nie wcześniej niż 2020 rok, o ile będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w we włączonych publikacjach pełnotekstowych

Porównanie bezpośrednie

Po zakończeniu podwójnie zaślepionego 16-tygodniowego okresu badania *BE MOBILE 1* pierwszorzędowy punkt końcowy (ASAS40) został osiągnięty u istotnie statystycznie, ponad 2-krotnie większego odsetka chorych stosujących BIM (47,7%) w porównaniu do chorych otrzymujących PLC (21,4%). Wyniki analizy ASAS40 dla BIM przeprowadzonych w podgrupach wyodrębnionych ze względu na stosowanie bądź niestosowanie uprzedniej terapii lekami biologicznymi wskazują na brak wpływu wcześniejszego leczenia biologicznego na uzyskiwane przez chorych wskaźniki odpowiedzi na leczenie. Wszystkie rankingowe drugorzędowe punkty końcowe w badaniu *BE MOBILE 1* także zostały osiągnięte i wskazywały na istotną statystycznie przewagę BIM w porównaniu z PLC w zakresie odpowiedzi ASAS (ASAS20, ASAS PR, ASAS 5/6), aktywności choroby (BASDAI, ASDAS-MI), sprawności fizycznej (BASFI, SF-36 PCS), bólu (nocny ból kręgosłupa) i jakości życia (ASQoL).

W przypadku większości punktów końcowych w 24. oraz 52. tyg. obserwacji badania *BE-MOBILE 1* skuteczność BIM wzrastała wraz z długością trwania leczenia lub utrzymywała się na stabilnym poziomie w porównaniu do efektu terapeutycznego osiągniętego w 16. tyg. leczenia w grupie chorych otrzymujących BIM. W podgrupie chorych zmieniających leczenie z PLC na BIM obserwowano szybką poprawę ax-SpA po otrzymaniu interwencji badanej.

Na podstawie uzupełniającej analizy skuteczności BIM w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów wykazano, że w czasie terapii BIM osiągnięte zostały istotne efekty terapeutyczne, tj. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR i PASI czy wystąpienie minimalnej aktywności choroby, istotnie przewyższające odsetek chorych osiągających ww. punkty końcowe w grupie stosującej PLC.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie

W badaniu *BE MOBILE 1* bimekizumab był dobrze tolerowany u chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. W czasie trwania badania nie raportowano żadnego przypadku zgonu zarówno w grupie BIM, jak i PLC. W czasie 16 tygodni obserwacji działania niepożądane odnotowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie BIM niż w grupie PLC oraz u zbliżonego odsetka chorych w 24. tygodniu badania w ogólnej populacji chorych stosujących BIM. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich TEAE w 16. tyg. terapii, a w 52. tyg. częstość ich występowania należy określić jako niską. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i przerwania udziału w badaniu w 16. tyg. występowały częściej w grupie PLC niż BIM, a w 52. tyg. odsetek chorych z ww. zdarzeniami był podobny. Nie uzyskano żadnych nowych informacji o ważnych potencjalnych zagrożeniach dotyczących bezpieczeństwa.

Zgodnie z wynikami innych badań fazy 3, analizującymi bezpieczeństwo bimekizumabu i dobrze poznanym mechanizmem działania IL-17, kandydoza jamy ustnej występowała częściej u chorych stosujących bimekizumab w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Stopień nasilenia większości zakażeń grzybiczych obserwowanych w badaniu *BE MOBILE 1* i stanowiących TEAE specjalnego zainteresowania oceniono jako łagodny do umiarkowanego, a żadne z tych zdarzeń nie miało charakteru ogólnoustrojowego ani nie doprowadziło do przerwania leczenia. Zapalenie błony naczyniowej oka, stanowiące najczęstszą pozamięśniowo-szkieletową manifestację axSpA występowało częściej w grupie PLC niż w grupie BIM.

Należy także podkreślić, że na podstawie uzupełniającej analizy dotyczącej skuteczności BIM w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa BIM w porównaniu z PLC.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Spondyloartropatia jest zapalną chorobą układu mięśniowo-szkieletowego, w przypadku której u wielu chorych nie osiąga się wystarczającej kontroli choroby pomimo stosowania dostępnych terapii. W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba wprowadzenia alternatywnych opcji terapeutycznych. Pomimo ograniczeń bimekizumab wykazuje korzystny i istotny klinicznie wpływ na redukcję objawów choroby u dorosłych chorych.

Na podstawie przedstawionych danych stwierdzono, iż korzystne efekty z leczenia BIM znacząco przeważają nad potencjalnym ryzykiem.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia bimekizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądka i jelit oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Zgodnie z ChPL wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono zakażenia górnych dróg oddechowych.

WNIOSKI

[Redacted content]

Wykazano także znaczącą i istotną statystycznie przewagę BIM nad PLC w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. ASAS40, i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych podlegających testowaniu hierarchicznemu. Należy więc wnioskować o wysokiej i trwałej skuteczności analizowanej interwencji zarówno w przypadku stosowania BIM przez cały okres obserwacji, jak i w przypadku stosowania BIM po uprzednim otrzymaniu PLC.

Dane dotyczące bezpieczeństwa bimekizumabu w grupie chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK są zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa.

Dodatkowo, należy wnioskować o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie BIM w leczeniu zarówno osiowych, jak i obwodowych postaci spondyloartropatii. Objęcie finansowaniem BIM także w postaci obwodowej spondyloartropatii byłoby zasadne oraz zgodne z aktualnym Stanowiskiem PTR.

Uwzględniając postępujący przebieg choroby, charakteryzujący się stopniowym narastaniem objawów prowadzących do ograniczenia sprawności, stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania bimekizumabu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych na ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę fakt, że pomimo stosowania

obecnie refundowanego leczenia wielu chorych nie osiąga remisji lub niskiej aktywności choroby, nowe opcje leczenia są szczególnie potrzebne.

W związku z powyższym, na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych w Polsce produktu leczniczego Bimzelx® w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach programu lekowego B.82. „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”.

Dodatkowym argumentem na rzecz objęcia bimekizumabu finansowaniem ze środków publicznych jest niezaspokojona potrzeba chorych z spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią bez zmian radiograficznych 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 6.4.

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

- porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;

-
- wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
 - opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
 - opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
 - charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - charakterystyki grupy osób badanych;
 - charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
 - informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - wskazania źródeł finansowania badania;
 - zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie 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

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

Dodatkowo, przeprowadzono uzupełniające wyszukiwanie doniesień konferencyjnych odnoszących się do interwencji badanej i analizowanej populacji. Przeszukiwano następujące konferencje:

- *Europejska Liga Przeciwreumatyczna (EULAR, ang. European League Against Rheumatism)*;
- *Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne (BSR, ang. British Society for Rheumatology)*;
- *Stowarzyszenie zawodowe zajmujące się ekonomią zdrowia i badaniami klinicznymi (ISPOR, ang. Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (International & Europe))*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa bimekizumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne:

EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (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 [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

Przeglądy systematyczne oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook [Cook 1997].

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

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 11.12.2 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (bimekizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki.

² 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

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 i Medline zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa. W celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase i Medline zastosowano dodatkowo deskrytor [embase OR medline]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to *All text*).

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

Dodatkowe wyszukiwanie doniesień konferencyjnych przeprowadzono w odniesieniu do interwencji badanej (bimekizumab) i analizowanej populacji (spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK).

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla bimekizumabu w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących

bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.5. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.7.

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
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniający kryteria włączenia do <i>Programu Lekowego B.82</i>.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczególnie doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy na ZZSK.
Interwencja	<p>Bimekizumab zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx®</i>.</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podawania:</u></p> <p>Zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie.</p> <p>Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy, w ciągu szesnastu tygodni leczenia.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory³	<p>Leki finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.82.</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • certolizumab pegol; • etanercept; • iksekizumab; • sekukinumab. <p><u>Dawkowanie leków wskazanych jako komparatory zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</u></p>	Niezgodny z założonymi
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL); • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC MRI SIJ, MRI Berlin); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

³ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przebiegi systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przebiegi niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogłębione
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁴)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz (1): Do analizy włączano również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w we włączonych publikacjach pełnotekstowych.	Niezgodne z założeniami
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); ocena sprawności (np. BASFI); jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL); aktywność choroby (np. BASDAI50, ASDAS); zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

⁴ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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 704 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 14 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 21 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekordy;
- doniesienia konferencyjne BCR, EULAR oraz ISPOR na podstawie dodatkowego, ręcznego przeszukiwania, na których odnaleziono 9 rekordów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji, w tym:

- 8 publikacji do badania pierwotnego:
 - *van der Heijde 2023*;
 - *Baraliakos 2023*;
 - *ab. konf. Baraliakos 2022*;
 - *ab. konf. Baraliakos 2023*;
 - *ab. konf. Baraliakos 2023b*;
 - *ab. konf. Baraliakos 2023c*;
 - *ab. konf. Gaffney 2023*;
 - *ab. konf. Proft 2023*;
- dokument *EMA EPAR 2023*⁵;
- 2 opracowania wtórne:
 - *Deodhar 2023*;
 - *Rudwaleit 2023*;



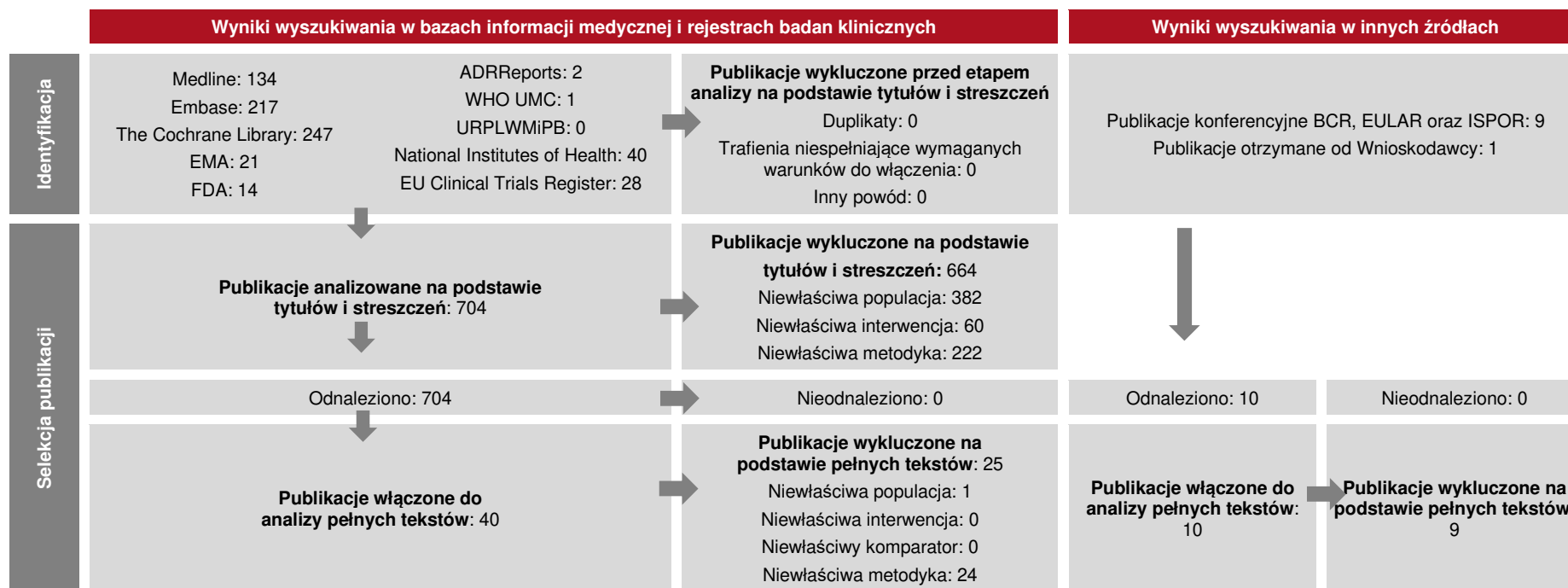
- 4 publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa: ChPL Bimzelx®, FDA 2023, dane z baz ADRReports i WHO UMC.

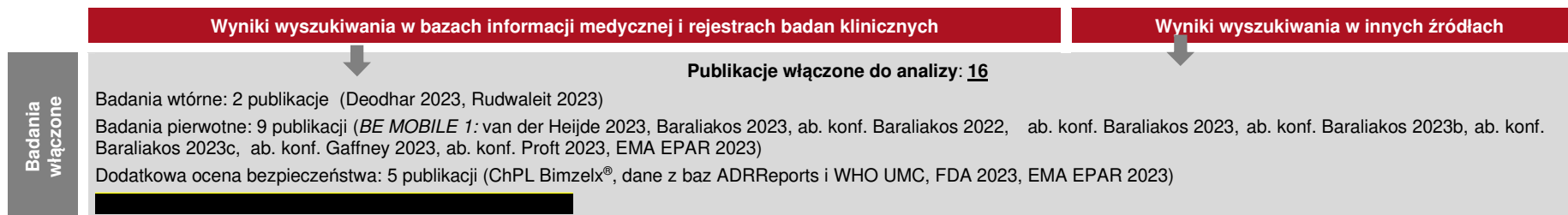
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.12.1.

⁵ dokument *EMA EPAR 2023* uwzględniono w opisie skuteczności i bezpieczeństwa i ocenie stosunku korzyści do ryzyka

⁶ 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 odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*): *Deodhar 2023* oraz *Rudwaleit 2023*.

Przeglądy systematyczne oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w ocenie systematyczności Cook oraz zaklasyfikowano jako IA w klasyfikacji AOTMiT.

Celem przeglądu *Deodhar 2023* była porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM w dawce 160 mg Q4W względem innych LMPCh u chorych na ZZSK i nr-axSpA. Natomiast celem przeglądu *Rudwaleit 2023* było scharakteryzowanie produktywności chorych z axSpA, w tym zmian w produktywności po 12–16 tygodniach leczenia bLMPCh i csLMPCh.

Wyniki przeglądu *Deodhar 2023* wskazują, że BIM jest skuteczną opcją w leczeniu chorych na axSpA zarówno niestosujących, jak i stosujących uprzednio LMPCh i wykazuje porównywalną skuteczność pod względem odpowiedzi ASAS z większością LMPCh, w tym z IKS, inhibitorami TNF-alfa i UPA. Ponadto BIM wykazał porównywalne bezpieczeństwo z innymi LMPCh.

W przeglądzie *Rudwaleit 2023* wyniki wskazują na poprawę ogólnej wydajności pracy w czasie 12–16 tyg. leczenia w większym stopniu u chorych, którzy otrzymywali LMPCh niż PLC.

Podsumowanie wniosków z przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 11.8 i 11.9.

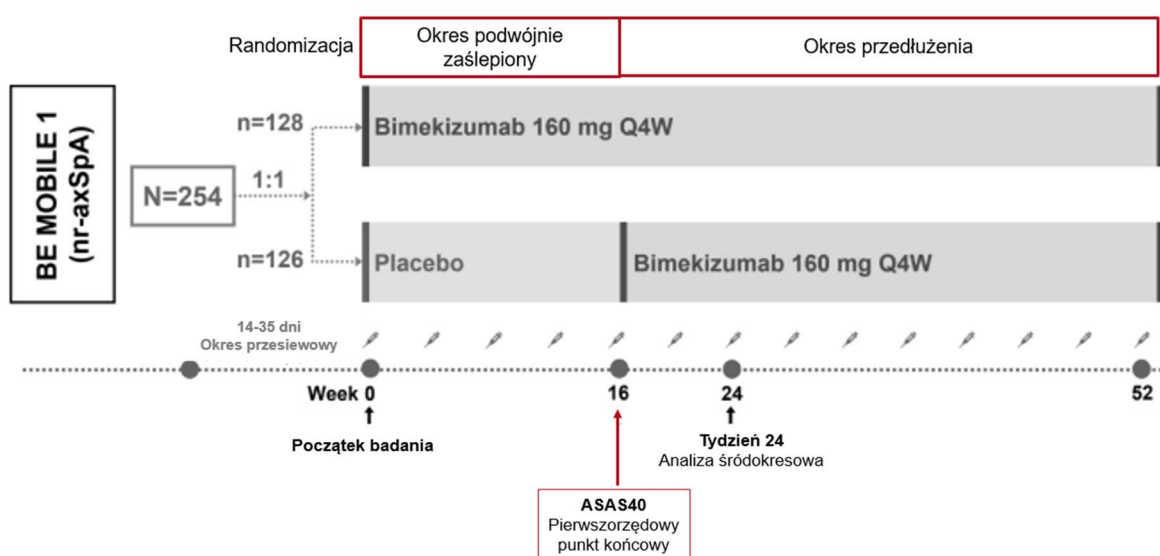
3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie pierwotne *BE-MOBILE 1* (*van der Heijde 2023, EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2022 ab. konf. Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023b, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Gaffney 2023, ab. konf. Proft 2023*) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem PLC u dorosłych chorych z nieradiograficzną spondyloartropatią osiową w czasie 52 tygodni⁸.

Grupa BIM przyjmowała podskórnie bimekizumab w dawce 160 mg co cztery tygodnie. Po ukończeniu przez chorych 16-tygodniowej indukcji następował okres przedłużenia badania, trwający 36 tygodni, w którym chorzy wcześniej przyjmujący PLC rozpoczynali leczenie BIM podskórnie w dawce 160 mg co cztery tygodnie.

Schemat badania *BE MOBILE 1* przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 2.
Schemat badania *BE MOBILE 1*



Źródło: opracowanie własne na podstawie *BE MOBILE 1* (van der Heijde 2023)

W badaniu *BE MOBILE 1* uczestniczyli dorośli chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z:

- aktywną chorobą – wynik BASDAI i ocena całkowitego bólu pleców przez chorego ≥ 4 ;
- co najmniej jednym objawem czynnego stanu zapalnego podczas badania przesiewowego na podstawie MRI stawów krzyżowo-biodrowych i/lub białko C-reaktywne o wysokiej czułości (hs-CRP) >6 mg/l;
- niewystarczającą odpowiedzią na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania NLPZ.

Chorzy byli wykluczeni z badania, jeśli byli wcześniej leczeni >1 inhibitorem TNF-alfa, >2 dodatkowymi bIMPCh⁹ i/lub jakimkolwiek inhibitorem IL-17.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę badania. Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.10.1. Zbiorczą charakterystykę badań włączonych do NMA, obejmujących również wskazane powyżej badanie, przedstawiono w rozdziale 11.11.

Uzupełniająco, w załączniku 11.1 przedstawiono także 3 badania dotyczące stosowania BIM w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów: *BE ACTIVE* (publikacja *Ritchlin 2020*), *BE COMPLETE* (publikacja *Merola 2023*), *BE OPTIMUM* (publikacja *McInnes 2023*). Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Bimzelx® jest doprecyzowana zapisami Programu lekowego B.82., zgodnie z którymi do Programu lekowego mogą być włączeni chorzy z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej ale także chorzy z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS. W związku z tym, że w wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne które dotyczyło jedynie spondyloartropatii osiowej, zdecydowano także o dodatkowym przedstawieniu badań dla ŁZS, stanowiącego jednostkę chorobową definiowaną jako spondyloartropatia przeważnie obwodowa. Należy podkreślić, że podejście to jest zgodne ze *Stanowiskiem PTR 2022* w którym podkreślono, że „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców” oraz powszechnie stosowane w przypadku innych procesów refundacyjnych i pozytywnej rekomendacji wydanych dla leku Taltz® oraz Rinvoq® w leczeniu nr-axSpA. Należy zauważyć, że w badaniach dla ww. technologii, uczestniczyli chorzy z osiową postacią spondyloartropatii [AOTMIT 2022, AOTMIT 2021].

⁹ Innymi niż inhibitory TNF-alfa, w tym otrzymane badane leki biologiczne we wcześniejszych badaniach klinicznych

Tabela 2.
Charakterystyka badania włączonego do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z grupą kontrolną, fazy III, z otwartym przedłużeniem; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tygodnie (przed rozpoczęciem badania dodatkowo 14 - 35 dni okresu przesiewowego, następnie 16 tygodni zaślepionego okresu podstawowego i 36 tygodni przedłużenia).	Dorośli chorzy z nieradiograficzną spondyloartropatią osiową.	Grupa badana: N=128 Grupa kontrolna: N=126	BIM 160 mg co cztery tygodnie podskórnie	PLC co cztery tygodnie podskórnie*

*stosowany podczas 16 tyg. podwójnie zaślepionego okresu podstawowego badania

3.6.2.1. Punkty końcowe

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

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe oceniane w badaniu *BE MOBILE 1*, tj.:

- odpowiedź na leczenie wg ASAS, w tym:
 - ASAS40;
 - ASAS20,
 - ASAS PR (częściowa remisja);
 - ASAS 5/6;
- odpowiedź na leczenie wg BASDAI, w tym:
 - średnia zmiana aktywności choroby wg BASDAI względem wartości początkowych;
 - BASDAI50;
 - BASDAI<4;
 - ASDAS<2,1 i BASDAI<4
- aktywność choroby wg ASDAS, w tym:
 - ASDAS-MI (ang. *ASDAS major improvement* – znaczna odpowiedź wg ASDAS);
 - ASDAS-CRP;
 - choroba nieaktywna (ASDAS <1,3);
 - niska aktywność choroby (ASDAS >1,3 do <2,1);
 - ASDAS<2,1
 - wysoka aktywność choroby (ASDAS ≥2,1 do <3,5);
 - bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS >3,5);
- średnia zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych;
- ból kręgosłupa (całkowity oraz nocny ból kręgosłupa);
- średnia zmiana wyniku wg formularza ASQoL względem wartości początkowych;
- średnia zmiana wyniku wg kwestionariusza SF-36 PCS względem wartości początkowych;
- aktywność choroby w skali ptGADA;
- zmiana wartości hs-CRP względem wartości początkowych;

-
- średnia zmiana wyniku SPARCC MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych;
 - remisja SPARCC MRI SIJ;
 - średnia zmiana wyniku Berlin MRI dla kręgosłupa względem wartości początkowych;
 - remisja MRI Berlin;
 - ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych wg skali MASES względem wartości początkowych;
 - całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych;
 - liczba tkliwych stawów (TJC, ang. *Tender joint count*) i obrzękniętych stawów (SJC, ang. *swollen joint count*);
 - średnia zmiana liczby TJC i SJC względem wartości początkowych.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z badania *BE-MOBILE 1* włączonego do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 11.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badania przedstawiono w rozdziale 3.7.

Wymienione kategorie punktów końcowych są związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz ukazują klinicznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie definicji, interpretacje i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniu *BE MOBILE 1*.

Tabela 3.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania BE MOBILE 1

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
ASAS	BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, ab. konf. Baraliakos 2022, Baraliakos 2023)	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu był głównym pierwszorzędowym rankingowanym punktem końcowym badania BE MOBILE 1.</p> <p>Odpowiedź ASAS40 oceniano w populacji całkowitej oraz w podziale na chorych z ekspozycją¹⁰ i bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa.</p> <p>Odpowiedź ASAS20, ASAS PR oraz ASAS 5/6 stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w rankingu hierarchicznym należały następujące punkty końcowe ASAS: odpowiedź ASAS40 w 16. tyg., odpowiedź ASAS20 w 16. tyg., częściowa remisja ASAS w 16. tyg., odpowiedź ASAS 5/6 w 16. tyg.</p> <p>Odpowiedź ASAS40, ASAS20, ASAS PR, ASAS 5/6 oceniano również w 24. i 52 tyg. badania.</p> <p>Odpowiedź ASAS40 zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby o $\geq 40\%$ i bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki na skali NRS (zakres 0-10) w co najmniej 3 z 4 domen ASAS, a także brak pogorszenia w pozostałych domenach.</p> <p>Odpowiedź ASAS20 zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 1 jednostkę na skali NRS (zakres 0-10) w co najmniej 3 z 4 domen ASAS,</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Każdy z elementów ASAS jest oceniany przy użyciu numerycznej skali oceny (NRS) od 0 do 10, przy czym wyższe liczby odzwierciedlają większe nasilenie objawów.</p>	<p>Chociaż odpowiedź ASAS20 stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy dla wielu substancji leczniczych, oczekuje się skuteczniejszych rezultatów, w postaci większej odpowiedzi klinicznej w przypadku leków biologicznych lub produktów z nowej klasy terapeutycznej.</p> <p>W związku z tym ASAS40 stanowi preferowany pierwszorzędowy punkt końcowy. Wskaźnik ten został już wykorzystany w kilku badaniach i może być uznany za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności do oceny istotnych klinicznie odpowiedzi [EMA 2017].</p>

¹⁰ chorzy z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF-alfa podawanym w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 12 tygodni.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>a także brak pogorszenia (względne pogorszenie o co najmniej 20% i bezwzględne pogorszenie o co najmniej 1 jednostkę) w pozostałych domenach.</p> <p>Częściowa remisja (ASAS PR) została zdefiniowana jako wynik ≤ 2 w każdej z 4 domen skali NRS.</p> <p>Odpowiedź ASAS 5/6 została zdefiniowana jako poprawa w aktywności choroby o $\geq 20\%$ w 5 z 6 składowych, na które składają się: 4 składowe ASAS oraz obiektywne miary BASMI i hs-CRP.</p> <p>Komponentami składającymi się na ocenę ASAS40, ASAS20 i ASAS PR były: globalna ocena aktywności choroby (PtGADA), ocena bólu mierzona całkowitym wynikiem bólu kręgosłupa (uzyskanym z pytania 1 kwestionariusza całkowitego i nocnego bólu kręgosłupa), sprawność fizyczna mierzona za pomocą BASFI oraz sztywność poranna mierzona za pomocą średniej z pytań 5 i 6 BASDAI.</p>		<p>Wskaźnik ASAS nie obejmuje oceny ruchomości kręgosłupa, która jest istotnym parametrem skuteczności w osiowej SpA. Jeśli ASAS stanowi pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu, należy go uzupełnić o ocenę ruchomości kręgosłupa (drugorzędowy punkt końcowy) [EMA 2017].</p> <p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną, jednakże zgodnie z wytycznymi EMA dotyczącymi opracowywania nowych terapii w leczeniu axSpA celem leczenia jest poprawa w aktywności choroby [EMA 2017]. W związku z tym należy uznać, że odpowiedź ASAS jest punktem istotnym klinicznie.</p>
BASDAI	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, ab. konf. Baraliakos 2022, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Gaffney</i></p>	<p>Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku BASDAI po 16 tyg. względem wartości początkowej. Analizowano również zmianę wyniku BASDAI względem wartości początkowych w 52 tyg. badania.</p>	<p>Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę.</p> <p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi BASDAI≥ 50 i BASDAI< 4</p>	<p>Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzoną poprawą o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w BASDAI jest uważany za przydatny do oceny</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>2023, EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023)</p>	<p>W badaniu analizowano poprawę wyniku w stosunku do wartości wyjściowej osobno dla każdej domeny BASDAI. Wynik zmęczenia (domena 1. BASDAI) oraz wynik porannej sztywności (średni wynik dla domen BASDAI 5 i 6) stanowiły eksploracyjne punkty końcowe.</p> <p>Analizowano również odsetek chorych z wynikiem BASDAI<4 w 16. i 52. Tygodniu badania. Wynik BASDAI<4 zdefiniowano jako niską aktywność choroby. Analizowano także odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI<4 oraz ASDAS<2,1.</p> <p>Analizowano również odsetek chorych BASDAI50 w 16. i 52. Tyg. badania. BASDAI50 odzwierciedla poprawę wyniku o 50%, w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia.</p> <p>BASDAI obejmuje 6 domen, oceniających aktywność choroby w osiowej SpA na podstawie objawów zgłaszanych przez chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena zmęczenia; • ocena bólu szyi, pleców, bioder; • ocena bólu/obrzęku stawów; • ocena dyskomfortu/uciążliwości; • ocena czasu trwania i nasilenia sztywności porannej. Zagadnienia 1-5 oceniane są przy użyciu numerycznej skali odpowiedzi (0 -10) lub wizualnej skali analogowej (0 -10 cm), gdzie 0 oznacza brak problemu, a 10 oznacza bardzo silny problem. Ostatnie zagadnienie, tj. czas trwania sztywności porannej jest przedstawiony za pomocą skali czasowej (0-2 godziny lub więcej godzin) [Zochling 2011]. 	<p>tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>korzyści klinicznych leczenia [EMA 2017]. Minimalna klinicznie istotna różnica została określona jako zmiana o $\geq 2,0$ punkty od wartości wyjściowej [Eusébio 2018].</p>
<p>ASDAS</p>	<p>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, ab. Konf. Baraliakos 2022,</p>	<p>W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych osiągających znaczną poprawę w skali ASDAS (ASDAS ≥ 2 pkt) oraz zmianę wyniku ASDAS-MI względem wartości początkowej.</p>	<p>Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Skala ASDAS jest zwalidowaną i zatwierdzoną skalą oceny aktywności choroby [EMA 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	Baraliakos 2023)	<p>Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła odpowiedź ASDAS-MI w 16. tyg. leczenia.</p> <p>Odsetek chorych z odpowiedzią ASDAS-MI oraz zmianę wyniku ASDAS-MI względem wartości początkowych oceniano także w 24. i 52. tyg. badania.</p> <p>Oceniano również odsetek chorych z odpowiedzią ASDAS-CRP w 16., 24. i 52. tygodniu badania. Wskaźnik ASDAS stanowi miarę oceny aktywności choroby w osiowej SpA. Składowymi ASDAS (ASDAS-CRP) są: całkowity ból pleców (domena 2 BASDAI), czas trwania sztywności porannej (domena 6 BASDAI), PtGADA, oceny bólu/obrzęku obwodowego (domena 3 BASDAI) oraz serologicznego markera stanu zapalnego hs-CRP¹¹ [mg/l].</p> <p>Każda domena jest oceniana w skali NRS od 0 do 10, natomiast dla hs-CRP jest obliczany logarytm naturalny (hs-CRP+1), wszystkie pomnożono przez ich wagę zgodnie z ustalonym wzorem.</p> <p>Zdefiniowano 4 stany aktywności choroby wg ASDAS¹²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieaktywny – ASDAS-ID (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - inactive disease</i>) (ASDAS <1,3); • niski – ASDAS-LD (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - low disease activity</i>) (≥1,3 do <2,1); • wysoki – ASDAS-HD (ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - high disease activity</i>) (≥2,1 do ≤3,5); • bardzo wysoki (>3,5) [EMA 2017]. 		<p>Klinicznie istotna poprawa wynosiła ≥ 1,1 jednostki, a znaczna poprawa została zdefiniowana jako zmiana o ≥ 2,0 jednostki [EMA 2017, Zochling 2011].</p> <p>Klinicznie istotne pogorszenie definiowano jako wzrost ASDAS o co najmniej 0,9 punktu [CADTH 2020]</p>

¹¹ Jeśli wartość hs-CRP wynosi <2 mg/l, w obliczeniach jako wartość stałą przyjęto 2 mg/l.

¹² Wynik sumaryczny przedstawiony jest na skali ciągłej (od zera bez zdefiniowanej górnej granicy)

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Znaczną poprawę ASDAS (ASDAS-MI) zdefiniowano jako poprawę w aktywności choroby $\geq 2,0$ w stosunku do wartości wyjściowej. Oceniano również zmianę wyniku ASDAS-CRP względem wartości początkowych w 16. i 52. tygodniu badania.		
BASFI	<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i>	Zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku BASFI po 16 tyg. względem wartości początkowej. Oceniano również zmianę wyniku BASFI względem wartości początkowych w 24. i 52. tygodniu badania. Wskaźnik czynnościowego zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa – BASFI służył do oceny sprawności fizycznej. BASFI stanowi stosunkowo wrażliwe na zmiany i proste w użyciu narzędzie do pomiaru funkcji fizycznej i jej zmian u chorych cierpiących na osiową SpA. Składa się z 10 pytań dotyczących zdolności do wykonywania określonych podstawowych zadań funkcjonalnych mierzonych za pomocą numerycznej skali odpowiedzi (0-10) lub wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie 0 oznacza brak problemu, a 10 oznacza bardzo silny problem [EMA 2017]. Osiem pytań odnosi się do podstawowych czynności, które umożliwiają codzienne funkcjonowanie (zginanie, sięganie, zmiana pozycji, stanie, obracanie się i wchodzenie po schodach), natomiast dwa pytania oceniają zdolność chorych do radzenia sobie w życiu codziennym [Zochling 2011].	Im większa redukcja wyniku BASFI tym większa skuteczność leczenia.	Wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. BASFI to zwalidowany najpowszechniej stosowany, złożony instrument służący do samodzielnego stosowania przez chorego, szeroko wykorzystywany do oceny sprawności fizycznej [CADTH 2020, EMA 2017]. Minimalna klinicznie istotna różnica została określona w populacji chorych z aktywną chorobą jako wartość równa 0,6 dla BASFI. [Kviatkovsky 2016].
BASMI	<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	Wynik BASMI stanowił drugorzędowy punkt końcowy w 16. tygodniu badania <i>BE MOBILE 1</i> . W badaniu analizowano poprawę wyniku w stosunku do wartości wyjściowej. Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku BASMI po 16 tyg. względem wartości początkowej. Oceniano również	Im niższy wynik w skali BASMI tym większa ruchomość kręgosłupa i większa skuteczność leczenia.	Wskaźnik BASMI jest narzędziem prostym, powtarzalnym i dostarczającym cennych informacji na temat ruchomości kręgosłupa spowodowanej stanem

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>zmianę wyniku BASMI względem wartości początkowych w 52. tygodniu badania.</p> <p>Wskaźnik BASMI służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Kwestionariusz BASMI składa się z 5 domen dotyczących pomiarów: rotacji odcinka szyjnego kręgosłupa, odległości między kością skroniową a ścianą, zgięcia odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zgięcia bocznego odcinka lędźwiowego kręgosłupa i odległości między wyrostkami równoległymi.</p> <p>Każda pozycja jest oceniana od 0 do 10 na podstawie indywidualnie zdefiniowanych punktów odcięcia. Zakresy są następujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rotacja szyjna (85,0° do 8,5°); • odległość kości skroniowej do ściany (10 cm do 38 cm); • zgięcie lędźwiowe (7,0 cm do 0,7 cm); • zgięcie boczne lędźwiowe (20,0 cm do 1,2 cm); • odległość między wyrostkami równoległymi (120 cm do 30 cm) [Zochling 2011]. <p>Wyniki z 10-stopniowej skali dla każdego z pięciu pomiarów są sumowane i dzielone przez pięć w celu uzyskania ostatecznego wyniku, który mieści się w zakresie od 0 do 10.</p>		<p>zapalnym lub uszkodzeniem strukturalnym. Narzędzie nie ocenia ruchomości klatki piersiowej w izolacji, w związku z tym zaleca się stosowanie BASMI w połączeniu z innym pomiarem ruchomości klatki piersiowej w celu dokładniejszej oceny ruchomości kręgosłupa. Pomiar BASMI jest wystarczająco czuły, aby wykryć zmiany między grupami leczenia [Zochling 2011].</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>
<p>Ból kręgosłupa</p>	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Oceniano ból kręgosłupa w nocy oraz całkowity ból kręgosłupa.</p> <p>Zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa po 16 tyg. względem wartości początkowej.</p> <p>Zmianę wyniku nocnego bólu kręgosłupa względem wartości początkowej oceniano również w 24. i 52. tygodniu badania.</p>	<p>Im większa redukcja wyniku nocnego bólu kręgosłupa tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im niższy wynik całkowitego bólu kręgosłupa tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Ocena bólu kręgosłupa mierzona była na podstawie kwestionariusza mierzącego nocny ból kręgosłupa.</p> <p>Zmianę nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowej oceniano w 16. i 24. tyg. badania.</p> <p>Ocenę całkowitego bólu kręgosłupa mierzono za pomocą pytania 1 z kwestionariusza całkowitego i nocnego bólu kręgosłupa.</p>		
ASQoL	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Zmiana wyniku ASQoL względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku ASQoL po 16 tyg. względem wartości początkowej.</p> <p>Zmianę wyniku ASQoL oceniano również w 24. i 52. tyg. badania.</p> <p>Na ocenę jakości życia w SpA (ASQoL), składa się 18 pytań, które obejmują ocenę wpływu choroby na sen, nastrój, motywację, codzienne czynności życiowe, niezależność, a także relacje i życie społeczne. Odpowiedź twierdząca łączy się z przyznaniem punktu i wskazuje na złą jakość życia. Łączny wynik mieści się zatem od 0 do 18 punktów.</p>	<p>Im większa redukcja wyniku ASQoL tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Minimalna klinicznie istotna różnica (MCID, ang. <i>minimal clinically important difference</i>) to zmiana o 3 punkty dla ASQoL, a poprawa jest już widoczna przy $\geq 1,8$ punktu [Richard 2018, Rodrigues-Manica 2020].</p> <p>Akceptowalny przez chorych stan objawów został oszacowany na 8,0 [Zochling 2011].</p> <p>Wskaźnik ASQoL jest zalecaną miarą oceny jakości życia wśród chorych ze spondyloartropatią osiową [EMA 2017].</p>
SF-36-PCS	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Zmiana wyniku SF-36 PCS względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku SF-36 PCS po 16 tyg. względem wartości początkowej. Zmianę wyniku SF-36 oceniano również w 24. i 52. tyg. badania.</p> <p>Kwestionariusz SF-36 PCS służy do oceny zdrowia fizycznego.</p> <p>SF-36 PCS stanowi skróconą wersję kwestionariusza <i>Physical Component Summary T-score</i> obliczoną na</p>	<p>Im wyższy wynik tym wyższa sprawność fizyczna i dobre samopoczucie.</p>	<p>Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36.</p> <p>Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>podstawie wyników z 8 domen SF-36 (funkcjonowanie fizyczne (10 domen), rola - fizyczna (4 domen), ból ciała (2 domen), zdrowie ogólne (5 domen), vitalność (4 domen), funkcjonowanie społeczne (2 domen), rola - emocjonalna (3 domen), zdrowie psychiczne (5 domen)) i standaryzacją ze średnią (SD) równą 50 w ogólnej populacji USA, gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają lepsze zdrowie fizyczne i samopoczucie. Łączny wynik znajduje się w przedziale od 0 (maksymalna niesprawność) do 100 (brak niesprawności) punktów.</p>		<p>chorobowych. Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach dla poszczególnej domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI [CADTH 2020].</p>
ptGADA	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Wynik kwestionariusza ptGADA stanowił drugorzędowy punkt końcowy w 16. tygodniu badania <i>BE MOBILE 1</i>. W badaniu analizowano poprawę wyniku w stosunku do wartości wyjściowej.</p>	<p>Im niższy wynik PtGADA tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>
hs-CRP	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023 ab. konf. Baraliakos 2022, EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Wynik dotyczący stanu zapalnego hs-CRP stanowił eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Wysokoczuły wskaźnik hs-CRP służy do obiektywnej oceny stanu zapalnego. W badaniu oceniano wynik hs-CRP w stosunku względem wartości początkowych oraz zmianę stężenia hs-CRP względem wartości początkowych.</p> <p>Wynik hs-CRP (o wysokiej czułości) w stosunku względem wartości początkowych stanowił drugorzędowy punkt końcowy w 16. tygodniu badania <i>BE MOBILE 1</i> oraz był oceniany jako składnik odpowiedzi ASDAS. Wynik hs-CRP w stosunku względem wartości początkowych oceniano również w 24. i 52. tygodniu badania).</p> <p>Zmianę stężenia hs-CRP względem wartości początkowych oceniano 16. i 52. tygodniu badania).</p>	<p>Im niższy wynik hs-CRP tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wynik dotyczący stanu zapalnego SPARCC MRI SIJ	<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, ab. konf. Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023b, EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023)</i>	<p>W badanie <i>BE MOBILE 1</i> wynik hs-CRP był wstępnie określonym punktem końcowym o kluczowym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Oceniano odsetek chorych osiągających remisję SPARCC SIJ oraz zmianę wyniku SPARCC MRI SIJ względem wartości początkowych.</p> <p>Wynik dotyczący stanu zapalnego SPARCC MRI SIJ stanowił eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Zmiana wyniku SPARCC MRI SIJ względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, była oceniana w 16. i 52. tyg. badania.</p> <p>Punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych w badaniach cząstkowych MRI w 16 tygodniu, ocenianych na podstawie centralnego odczytu.</p> <p>SPARCC ocenia aktywne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych. Wyniki SPARCC MRI SIJ mieszczą się w zakresie od 0 do 72. Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny SIJ, a zmiany ujemne oznaczają poprawę.</p> <p>Odsetek chorych osiągających remisję SPARCC SIJ oceniano w 16. i 52. tyg. badania. Remisję SPARCC SIJ zdefiniowano jako wynik SPARCC MRI SIJ < 2 w populacji chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych na początku badania (wynik ≥ 2).</p>	<p>Im wyższe wyniki SPARCC MRI tym wyższe nasilenie choroby oraz mniej skuteczne leczenie.</p> <p>Im większa częstość występowania remisji SPARCC MRI SIJ, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Punktacja SPARCC MRI dla SIJ (staw krzyżowo-biodrowy) jest metodą punktacji opartą na ocenie zwiększonego sygnału oznaczającego obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR ważonych T2.</p> <p>Wykazano, że wynik SPARCC MRI dla SIJ jest skorelowany z ASDAS. Stwierdzono wartość najmniejszej istotnej zmiany jako 2,5 jednostki [CADTH 2020].</p> <p>Wskaźnik SPARCC MRI SIJ stanowi zalecany i zatwierdzony pomiar MRI [EMA 2017].</p>
Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin	<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, ab. konf. Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023b, EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023)</i>	<p>Oceniano odsetek chorych osiągających remisję MRI Berlin oceny kręgosłupa oraz zmianę wyniku MRI Berlin dla kręgosłupa względem wartości początkowych.</p> <p>Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin stanowił eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Zmiana wyniku Berlin MRI względem wartości początkowych stanowiła drugorzędowy punkt końcowy, była oceniana w 16. i 52. tyg. badania.</p> <p>Punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych w badaniach cząstkowych MRI w 16 tygodniu, ocenianych na podstawie centralnego odczytu.</p>	<p>Im niższy wynik MRI Berlin tym większa skuteczność leczenia (mniejszy stan zapalny kręgosłupa).</p> <p>Im większa częstość występowania remisji MRI Berlin, tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Wyniki MRI Berlin mieszczą się w zakresie od 0 do 69. Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny kręgosłupa a redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.</p> <p>Odsetek chorych osiągających remisję MRI Berlin oceniano w 16. i 52. tyg. badania. Remisję MRI Berlin zdefiniowano jako wynik <2 w populacji chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa na początku badania (wynik ≥ 2).</p>		
MASES	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, ab. konf. Baraliakos 2022, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów (MASES=0) ścięgniętych w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych na początku badania stanowiła nierankingowany drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w chwili rozpoczęcia badania stanowiła nierankingowany drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.</p> <p>W badaniu oceniano zmianę wyniku MASES względem wartości początkowych oraz całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych (MASES=0) u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (MASES >0) w chwili rozpoczęcia badania.</p> <p>MASES ocenia obecność zapalenia w 13 entezach: pierwszy staw kostno-chrzęstny, siódmy staw kostno-chrzęstny, tylny górny kręgosłup biodrowy, przedni górny kręgosłup biodrowy, grzebień biodrowy, piąty wyrostek kolczysty lędźwiowy i proksymalne wprowadzenie ścięgna Achillesa, przy czym każda z entez jest oceniana jako 0 (brak odczuwanej tkliwości) lub 1 (odczuwana tkliwość), dając wynik w zakresie 0-13 [Wu 2022].</p>	<p>Zmniejszenie wyniku MASES jest uważane za poprawę.</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi MASES=0 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>Narzędzie pomija powszechnie dotknięte stanem zapalnym, ale dostępne miejsca osiowe czy obwodowe (z wyjątkiem ścięgna Achillesa), ale jednocześnie stanowi wiarygodną i często stosowaną w praktyce klinicznej metodę oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych u chorych ze SpA, ze względu na prostotę i wygodę wykonania pomiarów [Wu 2022].</p>
Ocena zapalenia stawów obwodowych	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Wyniki dla wskaźników SJC i TJC stanowiły eksploracyjne punkty końcowe.</p> <p>Wskaźnik SJC służy do oceny liczby obrzękniętych stawów, a TJC liczby tkliwych stawów.</p>	<p>Zmniejszenie wyniku SJC/TJC jest uważane za poprawę.</p> <p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Oceniano częstość występowania całkowitego ustąpienia obrzęku/tkliwości stawów (SJC=0/TJC=0) u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem na początku badania. Ocenę przeprowadzono w 16. (dla SJC i TJC) i w 52. tyg. badania (dla SJC).</p> <p>Oceniano również zmianę liczby tkliwych i obrzękniętych stawów w 16. i 52. tyg. badania względem wartości początkowych w podgrupie chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem na początku badania.</p> <p>SJC i TJC oceniono za pomocą zbadania 44 stawów pod kątem obrzęku i tkliwości górnej części ciała (4 stawy), kończyny górnej (26 stawów) i kończyny dolnej (14 stawów), z oceną równą 0 (SJC=0: brak obrzęku; TJC=0: brak tkliwości) lub 1 (SJC>0: wykrywalne zgrubienie błony maziowej; TJC>0: tkliwość).</p>	<p>SIJ=0 lub TJC=0 tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania odpowiedzi SJC>0 lub TJC>0 tym większa skuteczność leczenia.</p>	
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	<p><i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>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; 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • 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); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 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. 		

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:

- 1 publikację EMA [ChPL Bimzelx®];
- 1 publikację FDA [FDA 2023];
- 1 wpis w bazie ADRReports [ADR 2023];
- 1 rekord w bazie WHO UMC [WHO UMC 2023].

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA EPAR 2023* [EMA EPAR 2023].

Nie odnaleziono na stronie EMA i URPLWMIpB komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących innych zdarzeń niż wskazane w *ChPL Bimzelx®*, spełniających kryteria włączenia do analizy.

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 publikację opisującą aktywne, nieopublikowane badanie kliniczne, znajdujące się w fazie po rekrutacji. Badanie to opisano w tabeli znajdującej się w załączniku 11.4.

3.7. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.14);
- uwzględniano wyniki z fazy randomizowanej badania i z fazy przedłużonej dla 24. i 52. tygodni obserwacji. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- w celu przedstawienia danych długookresowych, w przypadku porównania grup BIM od początku badania i PLC obliczano wartości parametrów OR, RD itd. Z kolei dla porównania grup BIM od początku badania i PLC→BIM nie obliczono tych parametrów, gdyż dane przedstawiono w sposób poglądowy by pokazać jak szybko u chorych raportowano skuteczność terapii po zmianie leczenia z PLC na BIM;
- w porównaniu bezpośrednim BIM vs PLC nadrzędne źródło danych stanowiła publikacja pełnotekstowa dla badania *BE MOBILE 1 – van der Heijde 2023* oraz *Baraliakos 2023*;
- dodatkowe dane z *EMA EPAR 2023* lub z włączonych do analizy abstraktów konferencyjnych ekstrahowano jedynie dla dłuższego okresu obserwacji, w porównaniu do publikacji pełnotekstowej badania *BE MOBILE 1* wynoszącego 52 tygodnie. Wyniki dla 16. tygodnia obserwacji dla danego punktu końcowego uzupełniano o dane na podstawie włączonych do analizy abstraktów konferencyjnych lub dokumentu *EMA EPAR 2023*, jeżeli było to wymagane w celu odniesienia ich do danych dla 52 tygodnia badania;
- nie ekstrahowano wyników z *EMA EPAR 2023* z analizy *pooled* z badania *BE MOBILE 1* (m.in. większość danych dot. analizy bezpieczeństwa) oraz danych podanych jedynie dla 16 tyg. bez danych dla 52 tyg. obserwacji;
- z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji różnice średnich wraz z 95% CI (MD) oraz podane wraz z nimi wartości średnie i odchylenia lub błędy standardowego (SD lub SE). W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średnie (SE), samodzielnie obliczano wartość SD i MD. W takich przypadkach

istotność statystyczną określono dla MD na podstawie samodzielnie obliczonej wartości 95% CI;

- w przypadku parametrów dychotomicznych samodzielnie obliczano OR (95% CI) oraz RD (95% CI) oraz dokonano obliczeń parametrów NNH/NNT w tych przypadkach, w których było to możliwe. Informacje dotyczące istotności statystycznej pochodziły bezpośrednio z publikacji badania *BE MOBILE 1*. W przypadku ich braku, oceny istotności statystycznej dokonywano samodzielnie w oparciu o parametr RD. Wartości RD były wskazane przez autorów badania i wyrażone zostały w % np. RD=70%, jednakże ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy do obliczenia RD, w ramach niniejszej analizy dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów RD i OR wykorzystując program RevMan 5.3.. Należy jednak podkreślić, że wartości obliczane samodzielnie były spójne z wartościami obliczanymi przez autorów publikacji;
- w przypadku parametrów ciągłych przedstawiano MD podane przez autorów badania. W przypadkach, w których parametr ten nie był przedstawiony, dokonywano samodzielnych obliczeń parametru MD;
- zarówno w ramach oceny skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w przypadku konieczności samodzielnego wyliczenia wartości n, dla punktów końcowych, dla których w publikacji podano jedynie dane w postaci odsetka chorych i wartości N, gdy odnotowano rozbieżności w wynikach obliczonych samodzielnie odsetków w porównaniu z danymi z publikacji, wartość n była niemożliwa do określenia. W ww. punktach końcowych nie było możliwe obliczenie parametrów OR (95% CI), RD (95% CI) oraz tam gdzie to właściwe parametru NNT/NNH;
- w przypadku punktów końcowych, dla których w publikacji podano jedynie dane w postaci pacjentolat i wartości N, wartość n była niemożliwa do określenia;
- w ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych i częstość występowania zdarzeń niepożądanych skorygowaną o ekspozycję (PY);
- w ramach oceny bezpieczeństwa odstąpiono od przedstawienia zdarzeń, dla których częstość występowania w obu grupach wynosiła zero, z wyjątkiem zgonów i działań niepożądanych, które przedstawiono niezależnie od częstości występowania.

3.8. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.12.2.

W związku z zastosowaniem zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniu *BE MOBILE 1* ryzyko błędu związanego ze znajomością interwencji, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z selekcji oraz związanych z oceną punktów końcowych również było niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *BE MOBILE 1* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>BE MOBILE 1</i>	
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Tak, chorych przydzielono losowo do grup przyjmujących BIM lub PLC w stosunku 1:1	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Tak, randomizację przeprowadzono z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją na podstawie badania MRI/CRP oraz regionu.	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, badacz, personel ośrodka badawczego oraz sponsor badania byli zaślepieni pod względem przydziału chorych do grupy. BIM i PLC podawano podskórnie za pomocą ampułko-strzykawki o pojemności 1 ml przez niez zaślepiony personel, który nie był zaangażowany w inne aspekty badania.	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ocena skuteczności na podstawie badania radiologicznego wykonana była niezależnie przez dwóch radiologów, a w przypadku rozbieżności oceny decyzję rozstrzygano z pomocą trzeciego radiologa. Monitorowanie bezpieczeństwa było przeprowadzane w regularnych odstępach czasu w trakcie trwania badania przez niezależny zewnętrzny komitet monitorujący dane oraz niezależne komitety ds. sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych, wątrobowych i neuropsychiatrycznych. Wszystkie potencjalne zdarzenia związane z IBD zostały ocenione i sklasyfikowane przez niezależny komitet ds. żołądkowo-jelitowych.	Niskie ryzyko błędu
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawiona w badaniu.	Niskie ryzyko błędu
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników	Niskie ryzyko błędu
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (**HR**)¹³ w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

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

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

¹³ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczenie ryzyka wystąpienia progresji choroby podczas, gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 5.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego w czasie 90 dni parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy

w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną ze zdefiniowanymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego.

Metaanaliza sieciowa (NMA) umożliwia jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy dowody bezpośrednio i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Warto podkreślić, że w publikacji *Deodhar 2023*, opisanej w niniejszej analizie jako opracowanie wtórne w rozdziale 3.6.1, przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, którą otrzymano od Wnioskodawcy a którą przeprowadzono na podstawie badań zidentyfikowanych w wyniku przeglądu systematycznego, zaktualizowanego 10.01.2023 roku.

[Redacted text block]

4.1. Źródła danych

[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]

4.2. Selekcja odnalezionych badań

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

4.3. Ocena jakości badań

Zgodnie z kryteriami włączenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączano jedynie randomizowane badania kliniczne [Redacted]

W związku z tym badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono przy użyciu 7-punktowej listy kontrolnej York CRD dla RCT, obecnie zalecanej przez NICE [NMA 2024].

W załączniku 11.12.2 przedstawiono wzory skal.

4.4. Strategia wyszukiwania

Przegląd systematyczny przedstawiony w dokumencie *NMA 2024*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.6.1.

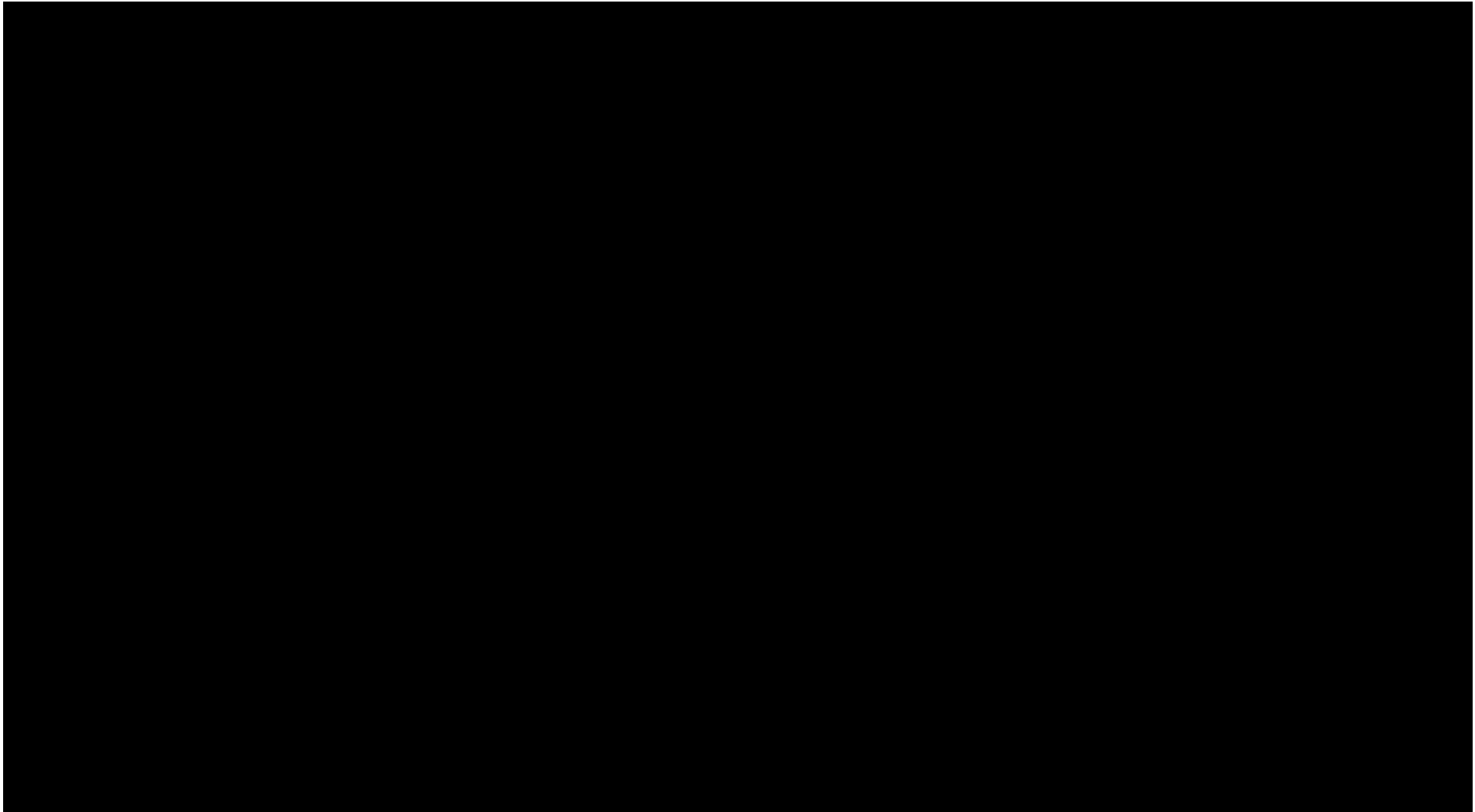
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

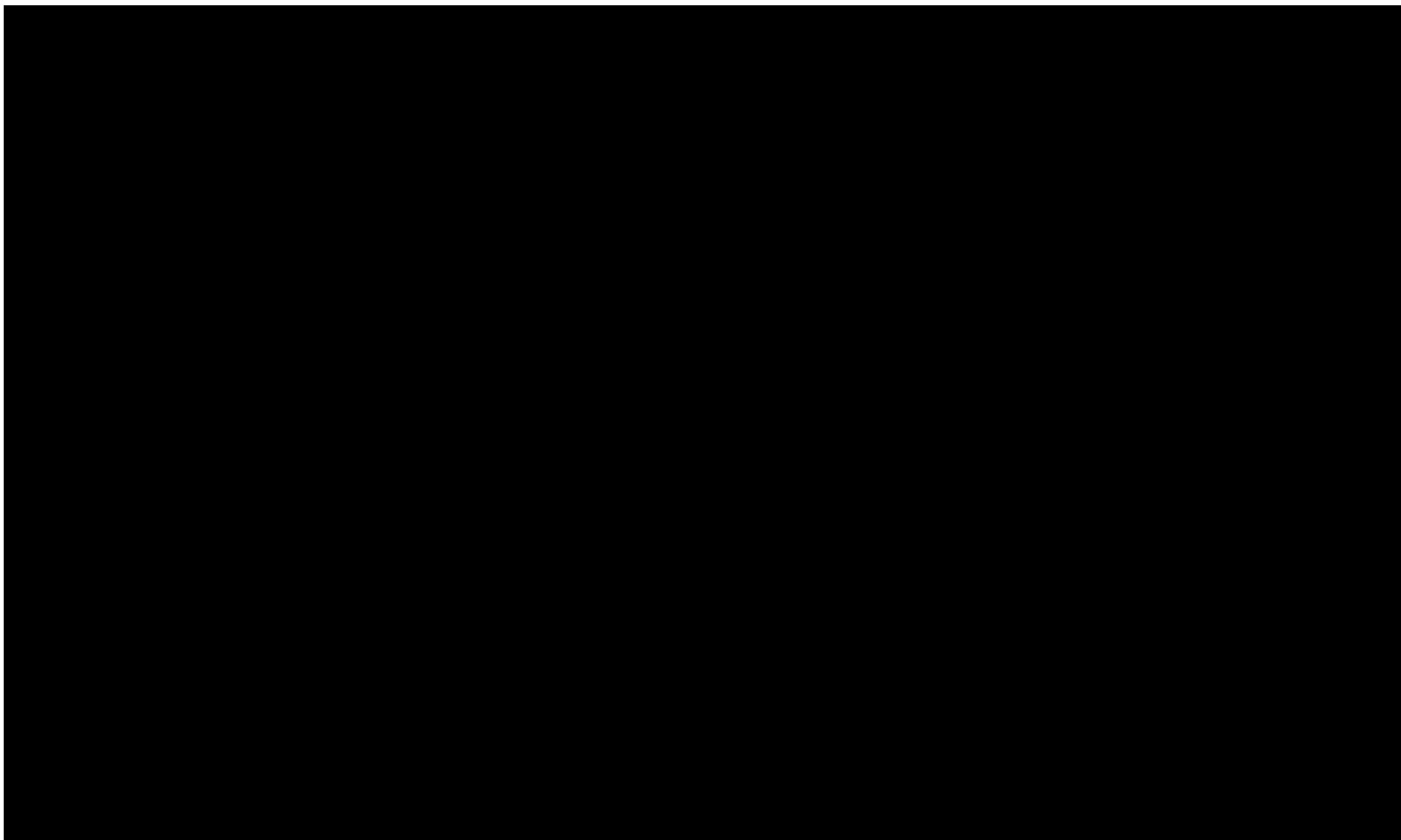
[Redacted text block]

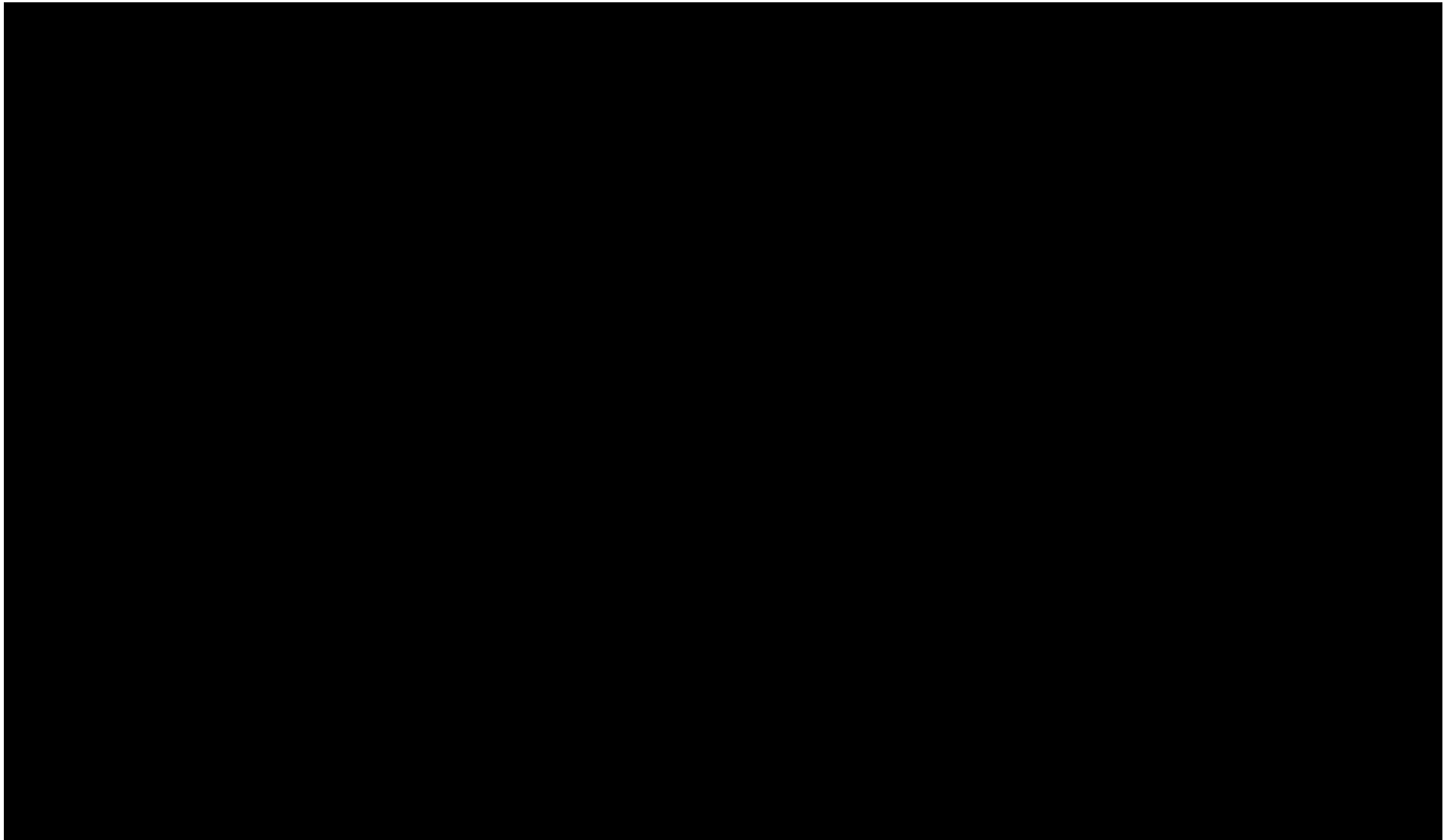
[Redacted text block]

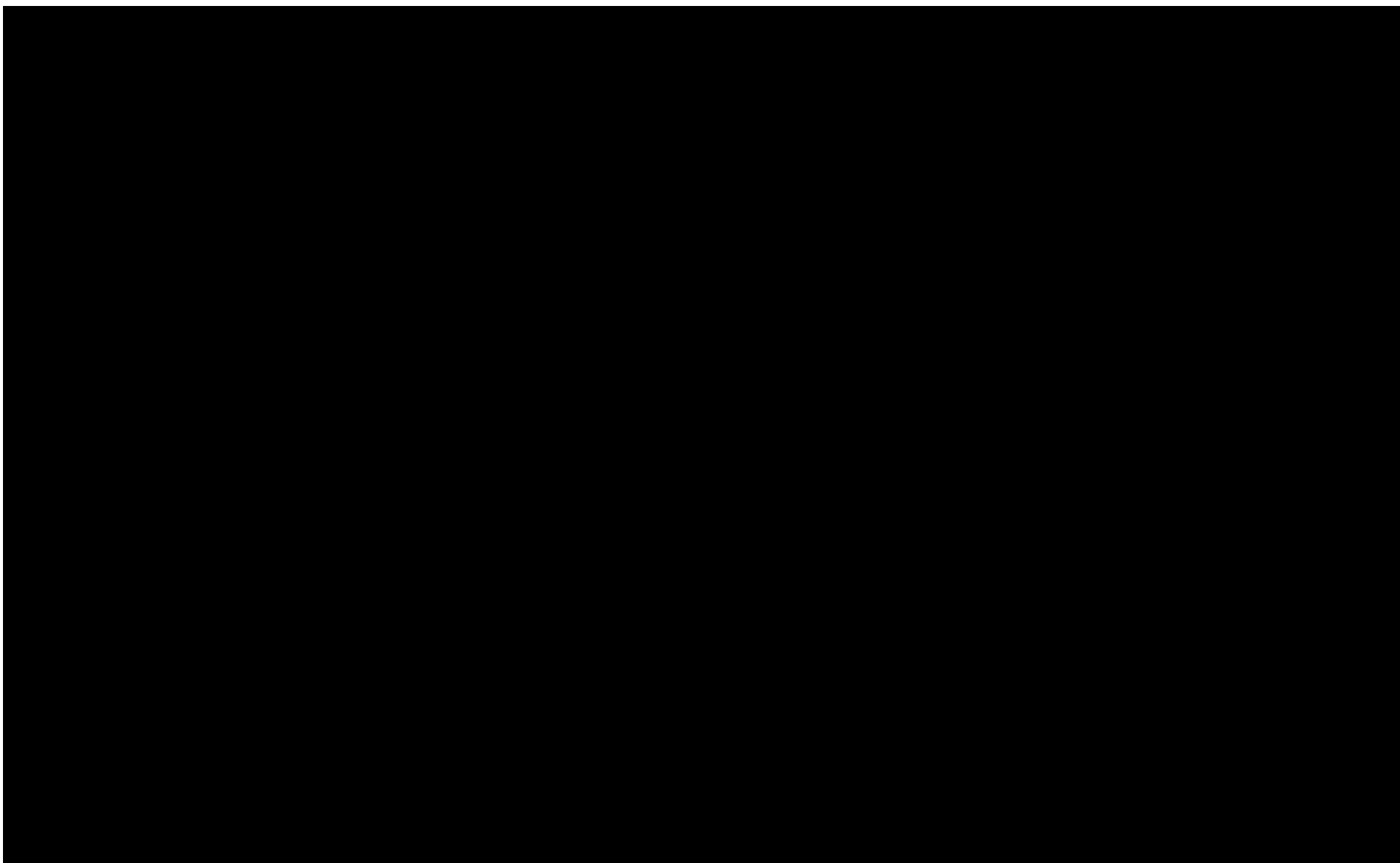
[Redacted text block]

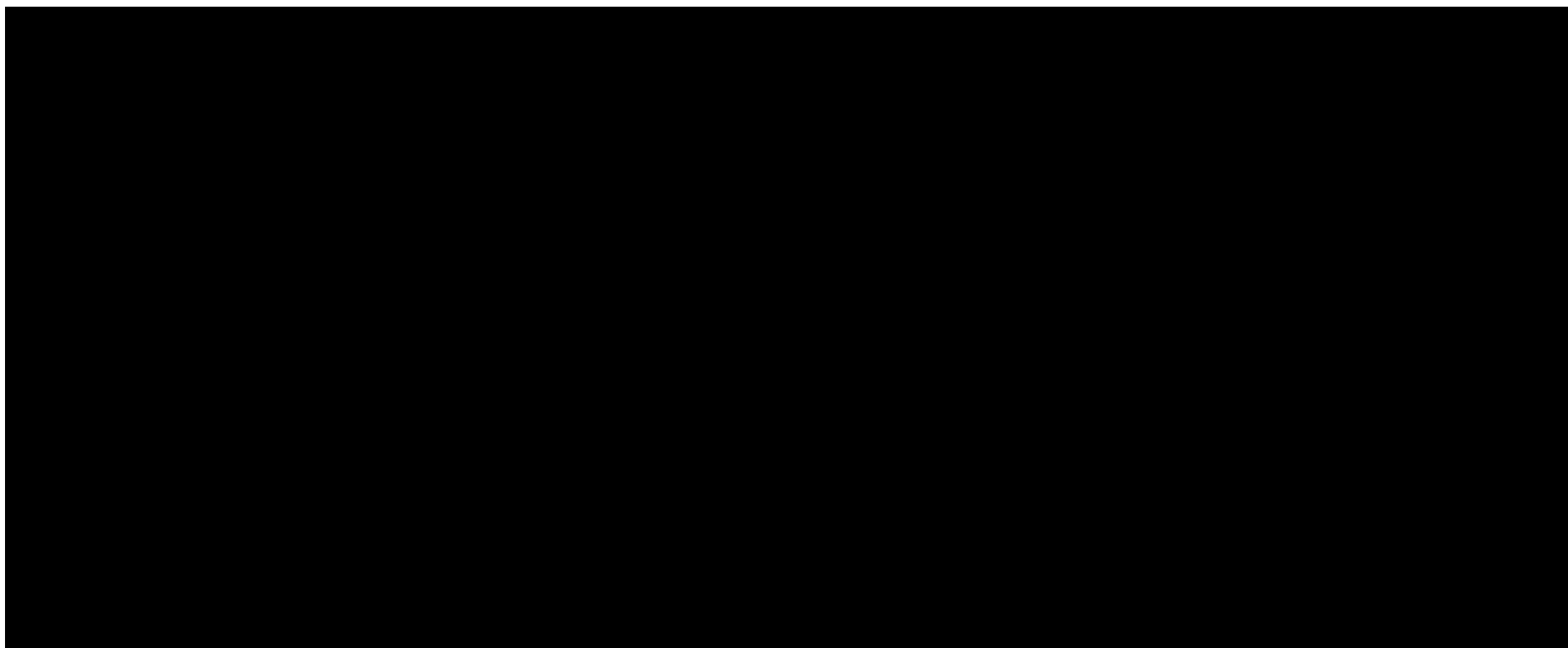
Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd systematyczny i NMA

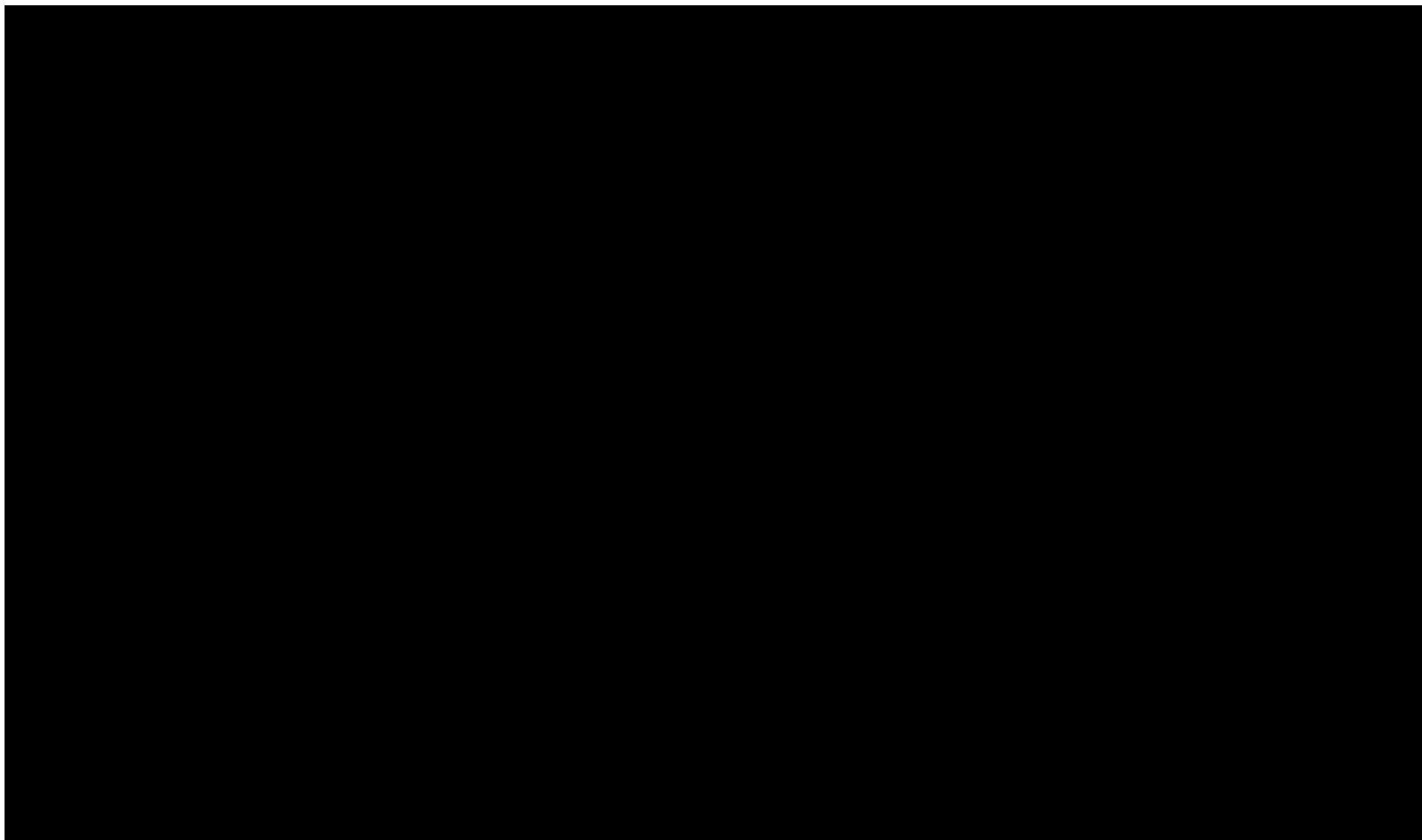


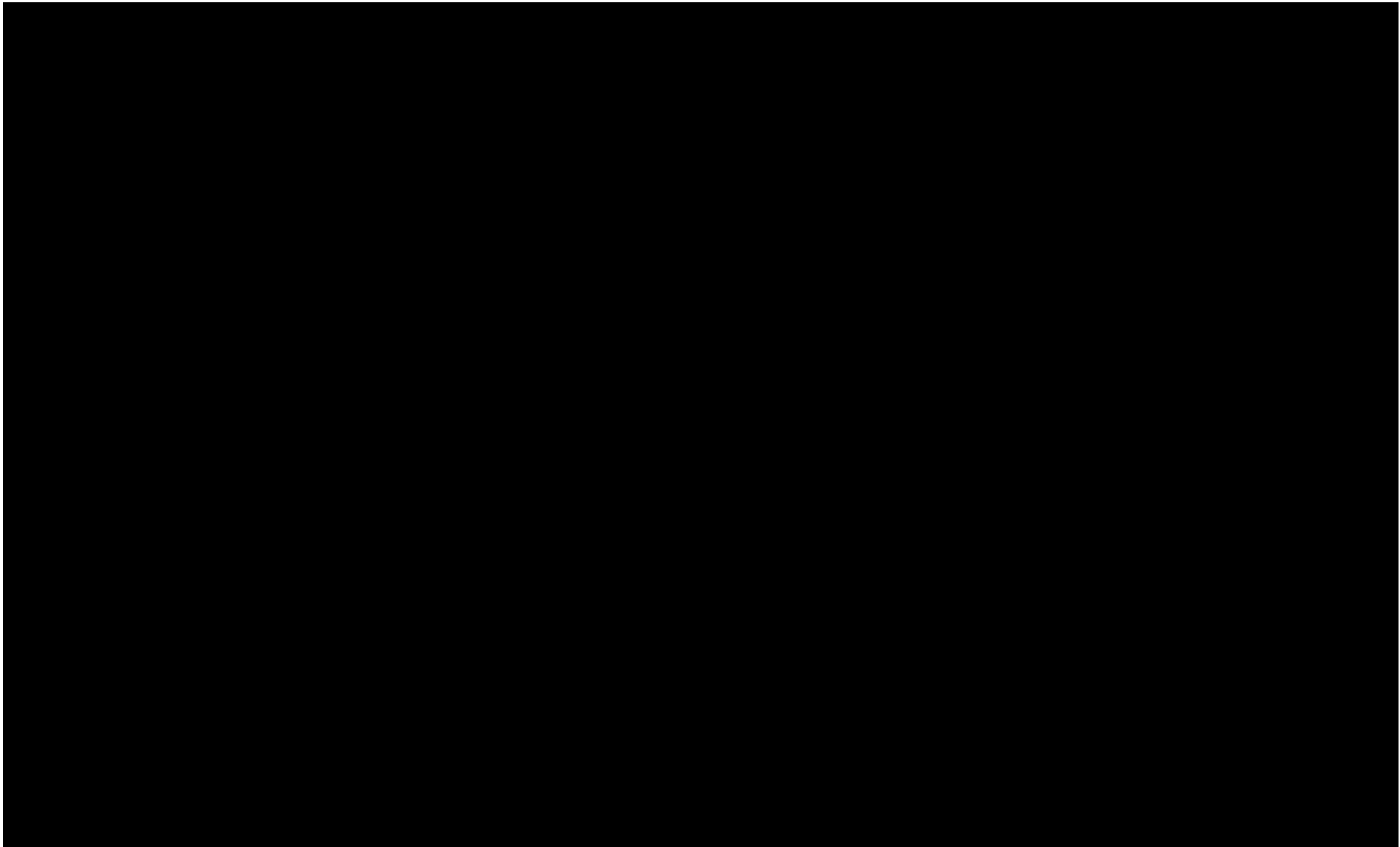


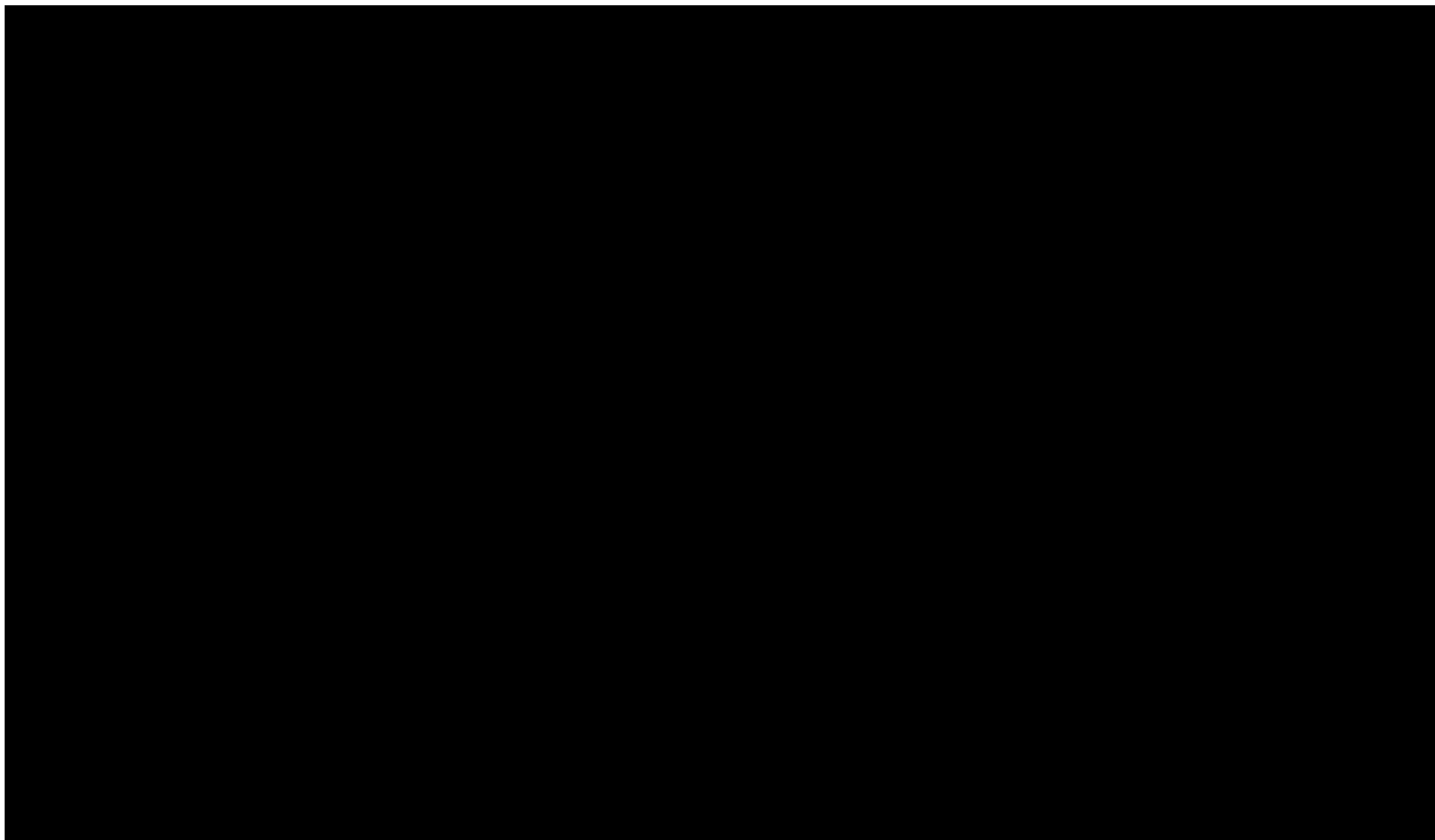


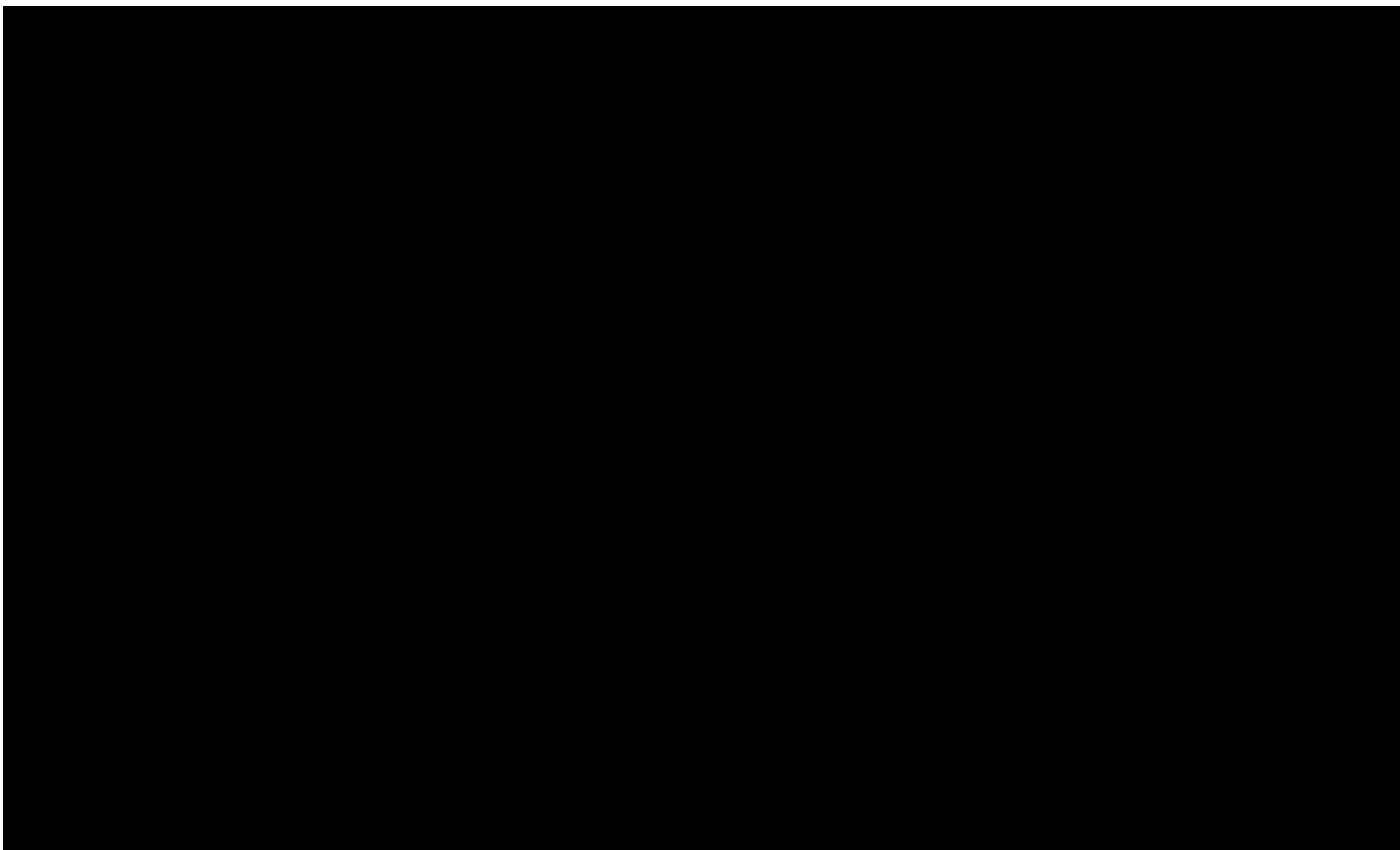


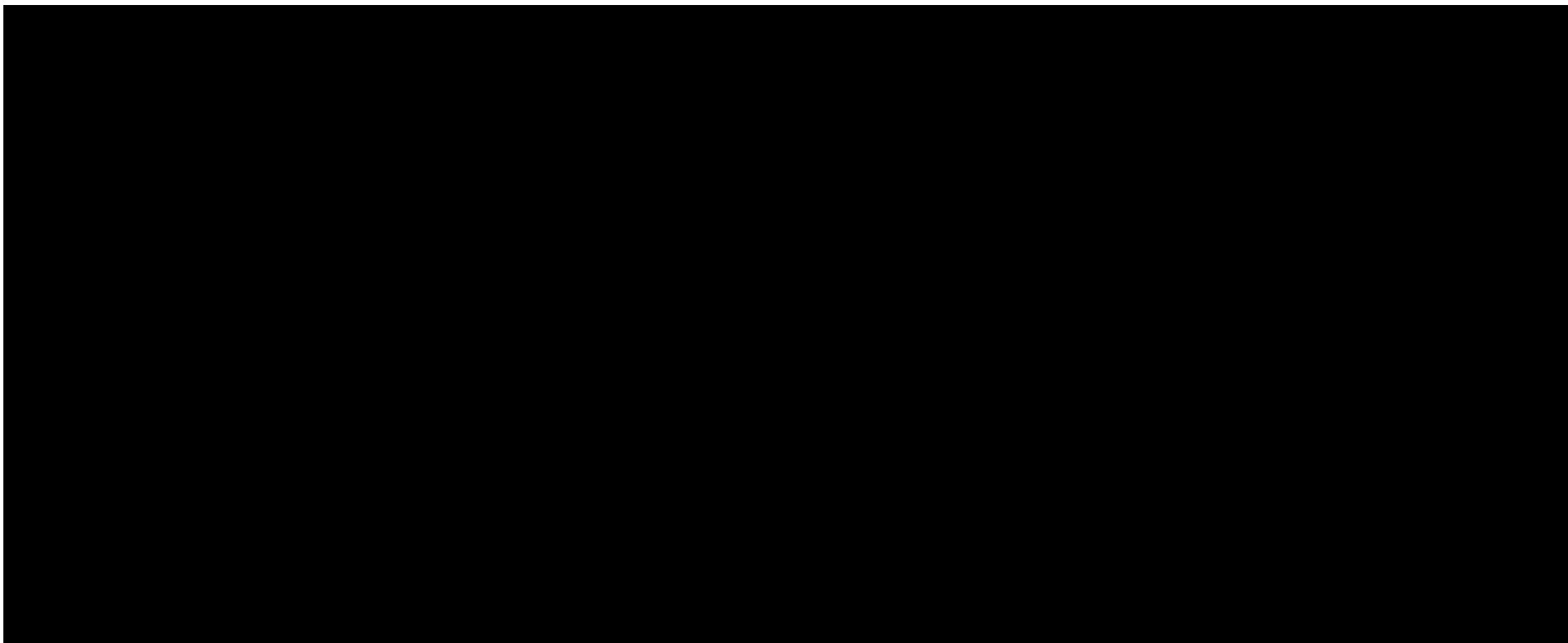












4.6. Badania włączone

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 7.

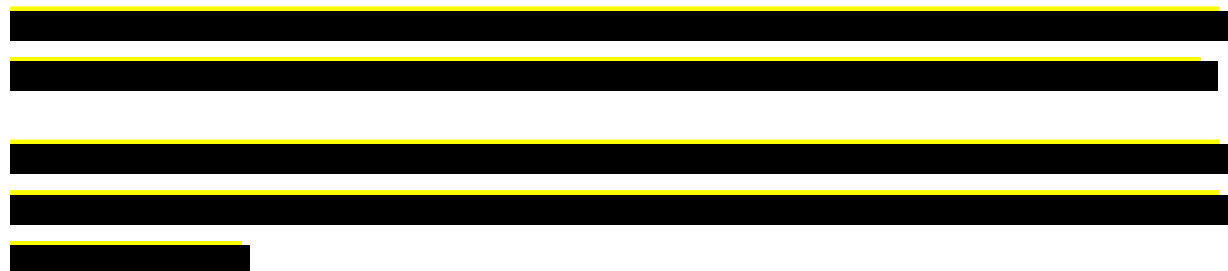
[Redacted table content]

[Redacted text block]

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia przedstawione w dokumencie *NMA 2024* zostały zaprezentowane w rozdziale 11.1, na diagramie PRISMA [*NMA 2024*].

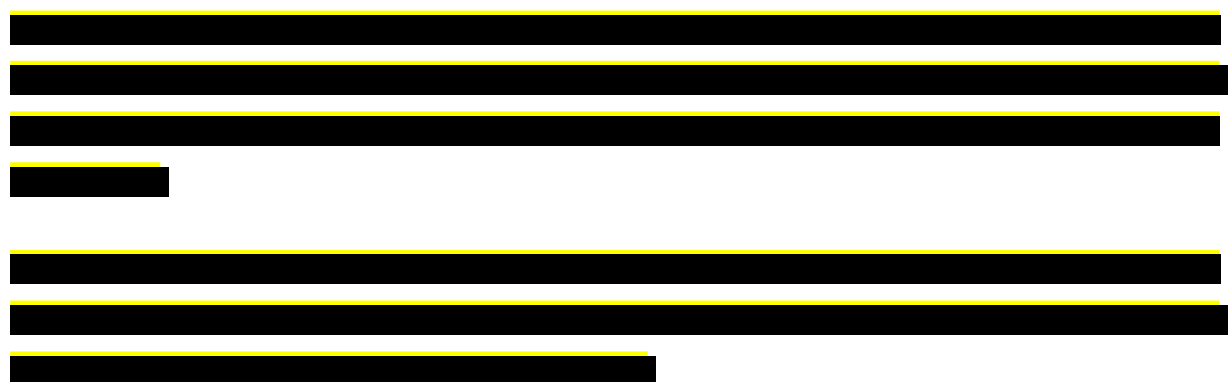
Szczegółowo proces selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego Wnioskodawcy a następnie NMA opisano w rozdziale 3.3 i Załączniku 1 dokumentu *NMA 2024*.

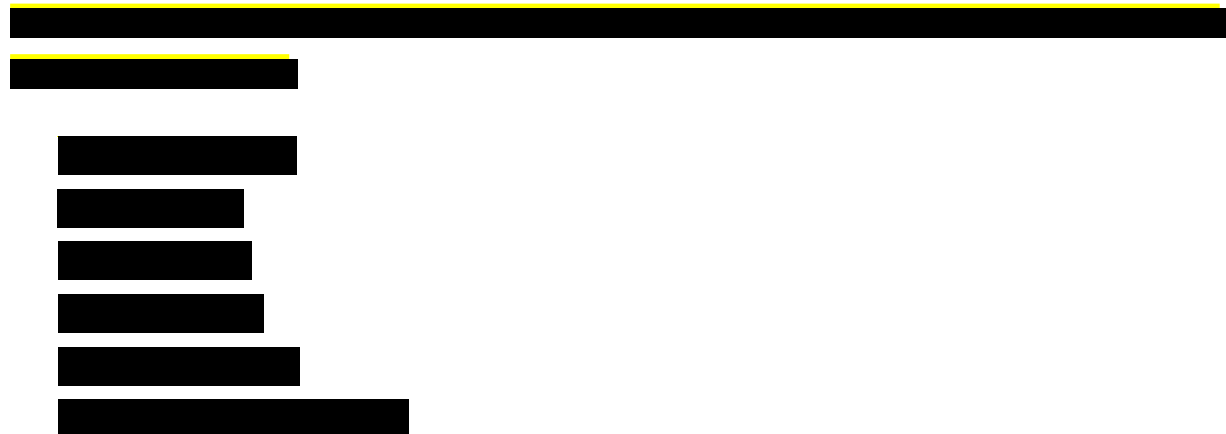
Aktualizacja przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w marcu 2024 r.



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA [redacted]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,98 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.12.2.

4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA





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, 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, a następnie skomentowano również zbieżność badań pod względem pozostałych zakresów danych podlegających ocenie.

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

Metodyka

Badania włączone do analizy można uznać za homogeniczne pod względem ich metodyki.



[Redacted text block]

Populacja

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Punkty końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Należy jednak wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności dotyczą pojedynczych obszarów. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA.

Szczegółowe charakterystyki badań włączonych do NMA zostały przedstawione w załączniku 11.11.

4.6.2. Punkty końcowe

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

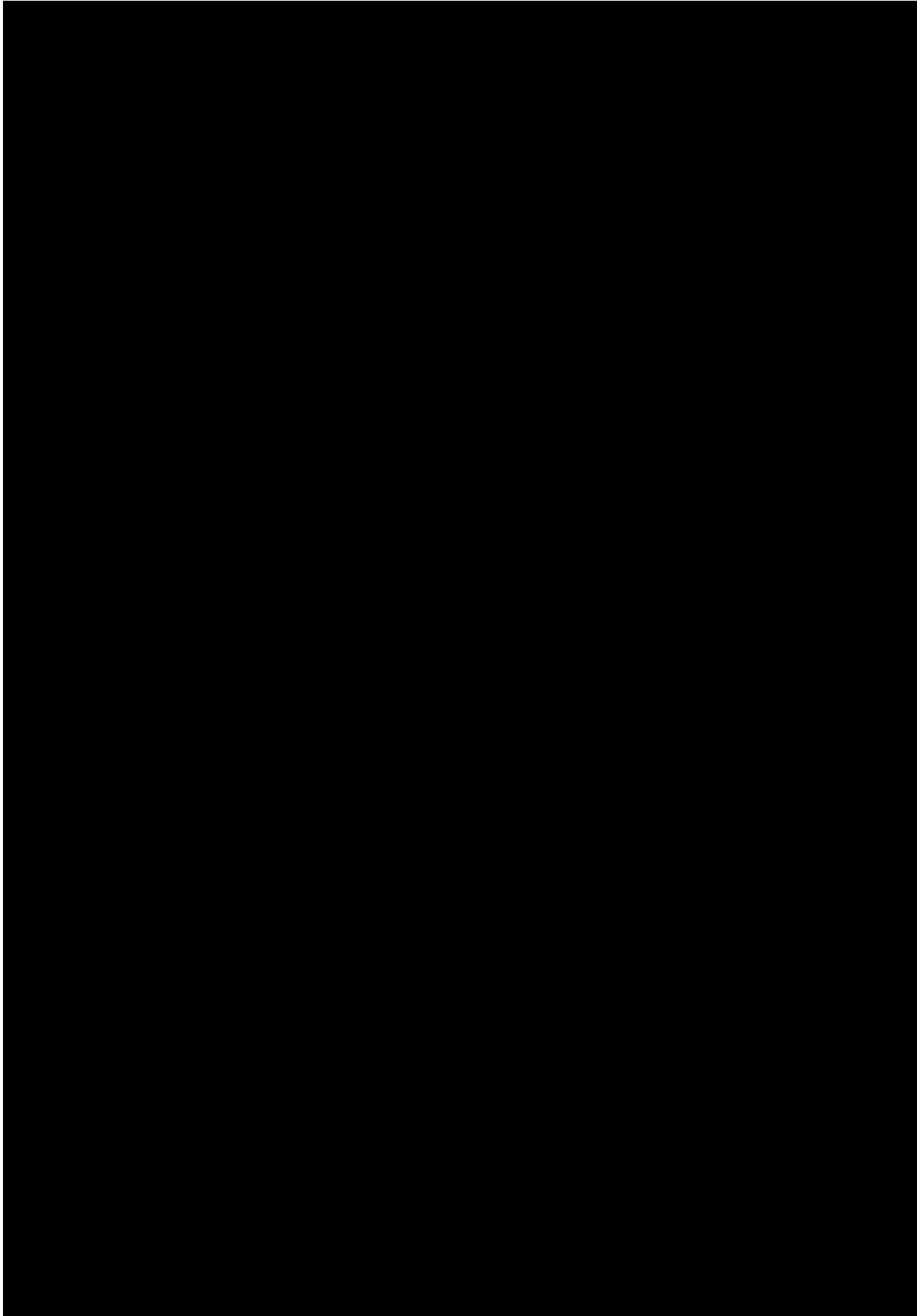
[Redacted text]

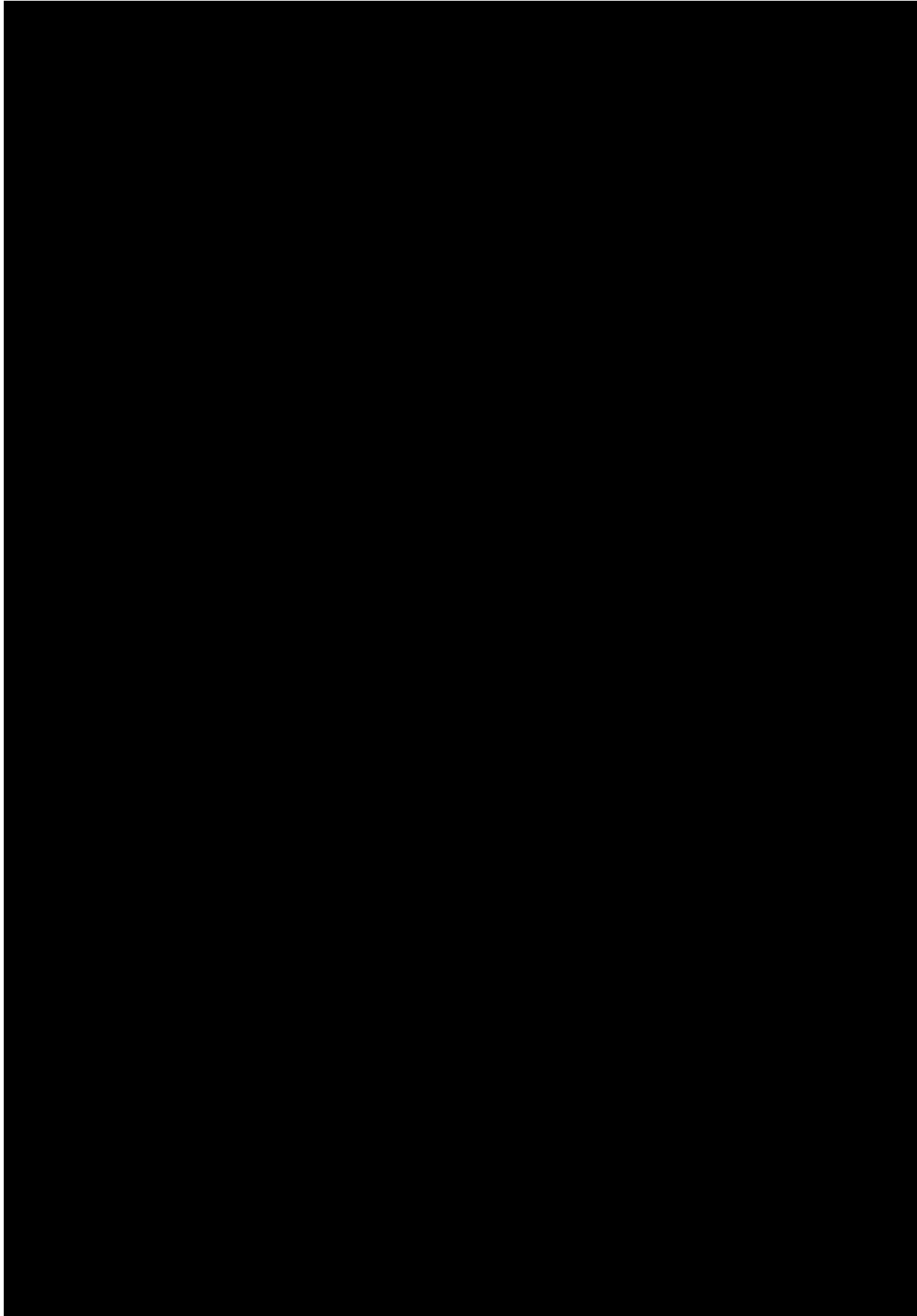
[Redacted text]

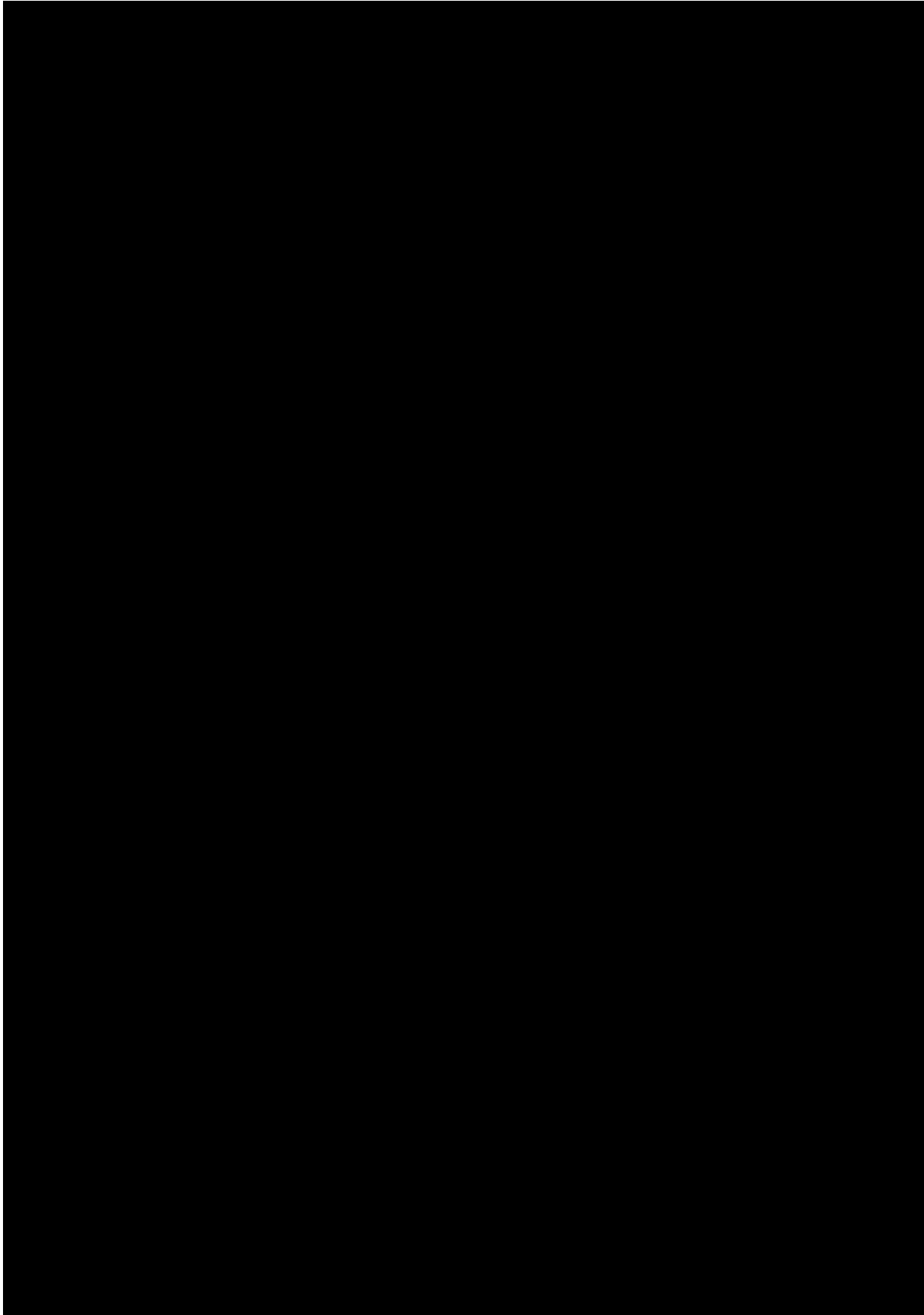
[Redacted text]

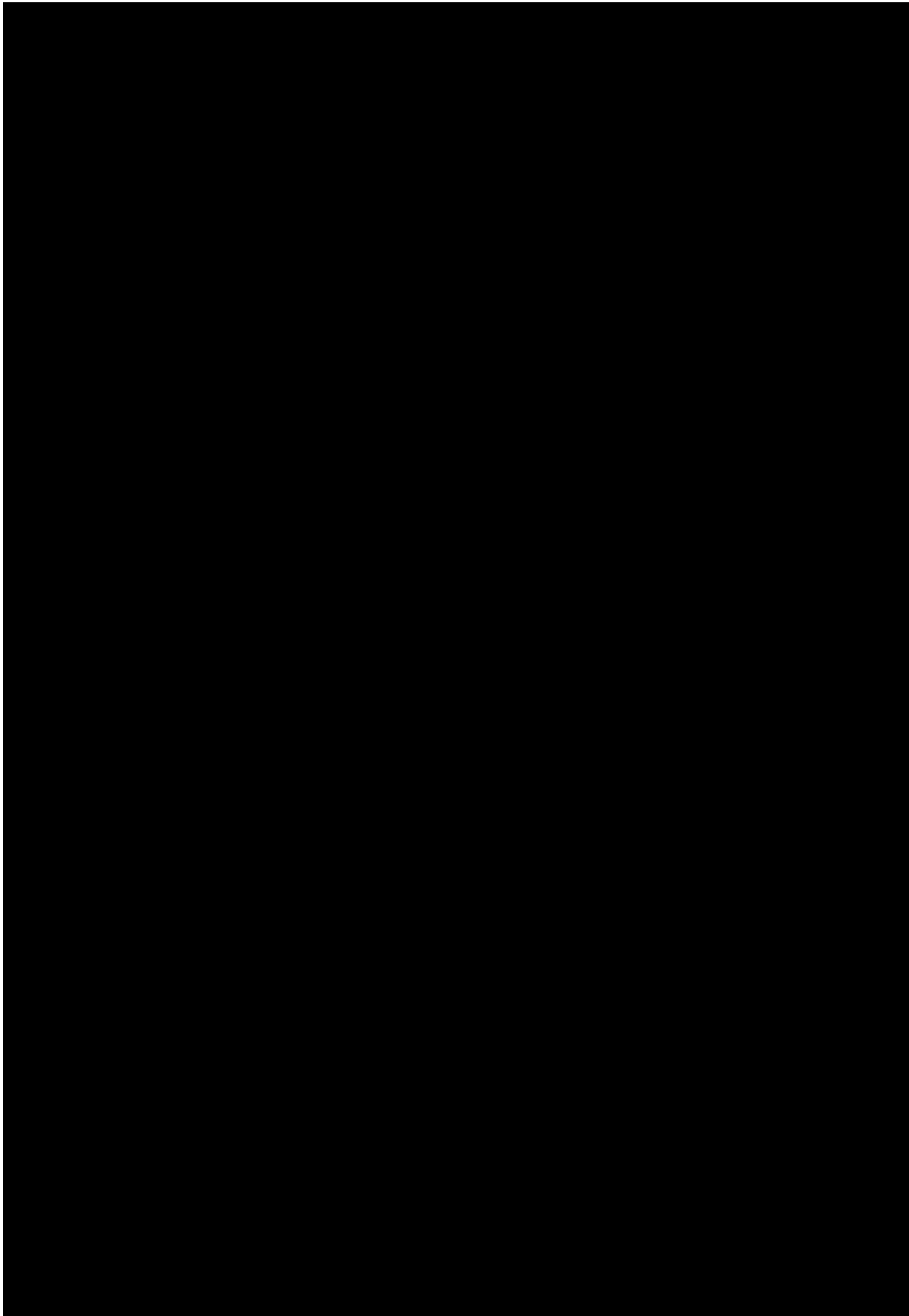
[Redacted text]

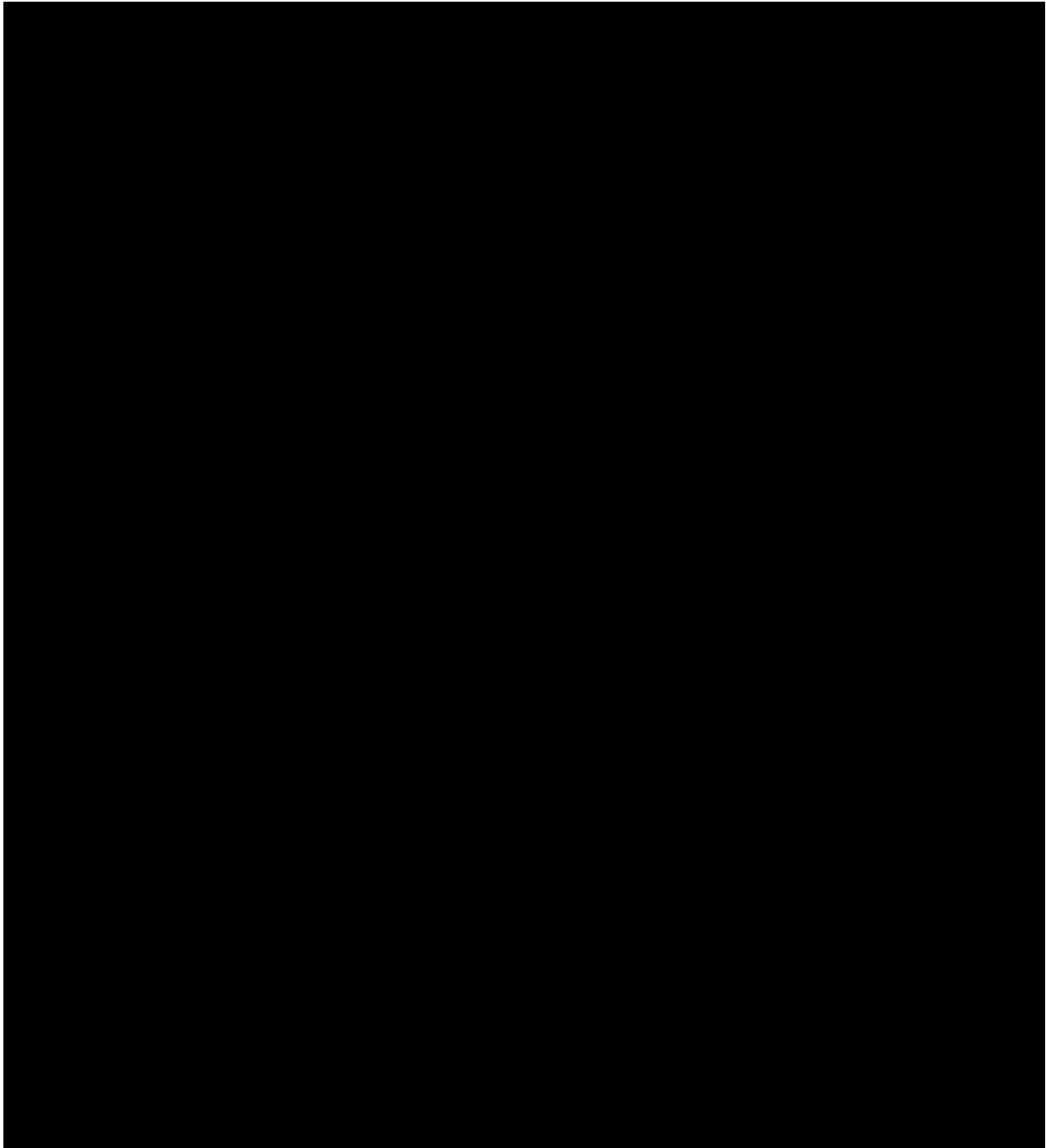
[Redacted text]

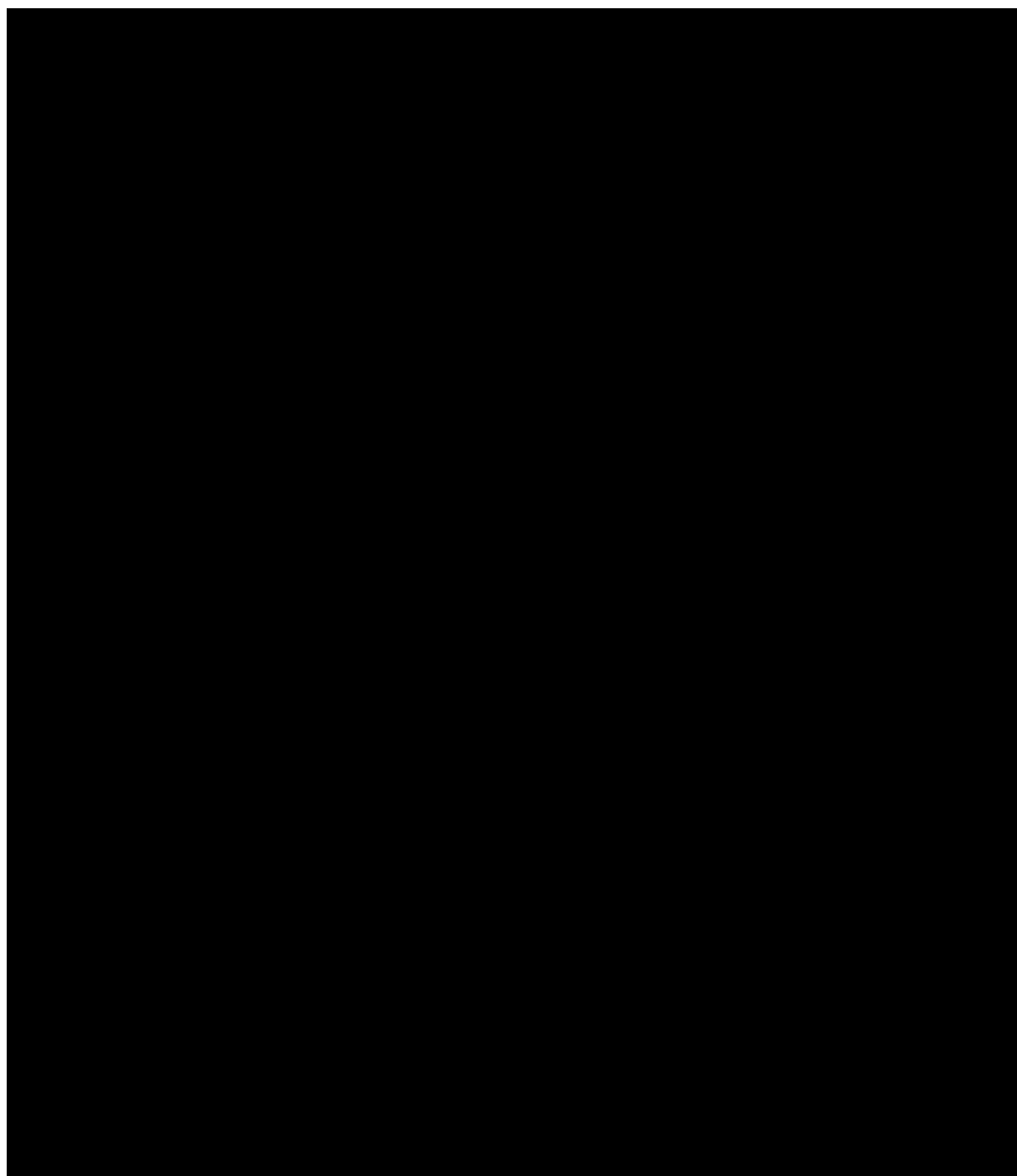









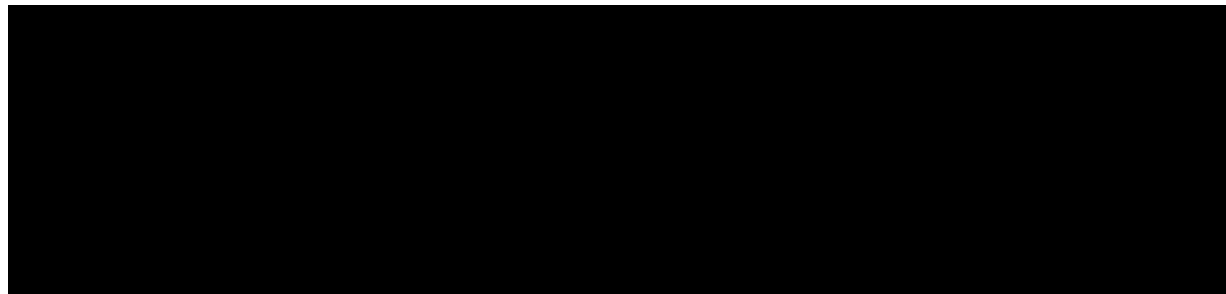




4.7. Ocena jakości informacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA.

Oceniono je przy użyciu 7-punktowej listy kontrolnej York CRD²⁴ dla RCT, obecnie zalecanej przez NICE. 



Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.12.2

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

²⁴ Ocena jakości informacji została przedstawiona za pomocą 7-punktowej listy kontrolnej York CRD, podczas gdy istniejąca ocena jakości z poprzednich aktualizacji przeglądu zostały przeniesione z szablonu Cochrane do szablonu 7-punktowej listy kontrolnej York CRD, z dodatkową oceną jakości przeprowadzoną w celu uzupełnienia wszelkich luk, jeśli pojawiła się taka potrzeba. Ocena jakości została przeprowadzona przez jednego recenzenta i sprawdzona przez drugiego niezależnego recenzenta. Ocenie poddano wyłącznie badania włączone do metaanalizy.

Tabela 8.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg 7-punktowej listy kontrolnej York CRD

Badanie	Pyt 1. Czy randomizacja została przeprowadzona właściwie?	Pyt 2. Czy utajnienie przydziału leczenia było wystarczające?	Pyt 3. Czy na początku badania grupy były zbliżone pod względem czynników prognostycznych?	Pyt 4. Czy świadczeniodawcy, uczestnicy badania i osoby oceniające wyniki nie byli świadomi przydziału leczenia?	Pyt 5. Czy wystąpiły jakieś nieoczekiwane zaburzenia równowagi pomiędzy grupami dotyczące liczby osób przedwcześnie kończących badanie?	Pyt 6. Czy istnieją dowody sugerujące, że autorzy ocenili więcej punktów końcowych, niż podali?	Pyt 7. Czy w publikacji przedstawiono dane dla analizy ITT? Jeśli tak, to była ona poprawnie wykonana i czy zastosowano właściwe metody w przypadku postępowania z danymi utraconymi?
[Redacted]							

kolor zielony – niskie ryzyko błędu
kolor żółty – niejasne ryzyko błędu
kolor czerwony – wysokie ryzyko błędu

4.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

[Redacted text block containing statistical analysis and interpretation of results]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

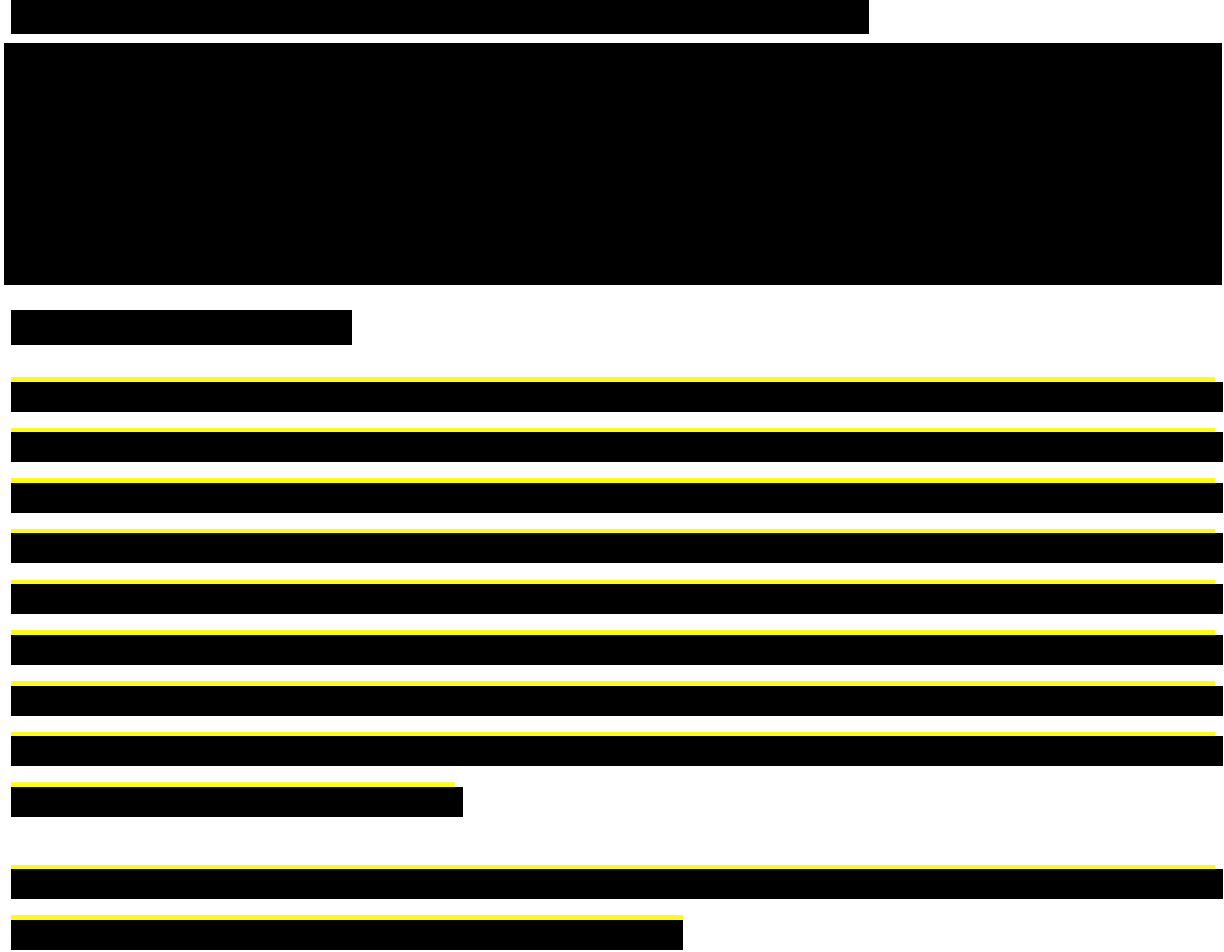
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

Tabela 9.



The table content is completely redacted with black bars. The redaction consists of a large solid black block covering the main body of the table, and several smaller black bars of varying lengths positioned above and below the main block, likely covering headers, footers, or specific rows.

4.9. Ekstrakcja danych

Opcje terapeutyczne uwzględnione w NMA musiały być stosowane zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, aby odzwierciedlić leczenie, które chorzy otrzymywali w rzeczywistej praktyce [NMA 2024].



The table content is completely redacted with black bars. The redaction consists of a large solid black block covering the main body of the table, and several smaller black bars of varying lengths positioned above and below the main block, likely covering headers, footers, or specific rows.

W niniejszym raporcie zaprezentowano wyniki NMA przedstawione w dokumencie *NMA 2024* według następujących zasad:

- przedstawiono wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Bimzelx®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 4.5;
- w celu przedstawienia wyników wykorzystano standardowe tabele wynikowe, opracowane oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 10.

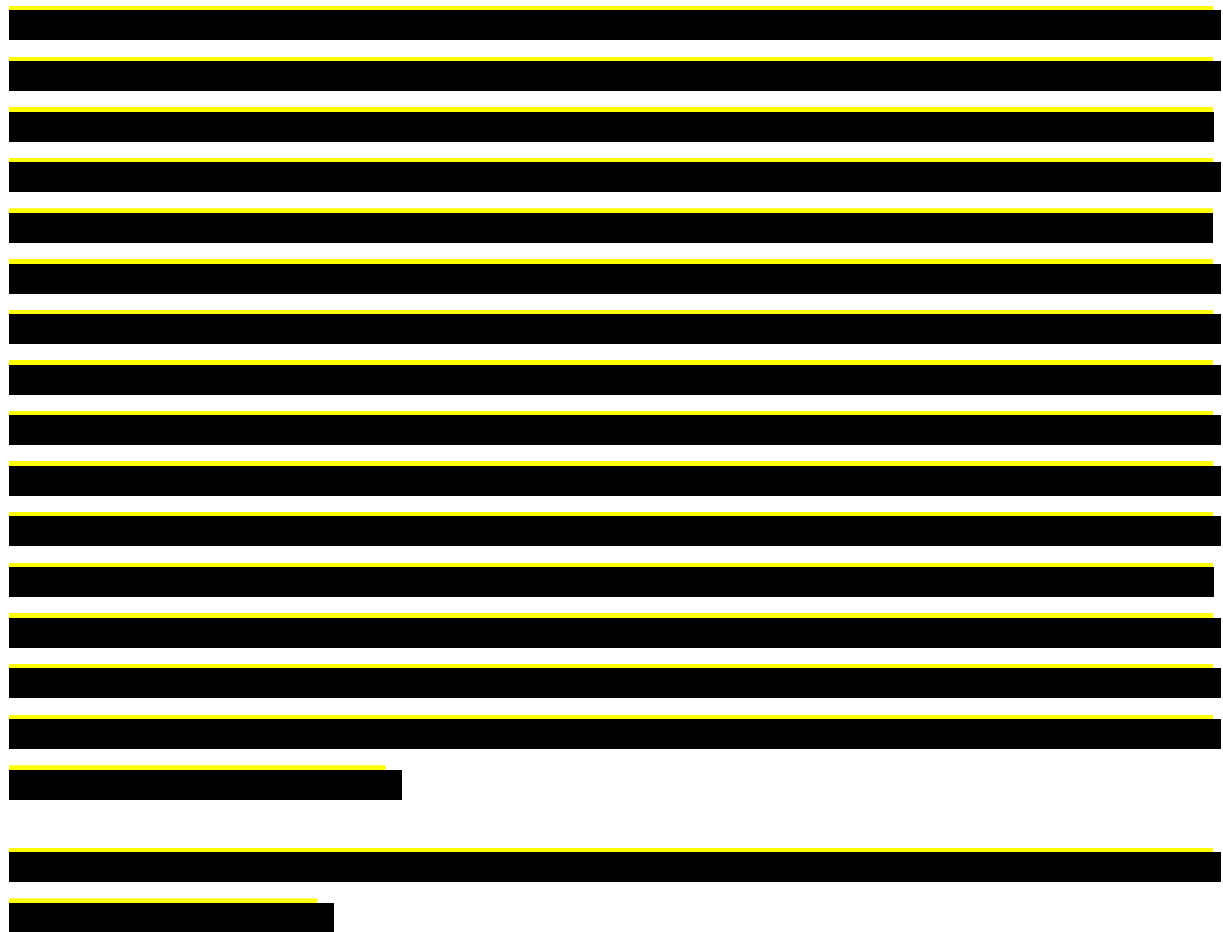
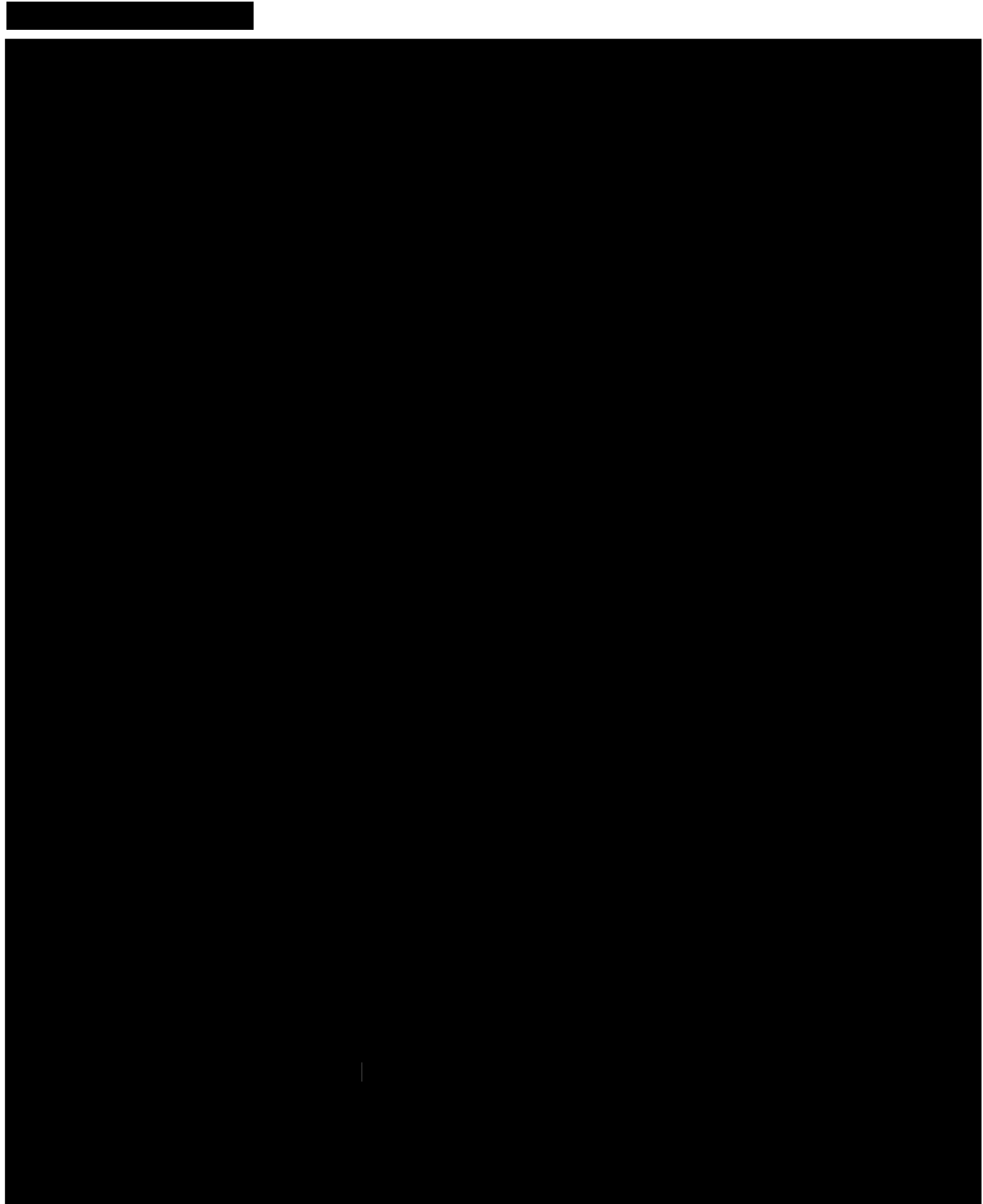
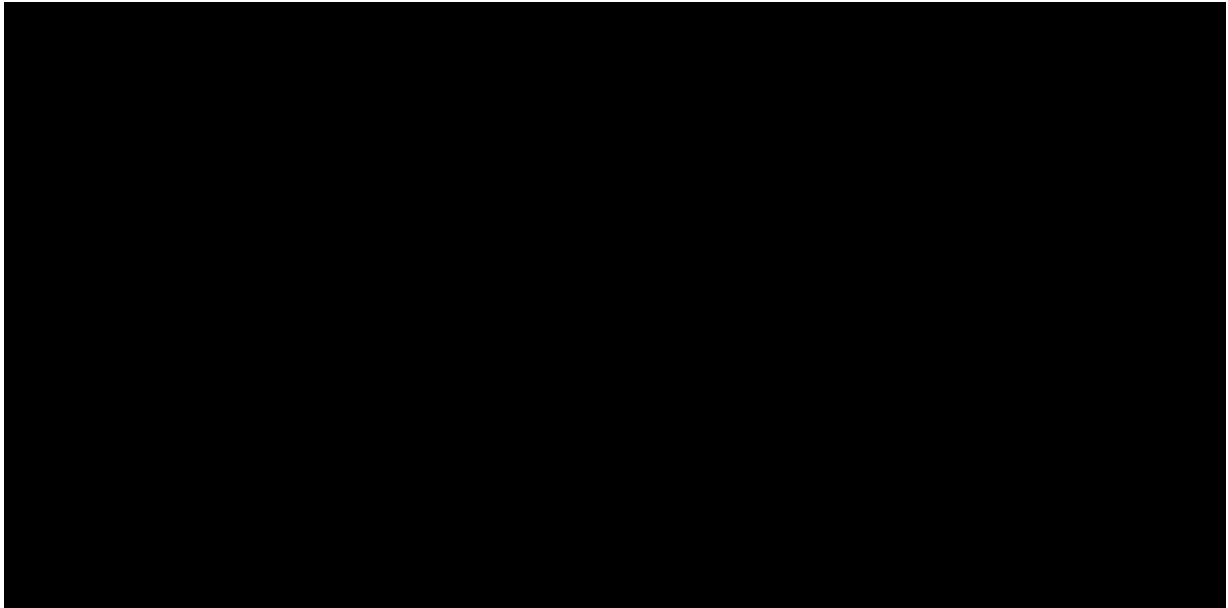


Tabela 11.







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

[Redacted text block]

Tabela 12.

[Redacted table content]

[Redacted text block]

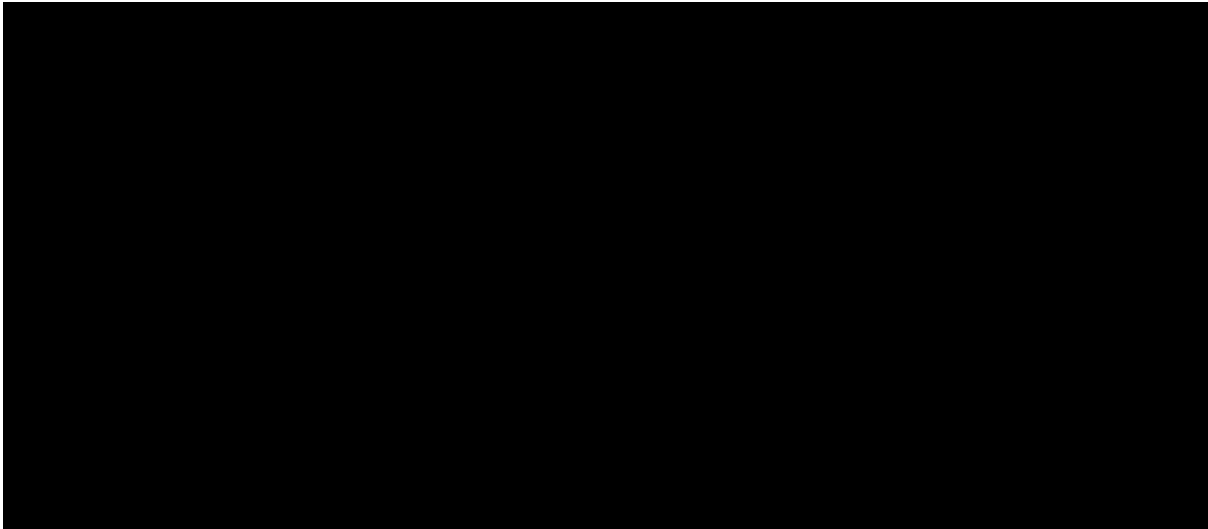
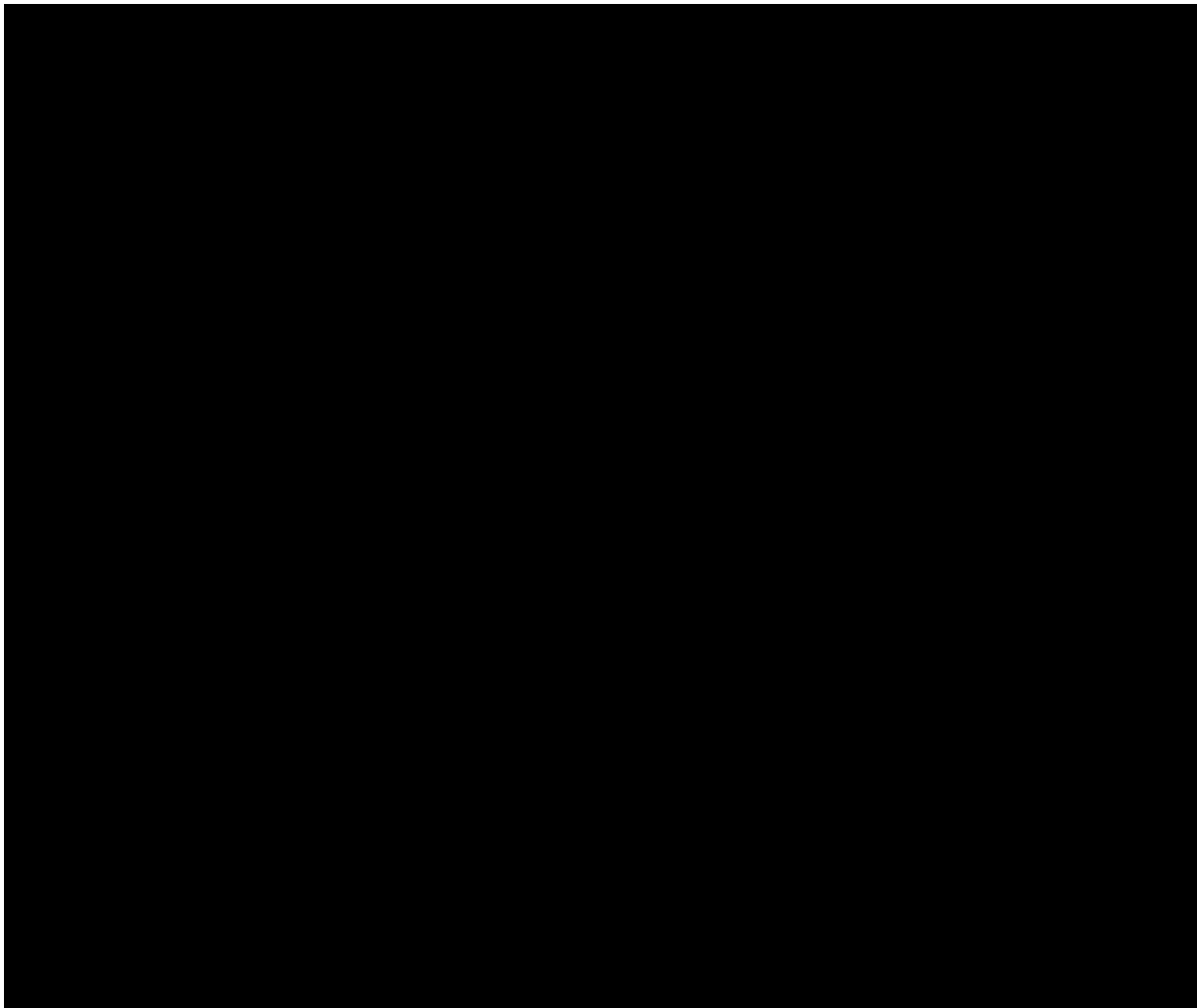


Tabela 13.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

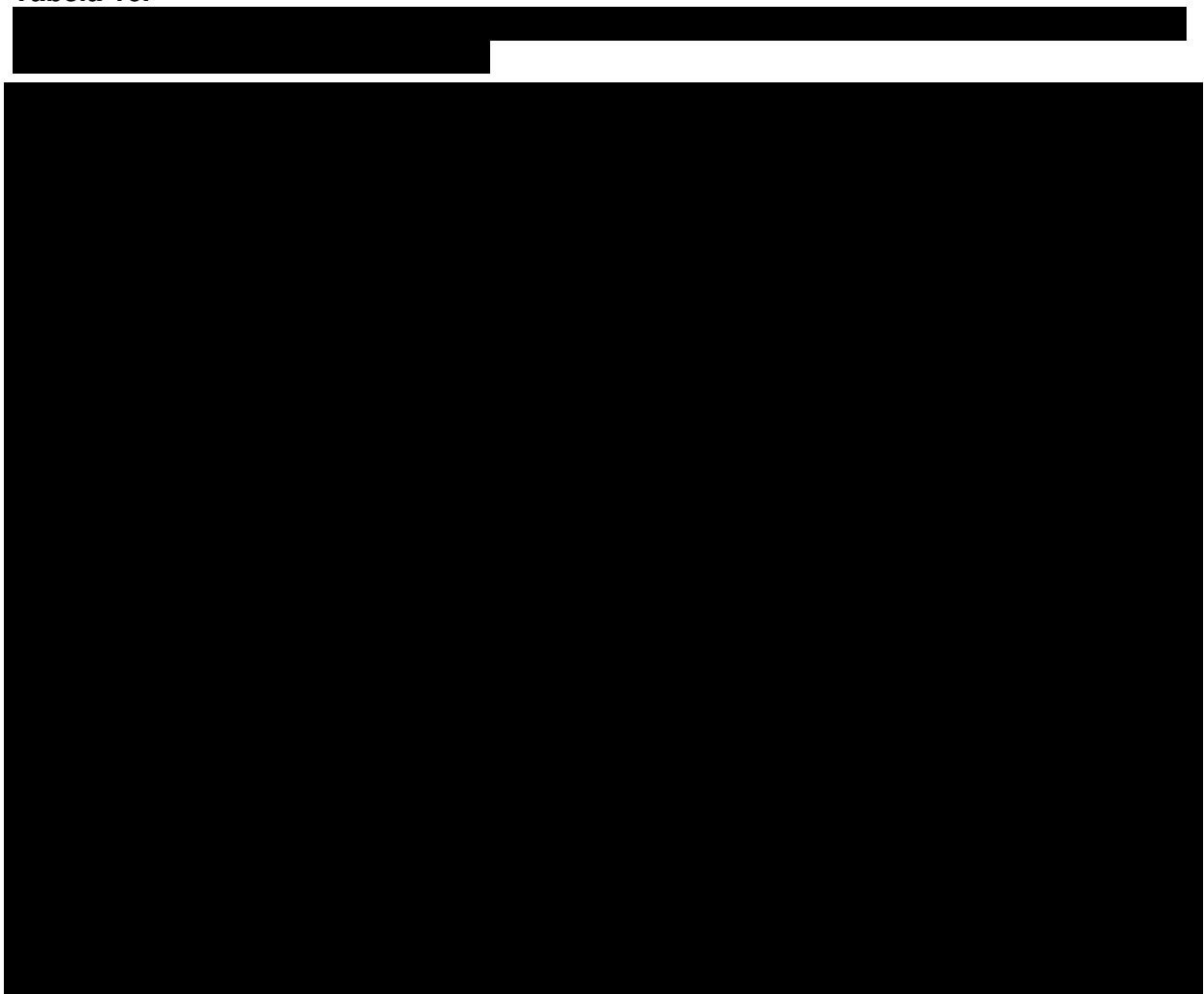
Tabela 14.



Tabela 15.

The content of Table 15 is completely redacted with a solid black box.

Tabela 16.

The content of Table 16 is completely redacted with a solid black box.

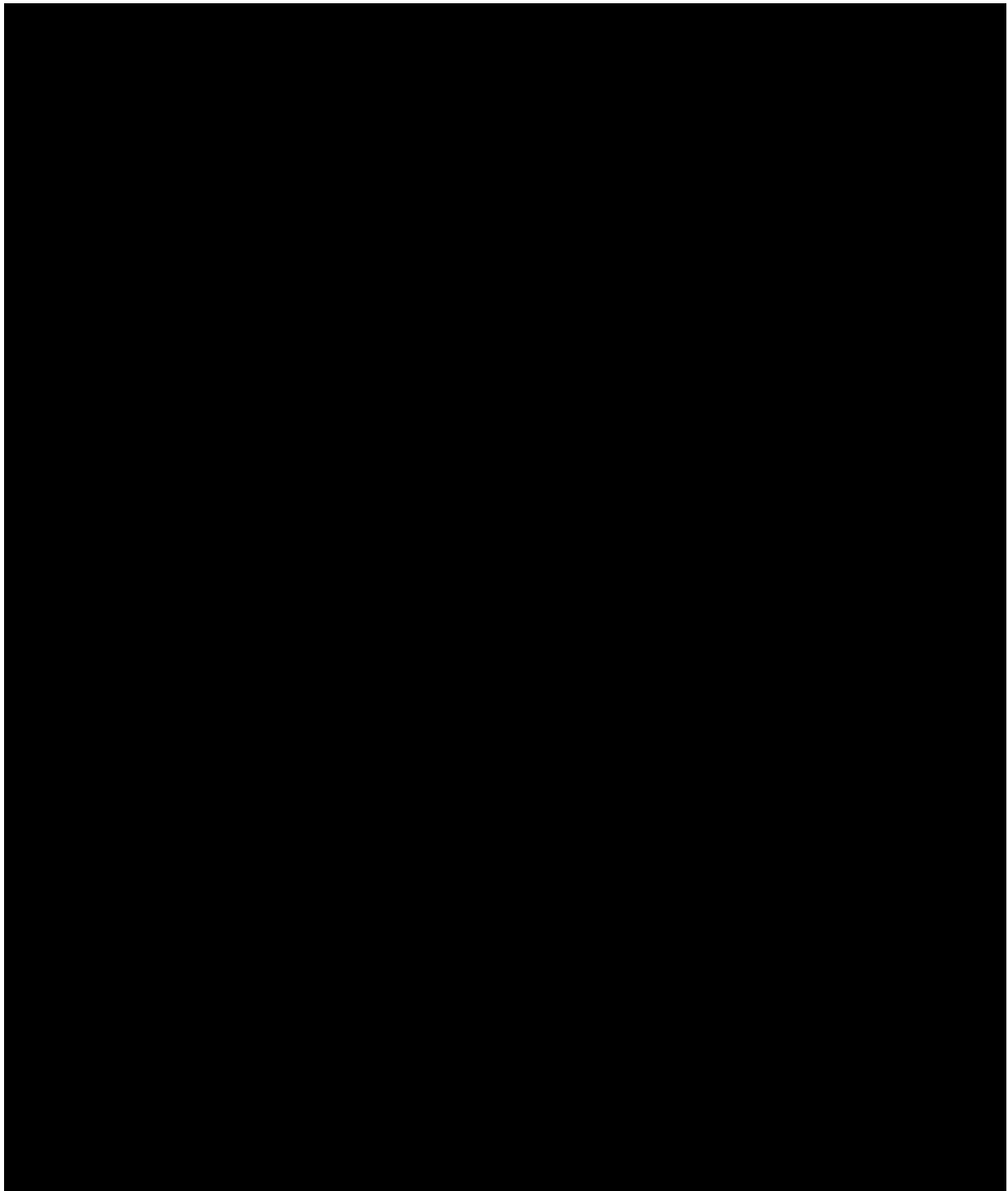
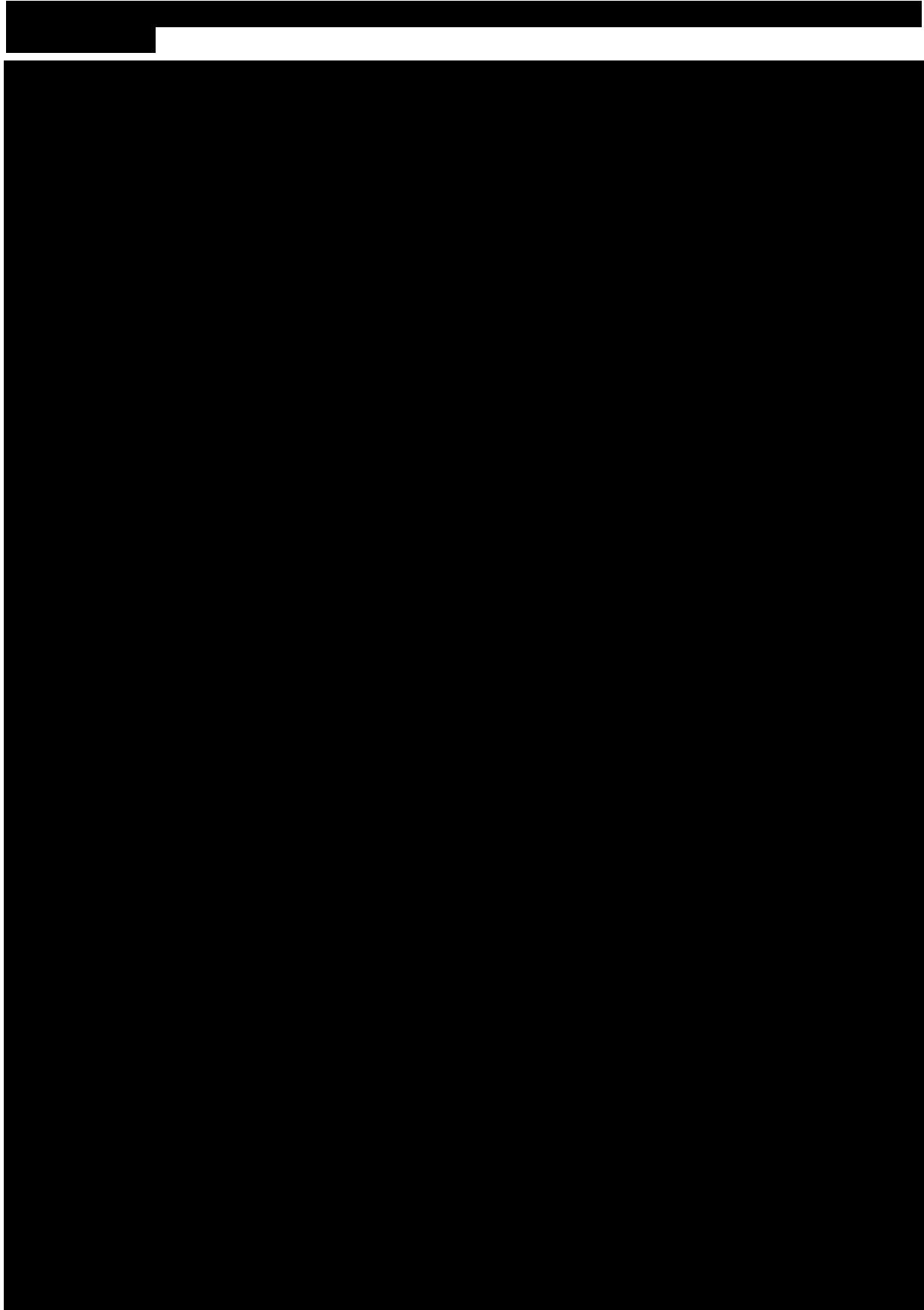


Tabela 17.

The table content is completely redacted with a large black rectangular block covering the entire area below the caption.

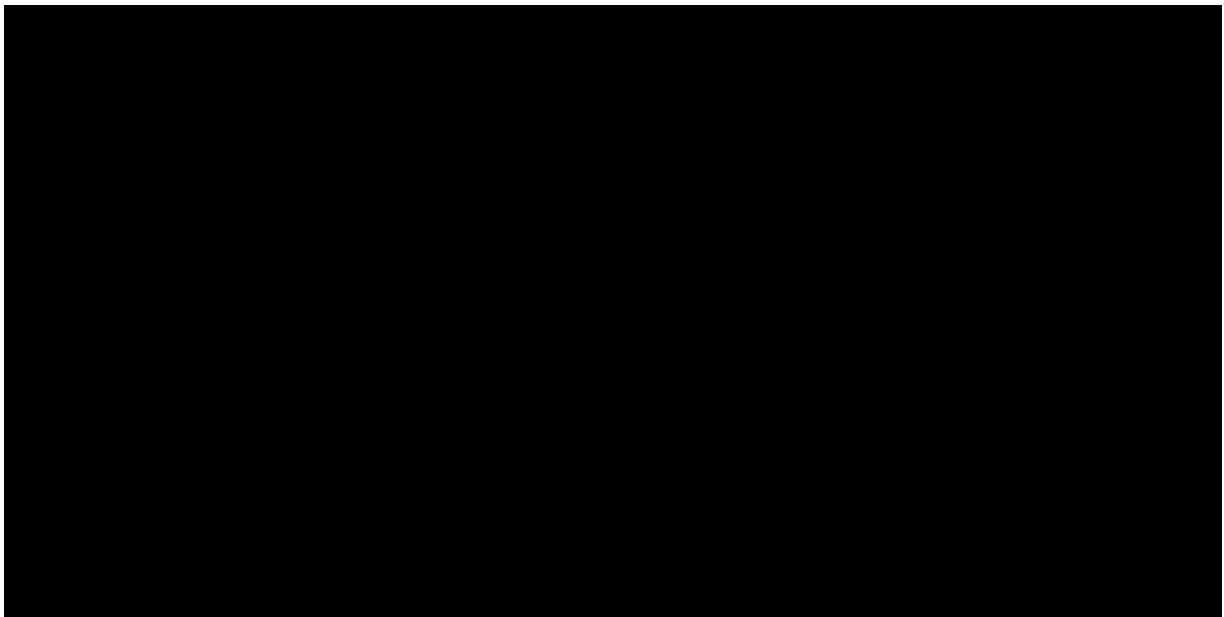


Tabela 18.

[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 containing multiple paragraphs of blacked-out content]

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

Tabela 19.

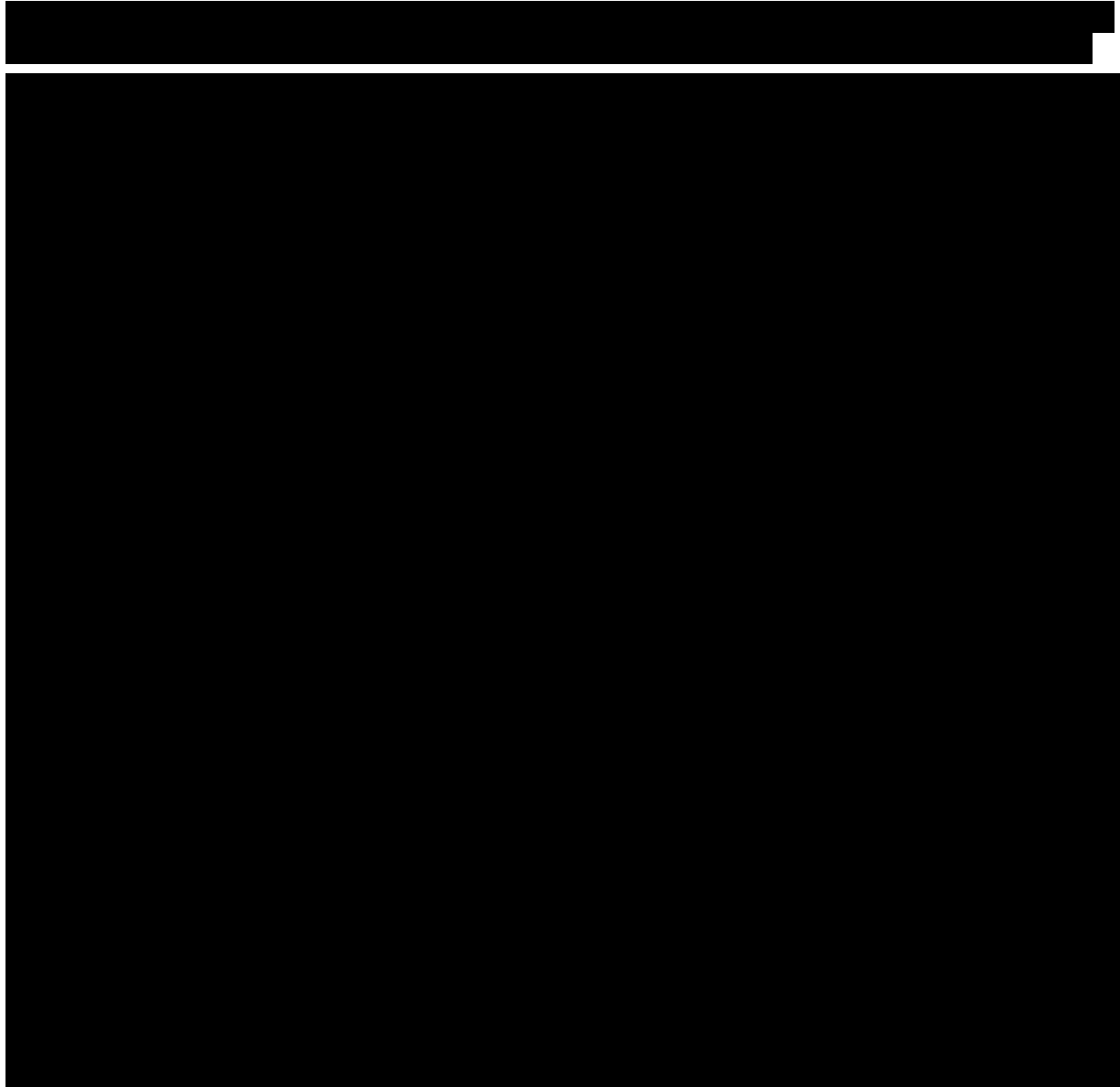
The content of Table 19 is completely redacted with a large black rectangular block.

Tabela 20.

The content of Table 20 is completely redacted with a large black rectangular block.

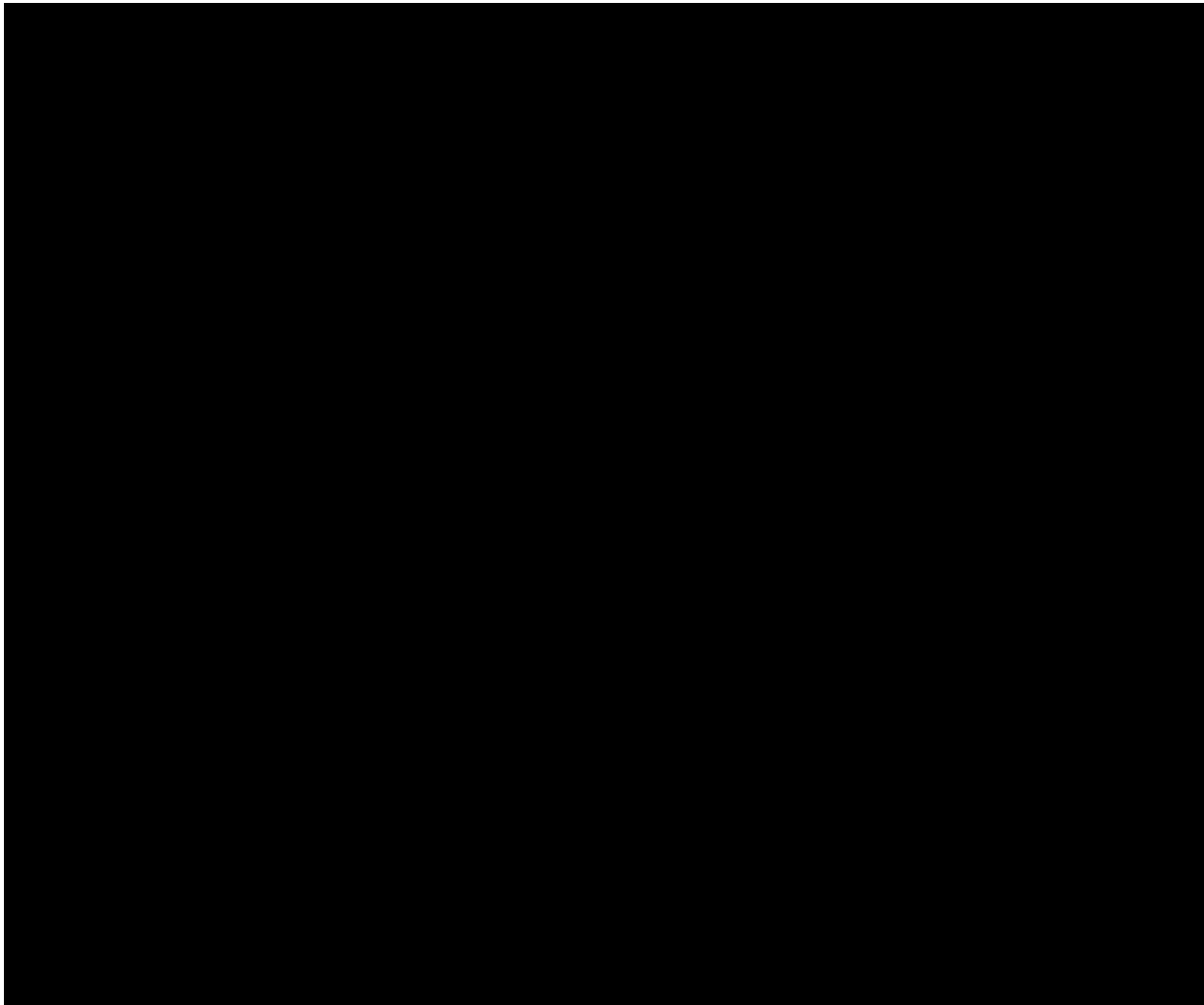


Tabela 21.

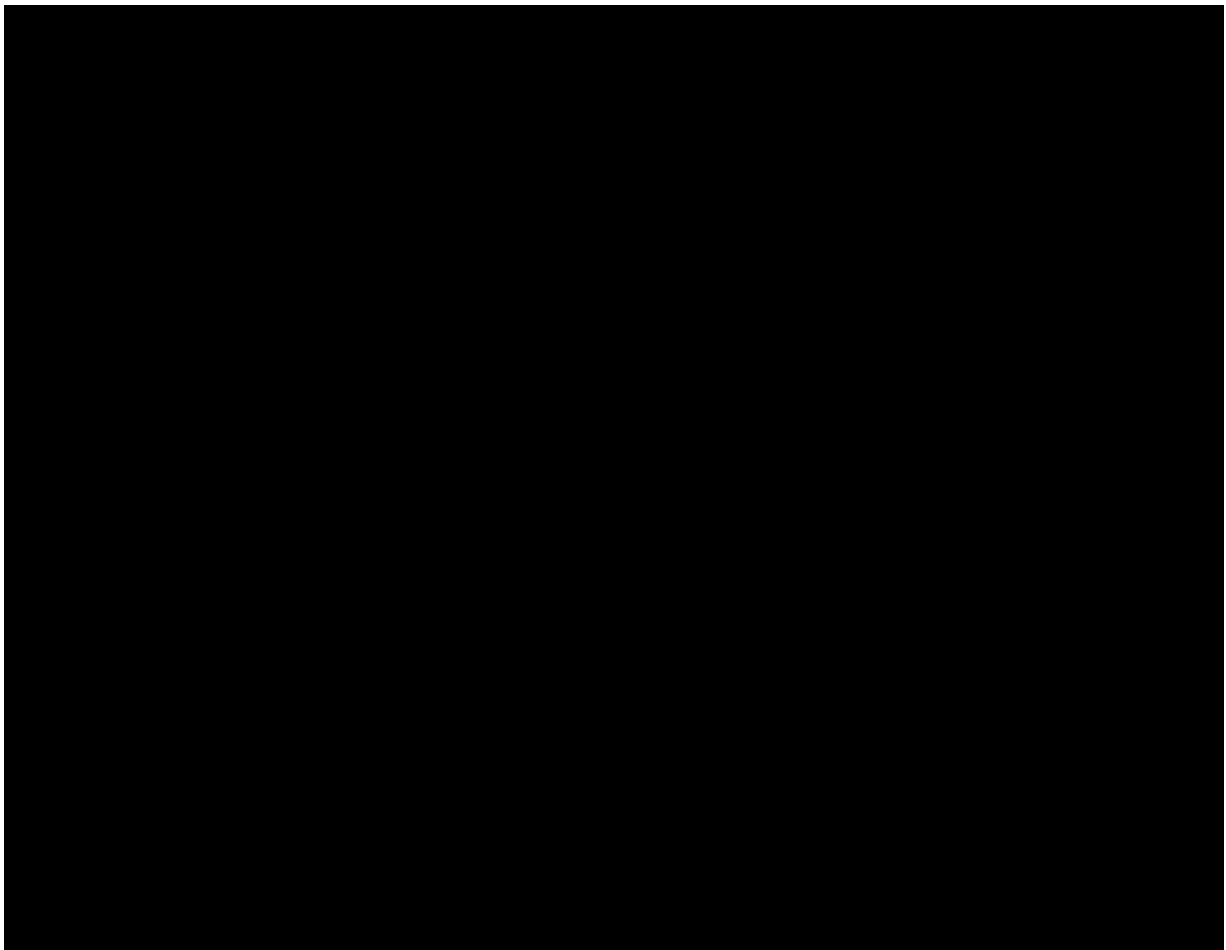


Tabela 22.

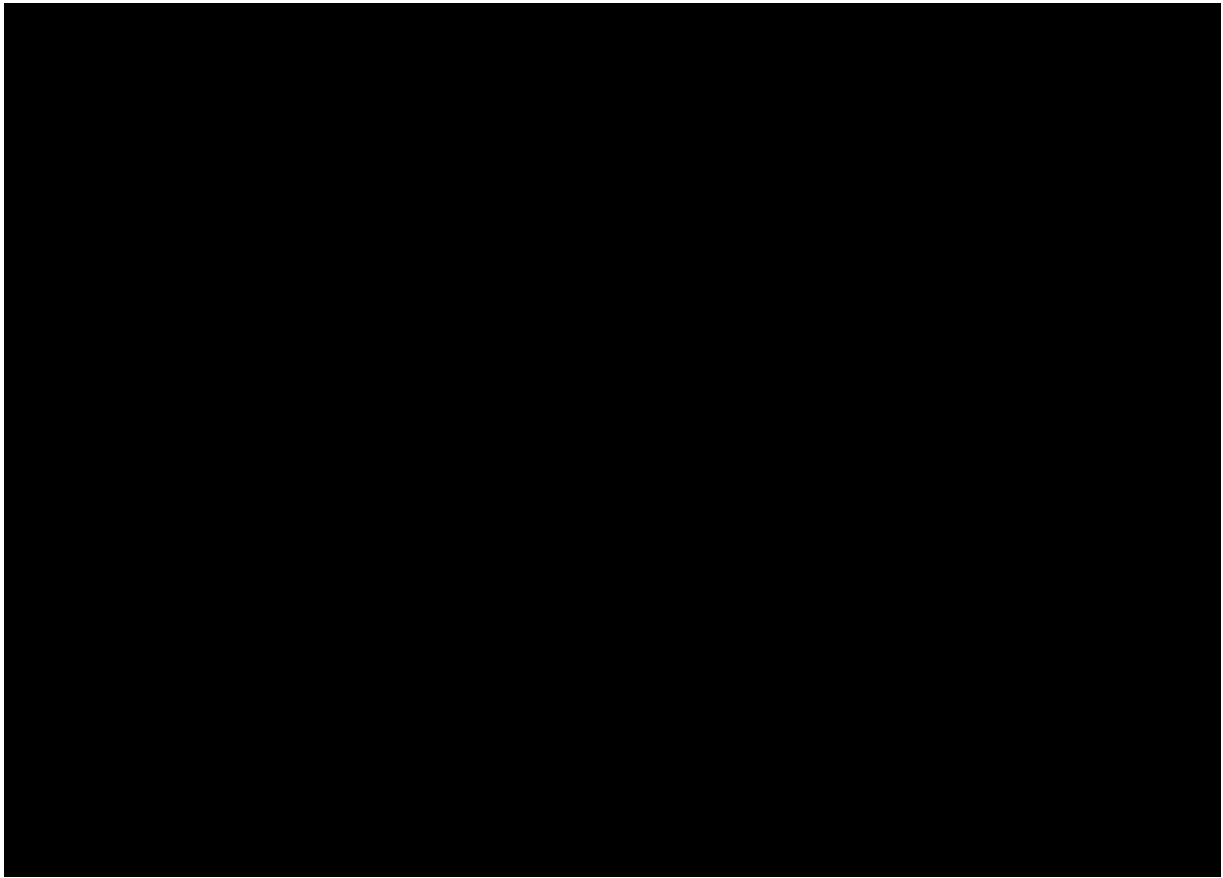
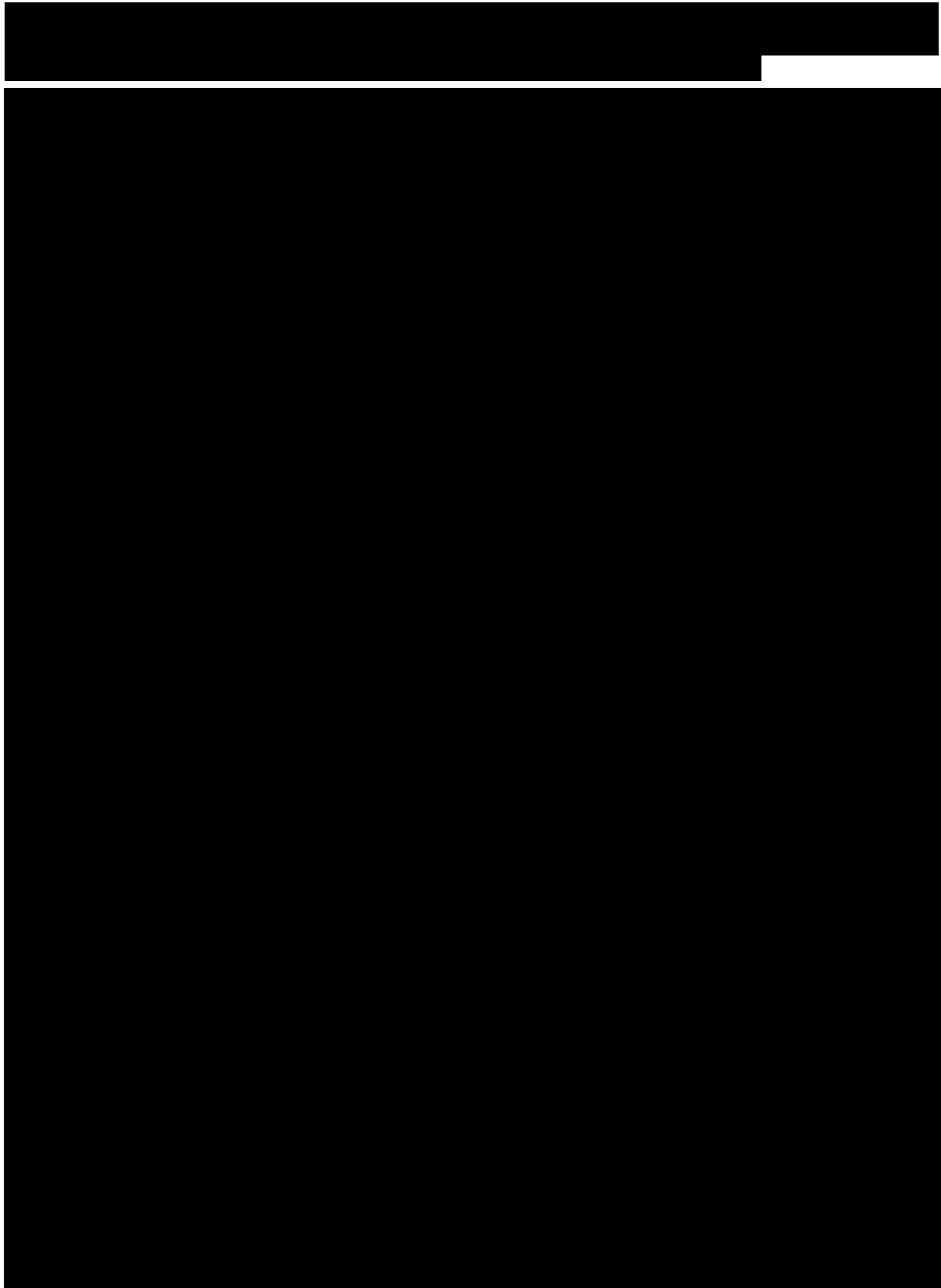
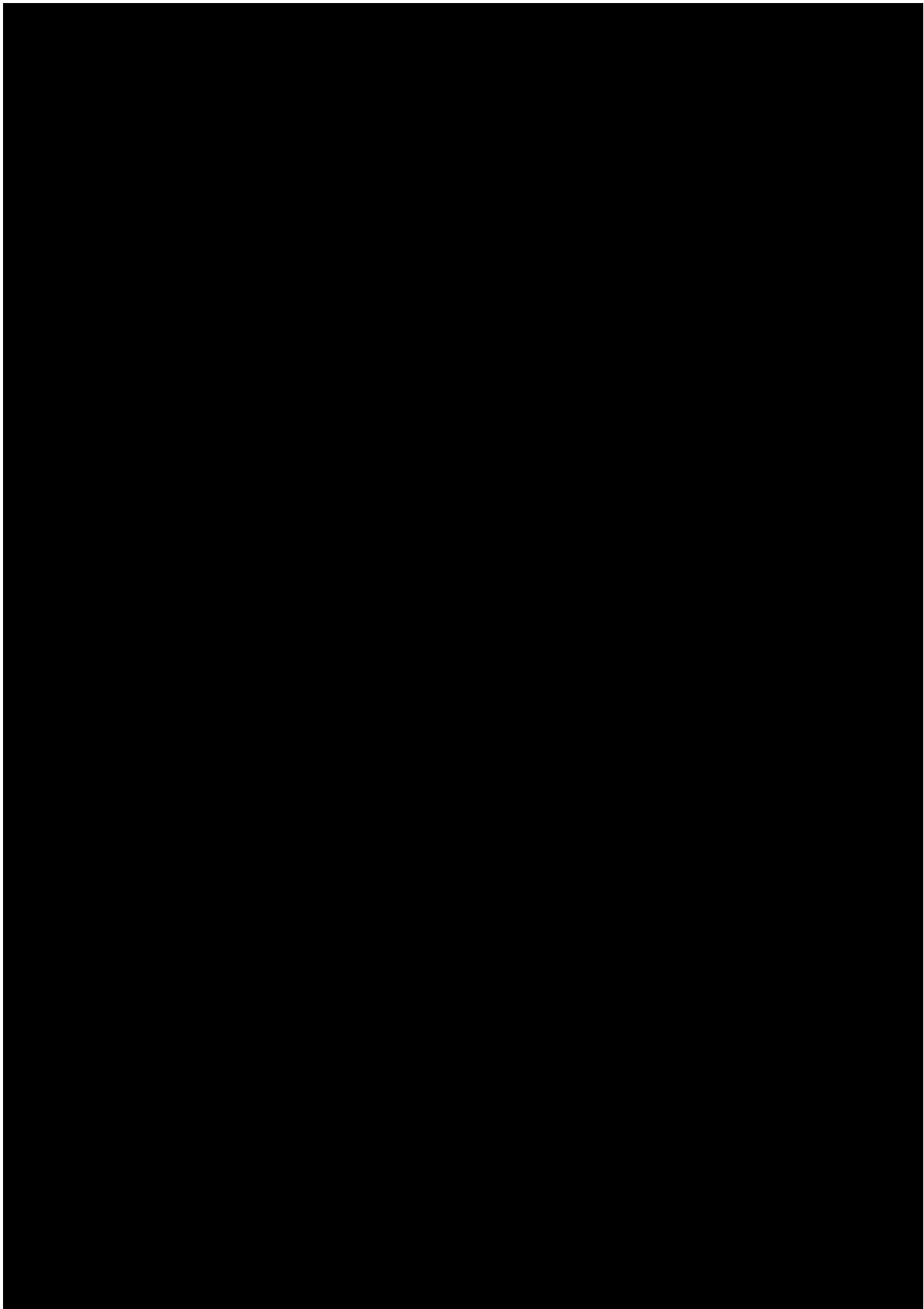
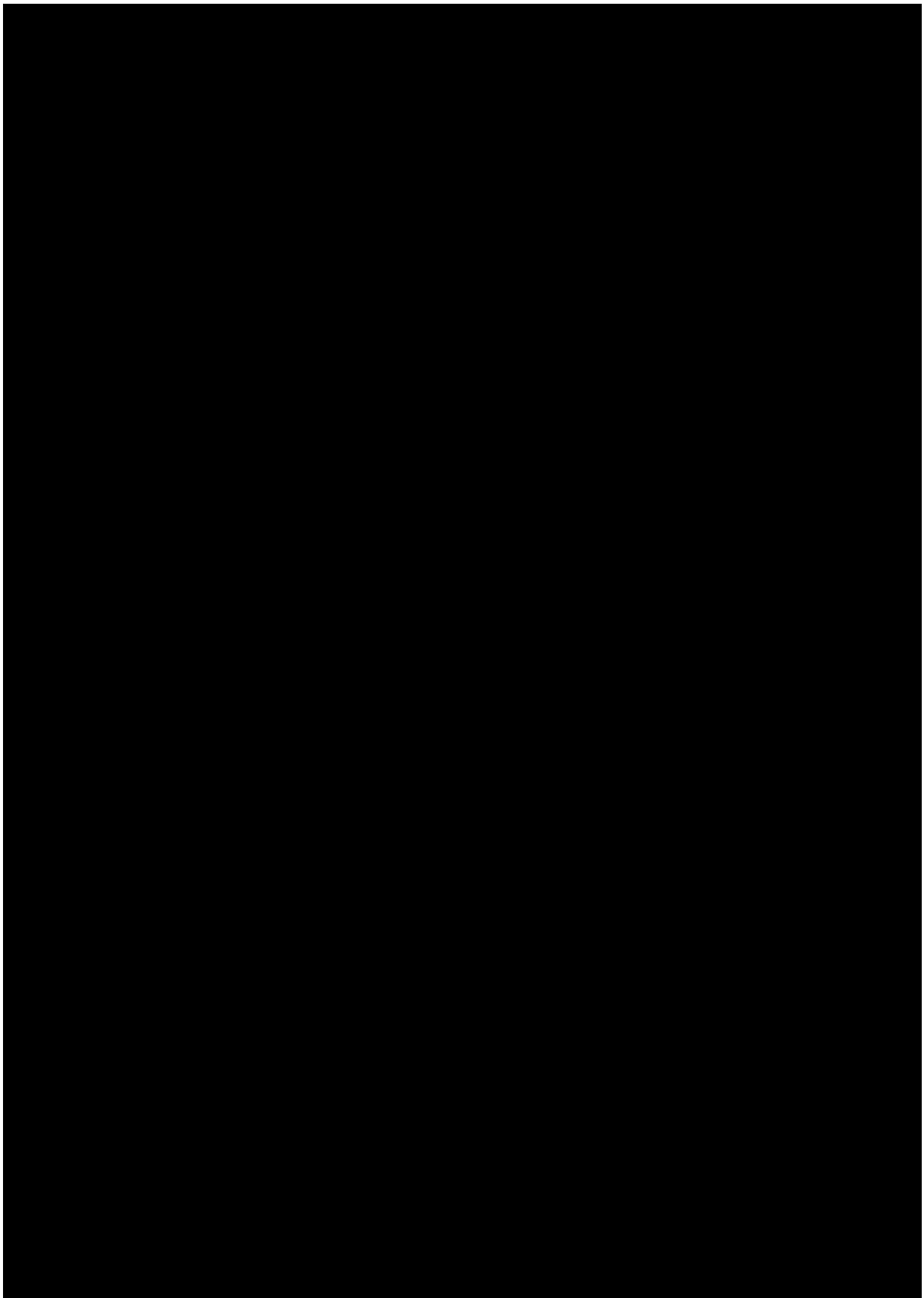


Tabela 23.







[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Tabela 24.

Tabela 25.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 26.

[Redacted table content]

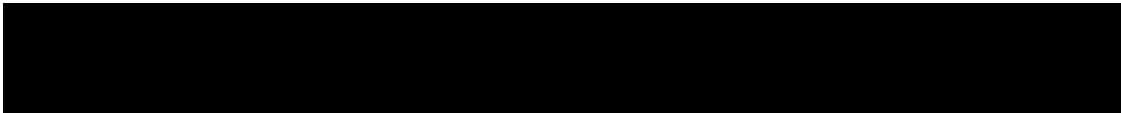
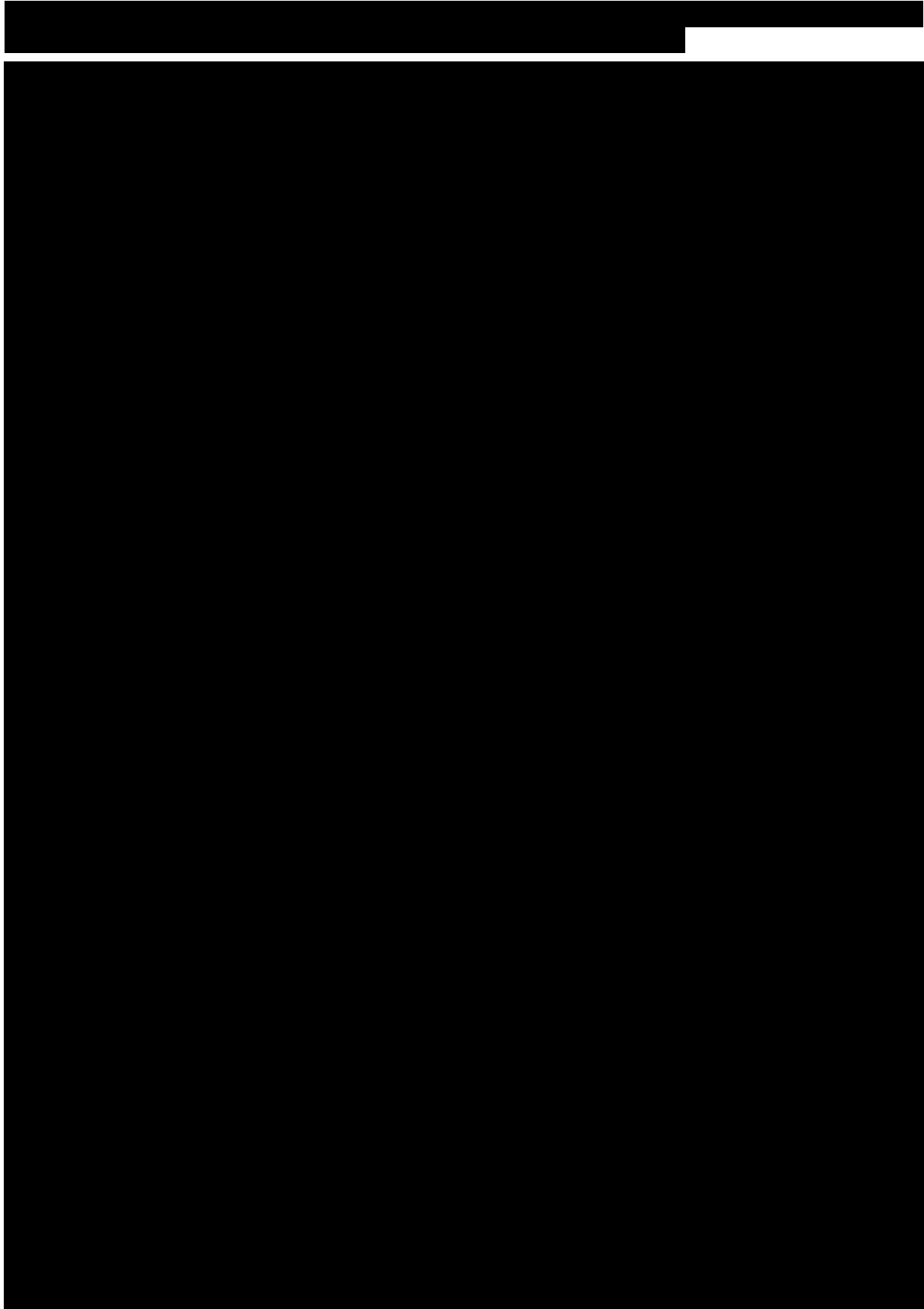


Tabela 27.



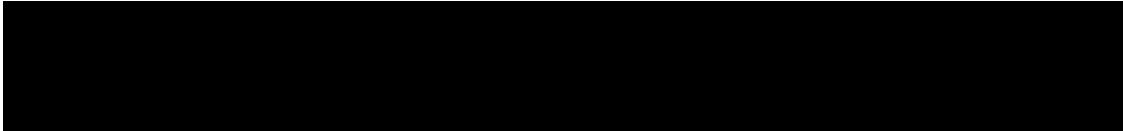
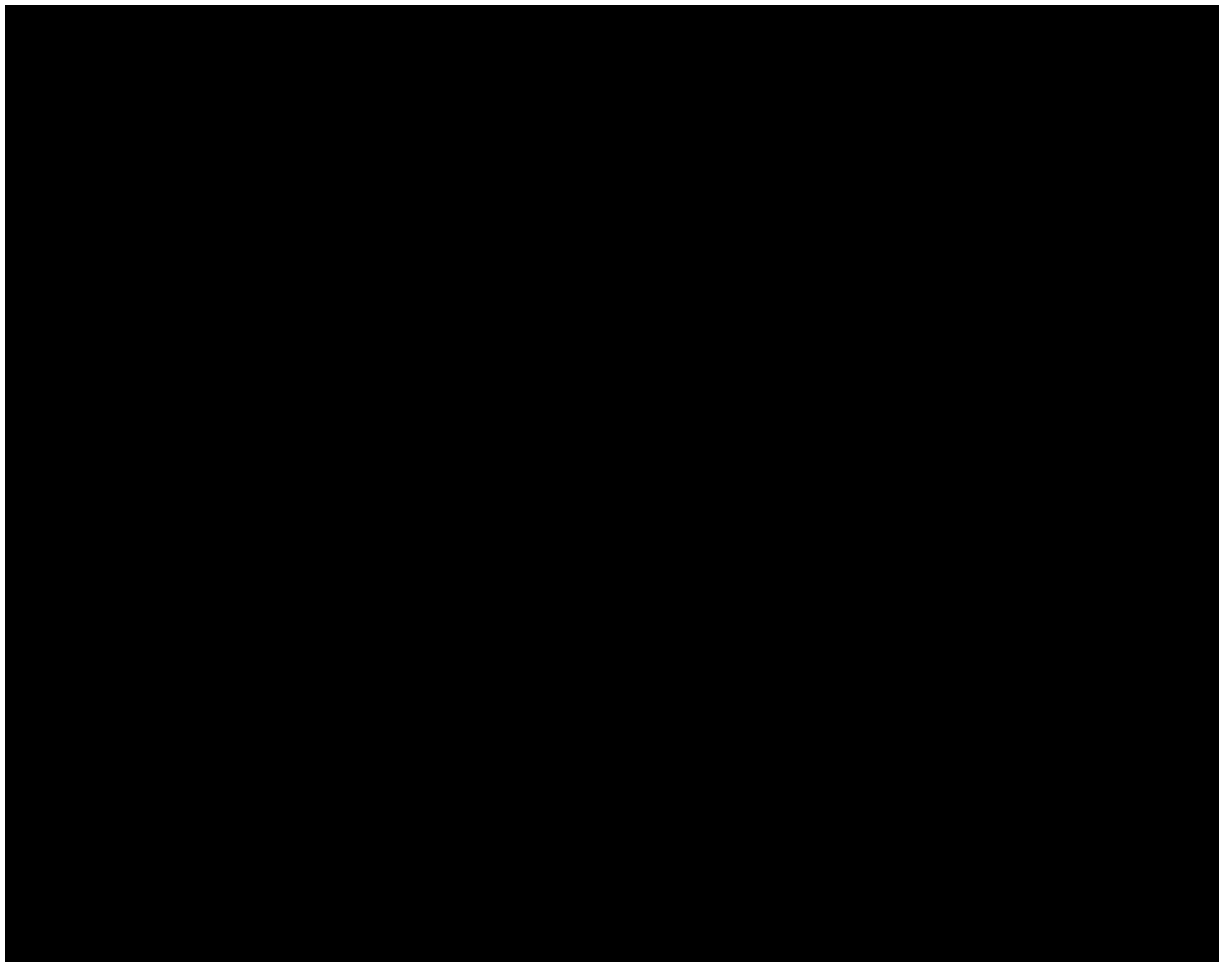
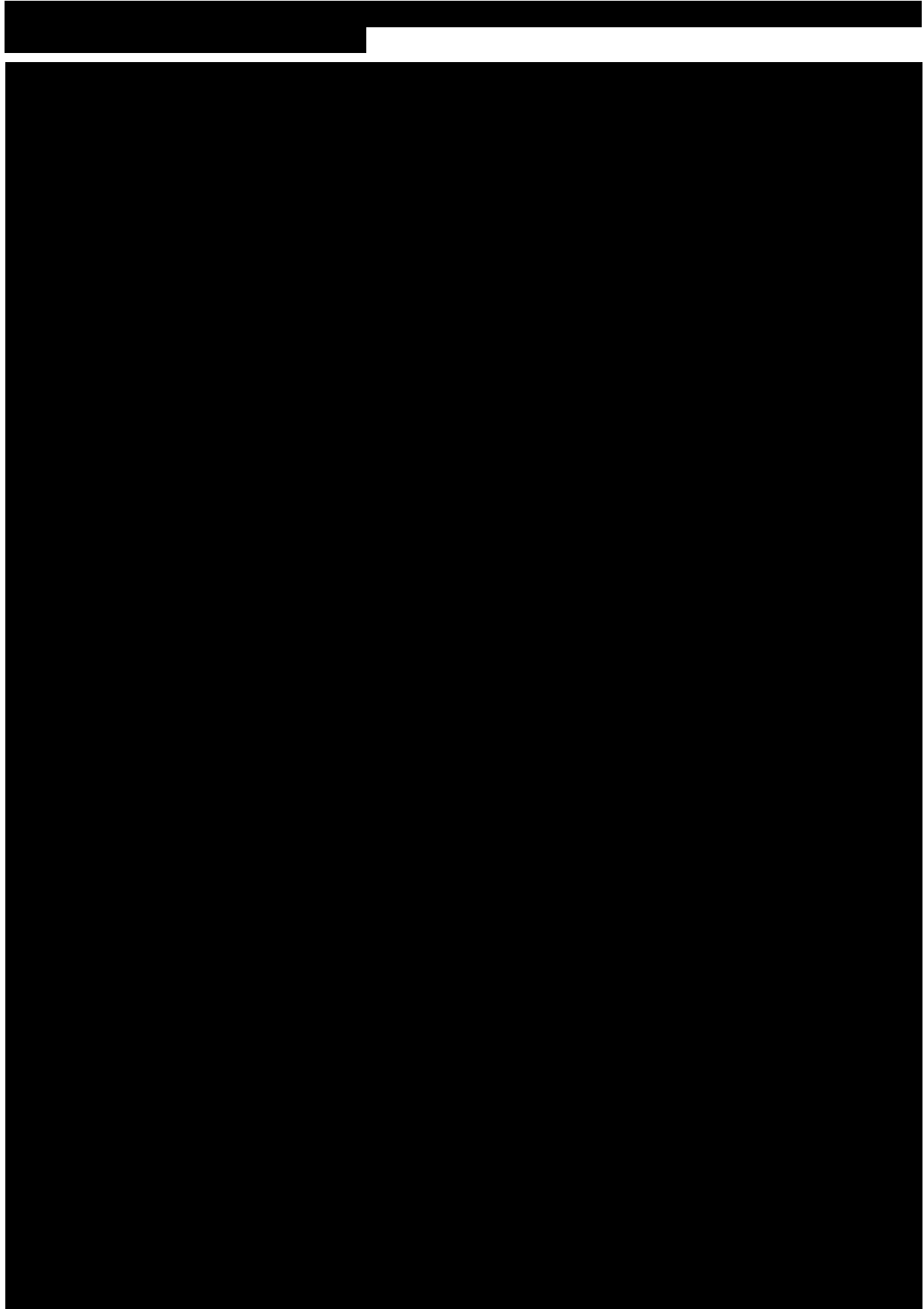


Tabela 28.



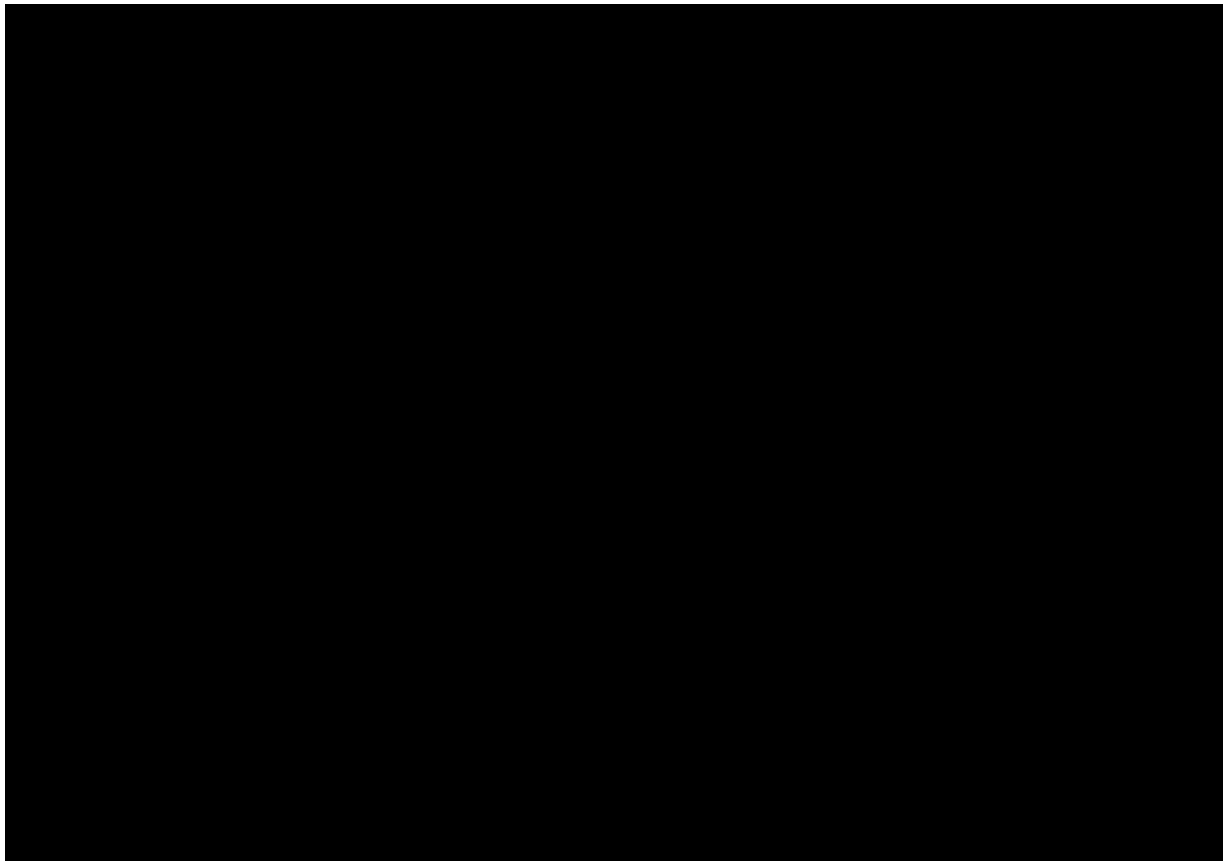
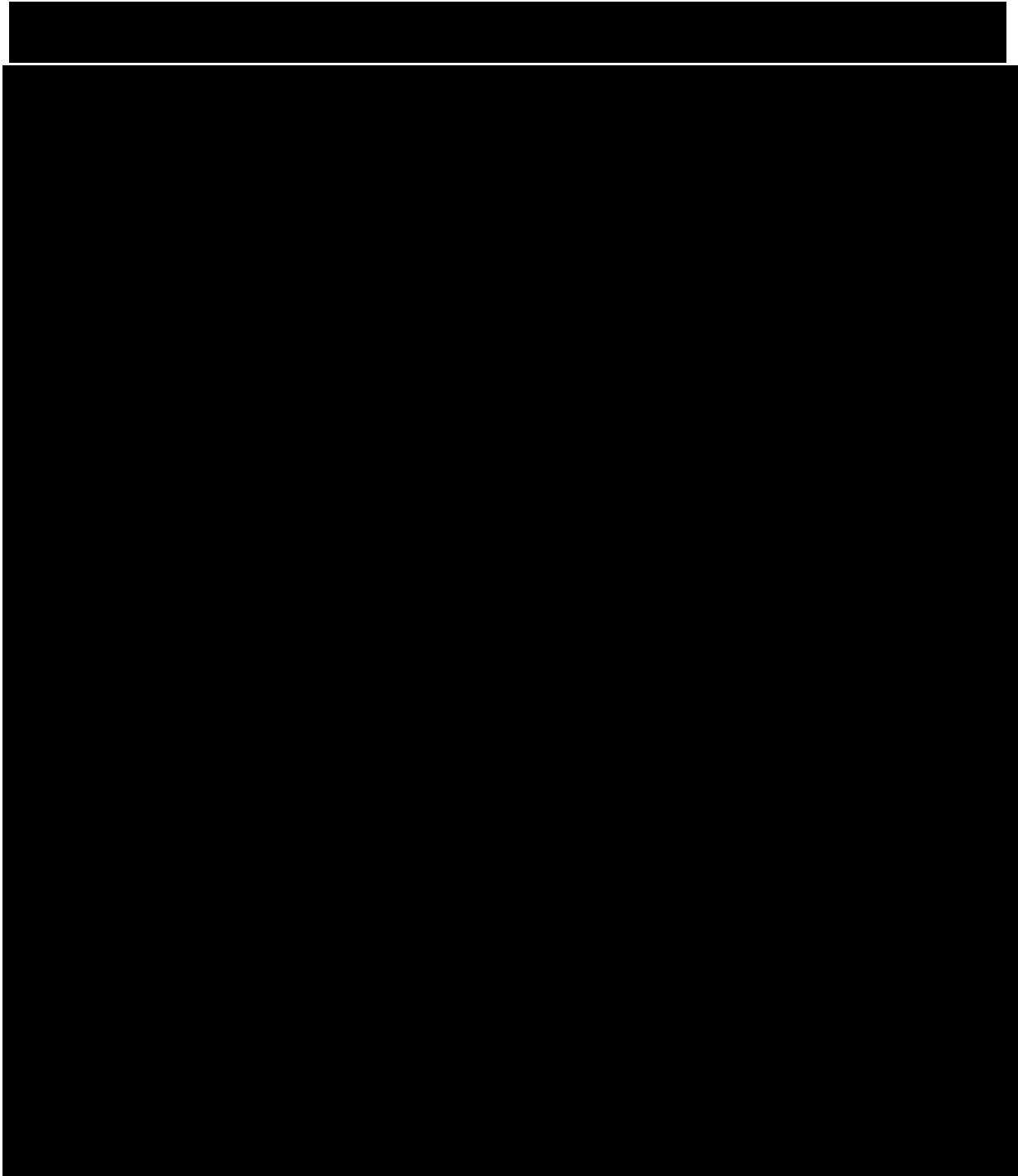


Tabela 29.



6. Ocena skuteczności BIM vs PLC

6.1. Ocena skuteczności BIM na podstawie badania *BE MOBILE 1*

Skuteczność bimekizumabu została oceniona na podstawie badania *BE MOBILE 1*. Analizowano dane dla fazy randomizowanej, podwójnie zaślepionej (16 tygodni) oraz w przypadku ich dostępności – dla fazy przedłużonej (24 tygodnie i 52 tygodnie badania).

W raporcie uwzględniono dane przedstawione w publikacji *van der Heijde 2023* (dane dla 16. i 24. tyg.), publikacji *EMA EPAR 2023* (dane dla 52. tyg., odpowiedź BASDAI50, wynik hs-CRP, MRI Berlin), publikacji *Baraliakos 2023* (dane dla 52. tyg.) oraz w abstraktach konferencyjnych:

- *ab. konf. Baraliakos 2022* (dane dla 52. tyg.);
- *ab. konf. Baraliakos 2023* (zmiana wyniku SPARCC i MRI Berlin w 52. tyg.);
- *ab. konf. Baraliakos 2023b* (remisja SPARCC i MRI Berlin dla 16. i 52. tyg.);
- *ab. konf. Baraliakos 2023c* (odpowiedź BASDAI <4 oraz odpowiedź ASDAS <2,1 i BASDAI <4 w 16. i 52. tyg.);
- *ab. konf. Gaffney 2023* (odpowiedź w domenach 2., 3. i 4. BASDAI w 16. i 24. tyg.);
- *ab. konf. Proft 2023* (uzupełniające dane dot. odpowiedzi ASAS40, ASDAS-LD i ASDAS-ID w 52. tyg.).

W ramach badania chorych przydzielono do dwóch grup:

- otrzymujących BIM w dawce 160 mg podawany co 4 tygodnie, następnie kontynuujących stosowanie BIM w taki samym schemacie dawkowania do 52. tygodnia leczenia;
- otrzymujących PLC podawane co 4 tygodnie do 16. tygodnia leczenia, następnie otrzymujących BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie do 52. tygodnia leczenia.

Skuteczność bimekizumabu została oceniona na podstawie badania *BE MOBILE 1* względem następujących punktów końcowych:

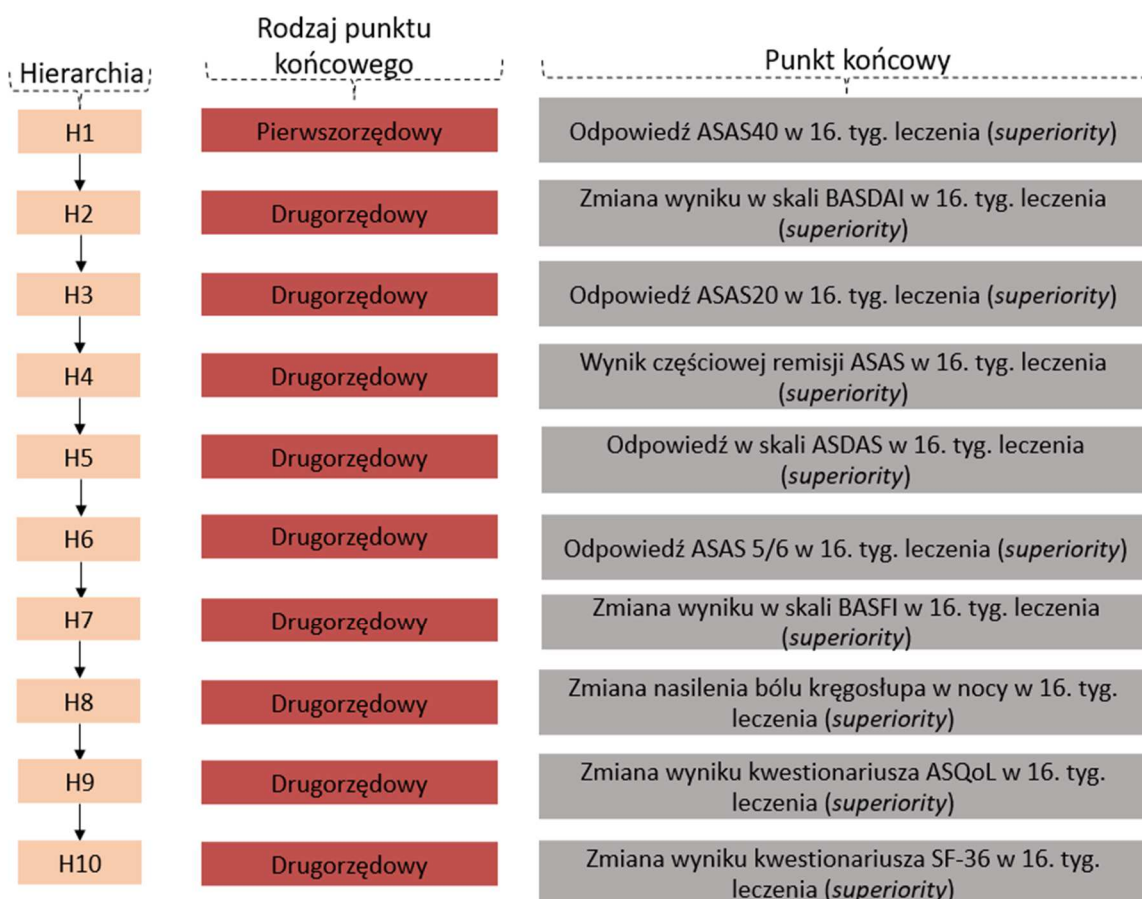
- odpowiedź na leczenie wg ASAS (w tym: ASAS40, ASAS20, ASAS PR (ang. ASAS *partial remission* – częściowa remisja ASAS) i ASAS 5/6);

-
- aktywność choroby wg ASDAS (w tym: ASDAS-MI, ang. *ASDAS major improvement* – znaczna odpowiedź wg ASDAS i ASDAS-CRP);
 - aktywność choroby wg BASDAI (w tym: poszczególne domeny BASDAI, BASDAI50, BASDAI<4);
 - wynik wg BASFI;
 - wynik wg BASMI;
 - ocena bólu kręgosłupa (w tym: ból kręgosłupa w nocy i całkowity ból kręgosłupa);
 - wynik dotyczący stanu zapalnego SPARCC MRI SIJ;
 - wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin;
 - ocena jakości życia i stanu psychicznego wg ASQoL i SF-36 PCS;
 - ocena aktywności choroby wg PtGADA;
 - wynik hs-CRP;
 - ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych wg MASES;
 - ocena zapalenia stawów obwodowych SJC i TJC.

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

Na poniższym schemacie przedstawiono kolejność testowania hierarchicznego w badaniu *BE MOBILE 1*.

Rysunek 4.
Kolejność testowania hierarchicznego w badaniu *BE MOBILE 1* [van der Heijde 2023]



Wyniki przedstawiono w populacji ogółem oraz w przypadkach, gdzie takie dane były dostępne, także w podziale na chorych z uprzednim leczeniem inhibitorem TNF-alfa²⁸ lub bez takiego leczenia w wywiadzie.

Wyniki uzyskane dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

²⁸ chorzy z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF-alfa podawanym w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 12 tygodni.

6.1.1. ASAS

6.1.1.1. Odpowiedź ASAS40

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *BE MOBILE 1* był odsetek chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu leczenia.

Poprawa aktywności choroby wg ASAS oznacza zmniejszenie aktywności choroby, zmniejszenie bólu kręgosłupa, poprawę w funkcjonowaniu chorego i ruchomości kręgosłupa oraz zmniejszenie stężenia białka CRP oraz stanu zapalnego.

W 16. tygodniu leczenia pierwszorzędowny punkt końcowy uzyskano u znacznie większego odsetka chorych w grupie BIM (47,7%) niż w grupie PLC (21,4%). Zaobserwowana różnica między grupami jest istotna statystycznie, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

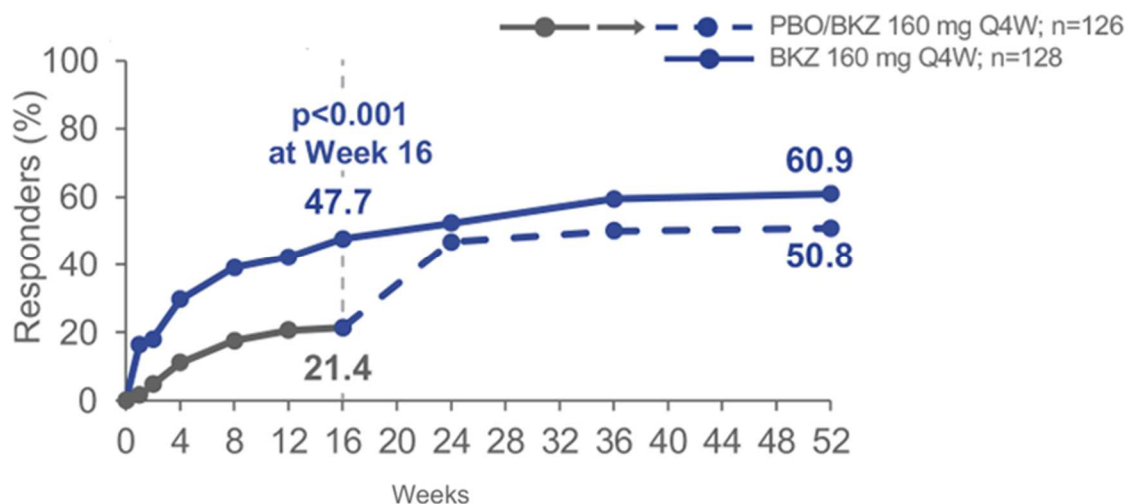
Na wykresie poniżej zaprezentowano zmianę odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 w czasie do 52. tygodnia obserwacji badania *BE MOBILE 1*. Należy podkreślić, że już od 1. tygodnia obserwacji widoczna jest tendencja wskazująca na przewagę BIM w porównaniu z PLC. Świadczy to o bardzo szybkim początku działania BIM. Dodatkowo, u chorych w grupie BIM odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 szybko wzrastał do 16. tyg. leczenia, a następnie aż do 24. tyg. pozostawał stabilny. Należy także zauważyć, że w grupie chorych PLC→BIM w 24. tygodniu leczenia od momentu zmiany terapii na BIM widoczny jest wyraźny i gwałtowny wzrost odsetka chorych osiągających odpowiedź ASAS40, osiągając podobne poziomy do obserwowanych w przypadku chorych zrandomizowanych do grupy BIM. Odpowiedź ASAS40 utrzymywała się u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach od 24. do 52. tygodnia badania. W 52. tygodniu badania u ponad połowy chorych w obydwu grupach wystąpiła odpowiedź ASAS40 (u 60,9% w grupie BIM i u 50,8% w grupie PLC→BIM). Wyniki te świadczą o wysokiej, długookresowej skuteczności interwencji badanej.

Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym *Proft 2023* podano informację, że spośród wszystkich chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ASAS40 w 16. tygodniu obserwacji 82% z nich utrzymało tę odpowiedź w 52. tygodniu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Rysunek 5.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]



Brakujące dane imputowano przy użyciu metody NRI

Wartości p obliczone za pomocą regresji logistycznej z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako zmiennymi

Tabela 30.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASAS40[^]									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	61 (47,7)	128	27 (21,4)	126	3,34 (1,93; 5,78)	0,26 (0,15; 0,37)	4 (3; 7)	TAK p<0,001
Odpowiedź ASAS40 przedstawiona dla obserwowanych przypadków									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	61 (48,0)	127	27 (22,9)	118	3,12 (1,79; 5,41)	0,25 (0,14; 0,37)	4 (3; 8)	TAK

*wartość podana przez autorów publikacji

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI (ang. *non-responder imputation*, imputacja braku odpowiedzi)

Tabela 31.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź ASAS40[^]					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	67 (52,3)	128	59 (46,8)	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	78 (60,9)	128	64 (50,8)	126
Odpowiedź ASAS40 przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	78 (70,9)	110	64 (59,3)	108

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

Odpowiedź ASAS40 oceniano również w podgrupach wyodrębnionych ze względu na leczenie inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie.

Odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 w 16. tyg. obserwacji w badaniu *BE MOBILE 1* był odpowiednio ponad 5-krotnie i 2-krotnie wyższy w grupie chorych przyjmujących BIM w porównaniu do chorych otrzymujących PLC w populacji chorych z niepowodzeniem terapii inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie oraz nieleczonych uprzednio inhibitorem TNF-alfa. Zaobserwowane różnice między grupami są istotne statystycznie, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji w obydwu podgrupach.

W 52. tyg. obserwacji badania *BE-MOBILE 1* raportowano utrzymanie się efektu terapeutycznego w grupie chorych otrzymujących BIM niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa – odsetki chorych z odpowiedzią ASAS40 w 16. i 52. tyg. leczenia były zasadniczo zbliżone. Należy zauważyć, że w podgrupie chorych bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie skuteczność BIM wzrastała wraz z długością trwania leczenia: odsetek chorych z ASAS40 wzrósł z 46,6% w 16. tyg. obserwacji do 61,9% w 52. tyg. obserwacji.

W przypadku chorych otrzymujących BIM po uprzednim stosowaniu PLC w 52. tyg. obserwacji odnotowano wzrost odsetka chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS w porównaniu do 16. tyg. terapii PLC w obydwu subpopulacjach chorych.

Dane szczegółowe zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 32.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w czasie 16 tygodni obserwacji w podziale na chorych z ekspozycją i bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS	
		n (%)	N	n (%)	N					
Odpowiedź ASAS40 u chorych z ekspozycją na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie [^]										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	6 (60,0)	10	2 (11,8)	17	11,25 (1,61; 78,57)	0,48 (0,14; 0,82)	3 (2; 8)	TAK*	
Odpowiedź ASAS40 u chorych bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie [^]										
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	55 (46,6)	118	25 (22,9)	109	2,93 (1,65; 5,21)	0,24 (0,12; 0,36)	5 (3; 9)	TAK, P<0,001*	
Odpowiedź ASAS40 u chorych z ekspozycją na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie przedstawiona dla obserwowanych przypadków										
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	6 (60,0)	10	2 (13,3)	15	9,75 (1,38; 68,78)	0,47 (0,12; 0,82)	3 (2; 9)	TAK	
Odpowiedź ASAS40 u chorych bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa przedstawiona dla obserwowanych przypadków										
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	55 (47,0)	117	25 (24,3)	103	2,77 (1,55; 4,94)	0,23 (0,10; 0,35)	5 (3; 10)	TAK	

* wartość podana przez autorów publikacji

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

Tabela 33.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 52 tygodni obserwacji w podziale na chorych z ekspozycją i bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź ASAS40 u chorych z ekspozycją na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie [^]					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	5 (50,0)	10	6 (35,3)	17
Odpowiedź ASAS40 u chorych bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie [^]					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	73 (61,9)	118	58 (53,2)	109
Odpowiedź ASAS40 u chorych z ekspozycją na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	5 (71,4)	7	6 (46,2)	13
Odpowiedź ASAS40 u chorych bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	73 (70,9)	103	58 (61,1)	95

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

6.1.1.2. Odpowiedź ASAS20, częściowa remisja (ASAS PR) i ASAS 5/6

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano częstość występowania odpowiedzi ASAS20, częściowej remisji ASAS (ASAS PR) oraz odpowiedzi ASAS 5/6 oznaczającej poprawę o $\geq 20\%$ w co najmniej 5 z 6 domenach ASAS.

Odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ASAS20, ASAS PR i ASAS 5/6 w 16. tygodniu badania był wyższy w grupie BIM w porównaniu z grupą PLC. Wszystkie różnice między grupami były istotne statystycznie, a niska wartość parametru NNT w przypadku odpowiedzi ASAS20 i ASAS 5/6 świadczy o dużej sile interwencji badanej.

W 24. i 52. tygodniu badania częstość występowania odpowiedzi ASAS20, ASAS PR i ASAS 5/6 w obydwu grupach była podobna i utrzymywała się na podobnym poziomie.

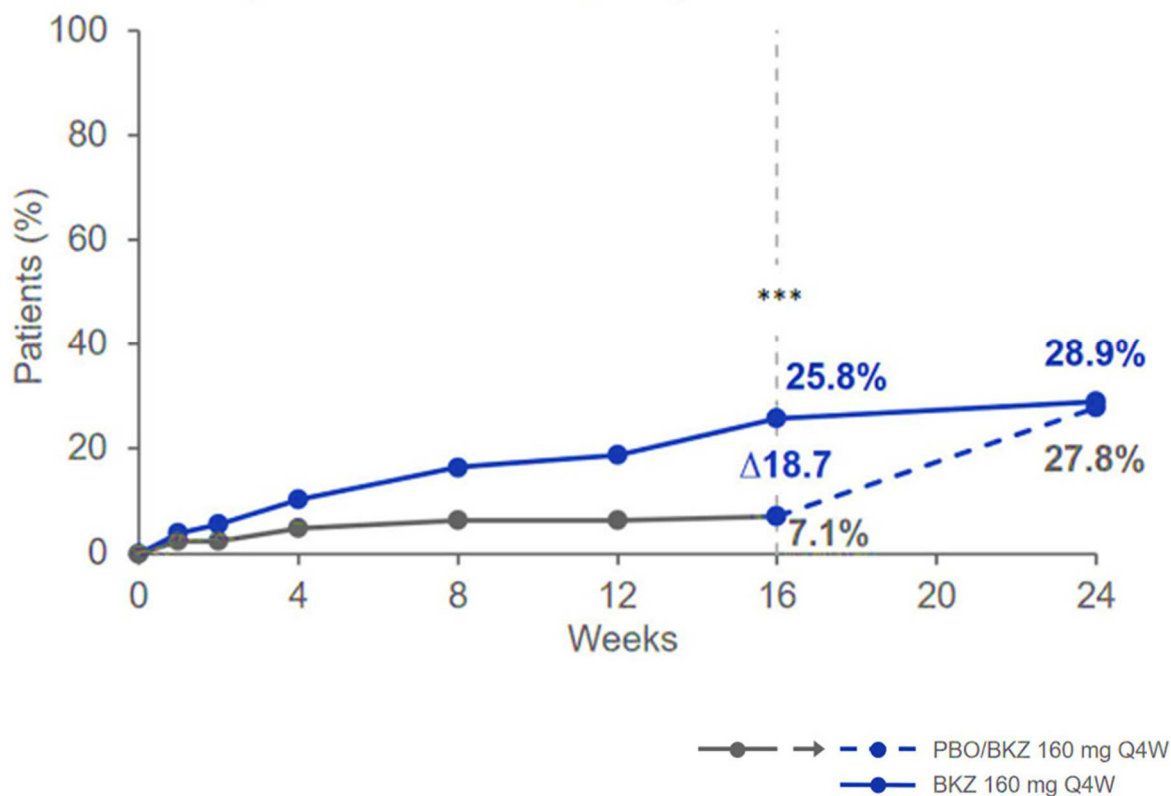
Należy więc wnioskować o wysokiej i trwałej skuteczności analizowanej interwencji zarówno w przypadku stosowania BIM przez cały okres obserwacji, jak i w przypadku stosowania BIM po uprzednim otrzymaniu PLC. Zmiana odsetka chorych stosujących PLC i osiągających ASAS20, ASAS PR i ASAS 5/6 jest szczególnie znacząca biorąc pod uwagę niskie współczynniki występowania ww. punktów końcowych podczas terapii PLC oraz fakt, iż ich wzrost wystąpił już od początku stosowania BIM.

Znajduje to odzwierciedlenie na wykresie obrazującym zmianę odsetka chorych z częściową remisją wg ASAS. Analiza częstości występowania ww. punktu końcowego wskazuje na wysoką skuteczność BIM raportowaną od pierwszych tygodni leczenia – w okresie do 16. tyg. terapii w grupie BIM oraz od 16. tyg. terapii w grupie PLC \rightarrow BIM, tj. od początku stosowania badanej interwencji, raportowano najbardziej dynamiczny przyrost chorych osiągających częściową remisję wg ASAS. Należy podkreślić, że w 24. tygodniu badania częściową remisję ASAS osiągnięto u podobnego odsetka chorych w obydwu analizowanych grupach, co świadczy o skuteczności BIM.

Na rysunku oraz w tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Rysunek 6.

Częstość występowania częściowej remisji wg ASAS w badaniu BE MOBILE 1 [van der Heijde 2023]



*** pierwotna analiza, $p < 0,001$

Tabela 34.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASAS20[^]									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	88 (68,8)	128	48 (38,1)	126	3,58 (2,13; 6,00)	0,31 (0,19; 0,42)	4 (3; 6)	TAK $p < 0,001$
Odpowiedź ASAS20 przedstawiona dla obserwowanych przypadków									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	88 (69,3)	127	48 (40,7)	118	3,29 (1,94; 5,57)	0,29 (0,17; 0,41)	4 (3; 6)	TAK
Odpowiedź ASAS PR[^]									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	33 (25,8)	128	9 (7,1)	126	4,52 (2,06; 9,90)	0,19 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK $p < 0,001$
Odpowiedź ASAS PR przedstawiona dla obserwowanych przypadków									

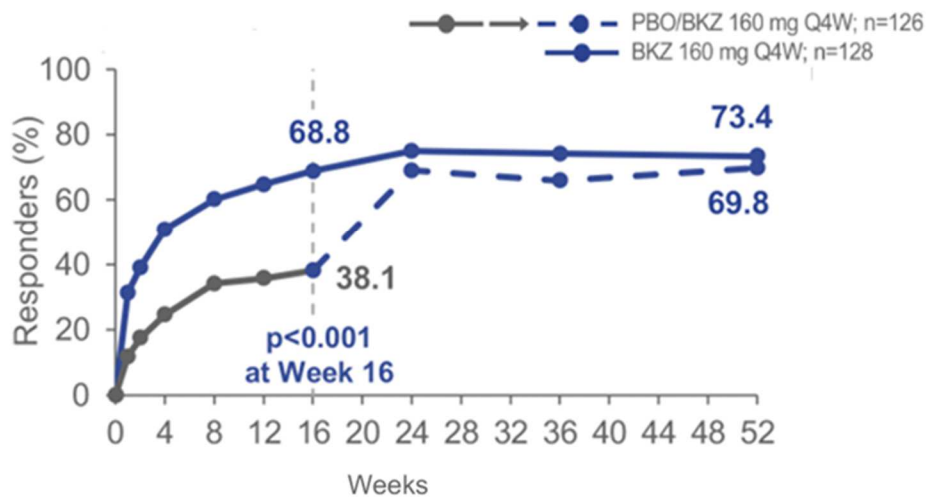
Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)	16 tyg.	33 (26,0)	127	9 (7,6)	118	4,25 (1,94; 9,34)	0,18 (0,09; 0,27)	6 (4; 12)	TAK
Odpowiedź ASAS 5/6[^]									
BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)	16 tyg.	58 (45,3)	128	26 (20,6)	126	3,19 (1,83; 5,55)	0,25 (0,14; 0,36)	4 (3; 8)	TAK p<0,001

*wartość podana przez autorów publikacji

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

Rysunek 7.

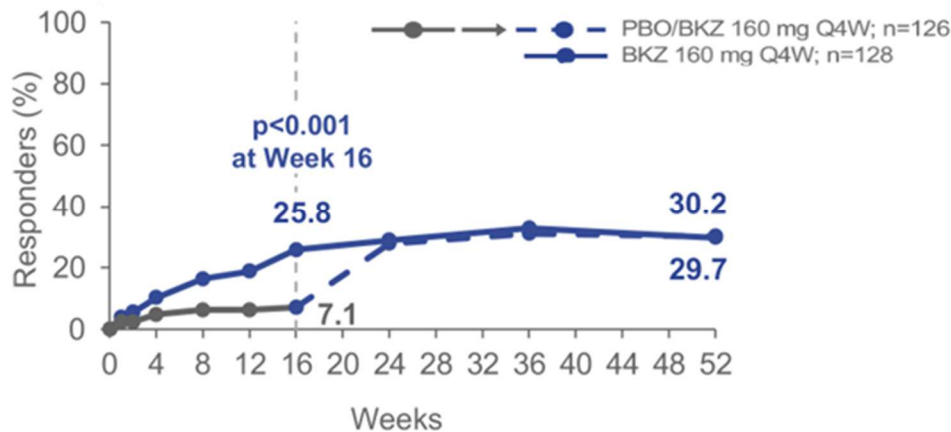
Częstość występowania odpowiedzi ASAS20 w badaniu **BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]**



Brakujące dane imputowano przy użyciu metody NRI

Wartości p obliczone za pomocą regresji logistycznej z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako zmiennymi

Rysunek 8.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS PR w badaniu BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]



Brakujące dane imputowano przy użyciu metody NRI
Wartości p obliczone za pomocą regresji logistycznej z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako zmiennymi

Tabela 35.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź ASAS20[^]					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	96 (75,0)	128	87 (69,0)	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	94 (73,4)	128	88 (69,8)	126
Odpowiedź ASAS20 przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	94 (85,5)	110	88 (81,5)	108
Odpowiedź ASAS PR[^]					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	37 (28,9)	128	35 (27,8)	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	38 (29,7)	128	38 (30,2)	126
Odpowiedź ASAS PR przedstawiona dla obserwowanych przypadków					

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	38 (35,2)	108	38 (35,2)	108
Odpowiedź ASAS 5/6[^]					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	69 (53,9)	128	60 (47,6)	126
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2022)</i>	52 tyg.	71 (55,5)	128	65 (51,6)	126

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

6.1.2. BASDAI

6.1.2.1. Odpowiedź BASDAI50 i BASDAI<4

Odpowiedź BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji raportowano ponad dwukrotnie, istotnie statystycznie częściej w grupie BIM (46,9%), w porównaniu do grupy PLC (21,4%). Niska wartość parametru NNT świadczy o sile wnioskowanej interwencji. Raportowany wynik był także istotny klinicznie.

Wyniki te uległy dalszej poprawie w czasie 24 i 52 tygodni zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania (odpowiednio: 50,0% i 53,9%), jak i w grupie PLC→BIM (odpowiednio: 46,0% i 49,2%).

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 36.

Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź BASDAI50[^]									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	60 (46,9)	128	27 (21,4)	126	3,24 (1,87; 5,60)	0,25 (0,14; 0,37)	4 (3; 8)	TAK*

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź BASDAI50 przedstawiona dla obserwowanych przypadków									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	60 (47,2)	127	27 (22,9)	118	10,85 (5,05; 23,28)	0,40 (0,30; 0,50)	3 (2; 4)	TAK

^brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

*autorzy podali dodatkowo wartość $p < 0,001$. Jest to p-wartość bez korekty krotności, oznaczona jako nominalna i nie powinna być używana jako wskaźnik istotności statystycznej

Tabela 37.

Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź BASDAI50[^]					
<i>BE MOBILE 1 (EMA EPAR 2023)</i>	24 tyg.	64 (50,0)	128	58 (46,0)	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	69 (53,9)	128	62 (49,2)	126
Odpowiedź BASDAI50 przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	69 (63,3)	109	62 (57,4)	108

^brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

Wskaźniki BASDAI i ASDAS służą do oceny aktywności nr-axSpA, przy czym niską aktywność choroby mogą określać wyniki BASDAI <4 oraz ASDAS <2,1 i BASDAI <4.

Występowanie odpowiedzi BASDAI <4 oraz złożonej odpowiedzi ASDAS <2,1 i BASDAI <4 w czasie 16 tygodni obserwacji było istotnie statystycznie częstsze w grupie BIM vs PLC.

W 52. tygodniu obserwacji wyniki te uległy dalszej poprawie zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 38.

Częstość występowania odpowiedzi BASDAI <4 oraz złożonej odpowiedzi ASDAS <2,1 i BASDAI <4 w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)*	N	n (%)*	N				
Odpowiedź BASDAI <4									
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Baraliakos 2023c)	16 tyg.	67 (52,3)	128	40 (31,7)	126	2,36 (1,42; 3,94)	0,21 (0,09; 0,32)	5 (4; 12)	TAK
Odpowiedź ASDAS <2,1 i BASDAI <4									
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Baraliakos 2023c)	16 tyg.	56 (43,8)	128	24 (19,0)	126	3,31 (1,88; 5,82)	0,25 (0,14; 0,36)	4 (3; 8)	TAK

*n obliczono na podstawie % podanego w abstrakcie konferencyjnym

Tabela 39.

Częstość występowania odpowiedzi BASDAI <4 oraz złożonej ASDAS <2,1 i BASDAI <4 w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)*	N	n (%)*	N
Odpowiedź BASDAI <4					
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Baraliakos 2023c)	52 tyg.	77 (60,2)	128	68 (54,0)	126
Odpowiedź ASDAS <2,1 i BASDAI <4					
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Baraliakos 2023c)	52 tyg.	63 (49,2)	128	57 (45,2)	126

*n obliczono na podstawie % podanego w abstrakcie konferencyjnym

6.1.2.2. Zmiana wyniku w skali BASDAI

W badaniu *BE MOBILE 1* oceniano zmianę w aktywności choroby względem wartości początkowych przy użyciu skali BASDAI, zmianę nasilenia zmęczenia za pomocą domeny 1 BASDAI oraz zmianę nasilenia porannej sztywności stawów za pomocą domen 5 i 6 BASDAI.

W 16. tygodniu badania redukcja wyniku w skali BASDAI ogółem oraz we wszystkich analizowanych domenach BASDAI była istotnie statystycznie większa w grupie BIM niż w grupie PLC. Zmniejszenie wyniku wskazuje na zmniejszenie aktywności choroby, a tym samym na poprawę nr-axSpA.

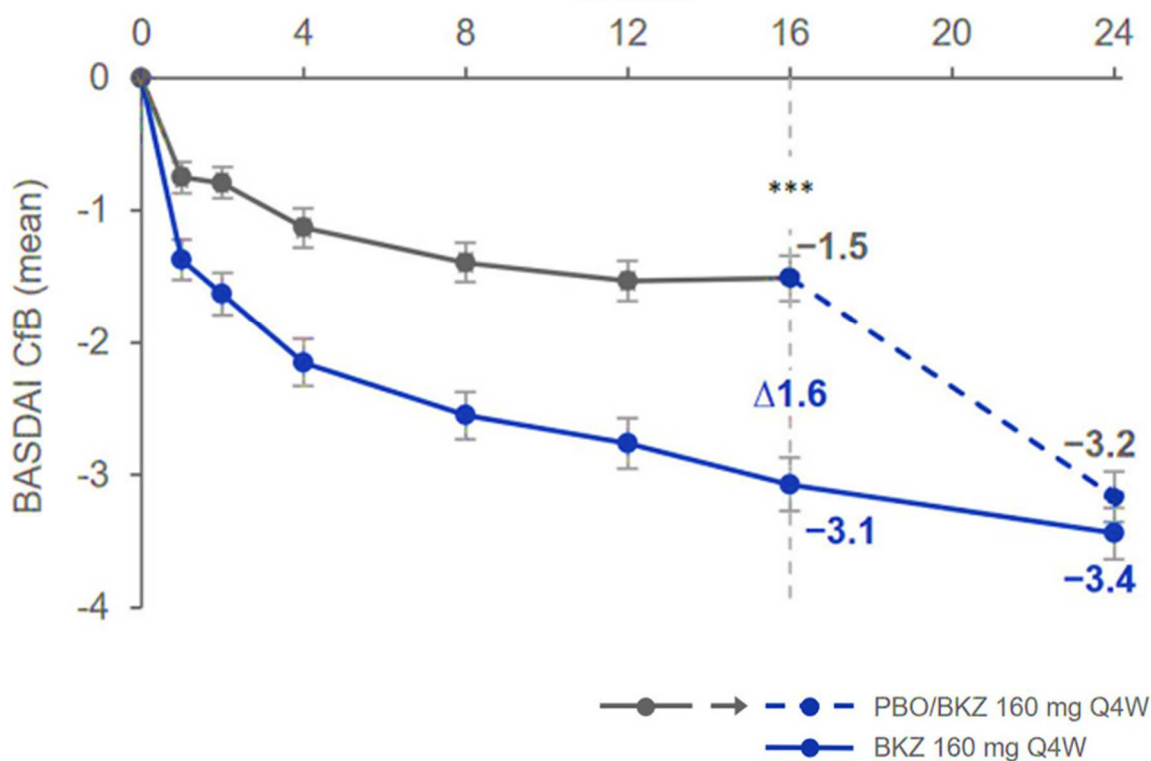
W 24. tygodniu obserwacji raportowano dalsze zmniejszanie się wartości ww. punktów końcowych we wszystkich analizowanych grupach.

Należy jednak podkreślić, że w grupie chorych kontynuujących stosowanie BIM redukcję wyniku w skali BASDAI raportowano przez cały okres obserwacji. Dodatkowo, w grupie PLC→BIM już od podania pierwszej dawki BIM w 16. tygodniu badania nastąpiło gwałtowne zmniejszenie wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych, a w 24. tygodniu badania zmiana wyniku w skali BASDAI względem wartości początkowych w obu grupach była podobna (grupa BIM -3,4 pkt ; grupa PLC→BIM -3,2 pkt).

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Rysunek 9.

Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych w badaniu *BE MOBILE 1* [van der Heijde 2023]



***pierwotna analiza, $p < 0,001$

W przypadku danych dla 52. tygodnia dostępne były dane obejmujące wyłącznie zmianę wyniku w skali BASDAI ogółem, zmianę wyniku w domenie 1 oraz zmianę wyniku w domenie 5 i 6 BASDAI względem wartości początkowych. W obydwu grupach obserwowano nieznaczne zmniejszenie wyniku BASDAI względem 24. tygodnia obserwacji – raportowane wyniki były podobne (odpowiednio grupa BIM -3,9 pkt, grupa PLC→BIM -3,5 pkt, grupa BIM -3,2 pkt, grupa PLC→BIM -2,7 pkt oraz grupa BIM -4,5 pkt, grupa PLC→BIM -4,1), a więc uzyskany efekt terapeutyczny należy określić jako trwały.

Dane szczegółowe przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 40.
Zmiana wyniku BASDAI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych ogółem [^]	-3,1 (0,2)	128	-1,5 (0,2)	126	-1,5 (-2,0; -1,0)*	TAK, p<0,001*
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 1 BASDAI względem wartości początkowych – ocena zmęczenia ^{**}	-2,6 (0,2)	128	-1,1 (0,2)	126	-1,5 (-2,1; -0,9) ^{^^^*}	TAK
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Gaffney 2023)</i>	16 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 2 BASDAI względem wartości początkowych – ocena bólu szyi, pleców, bioder ^{**}	-3,34 (2,83) [#]	128	-1,7 (2,36) [#]	126	-1,6 (-2,3; -1,0) ^{^^}	TAK
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Gaffney 2023)</i>	16 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 3 BASDAI względem wartości początkowych – ocena tkliwości/obrzęku stawów ^{**}	-2,95 (2,72) [#]	128	-1,41 (2,36) [#]	126	-1,5 (-2,2; -0,9) ^{^^}	TAK
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Gaffney 2023)</i>	16 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 4 BASDAI względem wartości początkowych – ocena dyskomfortu/uciążliwości ^{**}	-2,82 (2,6) [#]	128	-1,53 (2,24) [#]	126	-1,3 (-1,9; -0,7) ^{^^}	TAK
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 5 i 6 BASDAI względem	-3,6 (0,3)	128	-1,9 (0,2)	126	-1,7 (-2,3; -1,1) ^{^^^*}	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
		wartości początkowych – ocena porannej sztywności [^]						
Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków								
BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)	16 tyg.	Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych	-3,1 (2,3) ^{***}	127	-1,5 (1,9) ^{***}	118	-1,60 (-2,13; -1,07)	TAK
BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)	16 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 5 i 6 BASDAI względem wartości początkowych – ocena porannej sztywności	-3,7 (2,59) ^{##}	127	-1,9 (2,17) ^{##}	118	-1,80 (-2,40; -1,20)	TAK

Skala BASDAI - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

*obliczone przez autorów publikacji

** brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI (ang. *multiple imputation* – technika wielokrotnych imputacji)

*** średnia (SD)

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI (ang. *reference-based multiple imputation* – technika wielokrotnych imputacji bazujących na referencjach)

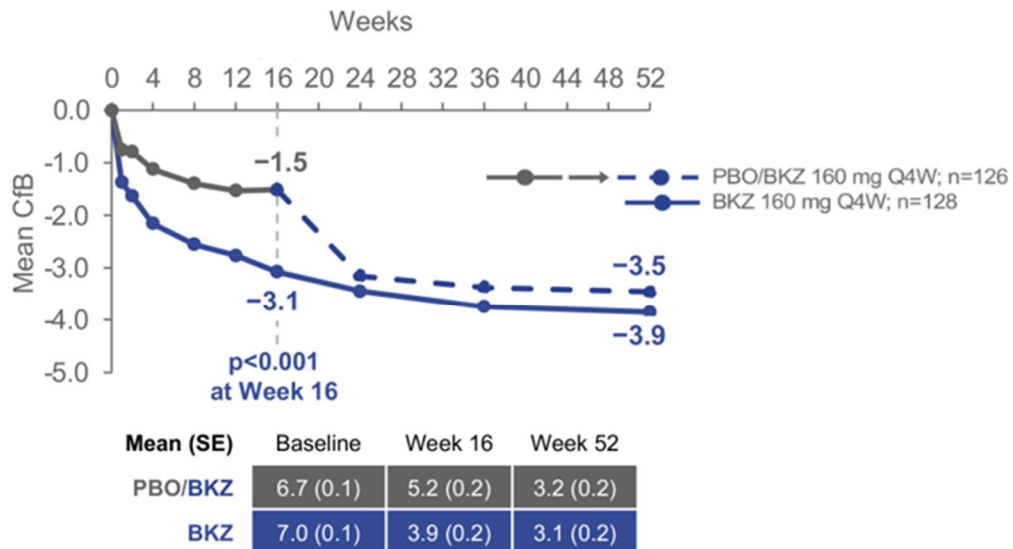
^{^^}obliczone samodzielnie

^{^^^}LSMD (ang. *least squares mean differences* – średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów) i CI między BIM i PLC w 16 tyg.

[#]średnia (SD), wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

^{##}średnia (SD), wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

Rysunek 10.
Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych w badaniu *BE MOBILE 1* [Baraliakos 2023]



Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

Tabela 41.
Zmiana wyniku BASDAI w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC→BIM	
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych ogółem [^]	-3,4 (0,2)	128	-3,2 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		-3,9 (0,2)	128	-3,5 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 1 BASDAI względem wartości początkowych – ocena zmęczenia [*]	-2,8 (0,2)	128	-2,6 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		-3,2 (0,2)	128	-2,7 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Gaffney 2023)	24 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 2 BASDAI względem wartości początkowych – ocena bólu szyi, pleców, bioder [*]	-3,7 (0,2)	128	-3,6 (0,2)	126

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC→BIM	
			Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Gaffney 2023)</i>	24 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 3 BASDAI względem wartości początkowych – ocena tkliwości/obrzęku stawów*	-3,4 (0,3)	128	-2,9 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Gaffney 2023)</i>	24 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 4 BASDAI względem wartości początkowych – ocena dyskomfortu/uciążliwości*	-3,3 (0,2)	128	-3,2 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 5 i 6 BASDAI względem wartości początkowych – ocena porannej sztywności [^]	-4,0 (0,2)	128	-3,5 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 5 i 6 BASDAI względem wartości początkowych – ocena porannej sztywności*	-4,5 (0,2)	128	-4,1 (0,2)	126
Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków						
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych	-4,1 (2,1)**	109	-3,6 (1,9)**	108
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zmiana wyniku w domenie 5 i 6 BASDAI względem wartości początkowych – ocena porannej sztywności	-4,7 (0,26)***	109	-4,2 (0,20)***	108

Skala BASDAI - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI

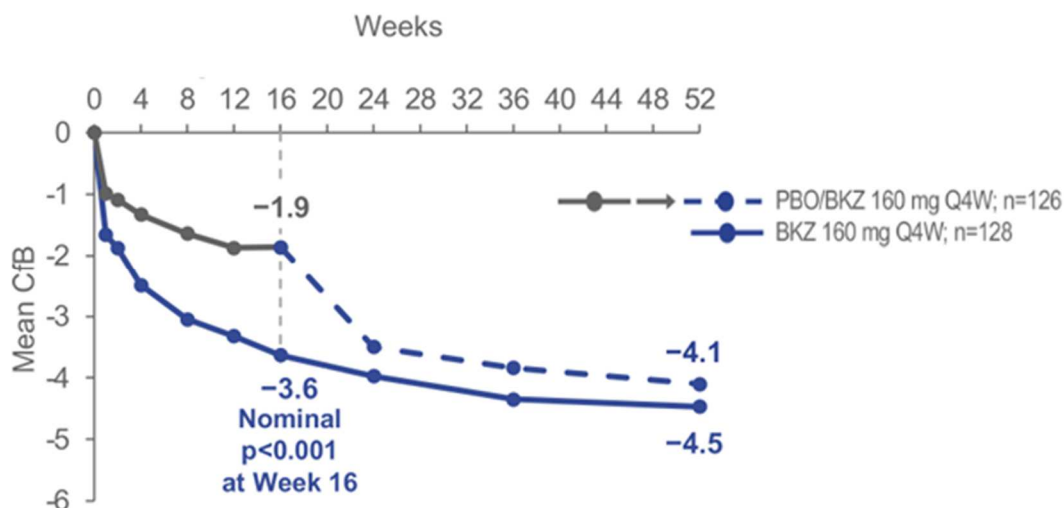
* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

** średnia (SD)

*** wartość SE obliczono samodzielnie na podstawie 95% CI podanego przez autorów publikacji

Rysunek 11.

Zmiana wyniku w domenie 5 i 6 BASDAI względem wartości początkowych – ocena porannej sztywności w badaniu BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]



Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

Wartości p bez korekty krotności są oznaczone jako nominalne wartości p i nie powinny być używane jako wskaźnik istotności statystycznej

6.1.3. ASDAS

6.1.3.1. ASDAS-MI

Skala ASDAS służy do oceny aktywności choroby. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek chorych osiągających znaczną poprawę w skali ASDAS (ASDAS ≥ 2 pkt). W 16. tygodniu badania odpowiedź była niemal 4-krotnie wyższa w grupie BIM (27,3%) niż w grupie PLC (7,1%). Różnica między grupami była istotna statystycznie i świadczyła na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W przypadku chorych stosujących BIM od początku trwania badania widoczna jest tendencja wskazująca na wzrost odsetka chorych ze znaczną poprawą w skali ASDAS wraz z czasem trwania obserwacji.

W grupie PLC \rightarrow BIM po rozpoczęciu terapii BIM odsetek chorych ze znaczną poprawą w skali ASDAS w 24. tyg. znacząco się zwiększył oraz pozostawał na stabilnym poziomie w 52. tyg. obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 42.

Częstość występowania znacznej poprawy wg ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASDAS-MI (obniżenie o ≥ 2 pkt wyniku ASDAS)[^]									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	35 (27,3)	128	9 (7,1)	126	4,89 (2,24; 10,69)	0,20 (0,11; 0,29)	5 (4; 10)	TAK, p<0,001
Odpowiedź ASDAS-MI przedstawiona dla obserwowanych przypadków									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	35 (27,6)	127	9 (7,8)	116	4,52 (2,07; 9,90)	0,20 (0,11; 0,29)	5 (4; 10)	TAK

Skala ASDAS - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

* wartość podana przez autorów publikacji

[^] brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

Tabela 43.

Częstość występowania odpowiedzi ADAS w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź ASDAS (obniżenie o ≥ 2 pkt wyniku ASDAS)					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	41 (32,0) [^]	128	37 (29,4) [^]	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	47 (36,7)	128	37 (29,4)	126
Odpowiedź ASDAS-MI przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	47 (44,3)	106	37 (35,2)	105

Skala ASDAS - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

[^] brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

6.1.3.2. Odpowiedź ASDAS

Odsetek chorych osiągających ASDAS-CRP <2,1, w tym niską aktywność choroby (ASDAS $\geq 1,3$ – <2,1) lub nieaktywną chorobę (ASDAS <1,3), zwiększał się wraz z czasem trwania leczenia bimekizumabem.

W 16. tygodniu leczenia ASDAS <2,1 osiągnięto u ponad dwukrotnie większego odsetka chorych w grupie BIM niż PLC. Z uwagi na brak odpowiednich danych dot. parametrów

odpowiedzi ASDAS określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe. Odsetek chorych z odpowiedzią ASDAS <2,1 znacząco się zwiększył również po zmianie leczenia z PLC na BIM.

Odsetek chorych z odpowiedzią ASDAS <2,1 w 52. tygodniu był wyższy w obu grupach w porównaniu z 24. tygodniem, co świadczy o zwiększającej się liczbie chorych z odpowiedzią na BIM wraz z czasem leczenia.

Dodatkowo, w abstrakcie konferencyjnym *Proft 2023* podano informację, że spośród wszystkich chorych, którzy osiągnęli niską aktywność choroby wg ASDAS w 16. tygodniu obserwacji 88,9% z nich utrzymało tę odpowiedź w 52. tygodniu obserwacji. W przypadku chorych z chorobą nieaktywną wg ASDAS, efekt terapeutyczny uzyskany w 16. tyg. leczenia utrzymano u 79,2% chorych w 24. tyg. oraz u 88% chorych w 52 tyg. obserwacji.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki szczegółowe.

Tabela 44.

Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASDAS^{^#}										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Choroba nieaktywna (ASDAS <1,3)	24 (18,8)	128	n/o**(6,4*)	126	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Niska aktywność choroby (ASDAS ≥1,3 do <2,1)	n/o**(27,4*)	128	n/o**(14,2*)	126	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	ASDAS <2,1	n/o**(46,2*)	128	n/o** (20,6*)	126	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wysoka aktywność choroby (ASDAS ≥2,1 do ≤3,5)	n/o** (41,0*)	128	n/o**(43,3*)	126	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS >3,5)	n/o**(12,9*)	128	n/o**(36,1*)	126	n/o	n/o	n/o	b/d
Odpowiedź ASDAS przedstawiona dla obserwowanych przypadków										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Choroba nieaktywna (ASDAS <1,3)	24 (18,9)	127	8 (6,9)	116	3,15 (1,35; 7,32)	0,12 (0,04 ; 0,20)	9 (5; 25)	TAK
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	ASDAS <2,1	59 (46,5)	127	25 (21,6)	116	3,16 (1,80; 5,55)	0,25 (0,13 ; 0,36)	4 (3; 8)	TAK

* wartość podana przez autorów publikacji

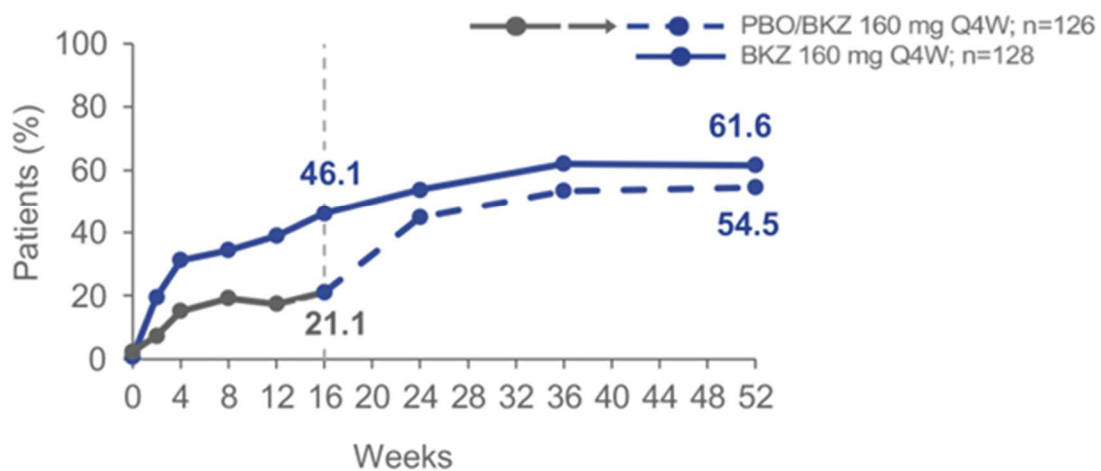
**wartość n jest niemożliwa do określenia dla odsetka i wartości N wskazanej przez autorów badania

^brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

#ASDAS w podziale na aktywność choroby były eksploracyjnymi punktami końcowymi ocenianymi w czasie

Rysunek 12.

Częstość występowania odpowiedzi ASDAS <2,1 w badaniu *BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]*



Rysunek 13.

Częstość występowania odpowiedzi ASDAS <1,3 w badaniu *BE MOBILE 1* [Baraliakos 2023]

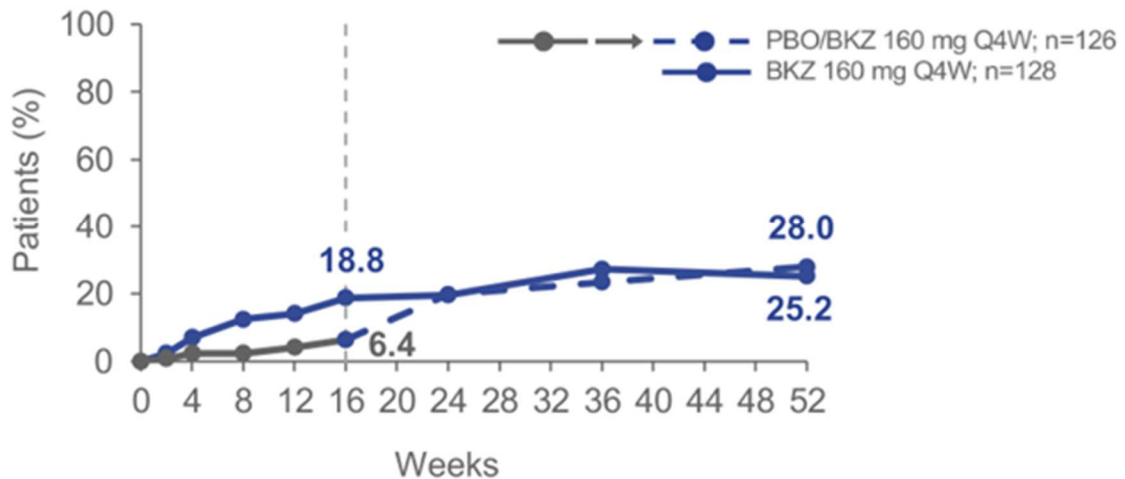


Tabela 45.

Częstość występowania odpowiedzi ADAS w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC→BIM	
			n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź ASDAS [^]						
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Choroba nieaktywna (ASDAS <1,3)	n/o**(19,6*)	128	n/o**(19,7*)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		n/o**(25,2*)	128	n/o**(28,0*)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Niska aktywność choroby (ASDAS ≥1,3 do <2,1)	n/o**(34,2*)	128	n/o**(25,1*)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Baraliakos 2022)	52 tyg.		n/o**(36,4*)	128	n/o**(26,5*)	126
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	ASDAS <2,1	n/o**(53,8*)	128	n/o**(44,8*)	126

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC→BIM	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		n/o**(61,6*)	128	n/o**(54,5*)	126
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Wysoka aktywność choroby (ASDAS $\geq 2,1$ do $\leq 3,5$)	n/o**(36,4*)	128	57 (45,2)	126
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2022)</i>	52 tyg.		42 (32,8)	128	n/o**(38,0*)	126
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS $> 3,5$)	n/o**(9,8*)	128	n/o**(10,0*)	126
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2022)</i>	52 tyg.		n/o**(5,7*)	128	n/o**(7,5*)	126
Odpowiedź ASDAS przedstawiona dla obserwowanych przypadków						
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Choroba nieaktywna (ASDAS $< 1,3$)	29 (27,4)	106	32 (30,5)	105
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	ASDAS $< 2,1$	69 (65,1)	106	60 (57,1)	105

* wartość podana przez autorów publikacji

**wartość n jest niemożliwa do określenia dla odsetka i wartości N wskazanej przez autorów badania

^brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

6.1.3.3. Zmiana wyniku ASDAS-CRP

ASDAS-CRP służy do pomiaru aktywności choroby, łączy parametry oceniane przez chorego – skalę BASDAI i PtGADA oraz obiektywny marker stanu zapalnego – wskaźnik CRP.

Średnia zmiana wyniku ASDAS-CRP względem początkowych wartości w 16. tygodniu obserwacji była zdecydowanie większa w grupie BIM w stosunku do grupy PLC (odpowiednio -1,5 pkt i -0,6 pkt). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zmniejszenie wyniku wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku wskazuje na skuteczniejsze leczenie. Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o co najmniej 1,1 pkt zatem w przypadku stosowania BIM osiągnięto istotność kliniczną.

W 52. tyg. leczenia odnotowano nieznaczne obniżenie średniej zmiany odpowiedzi ASDAS-CRP w grupie chorych kontynuujących leczenie BIM, a więc wnioskować należy o utrzymaniu efektu terapeutycznego uzyskanego w 16. tyg. leczenia. W przypadku chorych z grupy PLC→BIM od momentu zmiany terapii na BIM raportowano niemal 3-krotne obniżenie wyniku ASDAS-CRP.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 46.

Zmiana ASDAS-CRP w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana ASDAS-CRP względem wartości początkowych[^]							
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2022, Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-1,5 (1,1)**	128	-0,6 (1,1)**	126	-0,9 (-1,18; -0,62)	TAK, p<0,001
Zmiana ASDAS-CRP przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-1,5 (1,1)	127	-0,6 (0,9)	116	-0,90 (-1,15; -0,65)	TAK

Skala ASDAS-CRP - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

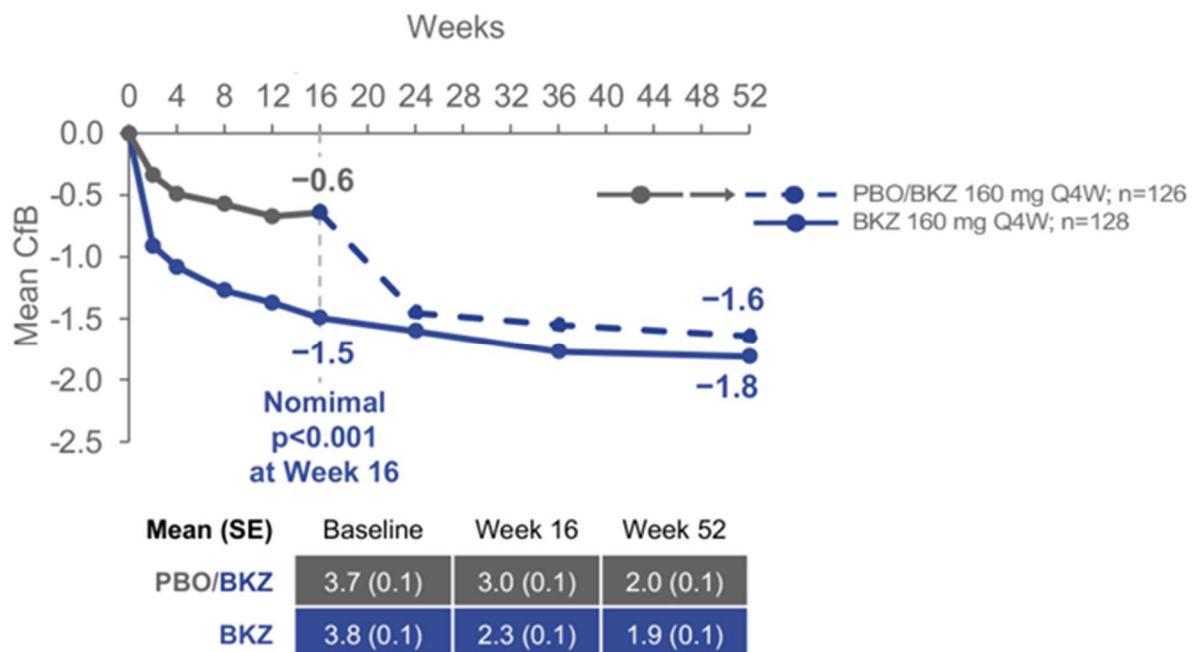
* wartość podana przez autorów publikacji

** wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

[^] brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

Rysunek 14.

Zmiana ASDAS-CRP w badaniu *BE MOBILE 1* [Baraliakos 2023]



Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

Wartości p bez korekty krotności są oznaczone jako nominalne wartości p i nie powinny być używane jako wskaźnik istotności statystycznej

Tabela 47.

Zmiana ASDAS-CRP w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana ASDAS-CRP względem wartości początkowych*					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-1,8 (0,1)	128	-1,6 (0,1)	126
Zmiana ASDAS-CRP przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-1,9 (1,1)	106	-1,7 (0,9)	105

Skala ASDAS-CRP - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

6.1.4. Zmiana wyniku w skali BASFI

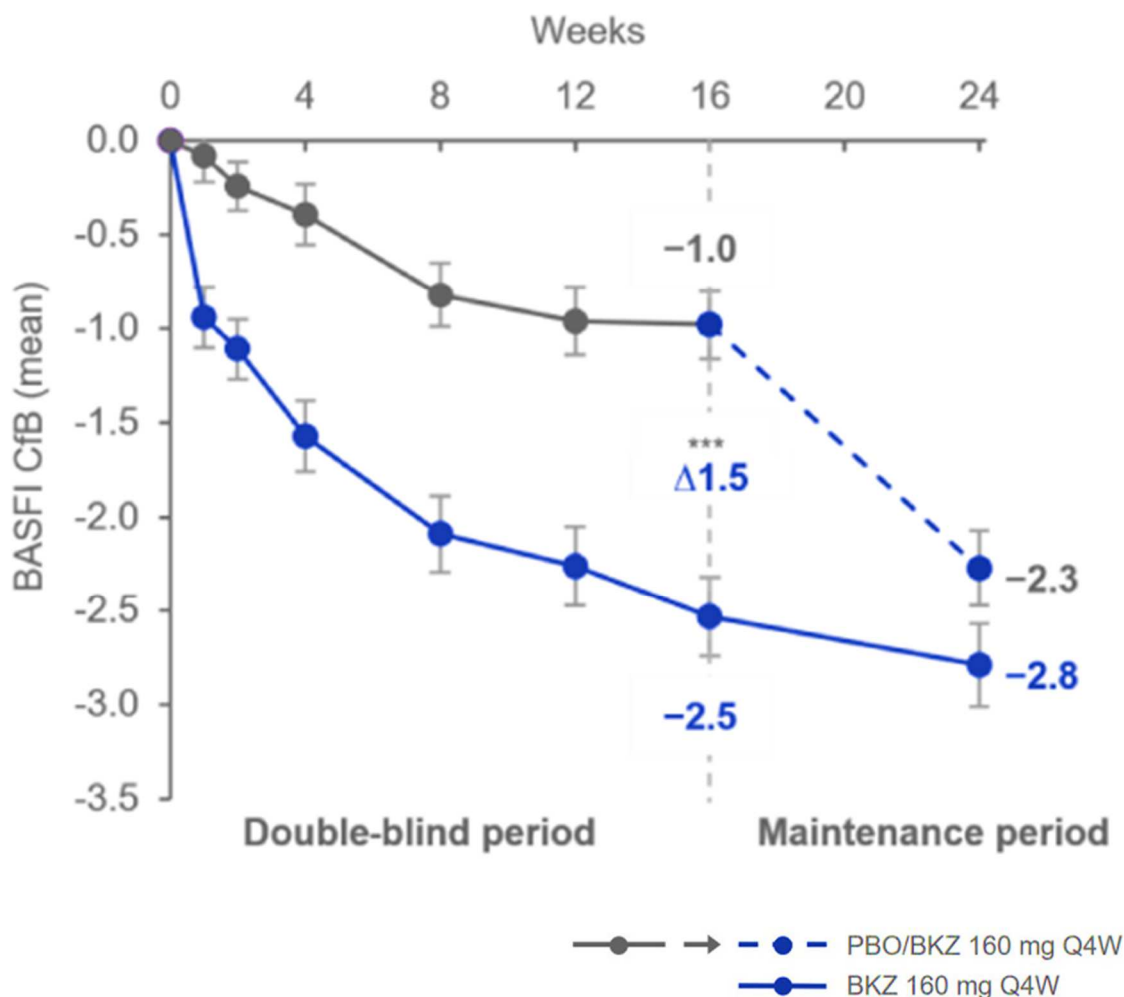
Na podstawie wyniku w skali BASFI oceniano funkcjonowanie chorych. W 16. tygodniu badania odnotowano większą średnią zmianę wyniku w skali BASFI w grupie BIM (-2,5 pkt) w porównaniu z PLC (-1,0 pkt). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zmniejszenie wyniku w skali BASFI wskazuje na poprawę, a więc niższa wartość wyniku oznacza skuteczniejsze leczenie. Co więcej, minimalna istotna klinicznie różnica wynosi 0,6, więc zmiana wyniku w obu grupach była klinicznie istotna.

W 24. tyg. terapii w przypadku chorych kontynuujących terapię BIM funkcjonowanie chorych oceniane za pomocą ww. punktu końcowego systematycznie się poprawiało. Na poniższym wykresie można zauważyć, że w grupie PLC→BIM już od podania pierwszej dawki BIM w 16. tygodniu badania nastąpiło znaczne zmniejszenie wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych, a w 24. tygodniu badania zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych w obydwu grupach była podobna (grupa BIM -2,8 pkt; grupa PLC→BIM -2,3 pkt).

Dane przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 15.

Zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych w badaniu *BE MOBILE 1* [van der Heijde 2023]



***pierwotna analiza, $p < 0,001$

W 52. tyg. leczenia tendencja występująca w 24. tyg. obserwacji została podtrzymana i w obydwu grupach zaobserwowano dalsze zmniejszenie wyniku w skali BASFI, przy czym średnia zmiana w czasie obydwu analizowanych okresów obserwacji była nieznaczna. Utrzymujące się niskie wartości BASFI świadczą więc o długoterminowej skuteczności BIM.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 48.

Zmiana wyniku w skali BASFI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych**							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-2,5 (0,2)	128	-1,0 (0,2)	126	-1,5 (-2,0; -1,0)	TAK, p<0,001
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-2,5 (2,4)***	127	-1,0 (2,0)***	118	-1,50 (-2,05; -0,95)	TAK

Skala BASFI - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

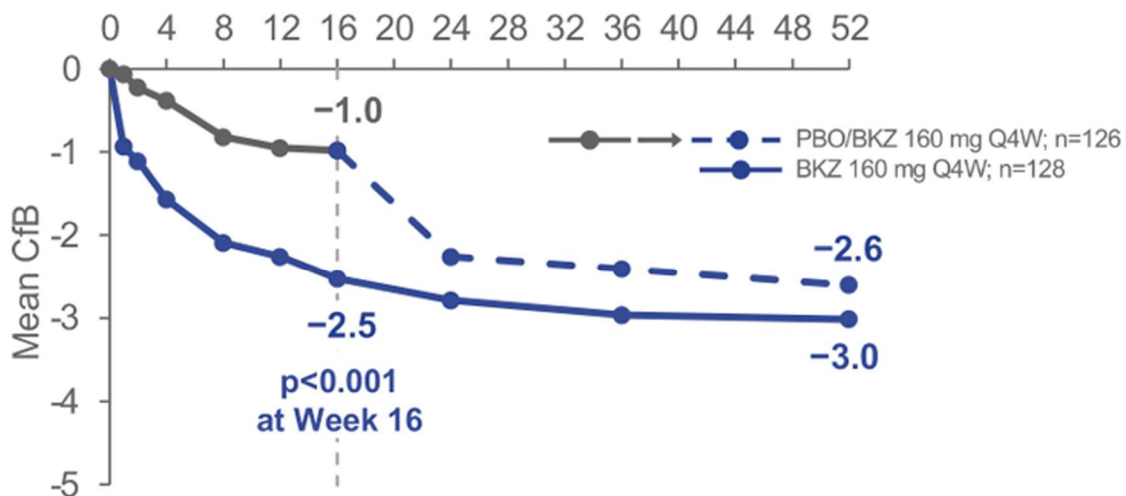
*obliczone przez autorów publikacji metodą LSMD

**brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI

*** średnia (SD)

Rysunek 16.

Zmiana wyniku BASFI w badaniu *BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]*



Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

Tabela 49.
Zmiana wyniku BASFI w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-2,8 (0,2)*	128	-2,3 (0,2)*	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-3,0 (0,2)	128	-2,6 (0,2)	126
Zmiana wyniku w skali BASFI względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-3,2 (2,3)**	110	-2,6 (2,2)**	108

Skala BASFI - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

** średnia (SD)

6.1.5. Zmiana wyniku BASMI

W 16. tygodniu badania *BE MOBILE 1* średnia zmiana wyniku BASMI była większa w grupie BIM (-0,4 pkt) w porównaniu z PLC (-0,1 pkt). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zmniejszenie wyniku BASMI wskazuje na poprawę, a więc niższa wartość wyniku oznacza skuteczniejsze leczenie.

W 52. tygodniu badania w grupie stosującej BIM przez cały okres obserwacji zaobserwowano utrzymanie wyniku raportowanego w 16. tyg. terapii, na co wskazywała utrzymująca się na stabilnym poziomie ciągła redukcja wyniku BASMI, natomiast w grupie PLC→BIM zaobserwowano znaczne zmniejszenie wyniku BASMI związane ze zmianą leczenia. Ostatecznie średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych w grupie BIM (-0,6 pkt) oraz w grupie PLC→BIM (-0,4 pkt) była podobna, co świadczy o długoterminowej skuteczności BIM.

W tabelach poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 50.
Zmiana wyniku BASMI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych [^]							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-0,4 (1,1)**	128	-0,1 (1,1)**	126	-0,30 (-0,58; -0,02)	TAK, p<0,001
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-0,4 (0,8)	127	-0,1 (0,7)	118	-0,30 (-0,49; -0,11)	TAK

Skala BASMI - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA

* wartość podana przez autorów publikacji

**wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

Tabela 51.
Zmiana wyniku BASMI w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych [^]					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-0,6 (0,1)	128	-0,4 (0,1)	126
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-0,6 (0,8)	106	-0,5 (0,8)	106

Skala BASMI - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

6.1.6. Ból kręgosłupa

6.1.6.1. Ból kręgosłupa w nocy

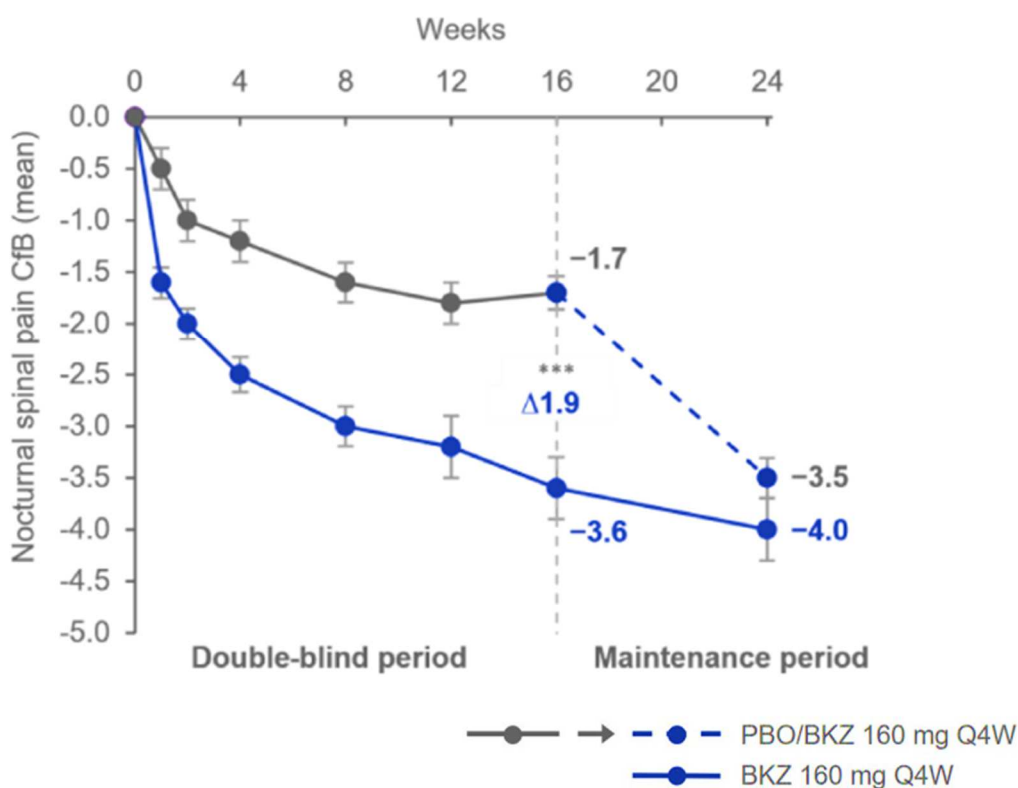
W badaniu *BE MOBILE 1* obserwowano zmianę nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych. W 16. tygodniu badania nasilenie bólu kręgosłupa w nocy zmniejszyło się względem wartości początkowych w grupie BIM o 3,6 pkt i w grupie PLC o 1,7 pkt. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Na schemacie poniżej zaprezentowano zmianę nasilenia bólu kręgosłupa w czasie do 24. tygodnia terapii. Zgodnie z wykresem, w grupie chorych kontynuujących stosowanie BIM zaobserwowano spadkową tendencję występowania ww. objawu nr-axSpA w miarę wzrostu długości leczenia. Co więcej, redukcję wyniku do 24. tygodnia obserwacji określić należy jako dynamiczną. Można także zauważyć, że w grupie PLC→BIM już od podania pierwszej dawki BIM w 16. tygodniu badania nastąpiło znaczne zmniejszenie nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych w porównaniu z nasileniem odczuwania bólu podczas stosowania PLC w pierwszych 16. tygodniach badania. W 24. tygodniu badania zmniejszenie nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych w obu grupach było podobne, z korzystniejszymi wynikami raportowanymi u chorych stosujących BIM przez cały okres obserwacji (grupa BIM -4,0 pkt; grupa PLC→BIM -3,5 pkt).

Dane szczegółowe przedstawiono na wykresie poniżej.

Rysunek 17.

Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych w badaniu BE MOBILE 1 [van der Heijde 2023]



***p<0,001

Tendencja zaobserwowana w 24. tyg. leczenia została utrzymana do 52. tyg. obserwacji, w którym odnotowano utrzymującą się na stabilnym poziomie redukcję nasilenia bólu kręgosłupa w obydwu grupach. Ostatecznie w 52. tyg. leczenia średnia zmiana wyniku zarówno w grupie BIM (-4,3 pkt), jak i w grupie PLC→BIM (-4,1 pkt) była podobna, co świadczy o długoterminowej skuteczności BIM.

Wskazać należy więc na gwałtowne obniżenie nasilenia bólu kręgosłupa w początkowej fazie leczenia BIM i dalsze systematyczne zmniejszenie nasilenia tego objawu wraz ze wzrostem czasu leczenia w obydwu analizowanych grupach.

Dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 52.

Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)*	IS*
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych**							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-3,6 (0,3)	128	-1,7 (0,2)	126	-1,8 (-2,4; -1,2)	TAK, p<0,001
Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,6 (3,0)^	127	-1,7 (2,4)^	118	-1,90 (-2,58; -1,22)	TAK

* wartość podana przez autorów publikacji

**brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI

^ średnia (SD)

Tabela 53.

Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-4,0 (0,3)	128	-3,5 (0,2)*	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,3 (0,3)	128	-4,1 (0,2)	126
Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,6 (2,9)	109	-4,1 (2,5)	108

* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

** średnia (SD)

6.1.6.2. Całkowity ból kręgosłupa

Całkowity ból kręgosłupa oceniano na podstawie pytania 1 kwestionariusza całkowitego i nocnego bólu kręgosłupa.

W 16. tygodniu badania zaobserwowano większą zmianę nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych w grupie BIM (-3,4) w porównaniu do grupy PLC (-1,7). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zmniejszenie nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych świadczy o poprawie i tym samym o skuteczniejszym leczeniu.

W 24. tyg. w grupie chorych kontynuujących leczenie BIM nasilenie całkowitego bólu kręgosłupa uległo jeszcze większej poprawie niż w 16. tyg. obserwacji (-3,8), natomiast w grupie chorych stosujących BIM po uprzednim stosowaniu PLC raportowano znacząco niższe nasilenie całkowitego bólu kręgosłupa po zmianie leczenia (-3,5). Zbieżne wyniki raportowano również dla 52 tyg. obserwacji.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 54.

Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych**							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-3,4 (0,2)	128	-1,7 (0,2)	126	-1,6 (-2,2; -1,0)*	TAK
Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,4 (2,93)^	127	-1,7 (2,17)^	118	-1,70 (-2,34; -1,06)	TAK

*obliczone przez autorów publikacji metodą LSMD

**brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI

^ średnia (SD), wartość SD obliczona na podstawie 95% CI podanego w publikacji

Tabela 55.
Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa w czasie 24 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych*					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-3,8 (0,2)	128	-3,5 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,2 (0,2)	128	-3,9 (0,2)	126
Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4.5 (0,23)**	109	-4.0 (0,2)**	108

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

** wartość SE obliczona na podstawie 95% CI podanego w publikacji

6.1.7. Ocena jakości życia i stanu psychicznego chorego

6.1.7.1. Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL

Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL, oceniającego jakość życia, względem wartości początkowych w 16. tygodniu obserwacji była ponad 2-krotnie wyższa w grupie BIM w porównaniu do PLC i wyniosła odpowiednio -5,2 pkt. i -2,5 pkt. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Zmniejszenie wyniku kwestionariusza ASQoL wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku wskazuje na skuteczniejsze leczenie.

Zarówno w 24., jak i 52. tyg. obserwacji w grupie chorych stosujących BIM przez cały czas trwania badania *BE MOBILE 1* obserwowano obniżanie się wyniku kwestionariusza ASQoL. Podobną zależność raportowano w grupie PLC→BIM po gwałtownej redukcji wyniku związanej z rozpoczęciem stosowania BIM, tempo zmiany zostało zmniejszone, ale występowało do końca okresu obserwacji.

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 56.
Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych**							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-5,2 (0,4)	128	-2,5 (0,4)	126	-2,6 (-3,7; -1,6)*	TAK, p<0,001
Zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-5,2 (4,8)^	127	-2,6 (4,2)^	118	-2,60 (-3,73; -1,47)	TAK

Skala ASQoL - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

*obliczone przez autorów publikacji

**brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI

^ średnia (SD)

Tabela 57.
Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-5,7 (0,4)*	128	-4,8 (0,4)*	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-5,9 (0,4)*	128	-5,3 (0,4)*	126
Zmiana wyniku w skali ASQoL względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-6,2 (4,8)	110	-5,5 (4,5)	108

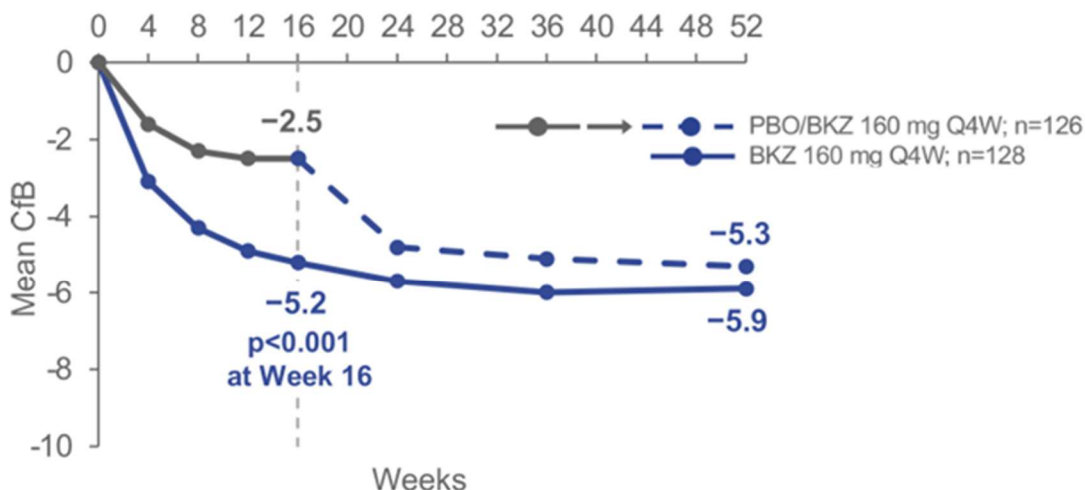
Skala ASQoL - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

** średnia (SD)

Rysunek 18.

Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL w badaniu BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]



Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

6.1.7.2. Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS

Zmiana wyniku kwestionariusza SF-36 PCS, oceniającego stan psychiczny chorego, względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie BIM (9,5 pkt) niż w grupie PLC (5,5 pkt) w 16. tygodniu badania. Różnica między grupami dla zmiany wyniku kwestionariusza SF-36 względem wartości początkowych była istotnie statystycznie na korzyść grupy badanej. Wzrost wyniku w kwestionariuszu SF-36 świadczy o poprawie stanu psychicznego chorego i tym samym o skuteczniejszym leczeniu.

Analogicznie do kwestionariusza ASQoL, w 24. i 52. tyg. obserwacji w obydwu analizowanych grupach (tj. BIM i PLC -> BIM po zmianie leczenia na badaną interwencję) raportowano zwiększającą się poprawę wyniku kwestionariusza SF-36 w miarę wzrostu długości trwania terapii. W przypadku chorych kontynuujących stosowanie BIM warto zauważyć, że zmiana wyniku była większa między 24. i 52. tyg., niż między 16. i 24. tyg. terapii, co świadczy o długookresowej skuteczności interwencji badanej. W grupie chorych PLC -> BIM po początkowym, gwałtownej poprawie stanu psychicznego chorego, w późniejszych okresach obserwacji raportowano zahamowanie wzrostu wyniku kwestionariusza SF-26 PCS i jego utrzymywanie się na stabilnym poziomie do 52. tyg. terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 58.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości początkowych**							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	9,5 (0,7)	128	5,5 (0,7)	126	4,0 (2,1; 5,8)*	TAK, p<0,001
Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	9,5 (8,3)^	127	5,6 (7,6)^	118	3,90 (1,91; 5)	TAK

Kwestionariusz SF-36 PCS – zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawę nr-axSpA.

*obliczone przez autorów publikacji

**brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI

^ średnia (SD)

Tabela 59.

Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości początkowych w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	10,6 (0,8)*	128	10,1 (0,8)*	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	12,2 (0,9)	128	11,4 (0,9)	126
Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	12,5 (9,6)**	110	11,8 (9,3)**	108

Kwestionariusz SF-36 PCS – zmiana dodatnia względem wartości początkowych oznacza poprawę nr-axSpA.

* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

** średnia (SD)

6.1.8. Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego wg skali PtGADA

W 16. tyg. obserwacji badania *BE MOBILE 1* zmiana wyniku ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego wg skali ptGADA względem wartości początkowych była znamienne statystycznie wyższa w grupie BIM w porównaniu do grupy PLC i wyniosła odpowiednio -3,2 pkt. i -1,4 pkt.

W 24. tygodniu badania odnotowano taką samą wartość zmiany wyniku w skali ptGADA względem wartości początkowych w obydwu analizowanych grupach, tj. -3,4 pkt. Natomiast, w 52. tyg. raportowano wyższą zmianę wyniku w grupie BIM w porównaniu z grupą kontrolną. Zmniejszenie wyniku w skali PtGADA wskazuje na poprawę, a tym samym na skuteczność leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 60.

Zmiana wyniku w skali PtGADA w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS**
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N		
Zmiana wyniku w skali PtGADA względem wartości początkowych**							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-3,2 (0,2)	128	-1,4 (0,2)	126	-1,8 (-2,4; -1,2)*	TAK

*obliczone przez autorów publikacji metodą LSMD

**brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody RBMI

Tabela 61.

Zmiana wyniku w skali PtGADA w czasie 24 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku w skali PtGADA względem wartości początkowych*					
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-3,4 (0,2)	128	-3,4 (0,2)	126
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,1 (0,2)	128	-3,8 (0,2)	126

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

6.1.9. Wynik hs-CRP

6.1.9.1. Wynik hs-CRP

Wskaźnik hs-CRP stanowiący obiektywną miarę stanu zapalnego był eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu, gdzie średnia redukcja jego wyniku wskazywała na poprawę skuteczności leczenia.

Niższy wynik hs-CRP raportowano w 16. tyg. w grupie chorych stosujących BIM w porównaniu z PLC, co wskazuje na niższą aktywność stanu zapalnego. Skuteczność terapii utrzymywała się także w dalszych okresach obserwacji.

Dane szczegółowe przedstawiono na rysunku i w tabelach poniżej.

Rysunek 19.

Stosunek średniej geometrycznej stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w badaniu *BE MOBILE 1* [van der Heijde 2023]

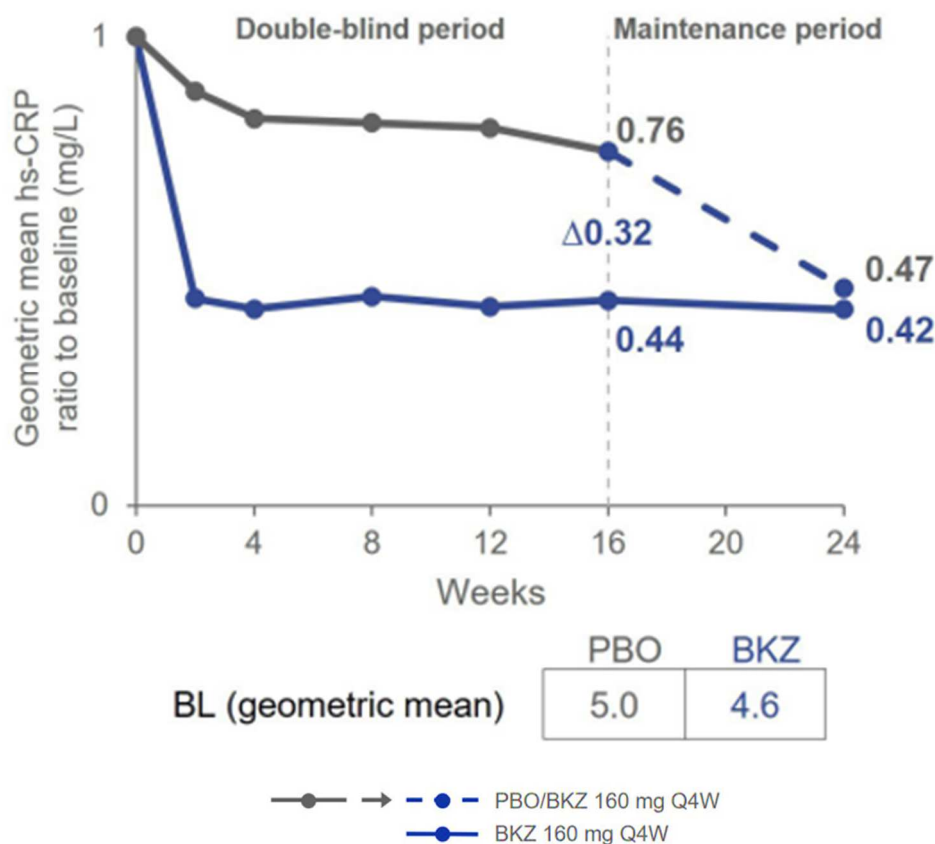


Tabela 62.
Wynik hs-CRP w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N	Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N		
Wynik hs-CRP względem wartości początkowych*							
<i>BE MOBILE 1 (EMA EPAR 2023)</i>	16 tyg.	0,4 (238,0)	128	0,7 (204,8)	126	-0,30 (b/d)	n/d
Wynik hs-CRP względem wartości początkowych przedstawiony dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	2,0 (202,4)	128	4,0 (275,3)	116	-2,0 (b/d)	n/d

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

Tabela 63.
Wynik hs-CRP w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N	Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N
Wynik hs-CRP względem wartości początkowych*					
<i>BE MOBILE 1 (EMA EPAR 2023)</i>	24 tyg.	0,4 (345,7)	128	0,5 (275,9)	126
<i>BE MOBILE 1 (EMA EPAR 2023)</i>	52 tyg.	0,4 (433,7)	128	0,4 (291,3)	126
Wynik hs-CRP względem wartości początkowych przedstawiony dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	1,7 (186,5)	109	2,0 (184,3)	105

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

6.1.9.2. Zmiana stężenia hs-CRP

W grupie BIM obserwowano szybkie zmniejszenie hs-CRP już w 2. tygodniu, które utrzymywało się do 24. oraz 52. tygodnia. Szybkie obniżenie wartości hs-CRP obserwowano również po przejściu z PLC na BIM w grupie PLC→BIM.

Szczegóły przedstawiono na rysunku i w tabelach poniżej.

Rysunek 20.

Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w badaniu *BE MOBILE 1* [ab. *Konf. Baraliakos 2022*]

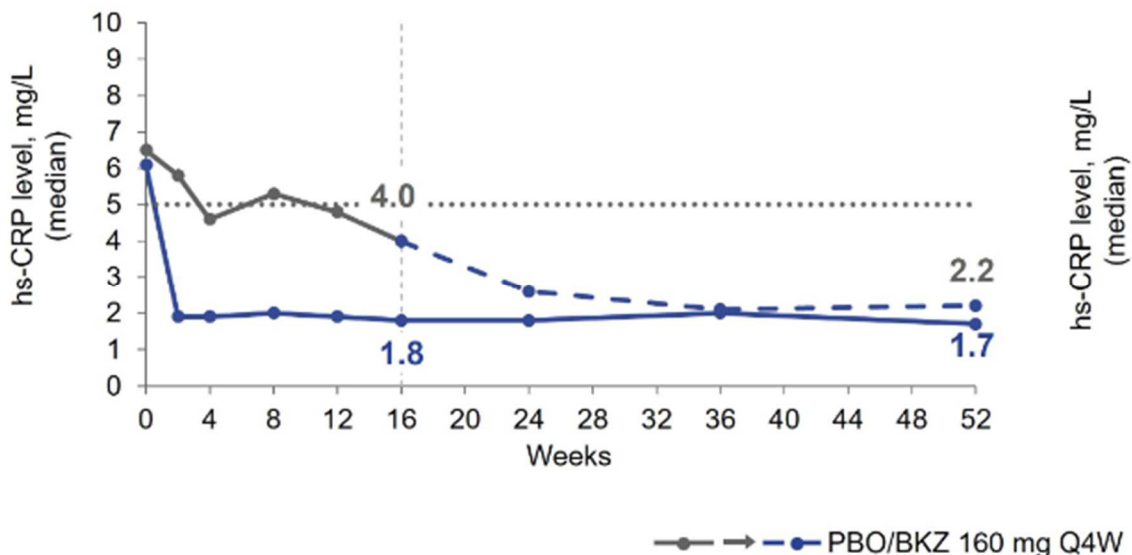


Tabela 64.

Zmiana stężenia hs-CRP (mg/l) w 16. i 52. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych

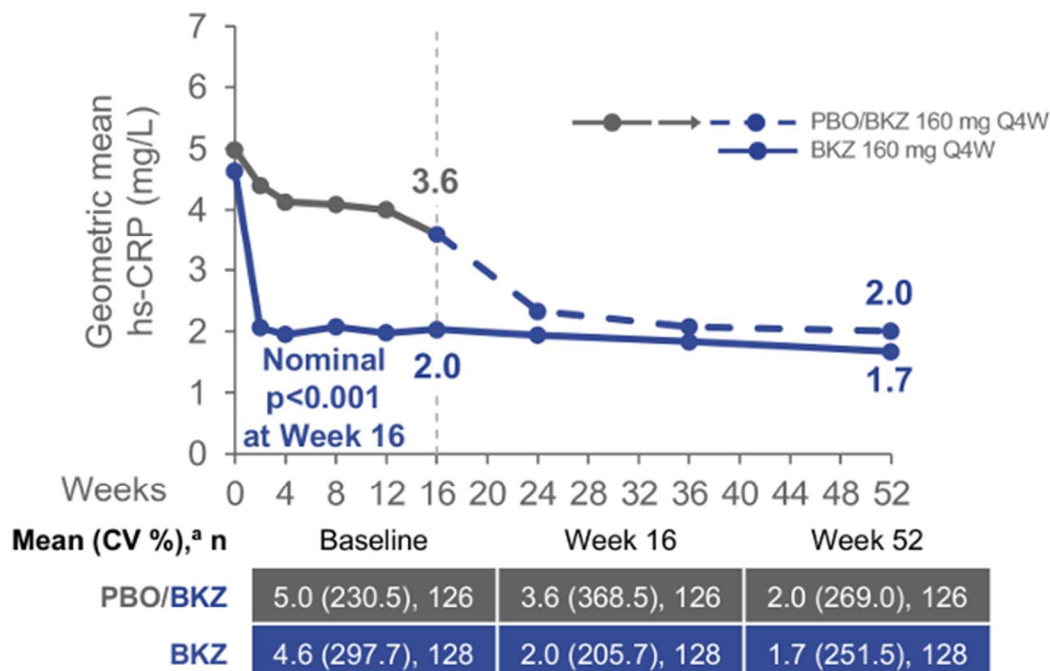
Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM		MD (95% CI)	IS
		Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	N		
Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych*							
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. <i>konf. Baraliakos 2022</i>)	16 tyg.	1,8 (b/d)	128	4,0 (b/d)	126	-2,2 (b/d)	b/d
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. <i>konf. Baraliakos 2022</i>)	52 tyg.	1,7 (b/d)	128	2,2 (b/d)	126	-0,5 (b/d)	b/d

hs-CRP – redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

Rysunek 21.

Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych w badaniu *BE MOBILE 1* [Baraliakos 2023]



^a średnia geometryczna i geometryczne CV (%)

Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

Wartości p bez korekty krotności są oznaczone jako nominalne wartości p i nie powinny być używane jako wskaźnik istotności statystycznej

Tabela 65.

Średnia zmiana stężenia hs-CRP (mg/l) w 16. i 52. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM		MD (95% CI)	IS
		Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N	Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N		
Zmiana stężenia hs-CRP względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	2,0 (b/d)	128	3,6 (b/d)	126	-1,6 (b/d)	b/d*
	52 tyg.	1,7 (b/d)	128	2,0 (b/d)	126	-0,3 (b/d)	b/d

* Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi; Autorzy podali dodatkowo wartość p<0,001. Jest to p-wartość bez korekty krotności, oznaczona jako nominalna i nie powinna być używana jako wskaźnik istotności statystycznej

6.1.10. SPARCC MRI SIJ

6.1.10.1. Remisja SPARCC MRI SIJ dla stawów krzyżowo-biodrowych

W badaniu *BE MOBILE 1* przedstawiono także odsetek chorych osiągających remisję SPARCC SIJ, definiowaną jako wynik <2 , w populacji chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych na początku badania (wynik ≥ 2).

W 16. tyg. leczenia niemal 3-krotnie więcej chorych otrzymujących BIM uzyskało wynik SPARCC SIJ <2 w porównaniu do chorych przyjmujących PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie a niskie wartości parametru NNT świadczą o sile interwencji badanej.

Odsetek chorych z remisją SPARCC SIJ w 52. tyg. obserwacji znacząco wzrósł w grupie chorych zmieniających leczenie z PLC na BIM, ale w dalszym ciągu pozostawał niższy niż w grupie chorych kontynuujących terapię BIM.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 66.

Częstość występowania remisji SPARCC SIJ (SPARCC SIJ <2) w czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem SPARCC SIJ ≥ 2 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja SPARCC SIJ (SPARCC SIJ <2)*									
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Baraliakos 2023b)	16 tyg.	30 (62,5)	48	9 (21,4)	42	6,11 (2,39; 15,65)	0,41 (0,23; 0,60)	3 (2; 5)	TAK

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody oceny analizowanych przypadków (OC, ang. *observed case*)

Tabela 67.

Częstość występowania remisji SPARCC SIJ (SPARCC SIJ <2) w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem SPARCC SIJ ≥2 w chwili rozpoczęcia

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Remisja SPARCC SIJ (SPARCC SIJ <2)*					
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2023b)</i>	52 tyg.	32 (80,0)	40	20 (57,1)	35

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

6.1.10.2. Zmiana wyniku SPARCC MRI SIJ dla stawów krzyżowo-biodrowych

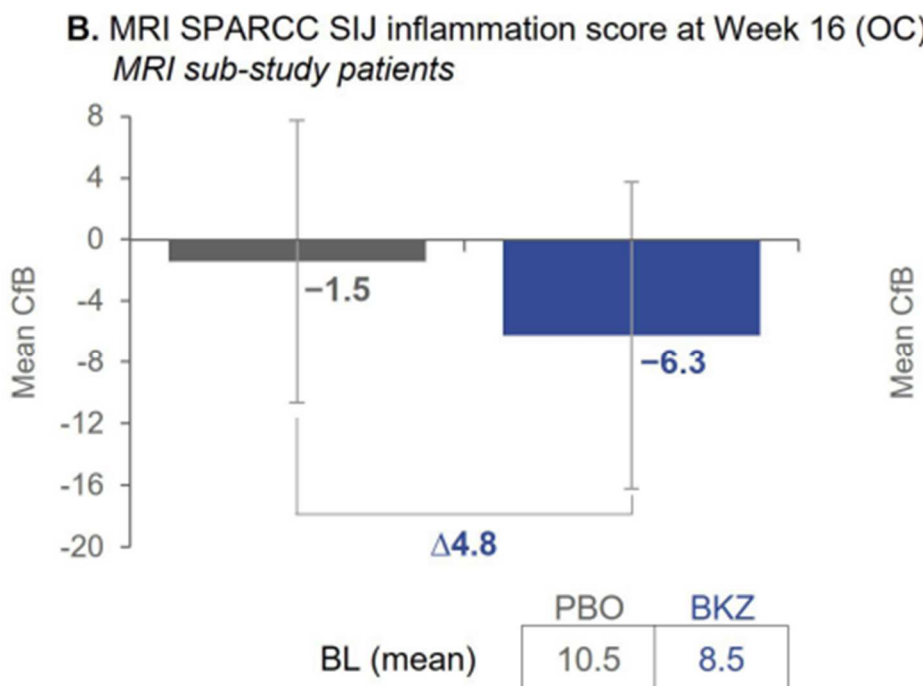
Punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych w badaniach cząstkowych MRI w 16. tygodniu, ocenianych na podstawie centralnego odczytu. Wskaźnik SPARCC MRI SIJ stanowił eksploracyjny punkt końcowy w badaniu.

W 16. tygodniu w grupie BIM obserwowano większe średnie zmniejszenie wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych w stosunku do wartości początkowych w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio -6,3 i -1,5 pkt). Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny stawów krzyżowo-biodrowych, a ujemne zmiany wyniku względem wartości początkowych oznaczają poprawę.

Na rysunku poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Rysunek 22.

Zmiana wyniku SPARCC MRI SIJ względem wartości początkowych w badaniu BE MOBILE 1 [van der Heijde 2023]*



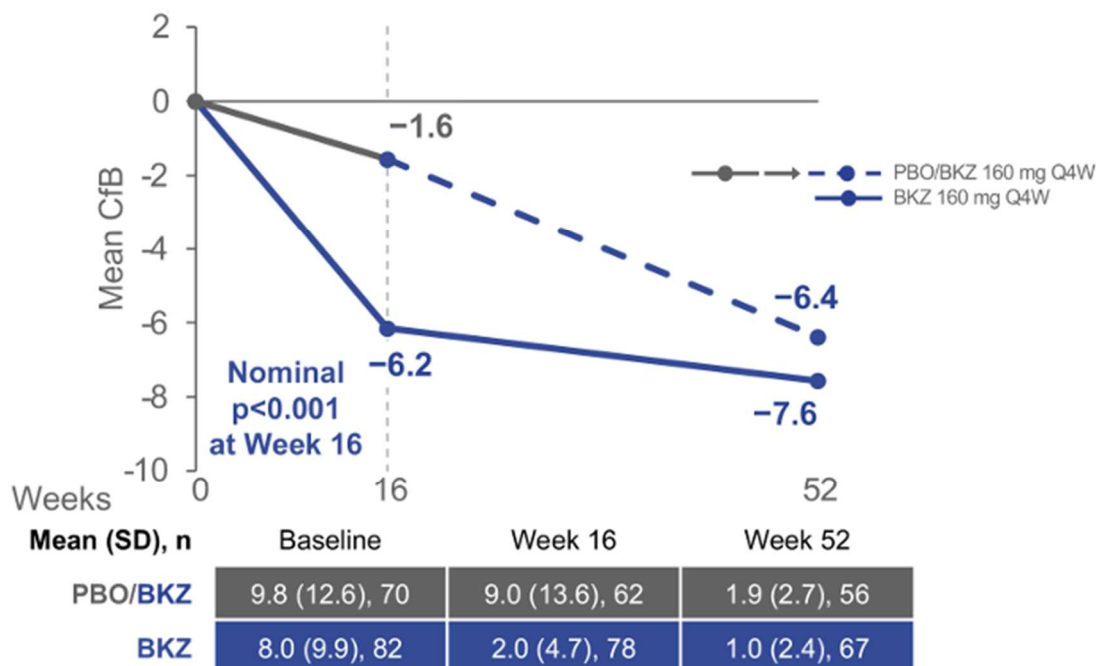
*średnia (SD), na początku badania N=79 (BIM) i N=68 (PLC); w 16. tyg. badania N=77 (BIM) i N=60 (PLC); brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

Zgodnie z wykresem przedstawionym poniżej, od podania pierwszej dawki BIM aż do 16 tygodnia w grupie BIM nastąpiła gwałtowna redukcja wyniku SPARCC dla oceny stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych. Następnie redukcja ta została zahamowana, ale występowała do 52 tygodnia obserwacji. W grupie PLC→BIM od podania pierwszej dawki BIM w 16. tygodniu do końca okresu obserwacji również odnotowano zmniejszenie wyniku względem wartości początkowych.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Rysunek 23.

Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych w badaniu *BE MOBILE 1* [Baraliakos 2023]*



*tabele przedstawiają średnie wartości bezwzględne

Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

Wartości p bez korekty krotności są oznaczone jako nominalne wartości p i nie powinny być używane jako wskaźnik istotności statystycznej

Tabela 68.

Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych*							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-6,3 (b/d)	77	-1,5 (b/d)	60	4,8 (b/d)	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>BE MOBILE 1</i> (EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023)	16 tyg.	-6,2 (9,99)	78	-1,6 (8,23)	62	-4,60 (-7,62; -1,58)	TAK

Wynik SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych znajduje się w przedziale 0-72, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny stawów krzyżowo-biodrowych, a ujemne zmiany oznaczają poprawę.

* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

Tabela 69.

Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych*					
<i>BE MOBILE 1</i> (EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023)	52 tyg.	-7,6 (10,5)	82	-6,4 (10,7)	70

Wynik SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych znajduje się w przedziale 0-72, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny stawów krzyżowo-biodrowych, a ujemne zmiany oznaczają poprawę.

* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

6.1.11. MRI Berlin

6.1.11.1. Remisja MRI Berlin – ocena kręgosłupa

W badaniu *BE MOBILE 1* przedstawiono także odsetek chorych osiągających remisję MRI Berlin, definiowaną jako wynik ≤ 2 , w populacji chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa na początku badania (wynik > 2).

W 16. tyg. leczenia różnica między grupą BIM a PLC w zakresie osiągnięcia remisji MRI Berlin dla oceny kręgosłupa była znamienne statystycznie na korzyść grupy badanej, a wartość parametru NNT świadczy o sile interwencji. Należy ponadto zauważyć, że remisję tą w grupie PLC odnotowano wyłącznie u 1 chorego (8,3%), podczas gdy w przypadku grupy BIM ww. punkt końcowy raportowano ponad 6-krotnie częściej (53,3%).

W czasie 52 tyg. obserwacji odsetek chorych z remisją MRI Berlin uległ nieznacznej redukcji w grupie chorych kontynuujących stosowanie BIM, przy czym utrzymywał się na wysokim poziomie, natomiast w grupie chorych z grupy PLC→BIM wzrósł po zmianie leczenia na badaną interwencję.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 70.

Częstość występowania remisji MRI Berlin dla oceny kręgosłupa (MRI Berlin ≤ 2) w czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem MRI Berlin >2 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Remisja MRI Berlin dla oceny kręgosłupa (MRI Berlin ≤ 2)*									
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2023b)</i>	16 tyg.	8 (53,3)	15	1 (8,3)	12	12,57 (1,28; 123,48)	0,45 (0,15; 0,75)	3 (2; 7)	TAK

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

Tabela 71.

Częstość występowania remisji MRI Berlin dla oceny kręgosłupa (MRI Berlin ≤ 2) w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem MRI Berlin >2 w chwili rozpoczęcia badania

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Remisja MRI Berlin dla oceny kręgosłupa (MRI Berlin ≤ 2)*					
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2023b)</i>	52 tyg.	6 (40,0)	15	3 (27,3)	11

*brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

6.1.11.2. Zmiana wyniku oceny kręgosłupa MRI Berlin

Punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych w badaniach cząstkowych MRI w 16. tygodniu, ocenianych na podstawie centralnego odczytu. Wskaźnik MRI Berlin stanowił eksploracyjny punkt końcowy w badaniu.

W badaniu *BE MOBILE 1* w przypadku oceny Berlin w badaniu MRI kręgosłupa wykazano, iż zmiana wyniku względem wartości początkowej była 7-krotnie większa w grupie stosującej BIM niż w grupie kontrolnej (odpowiednio -0,7 i -0,1). Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan

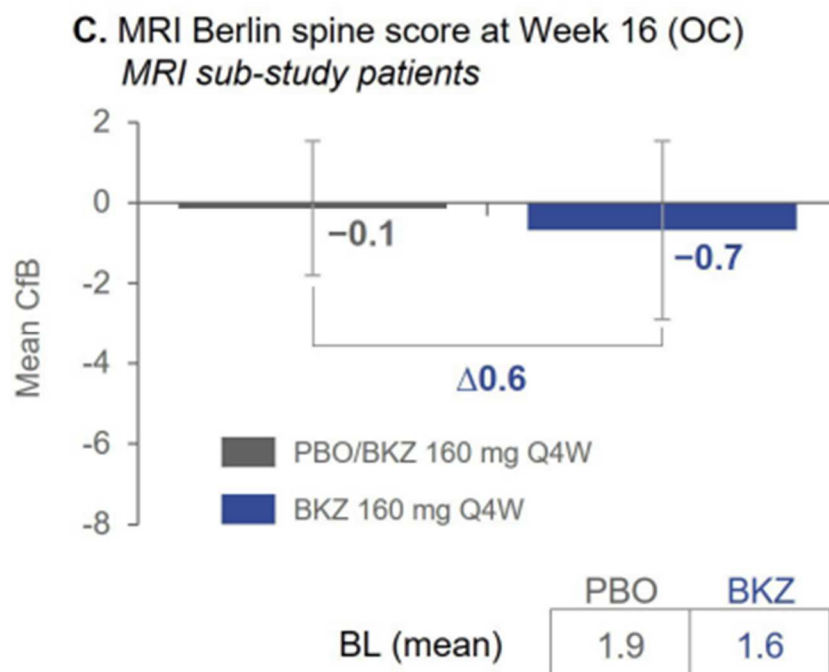
zapalny kręgosłupa, a ujemne zmiany wyniku względem wartości początkowych oznaczają poprawę.

Zmiana wyniku MRI Berlin dla oceny kręgosłupa względem wartości początkowych zwiększała się w obu grupach wraz z wydłużeniem czasu obserwacji. W 52. tygodniu terapii w grupie BIM zmiana wyniku MRI Berlin dla oceny kręgosłupa względem wartości początkowych utrzymała się na takim samym poziomie jak w 16. tygodniu leczenia. W grupie PLC→BIM raportowano redukcję wyniku MRI Berlin od podania pierwszej dawki BIM: w 52. tygodniu obserwacji wynik ten zmniejszył się o 0,4 względem wartości początkowych.

Szczegółowe dane znajdują się poniżej.

Rysunek 24.

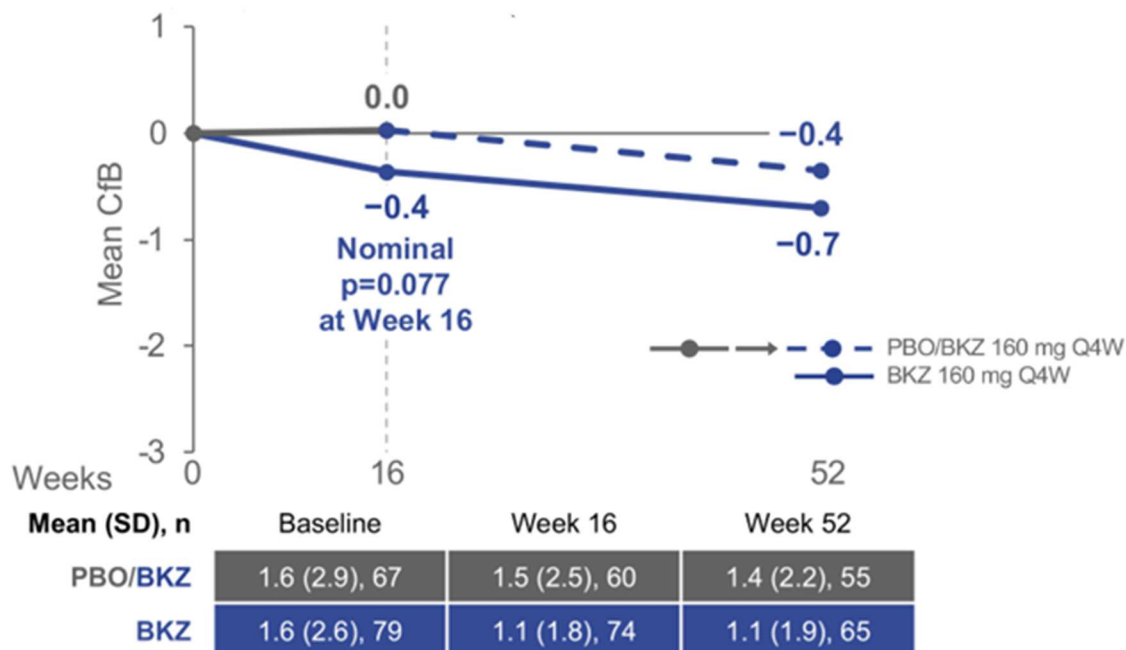
Zmiana wyniku MRI Berlin dla oceny kręgosłupa względem wartości początkowych w badaniu BE MOBILE 1 [van der Heijde 2023]*



* średnia (SD), na początku badania N=75 (BIM) i N=65 (PLC); w 16 tyg. badania N=73 (BIM) i N=58 (PLC); brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

Rysunek 25.

Zmiana wyniku MRI Berlin dla oceny kręgosłupa względem wartości początkowych w badaniu BE MOBILE 1 [Baraliakos 2023]*



*tabele przedstawiają średnie wartości bezwzględne

Wartość p dla porównania BIM z PLC obliczono przy użyciu modelu ANCOVA z leczeniem, regionem, klasyfikacją MRI/CRP jako efektami stałymi i wynikami początkowymi jako zmiennymi

Wartości p bez korekty krotności są oznaczone jako nominalne wartości p i nie powinny być używane jako wskaźnik istotności statystycznej

Tabela 72.

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

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku MRI Berlin dla kręgosłupa względem wartości początkowych*							
BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)	16 tyg.	-0,7 (b/d)	73	-0,1 (b/d)	58	0,6 (b/d)	b/d
BE MOBILE 1 (EMA EPAR 2023, Baraliakos 2023)	16 tyg.	-0,4 (2,14)	74	0,03 (1,39)	60	-0,43 (-1,03; 0,17)	NIE

Wynik MRI Berlin dla kręgosłupa znajduje się w przedziale 0-69, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny kręgosłupa, a redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

Tabela 73.

Zmiana wyniku MRI Berlin dla kręgosłupa w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku MRI Berlin w badaniu MRI dla kręgosłupa względem wartości początkowych*					
<i>BE MOBILE 1</i> (ab. konf. Baraliakos 2023, Baraliakos 2023)	52 tyg.	-0,7 (2,5)	79	-0,4 (2,0)	67

Wynik MRI Berlin dla kręgosłupa znajduje się w przedziale 0-69, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny kręgosłupa, a redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

* brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody OC

6.1.12. Ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych wg skali MASES

6.1.12.1. Częstość występowania wyniku MASES=0

Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów (MASES=0) ścięgniastych w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych na początku badania stanowiła nierankingowany drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.

W 16. tygodniu całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) obserwowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie BIM (51,1%) niż w grupie PLC (23,9%). Zaobserwowana w badaniu różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

W 52. tygodniu obserwacji zaobserwowano wzrostową tendencję osiągania ww. punktu końcowego w miarę wzrostu długości leczenia. Między 16. a 52. tyg. terapii wzrost ten był nieznaczny w grupie kontynuującej terapię BIM (odsetek chorych z MASES=0 wynosił 54,3%), oraz dynamiczny w grupie PLC→BIM od momentu rozpoczęcia stosowania analizowanej interwencji (odsetek chorych z MASES=0 wynosił 44,6%). Świadczy to zarówno o szybkim początku działania BIM, jak i o długotrwałym utrzymywaniu się osiągniętego efektu terapeutycznego.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 74.
Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) w czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0)[^]									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	48 (51,1)	94	22 (23,9)	92	3,32 (1,77; 6,21)	0,27 (0,14; 0,40)	4 (3; 8)	TAK, p<0,001
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) przedstawione dla obserwowanych przypadków									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	48 (51,6)	93	22 (25,3)	87	3,15 (1,68; 5,93)	0,26 (0,13; 0,40)	4 (3; 8)	TAK

*obliczone przez autorów publikacji

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

Tabela 75.
Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0)					
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2022, Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	51 (54,3)	94	41 (44,6)	92
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) przedstawione dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	51 (65,4)	78	41 (51,9)	79

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

6.1.12.2. Zmiana wyniku MASES

Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych w chwili rozpoczęcia badania stanowiła nierankingowany drugorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Zmiana wyniku MASES względem początkowych wartości w 16 tygodniu obserwacji wyniosła -2,4 pkt. dla grupy BIM i -1,3 pkt. dla grupy PLC. Zmniejszenie wyniku w skali MASES wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyniku będzie wskazywała lepszą terapię

Zaobserwowana w badaniu różnica między grupami jest istotna statystycznie na korzyść grupy badanej.

Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w chwili rozpoczęcia badania w 24. i 52. tygodniu obserwacji uległa dalszej redukcji w obydwu grupach leczonych BIM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 76.

Zmiana wyniku MASES w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS*
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych[^]							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-2,4 (2,91)*	94	-1,3 (1,92)*	92	-1,1 (-1,81; -0,39)	TAK, p<0,001
Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-2,4 (3,3)	93	-1,3 (2,7)	87	-1,10 (-1,98; -0,22)	TAK

Wynik MASES - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

* wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

Tabela 77.

Zmiana wyniku MASES w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych[^]					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-3,6 (0,3)	94	-2,9 (0,4)	92
Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-3.6 (2.9), 78		-2.9 (3.4), 79	

Wynik MASES – redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

6.1.13. Ocena zapalenia stawów obwodowych (SJC i TJC)

6.1.13.1. Częstość występowania wyniku SJC=0 i TJC=0

W 16. tygodniu całkowite ustąpienie obrzęku stawów (SJC=0) obserwowano u większego odsetka chorych w grupie BIM (57,8%) niż w grupie PLC (41,9%) wśród chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem. Zaobserwowana w badaniu różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu zaobserwowano wzrostową tendencję osiągania ww. punktu końcowego w miarę długości leczenia zarówno w grupie kontynuującej terapię BIM, jak i w grupie PLC→BIM. Zaobserwowane wyniki świadczą zarówno o szybkim początku działania BIM, jak i o długotrwałym utrzymywaniu się osiągniętego efektu terapeutycznego do 52. tyg. terapii.

W 16. tygodniu całkowite ustąpienie tkliwości stawów (TJC=0) wśród chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem obserwowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie BIM (42,3%) niż w grupie PLC (24,7%). Zaobserwowana w badaniu różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej, a niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 78.

Częstość występowania wyniku SJC=0 i TJC=0 u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik SJC=0									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	26 (57,8)	45	18 (41,9)	43	1,9 (0,81; 4,43)	0,16 (-0,05; 0,37)	n/d	NIE
Wynik SJC=0 przedstawiony dla obserwowanych przypadków									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	26 (59,1)	44	18 (45,0)	40	1,77 (0,74, 4,20)	0,14 (-0,07, 0,35)	n/d	NIE
Wynik TJC=0									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	33 (42,3)	78	21 (24,7)	85	2,23 (1,15; 4,35)	0,18 (0,03; 0,32)	5 (3; 33)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik TJC=0 przedstawiony dla obserwowanych przypadków									
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	33 (43,4)	76	21 (26,3)	80	2,16 (1,10; 4,23)	0,17 (0,02; 0,32)	6 (4; 50)	TAK

^brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody NRI

Tabela 79.

Częstość występowania całkowitego ustąpienia obrzęku stawów w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		n (%)	N	n (%)	N
Wynik SJC=0					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	28 (62,2)*	45	28 (65,1)*	43
Wynik SJC=0 przedstawiony dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	28 (75,7)	37	28 (82,4)	34
Wynik TJC=0 przedstawiony dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	38 (58,5)	65	40 (54,8)	73

*n obliczono na podstawie % podanego w abstrakcie konferencyjnym

6.1.13.2. Zmiana liczby tkliwych i obrzękniętych stawów

Odnotowano ponad dwukrotnie większą redukcję wyników SJC i TJC względem początkowych wartości w 16. tygodniu obserwacji w grupie BIM w porównaniu z grupą PLC. Zmniejszenie wyników SJC oraz TJC wskazuje na poprawę, w związku z tym niższa wartość wyników będzie wskazywała lepszą terapię. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Podobną zależność odnotowano w przypadku analizy ww. w populacji chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania – zarówno w 16. tyg., jak i w 52. tyg. terapii raportowano korzystniejsze wyniki w grupie chorych stosujących BIM. W 16. tyg. leczenia różnica między grupami BIM a PLC była istotna statystycznie na korzyść BIM w przypadku zmiany wyniku TJC, natomiast w odniesieniu do SJC różnica nie była statystycznie znamienne. W 52. tyg. obserwacji odnotowano odpowiednio mniejszą i większą redukcję wyniku SJC i TJC względem wartości początkowych niż we wcześniejszym okresie obserwacji w grupie kontynuującej stosowanie BIM. Po zmianie leczenia PLC na BIM zmiana

liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w grupie chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem uległa znaczącemu obniżeniu.

Szczegóły umieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 80.

Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC[^]

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych[^]							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-1,0 (3,39)*	128	-0,3 (2,24)*	126	-0,7 (-1,4; 0,01)	NIE
Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych[^]							
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-1,6 (5,66)*	128	-0,6 (4,49)*	126	-1,0 (-2,25; 0,25)	NIE

SJC i TJC - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

* wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

Tabela 81.

Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC[^]

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,1 (4,7)*	45	-1,3 (3,93)*	43	-1,80 (-3,61; 0,01)	NIE**
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,1 (4,5)	44	-1,4 (3,9)	40	-1,70 (-3,50; 0,10)	NIE
Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,0 (6,18)*	78	-1,1 (4,61)*	85	-1,90 (-3,59; -0,21)	TAK p=0,008
Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków							
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,0 (5,8)	76	-1,1 (4,9)	80	-2,00 (-3,69; -0,31)	TAK

SJC i TJC – redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

* wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie SE podanego przez autorów publikacji

** autorzy podali dodatkowo wartość $p=0,007$. Jest to p-wartość bez korekty krotności, oznaczona jako nominalna i nie powinna być używana jako wskaźnik istotności statystycznej
 ^brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

Tabela 82.

Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania[^]

Badanie (publikacja)	OBS	BIM		PLC→BIM	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-2,5 (0,8)	45	-2,9 (0,4)	43
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-3,0 (5,5)*	38	-3,0 (2,6)*	34
Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,0 (0,8)	78	-3,5 (0,6)	85
Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych przedstawiona dla obserwowanych przypadków					
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-3,9 (6,8)*	66	-3,5 (5,0)*	73

SJC i TJC - redukcja wyniku względem wartości początkowej oznacza poprawę nr-axSpA.

[^]brakujące dane zostały uzupełnione z wykorzystaniem metody MI

* średnia (SD)

6.2. Ocena bezpieczeństwa BIM na podstawie badania *BE MOBILE 1*

Analizę bezpieczeństwa bimekizumabu w porównaniu z placebo w populacji dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *BE MOBILE 1*.

Ocenę bezpieczeństwa z okresu podwójnie zaślepionego przeprowadzono w 16. tyg. leczenia. Dodatkowo, w raporcie przedstawiono również dane śródkresowe dla 24. tyg. terapii oraz dane końcowe z 52. tygodnia badania. Przedstawione dane pochodziły z publikacji *BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)* oraz *BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)* i obejmowały ogólną populację chorych stosujących BIM (BIM 160 mg Q4W)²⁹. Wyniki przedstawiono

²⁹ Dotyczy również chorych którzy zmienili PLC na BIM. W badaniu przedstawiono dla tych chorych dane dotyczące bezpieczeństwa po zmianie terapii na BIM

w postaci częstości występowania zdarzeń oraz częstości występowania zdarzeń skorygowaną o ekspozycję na 100 pacjentolat (PY).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*), w tym TEAE o ciężkim nasileniu, prowadzące do przerwania udziału w badaniu i do przerwania leczenia oraz TEAE specjalnego zainteresowania.

W badaniu zdarzenia przydzielono do poszczególnych kategorii zgodnie z klasyfikacją MedDRA v19.0.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.2.1. Zgony

W czasie 16 tygodni obserwacji nie wystąpił żaden przypadek zgonu zarówno w grupie BIM, jak i w grupie PLC.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 83.

Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OB	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	I
			0 (%) (PY*)	n	0 (%) (PY*)	n			
BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)	16 tyg.	zgon	0 (0,0) (0,0)	128	0 (0,0) (0,0)	126	Nie możliwy do obliczenia	0.00 (-0,01; 0,01)	NIE

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=40,4; PLC = 38,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

W czasie 24 i 52 tygodni obserwacji również nie wystąpił żaden przypadek zgonu u chorych stosujących BIM.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 84.

Częstość występowania zgonów w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OB	Punkt końcowy	BIM**	
			% (PY)	n
BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)	24 tyg.	zgon	0 (0,0) (0,0)*	244
BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)	52 tyg.		0 (0,0) (0,0)	244

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=77,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

** obejmujące chorych, którzy zmienili PLC na BIM (zdarzenia tylko po zmianie leczenia)

6.2.2. Działania niepożądane

W czasie 16 tygodni obserwacji działania niepożądane raportowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie BIM (25%) niż w grupie PLC (14,3%).

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 85.

Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OB	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	I
			% (PY*)	n	% (PY*)	n				
Działania niepożądane										
BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)	16 tyg.	TEAE wciąż nie m	32 (25,0) (94,2)	128	18 (14,3) (51,2)	126	2,00 (1,06; 3,79)	0,11 (0,01; 0,20)	9 (5; 100)	TAK

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=40,4; PLC = 38,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

W czasie 24 i 52 tygodni obserwacji działania niepożądane raportowano odpowiednio u 21,7% i 33,2% chorych w ogólnej populacji chorych stosujących BIM.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 86.

Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OB	Punkt końcowy	BIM**	
			(%) (PY*)	n
Działania niepożądane				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	TEAE (wiązanym i niezwiązanym)	53 (21,7) (82,6)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		81 (33,2) (51,3)	244

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=77,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

** obejmuje chorych, którzy zmienili PLC na BIM (zdarzenia tylko po zmianie leczenia)

6.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *BE MOBILE 1* w 16. tyg. zaliczono zrosty w jamie brzusznej, których nie obserwowano u żadnego chorego w grupie BIM, natomiast wystąpiły u 1 chorego w grupie PLC. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że w 16. tygodniu badania nie raportowano innych ciężkich zdarzeń niepożądanych w żadnej z pozostałych kategorii MedDRA. Ponadto, jedyne raportowane ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło w grupie PLC, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa BIM.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87.
Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY**)	N	n (%) (PY**)	N			
Ciężkie TEAE									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	0 (0,0)	128	1 (0,8) (2,6)	126	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zrosty w jamie brzusznej	0 (0,0)	128	1 (0,8) (2,6)	126	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

* ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły 132 dni po rozpoczęciu leczenia

**EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=40,4; PLC = 38,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

Do ciężkich zdarzeń niepożądanych w 24. tygodniu zaliczono raka jasnokomórkowego nerki, który wystąpił jedynie u 1 chorego w ogólnej populacji chorych stosujących BIM. Co istotne, w 24. tygodniu badania nie raportowano także innych ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zakażeń, tym samym nie odnotowano zakażeń prowadzących do przerwania leczenia.

Należy podkreślić, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w 52. tyg. obserwacji również była niska i wynosiła 3,7%. Autorzy publikacji wskazali również, że nie odnotowano poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, przypadków aktywnej gruźlicy ani ciężkich zakażeń COVID-19.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 88.
Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM*	
			n (%) (PY)	N
Ciężkie TEAE				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Ciężkie AE ogółem	1 (0,4) (1,3) ^{***}	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	9 (3,7) (4,4)	244
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Bakteryjne zapalenie migdałków	1 (0,4) (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Róża (ang. <i>erysipelas</i>)	1 (0,4) (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zapalenie wyrostka robaczkowego	2 (0,8) (1,0) [^]	244
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Rak jasnokomórkowy nerki ^{**}	1 (0,4) (1,3) ^{***}	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,4) (0,5)	244
Zaburzenia psychiczne				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Celowe samookaleczenie	1 (0,4) (0,5)	244
Zaburzenia ucha i błędnika				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Jednostronny brak słuchu	1 (0,4) (0,5)	244
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Strupy na nosie (ang. <i>nasal crusting</i>)	1 (0,4) (0,5)	244
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Choroba zwyrodnieniowa stawów	1 (0,4) (0,5)	244

* obejmuje chorych, którzy zmienili PLC na BIM (zdarzenia tylko po zmianie leczenia)

** zdarzenie to wystąpiło 132 dni po rozpoczęciu leczenia

*** EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=77,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

[^] jedno zdarzenie u jednego chorego ocenione przez badacza jako związane z badanym lekiem

6.2.4. Zdarzenia niepożądane

TEAE ogółem w 16 tyg. badania *BE MOBILE 1* wystąpiły u nieznacznie większego odsetka chorych w grupie badanej (62,5%) niż w grupie kontrolnej (56,3%), a różnica między grupami nie była istotna statystycznie. TEAE o ciężkim nasileniu nie wystąpiły u żadnego chorego w grupie BIM i wystąpiły u jednego chorego w grupie PLC. Zarówno TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu, jak i TEAE prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie PLC niż BIM. W przypadku wszystkich tych zdarzeń różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Do najczęściej raportowanych TEAE³⁰ w badaniu *BE MOBILE 1* w 16. tygodniu leczenia należało zapalenie nosogardzieli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych, których częstość występowania nie przekroczyła 10% w żadnej z analizowanych grup. Pozostałe zdarzenia niepożądane, tj. zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, biegunka oraz ból głowy raportowano u pojedynczych chorych. Należy podkreślić, że pomimo większej częstości występowania TEAE w grupie BIM w porównaniu z grupą PLC, w wszystkich przypadkach różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY*)	N	n (%) (PY**)	N			
Zdarzenia niepożądane (TEAE)									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE ogółem	80 (62,5) (338,7)	128	71 (56,3) (277,5)	126	1,29 (0,78; 2,13)	0,06 (-0,06; 0,18)	NIE
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE o ciężkim nasileniu	0 (0,0)	128	1 (0,8) (2,6)	126	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

³⁰ TEAE >3% były zgłaszane według preferowanego terminu;

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY*)	N	n (%) (PY**)	N			
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (1,6) (5,0)	128	5 (4,0) (13,2)	126	0,38 (0,07; 2,02)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	2 (1,6) (5,0)	128	5 (4,0) (13,0)	126	0,38 (0,07; 2,02)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	12 (9,4) (31,3)	128	6 (4,8) (16,3)	126	2,07 (0,75; 5,70)	0,05 (-0,02; 0,11)	NIE
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	9 (7,0) (23,1)	128	9 (7,1) (24,5)	126	0,98 (0,38; 2,56)	-0,0011 (-0,06; 0,06)	NIE
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie gardła	4 (3,1) (10,1)	128	1 (0,8) (2,6)	126	4,03 (0,44; 36,59)	0,02 (-0,01; 0,06)	NIE
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Kandydoza jamy ustnej*	4 (3,1) (10,1)	128	0 (0,0)	126	7,45 (1,04; 53,51)	0,03 (-0,0022; 0,06)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ból głowy	3 (2,3) (7,6)	128	2 (1,6) (5,3)	126	1,49 (0,24; 9,06)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Biegunka	3 (2,3) (7,6)	128	2 (1,6) (5,3)	126	1,49 (0,24; 9,06)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE

* wszystkie raportowane przypadki kandydozy były o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

**EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=40,4; PLC = 38,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

W czasie 24 tyg. obserwacji TEAE ogółem, TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu i prowadzące do przerwania leczenia w ogólnej populacji chorych stosujących BIM

występowały z mniejszą częstością niż w 16. tygodniu w grupie BIM. Z kolei TEAE o ciężkim nasileniu raportowano na podobnym poziomie w 16. i 24. tygodniu badania.

W 52. tygodniu obserwacji TEAE ogółem i TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu raportowano z podobną częstością jak w 16. tyg. leczenia – odpowiednio u 75% i 0,8% chorych.

Analogicznie do wcześniejszego okresu obserwacji, do najczęściej raportowanych TEAE w badaniu *BE MOBILE 1* w 24. tyg. i 52. tyg. leczenia należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych: zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie nosogardzieli.

Dane te świadczą o korzystnym długoterminowym profilu bezpieczeństwa BIM.

W *ChPL Bimzelx®* do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często zaliczono zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych: zakażenie górnych dróg oddechowych, co jest spójne z wynikami badania *BE MOBILE 1* [*ChPL Bimzelx®*].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 90.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM*	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE ogółem	124 (50,8) (276,2)**	244
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		183 (75,0) (200,8)	244
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE o ciężkim nasileniu	1 (0,4) (1,3)**	244
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		8 (3,3) (3,9)	244
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	2 (0,8) (2,6)**	244
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		6 (2,5) (2,9)	244
<i>BE MOBILE 1</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	3 (1,2) (3,9)**	244
<i>BE MOBILE 1</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		8 (3,3) (3,9)	244

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM*	
			n (%) (PY)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	16 (6,6) (22,0)**	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		30 (12,3) (15,7)^	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	17 (7,0) (23,0)**	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		23 (9,4) (11,9)^	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zapalenie gardła	7 (2,9) (9,2)**	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		11 (4,5) (5,4)	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Kandydoza jamy ustnej ^{^^}	7 (2,9) (9,3)**	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		18 (7,4) (9,0)^	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenie COVID-19	17 (7,0) (8,3)^	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zakażenia oportunistyczne ^{^^}	3 (1,2) (b/d)**	244
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Ból głowy	5 (2,0) (6,6)**	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		13 (5,3) (6,5)	244
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Biegunka	3 (1,2) (3,9)**	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		9 (3,7) (4,4)	244

* obejmuje chorych, którzy zmienili PLC na BIM (zdarzenia tylko po zmianie leczenia)

**EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=77,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

*** z powodu zakażenia *Candida*

ⁿ obliczone samodzielnie na podstawie odsetków podanych przez autorów badania

^{^^} wszystkie raportowane przypadki zakażeń oportunistycznych zaliczono do miejscowych zakażeń grzybiczych, nie raportowano przypadków aktywnej gruźlicy

^{^^^} wszystkie raportowane przypadki kandydozy były o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

6.2.4.1. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Do najczęściej obserwowanych TEAE specjalnego zainteresowania³¹ w badaniu *BE MOBILE 1* w 16. tygodniu leczenia należały zakażenia grzybicze, zdarzenia wątrobowe, neutropenia, zapalenie błony naczyniowej oka oraz reakcje związane z wstrzyknięciem.

Do najczęściej raportowanych TEAE specjalnego zainteresowania w 16. tygodniu leczenia należały zakażenia grzybicze ogółem, zdarzenia wątrobowe oraz zakażenia *Candida*. Zakażenia grzybicze ogółem i zakażenia *Candida* stanowiły jedyne raportowane TEAE specjalnego zainteresowania, w przypadku których różnica między grupami była istotna statystycznie i świadczyła na korzyść PLC. Pozostałe TEAE specjalnego zainteresowania występowały u pojedynczych chorych, a różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Warto pokreślić, że zaburzenia błony naczyniowej oka, WZJG oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej w grupie PLC niż w grupie BIM.

Autorzy badania podkreślili, że do 24. tygodnia badania nie wystąpiły reakcje anafilaktyczne, ciężkie reakcje nadwrażliwości ani poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 91.

Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%) (PY*)	N	n (%) (PY*)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia grzybicze ogółem	9 (7,0) (23,0)	128	0 (0,0)	126	7,76 (2,06; 29,28)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)	TAK
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i> **	5 (3,9) (12,6)	128	0 (0,0)	126	7,51 (1,28; 43,96)	0,04 (0,0025; 0,08)	25 (12; 400)	TAK

³¹ zdarzenia niepożądane zdefiniowane na początku badania jako zdarzenia specjalnego zainteresowania oraz inne ważne TEAE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%) (PY*)	N	n (%) (PY*)	N				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia grzybicze niesklasyfikowane	4 (3,1) (10,1)	128	0 (0,0)	126	7,45 (1,04; 53,51)	0,03 (-0,0022; 0,06)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Kandydoza jamy ustnej	4 (3,1) (b/d)	128	0 (0,0)	126	7,45 (1,04; 53,51)	0,03 (-0,0022; 0,06)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Kandydoza jamy ustnej i gardła	1 (0,8) ³² (b/d)	128	0 (0,0)	126	7,27 (0,14; 366,65)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Grzybicze zakażenie skóry	2 (1,6) (b/d)	128	0 (0,0)	126	7,33 (0,46; 117,88)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenie grzybicze jamy ustnej	1 (0,8) (b/d)	128	0 (0,0)	126	7,27 (0,14; 366,65)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	1 (0,8) (b/d)	128	0 (0,0)	126	7,27 (0,14; 366,65)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Neutropenia	1 (0,8) (2,5)	128	0 (0,0)	126	7,27 (0,14; 366,66)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka ogółem*** ^^^	2 (1,6) (5,0)	128	6 (4,8) (15,9)	126	0,32 (0,06; 1,60)	-0,03 (-0,07; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	WZJG [^]	0 (0,0) (0,0)	128	1 (0,8) (2,6)	126	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE

³² jeden przypadek kandydozy jamy ustno-gardłowej w okresie 0-16 tyg. zgłoszono jako zakażenie oportunistyczne

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%) (PY*)	N	n (%) (PY*)	N				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zdarzenia wątrobowe ^{e^^}	7 (5,5) (17,9)	128	3 (2,4) (7,9)	126	2,37 (0,60; 9,39)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Reakcje związane z wstrzyknięciami	3 (2,3) (7,6)	128	3 (2,4) (8,0)	126	0,98 (0,19; 4,97)	-0,0004 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE

^eEAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=40,4; PLC = 38,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

**żaden chory nie przerwał leczenia z powodu zakażenia *Candida*

*** 1 chory leczony BIM i 4 chorych leczonych PLC w tygodniach 0-16 miał zapalenie błony naczyniowej oka na początku badania

[^] żaden z chorych nie miał IBD w wywiadzie; u jednego chorego WZJG o umiarkowanym stopniu nasilenia doprowadziło do przerwania badania

^{^^} większość zgłoszonych zdarzeń wątrobowych była związana z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Zdarzenia wątrobowe, które były wyraźnie nieprawidłowe, były niezwiązane z leczeniem

^{^^^} obejmuje zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego i zapalenie tęczówki

Do najczęściej raportowanych TEAE specjalnego zainteresowania w badaniu *BE MOBILE 1* w 24. tygodniu leczenia, podobnie jak w 16. tygodniu należały zakażenia grzybicze, zdarzenia wątrobowe oraz zakażenia *Candida*.

Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania raportowanych w 16. tygodniu badania była zbliżona w 24. tygodniu obserwacji. Do pozostałych zdarzeń zaliczono jedynie dermatofitozy, występujące z częstością 0,4%. Do 24. tygodnia badania u żadnego chorego leczonego BIM nie raportowano prawdopodobnego lub pewnego przypadku IBD.

W 52. tygodniu wśród TEAE specjalnego zainteresowania również raportowano zakażenia grzybicze, zakażenie *Candida*, zapalenie błony naczyniowej oka oraz IBD.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 92.
Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM##	
			n (%) (PY)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Ciężkie zakażenia	4 (1,6) (1,9)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenia oportunistyczne	5 (2,0) (2,4)	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zakażenia grzybicze ogółem	18 (7,4) (24,4)* ^^	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		37 (15,2) (19,6) [§]	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i>	10 (4,1) (13,3)### *	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		25 (10,2) (12,8)	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zakażenia grzybicze niesklasyfikowane	7 (2,9) (9,3)*	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		13 (5,3) (6,4)	244
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Dermatofitozy	1 (0,4) (1,3)*	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		2 (0,8) (1,0)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza jamy ustnej	18 (7,4) (9,0)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza jamy ustnej i gardła	4 (1,6) ³³ (1,9)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza sromu i pochwy	3 (1,2) (1,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza skóry	1 (0,4) (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Grzybicze zakażenie skóry	4 (1,6) (1,9)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenie grzybicze języka	1 (0,4) (0,5)	244

³³ 4 przypadki kandydozy jamy ustno-gardłowej i 1 przypadek grzybiczego zapalenia jamy ustno-gardłowej w okresie 0-52 tyg. zgłoszono jako zakażenie oportunistyczne

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM##	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenie grzybicze jamy ustnej	3 (1,2) (1,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Grzybica paznokci	2 (0,8) (1,0)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Grzybicze zapalenie jamy ustnej i gardła	1 (0,4) (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	3 (1,2) (1,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenia grzybicze ogółem	2 (0,8) (1,0)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Grzybica stóp	1 (0,4) (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Grzybica	1 (0,4) (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i> prowadzące do przerwania badania	2 (0,8) (1,0)	244
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Nowotwory złośliwe	1 (0,4) ³⁴ (0,5)	244
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Neutropenia	2 (0,8) (2,6)* ^	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		2 (0,8) (1,0)	244
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Nadwrażliwość	18 (7,4) (9,1)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Reakcje anafilaktyczne	0 (0,0) (0,0)	244
Zaburzenia psychiczne				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Orzeczone myśli i zachowania samobójcze	1 (0,4) ³⁵ (0,5)	244
Zaburzenia w obrębie oka				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka ogółem ^{^^^ #}	2 (0,8) (2,6)*	244

³⁴ rak jasnokomórkowy nerki, uznany przez badacza za niezwiązany z badanym lekiem

³⁵ celowe samookaleczenie uznane przez badacza za niezwiązane z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM##	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka	3 (1,2) (1,5)	244
Zaburzenia serca				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Orzeczone poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0) (0,0)	244
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	IBD***	2 (0,8) (1,0)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Wrzodziejące Zapalenie Jelita Grubego***	1 (0,4) ³⁶ (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna***	1 (0,4) ³⁷ (0,5)	244
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zdarzenia wątrobowe**	11 (4,5) (14,8)*	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		20 (8,2) (10,2)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Potencjalne prawo Hy'a	0 (0,0) (0,0)	244
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zapalenie skóry i egzema	8 (3,3) (3,9)	244
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Reakcje związane z wstrzyknięciem	7 (2,9) (9,3)*	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,4) (0,5)	244
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	AIAT lub AspAT >3xGGN	6 (2,5) (2,9)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	AIAT lub AspAT >5xGGN	1 (0,4) (0,5)	244

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=77,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

³⁶ Umiarkowane wrzodziejące zapalenie jelita grubego, które doprowadziło do odstawienia badanego leku

³⁷ Łagodna choroba Leśniowskiego-Crohna, która nie doprowadziła do odstawienia badanego leku

** większość zgłoszonych zdarzeń wątrobowych była związana z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Zdarzenia wątrobowe, które były wyraźnie nieprawidłowe, były niezwiązane z leczeniem

*** żaden z chorych nie miał IBD w wywiadzie

^ żaden chory nie rozwinął jednoczesnego zakażenia ani nie przerwał leczenia;

^^ wszystkie zakażenia grzybicze były nieogólnoustrojowe i śluzówkowo-skórne, o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, żadne nie zostało sklasyfikowane jako ciężkie

^^^ 1 chory leczony BIM i 4 chorych leczonych PLC w tygodniach 0-16 miał zapalenie błony naczyniowej oka na początku badania

obejmuje preferowane terminy autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego i zapalenie tęczówki

obejmuje chorych, którzy zmienili PLC na BIM (zdarzenia tylko po zmianie leczenia)

prawie wszystkie zakażenia *Candida* uznano za związane z leczeniem (9 z 10), żaden chory nie przerwał badania z powodu zakażenia *Candida*

§ nie raportowano ciężkich ani ogólnoustrojowych zakażeń grzybiczych. Stopień nasilenia większości z nich określono jako łagodny do umiarkowanego

6.2.4.2. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

W badaniu *BE MOBILE 1* w 16 tyg. do TEAE prowadzących do wycofania się z badania zaliczono zaburzenia psychiatryczne, zapalenie błony naczyniowej oka, zawroty głowy i WZJG. Warto podkreślić, że wszystkie ww. zdarzenia z wyjątkiem zawrotów głowy występowały częściej w grupie PLC niż w grupie BIM. Różnice między grupami nie były statystycznie znamienne.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 93.

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY**)	N	n (%) (PY**)	N			
Zaburzenia psychiczne									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zaburzenia psychiatryczne	1 (0,8) (2,5)	128	2 (1,6) (5,3)	126	0,49 (0,04; 5,45)	-0,01 (-0,03; 0,02)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zawroty głowy	1 (0,8) (2,5)	128	0 (0,0)	126	7,27 (0,14; 366,66)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zaburzenia w obrębie oka									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie naczyńki oka (ang. <i>uveitis</i>)	0 (0,0)	128	2 (1,6) (5,3)	126	0,13 (0,01; 2,12)	-0,02 (-0,04; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY**)	N	n (%) (PY**)	N			
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	WZJG	0 (0,0)	128	1 (0,8) (2,6)	126	0,13 (0,0026; 6,71)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE

**EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=40,4; PLC = 38,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

W badaniu *BE MOBILE 1* w 24 tyg. badania raportowano następujące TEAE prowadzące do przerwania leczenia: rak jasnokomórkowy nerki, zaburzenia psychiatryczne i zawroty głowy. Każde z tych zdarzeń wystąpiło u 1 chorego. Należy zauważyć, że wszystkie ww. zdarzenia były obserwowane w 16. tyg. terapii, a więc dłuższy okres leczenia BIM nie spowodował pojawienia się nowych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 94.
Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BIM*	
			n (%) (PY**)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza jamy ustnej	3 (1,2) (1,5)^	244
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Rak jasnokomórkowy nerki	1 (0,4) (1,3)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,4) (0,5)	244
Zaburzenia psychiczne				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zaburzenia psychiatryczne	1 (0,4) (1,3)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,4) (0,5)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Niepokój	1 (0,4) (0,5)	244

Badanie	OBS	Punkt końcowy	BIM*	
			n (%) (PY**)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zawroty głowy	1 (0,4) (1,3)	244
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,4) (0,5)^	244
Zaburzenia w obrębie oka				
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zapalenie tęczówki oka	1 (0,4)^ (0,5)	244

* obejmuje chorych, którzy zmienili PLC na BIM (zdarzenia tylko po zmianie leczenia)

** EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=77,1); EAIR – ang. *exposure-adjusted incidence rate* – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

^ocenione przez badacza jako związane z leczeniem

7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do zagrożeń dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie danych z dokumentu *EMA EPAR 2023*.

Opcje terapeutyczne, stosowane w łagodzeniu objawów axSpA we wnioskowanej populacji powinny przede wszystkim uwzględniać cel leczenia, którym jest utrzymanie elastyczności kręgosłupa i prawidłowej postawy, zmniejszenie ograniczeń w codziennym funkcjonowaniu oraz ograniczenie powikłań i spowolnienie postępu uszkodzeń strukturalnych. Należy je ponadto rozpatrywać uwzględniając dane dotyczące profilu bezpieczeństwa i tolerancji tych substancji.

Możliwości dotychczas stosowanych opcji terapeutycznych bywają ograniczone, chociażby w przypadku konwencjonalnych syntetycznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh), np. metotreksatu i sulfasalazyny lub ogólnoustrojowych glikokortykoidów, które nie są skuteczne w łagodzeniu objawów osiowych. Stosowanie leków z grupy NLPZ jest skuteczne w przypadku typowych objawów axSpA, ale wielu chorych traci lub nigdy nie uzyskuje klinicznie znaczącej odpowiedzi na leczenie, a uszkodzenia strukturalne często postępują pomimo stosowania tych leków. Z drugiej strony, u chorych z aktywną postacią choroby, którzy nie tolerują NLPZ lub niewystarczająco na nie reagują, lub chorych, u których NLPZ są przeciwwskazane, dopuszcza się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa, czy niedawno zatwierdzonych inhibitorów kinazy Janus (JAK).

Chociaż leki te są skuteczne w zmniejszaniu podstawowych objawów axSpA, wielu chorych nadal nie osiąga wystarczającej kontroli choroby, która mogłaby oznaczać chociażby remisję czy kontrolę objawów pozastawowych (EAM, ang. *extra-articular manifestations*). Nieoptymalna odpowiedź na leczenie i obecny stan zapalny napędzają aktywność i progresję choroby.

Spondyloartropatia jest zapalną chorobą układu mięśniowo-szkieletowego, w przypadku której wielu u chorych nie osiąga się wystarczającej kontroli choroby pomimo stosowania dostępnych terapii. W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba wprowadzenia alternatywnych terapii. Pomimo wielu ograniczeń bimekizumab wykazuje korzystny i prawdopodobnie istotny klinicznie wpływ na redukcję objawów choroby u dorosłych chorych.

Odpowiedź ASAS40 w 16. tygodniu osiągnięto u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie otrzymującej BIM w dawce 160 mg Q4W w porównaniu z grupą PLC: 47,7% vs 21,4 % w badaniu *BE MOBILE 1*. Różnicę między grupami zaobserwowano już w 1. tygodniu badania. W badaniu wynik pierwszorzędowego punktu końcowego został potwierdzony przez wyniki drugorzędowych punktów końcowych, które obejmowały ocenę wyniku BASDAI, BASMI, ASDAS, nocnego bólu kręgosłupa, poziomu hs-CRP, będącego miarą stanu zapalnego, wyniku SPARCC, ASspiMRI-a, BASFI, ASQOL, SF-36, oceny zmęczenia, oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych za pomocą wskaźnika MASES i częstości występowania zapalenia błony naczyniowej oka. Przyjęcie ww. pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych jest zgodne z wytycznymi EMA dotyczącymi zaleceń do przeprowadzenia badań klinicznych dla leków stosowanych w leczeniu osiowego zapalenia stawów kręgosłupa. Skuteczność uzyskana w 16. tygodniu utrzymywała się do 52. tygodnia terapii.

W badaniu *BE MOBILE 1* zaobserwowano duże różnice w odpowiedzi na leczenie w zależności od wieku (<45 lat vs. ≥45 lat) oraz w zależności od BMI (BMI powyżej 30 vs. BMI poniżej 30). Jednak analizy podgrup i analizy *post hoc* wykazały, że różnice te nie miały istotnego wpływu na wyniki badań. W rezultacie, dla tych podgrup nie sformułowano zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.

Dla 16 tyg. okresu obserwacji, TEAE były zgłaszane częściej w grupie BIM 160 mg Q4W w porównaniu z grupą PLC (57,3% vs 50,2%). Częstość występowania ciężkich TEAE była niska i zbliżona w obydwu analizowanych grupach: zarówno w grupie BIM (1,1%), jak i w grupie PLC (0,8%).

W 16. tygodniu badania najczęstszą kategorią zgłaszanych TEAE były zakażenia i zarażenia pasożytnicze zarówno w grupie BIM, jak i PLC (odpowiednio 30,4% i 23,6%). Zapalenie nosogardzieli i kandydoza jamy ustnej występowały częściej w grupie otrzymującej BIM w porównaniu z grupą PLC. Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka i infekcji górnych dróg oddechowych była niższa w grupie otrzymującej BIM w dawce 160 mg w porównaniu z grupą PLC.

W 16. tygodniu badania w grupie BIM, częstość występowania TEAE była wyższa u uczestników badania, którzy stosowali ksLMPCh na początku badania w porównaniu z uczestnikami badania, którzy nie otrzymywali tej terapii (odpowiednio 62,3% vs 55,9%).

Natomiast zgodnie z danymi ze wszystkich badań fazy II i III u chorych z axSpA w grupie BIM częstość występowania TEAE była niższa u chorych, którzy stosowali ksLMPCh w porównaniu z chorymi bez tego leczenia w wywiadzie (odpowiednio 80,9% vs 86,9%). Zaobserwowano to również w danych dotyczących bezpieczeństwa do 52. tygodnia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w grupie BIM w przedłużonym okresie obserwacji należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze (60,7%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (24,9%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (23,3%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (10,5%).

Podsumowując, wykazano klinicznie i statystycznie istotną skuteczność BIM, mierzoną m.in. za pomocą ASAS40 w docelowej populacji chorych. Efekt terapeutyczny utrzymywał się do 52. tygodnia. Ponadto, wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych mierzących różne aspekty choroby potwierdziły skuteczność BIM. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w programie badawczym dotyczącym osiowego zapalenia stawów kręgosłupa były zasadniczo zgodne z wynikami w programie badawczym dotyczącym łuszczycy plackowatej. Najczęstsze TEAE u chorych leczonych BIM dotyczyły zakażeń, zapalenia nosogardzieli i kandydozy jamy ustnej. Większość z nich nie była ciężka, a jedynie niewielka podgrupa zdarzeń prowadziła do przerwania leczenia.

Na prośbę CHMP, wyrażono zgodę na włączenie chorych z axSpA do długoterminowego badania, dotyczącego bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego przeprowadzanego po wydaniu pozwolenia (PASS, ang. *post-authorisation safety study*) dla chorych z łuszczycą w celu dalszego scharakteryzowania długoterminowego profilu bezpieczeństwa w nowym wskazaniu. Badanie PASS obejmie ponadto chore z axSpA w ciąży.

W odniesieniu do immunogenności, zaobserwowano zależność między zwiększoną częstością występowania reakcji nadwrażliwości, a dodatnim wynikiem testu na przeciwciała skierowane przeciwko lekowi (ADAb, ang. *anti-drug antibody*). W związku z tym punkt 4.8 ChPL został zaktualizowany o zapis świadczący o fakcie, że związek między immunogennością a zdarzeniami związanymi z leczeniem nie został jednoznacznie ustalony.

Ryzyko dotyczące zakażeń jest dobrze poznane w przypadku stosowania bimekizumabu. Wszystkie zakażenia uznano za łagodne lub umiarkowane i nie doprowadziły do przerwania leczenia. ChPL został zaktualizowany o zapis sugerujący, że jeśli u chorego wystąpi zakażenie, należy go uważnie monitorować, a jeśli zakażenie będzie charakteryzowało się ciężkim przebiegiem lub chory nie zareaguje na standardowe leczenie, leczenie powinno być

przerwane do czasu ustąpienia zakażenia. Będzie to również monitorowane w trwającym badaniu PASS.

Podsumowując, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Bimzelx® stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych oceniono jako korzystny. Profil ryzyka leku uważa się za możliwy do zaakceptowania ze względu na wyraźnie istotne klinicznie efekty kontroli objawów choroby.

7.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Bimzelx®;
- *FDA 2023*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

Nie zidentyfikowano komunikatów komunikatów/ostrzeżeń dotyczących stosowania technologii wnioskowanej opublikowanych przez URPLW MiPB.

7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Zakażenia

Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej.

Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania bimekizumabu u chorych z przewlekłym zakażeniem albo stwierdzonym w wywiadzie nawracającym zakażeniem. Nie

wolno rozpoczynać leczenie bimekizumabem u chorych z jakimikolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia. Chorych leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem. W przypadku wystąpienia u chorego zakażenia należy uważnie go monitorować. Jeśli zakażenie stanie się ciężkie lub nie będzie reagować na standardową terapię, należy przerwać leczenie do momentu ustąpienia zakażenia.

Ocena w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

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

Nieswoiste zapalenie jelit

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

Nadwrażliwość

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

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich dla danego wieku szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Chorym leczonym bimekizumabem nie należy podawać szczepionek

zawierających żywe drobnoustroje. Chorzy leczeni bimekizumabem mogą przyjmować szczepionki inaktywowane, czyli niezawierające żywych drobnoustrojów. Zdrowe osoby, które przyjęły pojedynczą dawkę 320 mg bimekizumabu na dwa tygodnie przed szczepieniem z zastosowaniem inaktywowanej szczepionki sezonowej przeciwko grypie, wykazywały podobną odpowiedź immunologiczną jak osoby, które nie przyjmowały bimekizumabu przed szczepieniem.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania BIM u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród ani rozwój pourodzeniowy. Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Bimzelx® w okresie ciąży.

Nie wiadomo ponadto, czy BIM przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie BIM, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Nie oceniano wpływu BIM na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały, jednakże bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Substancje pomocnicze

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie ma bezpośrednich dowodów potwierdzających znaczenie IL-17A albo IL-17F w ekspresji enzymów z rodziny CYP450.

Zwiększone stężenie cytokin podczas przewlekłego stanu zapalnego powoduje zahamowanie wytwarzania niektórych enzymów układu CYP450. Zatem leki przeciwzapalne, takie jak bimekizumab (inhibitor IL-17A i IL-17F), mogą powodować normalizację poziomu enzymów CYP450, której towarzyszy niższa ekspozycja na produkty lecznicze, metabolizowane przez CYP450. W związku z tym nie można wykluczyć klinicznie istotnego wpływu na substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę dostosowuje się indywidualnie (np. warfarynę). W momencie rozpoczęcia leczenia bimekizumabem u chorych leczonych tego rodzaju produktami leczniczymi należy rozważyć kontrolę leczenia. Analizy danych farmakokinetycznych populacji wykazały, że na klirens bimekizumabu nie ma wpływu jednoczesne podawanie konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu, ani wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne. Nie należy podawać jednocześnie z bimekizumabem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

7.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

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

Tabela 95.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem

	Bimekizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Kandydoza jamy ustnej, zakażenia grzybicze, zakażenia ucha, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, kandydoza jamy ustnej i gardła, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie mieszków włosowych	Często
	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku), zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	Niezbyt często

	Bimekizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, trądzik	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia* , zmęczenie	Często

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

7.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Odsetki zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych III fazy u chorych z ŁZS i axSpA (nr-axSpA i ZZSK) były podobne do wartości obserwowanych w przypadku łuszczycy plackowatej, z wyjątkiem kandydozy jamy ustnej i części ustnej gardła u chorych leczonych bimekizumabem, które były niższe i wynosiły odpowiednio 2,3% i 0% w ŁZS i 3,7% i 0,3% w przypadku axSpA w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej PLC.

Neutropenia

Częstość występowania neutropenii w badaniach klinicznych ŁZS i axSpA (nr-axSpA i ZZSK) była podobna do obserwowanej w badaniach łuszczycy plackowatej. Większość przypadków miała charakter przejściowy i nie wymagała przerwania leczenia. Neutropenii nie towarzyszyły żadne poważne zakażenia.

Nadwrażliwość

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

Immunogenność

Do 52. tygodnia u około 57% chorych z nr-axSpA leczonych BIM w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród chorych z przeciwciałami przeciwko lekowi około 44% (25% wszystkich chorych leczonych BIM) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące. Do 52. tygodnia około 44% chorych z ZZSK leczonych BIM w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) miało przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród chorych z przeciwciałami przeciwko lekowi około 44% (20% wszystkich chorych leczonych BIM) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące. We wszystkich wskazaniach brak było klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź związanego z pojawieniem się przeciwciał

przeciwko BIM ani nie stwierdzono wyraźnego powiązania pomiędzy immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia.

Chorzy w podeszłym wieku (≥ 65lat)

Stosowanie bimekizumabu u chorych w podeszłym wieku może wiązać się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia określonych działań niepożądanych, takich jak kandydoza jamy ustnej, zapalenie skóry i wyprysk. W badaniach klinicznych III fazy w łuszczycowym zapaleniu stawów, w okresie kontrolowanym PLC, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 7,0% chorych w wieku ≥65 lat w porównaniu z 1,6% chorych w wieku <65 lat, a zapalenie skóry i wyprysk u 1,2% chorych w wieku ≥65 lat w porównaniu z 2,0% chorych w wieku <65 lat.

7.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu FDA 2023

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem bimekizumabu są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- zakażenia;
- gruźlicę;
- nieswoiste zapalenie jelit.

W dokumencie *FDA 2023* wyróżniono dodatkowo myśli i zachowania samobójcze oraz nieprawidłowości w badaniach wątrobowych.

W dokumencie *FDA 2023* wskazano, że najczęściej obserwowane działania niepożądane (≥ 1%) obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, grzybicę, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, trądzik, zapalenie mieszków włosowych, inne kandydozy i zmęczenie.

7.1.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

W czasie 16-tyg. badań Ps-1 i Ps-2, w grupie BIM częściej zgłaszano występowanie myśli samobójczych względem PLC.

W badaniach chorych na łuszczycę myśli i zachowania samobójcze były prospektywnie monitorowane przy użyciu skali C-SSRS. C-SSRS jest instrumentem opartym na wywiadzie, stosowanym do monitorowania obecności i nasilenia myśli samobójczych (od "brak" do "aktywne myśli samobójcze z konkretnym planem i zamiarem") oraz zachowań (ocena obrażeń i potencjalnej śmiertelności samookaleczeń, jeśli występują). Zbiorcza analiza danych C-SSRS z dwóch 16 tyg., kontrolowanych PLC badań klinicznych wykazała, że 12/670 (1,8%) chorych leczonych BIM i 1/169 (0,6%) chorych otrzymujących PLC zgłosiło bierne myśli samobójcze z szacowanym ryzykiem względnym wynoszącym 3,0 (95% przedział ufności: 0,39, 22,74). Chorzy bez myśli samobójczych w wywiadzie również zgłaszali wyższy wskaźnik nowych myśli samobójczych w skali C-SSRS w grupie BIM względem PLC (1,3% vs. 0,6%).

Podczas otwartej fazy badania zgłoszono jedno samobójstwo w grupie BIM. Nie ustalono związku przyczynowego między leczeniem BIM, a zwiększonym ryzykiem myśli i zachowań samobójczych.

Lekarze przepisujący lek powinni rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści przed zastosowaniem produktu leczniczego Bimzelx® u chorych z ciężką depresją lub myślami/zachowaniami samobójczymi w wywiadzie. Należy doradzić chorym, ich opiekunom i rodzinom, aby monitorowali pojawienie się lub nasilenie depresji, myśli samobójczych lub innych zmian nastroju. Jeśli wystąpią zmiany nastroju, należy doradzić chorym, aby niezwłocznie zwrócili się o pomoc medyczną. Chorzy leczeni produktem leczniczym Bimzelx® z nowymi objawami depresji lub myślami i/lub zachowaniami samobójczymi powinni zostać skierowani do specjalisty zdrowia psychicznego. Lekarze przepisujący lek powinni również ponownie ocenić ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia produktem leczniczym Bimzelx®, jeśli takie zdarzenia wystąpią.

Nieprawidłowości w badaniach wątrobowych

Leczenie BIM wiązało się ze zwiększoną częstością występowania podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych w porównaniu z PLC. U chorych leczonych BIM odnotowano zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych > 3xGGN.

Podwyższony poziom transaminaz wątrobowych w surowicy ustępował po odstawieniu BIM. Czas do wystąpienia działań niepożądanych to od 28 do 198 dni po rozpoczęciu leczenia BIM.

Enzymy wątrobowe, fosfatazę alkaliczną i bilirubinę należy badać na początku leczenia, okresowo podczas leczenia oraz zgodnie z zaleceniami lekarza. Jeśli obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych związane z leczeniem i podejrzewa się uszkodzenie wątroby wywołane lekiem, należy przerwać stosowanie BIM do czasu wykluczenia uszkodzenia wątroby. Należy na stałe odstawić BIM u chorych z przyczynowym podwyższeniem stężenia transaminaz i bilirubiny. Chorzy z ostrą chorobą lub marskością wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby; należy unikać stosowania produktu leczniczego Bimzelx® u tych chorych.

7.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz bazie *VigiAccess* uruchomionej przez *Światową Organizację Zdrowia* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania bimekizumabu. Informacje zamieszczone na tych stronach internetowych **nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.**

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądka i jelit oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia żołądka i jelit i urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.


W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.


Tabela 96.


Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bimekizumabem


Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 10.03.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	294
Zaburzenia żołądka i jelit	104
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	140
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	144
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	69
Baza WHO (data zbierania danych: 10.03.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	506
Zaburzenia żołądka i jelit	162
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	259
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	153
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	300














8. Ograniczenia



Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia 













[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia bimekizumabu względem komparatorów, tj. certolizumabu pegol, etanerceptu, iksekizumabu i sekukinumabu w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Podczas przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie randomizowane *BE MOBILE 1* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem PLC. W czasie 52-tygodni badania chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 stosowania BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie lub PLC. Od 16. tygodnia wszyscy chorzy otrzymywali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami. Ze względu na fakt, że porównanie pośrednie znajduje się wyżej w hierarchii wiarygodności dowodów niż zestawienie wyników zdecydowano o przeprowadzeniu metaanalizy sieciowej.

[Redacted content]

Ocena skuteczności BIM vs PLC – porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności BIM względem PLC przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *BE MOBILE 1*, obejmującego okres leczenia indukcyjnego (16 tyg.) oraz podtrzymującego (36 tyg.). Wyniki w 16. tyg. terapii przedstawiono dla grupy BIM oraz PLC, natomiast dla 24. i 52. tyg. dla grupy BIM oraz PLC→BIM.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *BE MOBILE 1* był odsetek chorych osiągających 40% poprawę aktywności choroby wg ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu leczenia. W 16. tygodniu leczenia **odpowieź ASAS40** raportowano statystycznie istotnie częściej w grupie chorych stosujących BIM w dawce 160 mg w porównaniu do PLC zarówno w populacji ogółem, jak i w podziale na chorych z ekspozycją i bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie. W 24. tygodniu badania w grupie chorych PLC→BIM od momentu zmiany terapii nastąpił gwałtowny wzrost odsetka chorych osiągających **odpowieź ASAS40**, a w tygodniach 16 – 24 odsetek chorych osiągających ww. punkt końcowy był stabilny w grupie kontynuującej stosowanie BIM. Do 52. tygodnia badania **odpowieź ASAS40** utrzymywała się u podobnego odsetka chorych w obydwu grupach, a w przypadku chorych bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie skuteczność BIM wzrastała wraz z długością trwania leczenia

Częstość występowania **odpowiezi ASAS20, ASAS PR, ASAS 5/6, BASDAI50, BASDAI<4, znacznej poprawy wg ASDAS** (definiowanej jako obniżenie o ≥ 2 pkt wyniku ASDAS) w 16. tyg. obserwacji także wskazało na statystycznie istotną przewagę BIM w porównaniu do otrzymywania PLC.

Częstość występowania **odpowiezi ASAS20, ASAS PR i ASAS 5/6** w grupie chorych PLC→BIM od momentu zmiany terapii na BIM wzrosła, osiągając podobną wartość w obydwu analizowanych grupach w 24. tygodniu badania, co utrzymywało się do 52. tyg. obserwacji. Warto podkreślić, że w przypadku wszystkich ww. punktów końcowych oraz ASDAS-MI raportowano wzrost **odpowiezi** na leczenie wraz z długością leczenia BIM (wyjątek stanowił ASAS 5/6 w grupie kontynuującej stosowanie BIM, gdzie w 52. tyg. odnotowano niewielki spadek częstości występowania oraz ASDAS-MI w grupie PLC→BIM, gdzie odsetek chorych pozostawał na niezmiennym poziomie). Częstość występowania **odpowiezi BASDAI50** oraz

BASDAI<4 w 52 tyg. obserwacji również wzrosła w obydwu analizowanych grupach w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji.

Przedstawione wyniki są szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że niska aktywność choroby i wysokie wskaźniki odpowiedzi są związane z poprawą funkcjonowania fizycznego, jakości życia i wydajności pracy.

W 16. tygodniu badania również **redukcja wyniku w skali BASDAI** ogółem oraz we wszystkich analizowanych domenach BASDAI była istotnie statystycznie większa na korzyść grupy BIM niż grupy PLC. W 24. i 52. tygodniu obserwacji raportowano dalsze zmniejszanie się wartości ww. punktów końcowych we wszystkich analizowanych grupach³⁸.

W 16. tygodniu leczenia **odpowiedź ASDAS <2,1** osiągnięto u większego odsetka chorych w grupie BIM niż PLC, jednak z uwagi na brak odpowiednich danych dot. parametrów odpowiedzi ASDAS określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS <2,1 uległa dalszej poprawie w obydwu analizowanych grupach w czasie 24. i 52. tyg. badania. Należy zauważyć, że odsetek chorych z ww. punktem końcowym był wyższy w obu grupach w 52. tyg. w porównaniu z 24 tyg., co świadczy o zwiększającej się liczbie chorych z odpowiedzią na BIM wraz z czasem leczenia.

W 16. tygodniu badania również **redukcja wyniku w skali BASFI i BASMI oraz bólu kręgosłupa, zarówno nocnego, jak i całkowitego** była większa w grupie BIM w porównaniu z grupą PLC, co oznacza poprawę nr-axSpA. Różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść badanej interwencji, W 52. tygodniu badania w obydwu grupach odnotowano dalszą poprawę wyniku w ww. punktach końcowych, co świadczy o długookresowej skuteczności BIM.

W grupie chorych otrzymujących BIM raportowano szybkie zmniejszenie **hs-CRP** już w 2. tygodniu badania *BE MOBILE 1*, które utrzymywało się do 24. oraz 52. tygodnia. Szybkie obniżenie wartości hs-CRP obserwowano również po przejściu z PLC na BIM w grupie PLC→BIM.

Częstość występowania **remisji SPARCC SIJ, remisji MRI Berlin** oraz **wyniku MASES=0** w 16. tyg. obserwacji także wskazała na statystycznie istotną przewagę BIM w porównaniu do

³⁸ Dane dla 52. tyg. dostępne były dla zmiany wyniku BASDAI względem wartości początkowych ogółem

otrzymywania PLC. Należy zauważyć, że częstość występowania remisji SPARCC SIJ i całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) w 52 tyg. obserwacji wzrosła w obydwu analizowanych grupach w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji. W przypadku remisji MRI Berlin odsetek chorych osiągających ten punkt końcowy nieznacznie spadł w 52. tyg. terapii w porównaniu z 16. tyg. w grupie chorych kontynuujących stosowanie BIM, przy czym należy podkreślić, że utrzymywał się na wysokim poziomie.

Analogiczne wyniki obserwowano w przypadku **zmiany wyniku SPARCC SIJ oraz wyniku MASES** w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych – zmniejszenie wyniku, wskazujące na mniejszy stan zapalny ocenianych stawów, było istotnie statystycznie większe w grupie BIM niż w grupie PLC. Zmiana wyniku ww. punktów końcowych względem wartości początkowych w 24. i 52. tygodniu obserwacji uległa dalszej redukcji w obydwu grupach leczonych BIM.

Raportowano również 7-krotnie większą **redukcję wyniku MRI Berlin dla kręgosłupa względem wartości początkowej** w grupie badanej względem kontrolnej w 16. tyg. badania, co świadczy o znaczącym zmniejszeniu stanu zapalnego kręgosłupa w grupie chorych stosujących BIM. W 52. tygodniu terapii w grupie BIM redukcja wyniku MRI Berlin dla oceny kręgosłupa utrzymała się na stabilnym poziomie, natomiast w grupie PLC→BIM raportowano znaczną redukcję wyniku MRI Berlin od podania pierwszej dawki BIM.

Częstość występowania wyniku **TJC=0** (definiowanego jako całkowite ustąpienie tkliwości stawów w populacji chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem) w 16. tyg. obserwacji wskazała na statystycznie istotną przewagę BIM w porównaniu do otrzymywania PLC. W 16. tygodniu również **całkowite ustąpienie obrzęku stawów (SJC=0)** obserwowano u większego odsetka chorych w grupie BIM niż w grupie PLC wśród chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem, jednak różnica między grupami nie była statystycznie znamienne. W badaniu zaobserwowano wzrostową tendencję osiągania wyniku SJC=0 w miarę długości leczenia zarówno w grupie kontynuującej terapię BIM, jak i w grupie PLC→BIM³⁹.

Wyniki porównania bezpośredniego wskazały na większą poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem **ASQoL**, **SF-36 PCS** oraz w skali **PtGADA** w grupie BIM względem chorych otrzymujących PLC – w przypadku wszystkich ww. punktów końcowych różnica między

³⁹ Brak danych dla TJC=0 w 52. tyg. obserwacji badania *BE MOBILE 1*

grupami była istotna statystycznie na korzyść BIM, a wielkość uzyskanego efektu była około 2-krotnie wyższa. Dalszą poprawę jakości życia obserwowano w 24. i w 52. tygodniu badania zarówno wśród chorych kontynuujących stosowanie BIM, jak i zmieniających leczenie na BIM po uprzednim stosowaniu PLC. raportowano poprawę jakości życia u chorych stosujących BIM.

[Redacted content]

Ocena bezpieczeństwa BIM vs PLC – porównanie bezpośrednie

Porównawczą ocenę bezpieczeństwa BIM względem PLC przeprowadzono na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *BE MOBILE 1* w czasie 16 tygodni, a dodatkowo przedstawiono dane uzyskane w czasie od 24. do 52 tygodnia. Wyniki w 16. tyg. leczenia przedstawiono dla grup BIM i PLC, natomiast dla 24. i 52. tyg. terapii dla grupy BIM łącznie, obejmującej również chorych, którzy zmienili leczenie z PLC na BIM.

W czasie trwania badania *BE MOBILE 1* (obserwacja w 16., 24. i 52. tygodniu terapii) nie wystąpił żaden przypadek zgonu zarówno w grupie BIM, jak i w grupie PLC.

W czasie 16 tygodni obserwacji działania niepożądane raportowano u istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie BIM niż w grupie PLC oraz u zbliżonego odsetka chorych w 24. tygodniu badania w ogólnej populacji chorych stosujących BIM.

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania ciężkich TEAE w 16. tyg. terapii, a jedyne raportowane ciężkie TEAE w 16. tyg. wystąpiło w grupie PLC i obejmowało zrosty w jamie brzusznej. W czasie 24 tyg. badania w ogólnej populacji chorych stosujących BIM odnotowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane – rak jasnokomórkowy nerki. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w 52. tyg. obserwacji również była niska.

W czasie 16 tygodni obserwacji **TEAE ogółem** odnotowano u nieznacznie większego odsetka chorych w grupie BIM niż w grupie PLC, różnica nie była statystycznie znamienne. Do najczęściej raportowanych TEAE⁴⁰ w badaniu *BE MOBILE 1* w 16. tygodniu leczenia należało zapalenie nosogardzieli oraz zakażenie górnych dróg oddechowych, których częstość występowania nie przekroczyła 10% w żadnej z analizowanych grup.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między grupami w zakresie częstości występowania **zdarzeń niepożądanych o ciężkim stopniu nasilenia** oraz **prowadzących do przerwania leczenia i przerwania udziału w badaniu** – należy podkreślić, że wszystkie te zdarzenia w 16. tyg. badania występowały częściej w grupie PLC niż w grupie BIM.

W czasie 24 tyg. badania *BE MOBILE 1* TEAE ogółem, TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu i prowadzące do przerwania leczenia w ogólnej populacji chorych stosujących BIM występowały z mniejszą częstością niż w 16. tygodniu w grupie BIM. Z kolei TEAE o ciężkim nasileniu raportowano na podobnym poziomie w 16. i 24. tygodniu badania. W 52. tygodniu obserwacji TEAE ogółem i TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu raportowano z podobną częstością jak w 16. tyg. leczenia.

Do najczęściej raportowanych TEAE⁴¹ specjalnego zainteresowania w 16. tygodniu leczenia należały zakażenia grzybicze ogółem, zdarzenia wątrobowe oraz zakażenia *Candida*. Wszystkie zdarzenia występowały u pojedynczych chorych, przy czym w przypadku zakażeń

⁴⁰ TEAE >3% były zgłaszane według preferowanego terminu;

⁴¹ zdarzenia niepożądane zdefiniowane na początku badania jako zdarzenia specjalnego zainteresowania oraz inne ważne TEAE

grzybiczych ogółem i zakażeń *Candida* różnica między grupą BIM a PLC była statystycznie znamienna i świadczyła na korzyść PLC. Należy zauważyć, że zakażenia *Candida* są specyficznym zdarzeniem niepożądanym dla leków z grupy IL-17. Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania raportowanych w 16. tygodniu badania była zbliżona w 24. i 52. tygodniu obserwacji. Do pozostałych zdarzeń zaliczono jedynie dermatofitozy, występujące z częstością 0,4%.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, ADRReports oraz WHO UMC. Należy mieć na uwadze, że przedstawione informacje dotyczą zastosowania produktu leczniczego Bimzelx® niezależnie od wskazania, przez co mogą obejmować inne wskazania objęte rejestracją.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia bimekizumabem związana jest z możliwością wystąpienia zaburzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń żołądka i jelit oraz urazów, zatruc i powikłań po zabiegach.

Zgodnie z ChPL wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych wymieniono zakażenia górnych dróg oddechowych.

W dokumencie *Assessment Report* wydanym przez EMA stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Bimzelx® w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych oceniono jako korzystny.

Wnioski

[Redacted content]

Wykazano także znaczącą i istotną statystycznie przewagę BIM nad PLC w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych

podlegających testowaniu hierarchicznemu. Wskazano także na brak wpływu wcześniejszego leczenia biologicznego na uzyskiwane przez chorych wskaźniki odpowiedzi na leczenie. Należy więc wnioskować o wysokiej i trwałej skuteczności analizowanej interwencji zarówno w przypadku stosowania BIM przez cały okres obserwacji, jak i w przypadku stosowania BIM po uprzednim otrzymaniu PLC. Dane dotyczące bezpieczeństwa bimekizumabu w grupie chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK są zgodne z wcześniej znanym profilem bezpieczeństwa.

Dodatkowo, należy wnioskować o wysokiej skuteczności i bezpieczeństwie BIM w leczeniu zarówno osiowych, jak i obwodowych postaci spondyloartropatii.

Uwzględniając postępujący przebieg choroby, charakteryzujący się stopniowym narastaniem objawów prowadzących do ograniczenia sprawności, stwierdzono, iż uzyskane wyniki wskazują na istotne klinicznie korzyści płynące z zastosowania bimekizumabu w praktyce klinicznej i można go uznać za skuteczną metodę leczenia chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Należy podkreślić, że pomimo stosowania obecnie refundowanego leczenia wielu chorych nie osiąga remisji lub niskiej aktywności choroby, dlatego też nowe opcje leczenia są szczególnie potrzebne. Dodatkowo, spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK często zostaje rozpoznana z opóźnieniem, w zaawansowanym stadium. Dlatego też, w celu ograniczenia postępu choroby, szczególnie istotny jest dostęp do skutecznego leczenia już na wczesnym etapie jej trwania.

10. Dyskusja

Spondyloartropatie stanowią grupę chorób o charakterze postępującym, objawiającym się przewlekłym bólem pleców nasilającym się w nocy i stopniowo narastającym ograniczeniem ruchomości kręgosłupa. Wraz z progresją schorzenia stanem zapalnym zostają objęte kolejne odcinki kręgosłupa. W przebiegu choroby dochodzi do zajęcia klatki piersiowej powodującego promieniujący ból nasilający się podczas oddychania, zajęcia odcinka szyjnego powodującego utratę ruchomości szyi, a u większości chorych także do zajęcia przyczepów ścięgniętych i stawów obwodowych [PTR 2022, Szczeklik 2022]. Chorzy z axSpA doświadczają znacznego obciążenia chorobą, związanego w sposób istotny z występowaniem bólu, zmęczenia i sztywności, co prowadzi między innymi do ograniczenia zdolności chorych do pracy, spadku ich produktywności oraz wzrostu liczby dni absencji chorobowej [Cooksey 2015, PTR 2022].

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu w populacji dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Obecnie w Polsce chorzy ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.82. („Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”) certolizumabem pegol, etanerceptem, iksekizumabem lub sekukinumabem. Z tego powodu komparatory dla wnioskowanej interwencji stanowią CER, ETA, IKS oraz SEK.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych. Wiarygodność wewnętrzną analizy (ang. *internal validity*) dotyczy tego, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi między badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym. Ocenę wiarygodności wewnętrznej przeprowadzono na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzną analizy jest wysoka.

W ramach niniejszej analizy nie było możliwe przeprowadzenie porównań bezpośrednich bimekizumabu względem przyjętych komparatorów, ponieważ aktualnie nie ma badań dla takich porównań. Należy jednak podkreślić, że ze względu na szeroko skonstruowaną NMA, uwzględniającą w sieci powiązań wszystkie komparatory, możliwe było włączenie do sieci większej liczby badań, wzmacniając tym samym wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Wiarygodność zewnętrzna analizy oceniona została jako umiarkowana, ponieważ w raporcie uwzględniono randomizowane badania kliniczne, natomiast nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych. Należy jednak podkreślić, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa oparta jest na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronie EMA oraz zgłoszeniach z baz ADRReports i WHO, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. Badana w analizie populacja może więc zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

[Redacted content]



W czasie przeglądu rejestrów badań klinicznych odnaleziono jedno aktywne badanie dla bimekizumabu, które znajduje się w fazie po rekrutacji. Jego głównym celem jest opisanie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności bimekizumabu stosowanego u chorych z nr-axSpA i ZZSK. Opublikowanie wyników tego badania dostarczy nowych danych obejmujących dłuższy okres obserwacji. Warto jednak zauważyć, że w niniejszym raporcie w ramach badania *BE MOBILE 1* przedstawiono wyniki do 52. tygodnia terapii. Przyjęcie takiego horyzontu czasowego pozwoliło na wnioskowanie o długotrwałym utrzymywaniu się efektu zdrowotnego uzyskanego przez chorych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie.

Uwagę zwraca także fakt, że na podstawie spójnych wniosków płynących z analizy skuteczności i bezpieczeństwa BIM w leczeniu chorych z nr-axSpA oraz chorych z ŁZS, wskazać należy na skuteczność BIM zarówno w osiowej, jak i obwodowej postaci spondyloartropatii. Wyniki przedstawione w załączniku 11.1 jednoznacznie wskazują, że stosowanie BIM jest związane z istotną poprawą parametrów dotyczących aktywności ŁZS w porównaniu z BSC, a profil bezpieczeństwa BIM w leczeniu ŁZS jest spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w innych wskazaniach. Należy podkreślić, że ŁZS zaliczany jest do spondyloartropatii przeważnie obwodowych. Objęcie finansowaniem BIM także w postaci obwodowej spondyloartropatii byłoby zasadne oraz zgodne z aktualnym Stanowiskiem PTR, przedstawionym w niniejszym raporcie, według którego nowe leki w leczeniu

spondyloartropatii powinny być dostępne w pełnym zakresie wskazań (tzn. w spondyloartropatii osiowej i obwodowej). Co więcej, postępowanie takie jest stosowane oraz powszechnie akceptowane, o czym świadczą pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT wydane dla leku Taltz® oraz Rinvoq® w leczeniu nr-axSpA. Należy zauważyć, że w badaniach dla ww. technologii, uczestniczyli chorzy z osiową postacią spondyloartropatii [AOTMiT 2022, AOTMiT 2021].

W przebiegu chorób przewlekłych często jakość życia chorych ulega obniżeniu, pojawia się upośledzenie sprawności fizycznej i ograniczenie aktywności zawodowej, co stanowi znaczne obciążenie dla chorych, rodziny i przyjaciół, systemu opieki zdrowotnej, a także całych społeczeństw. Spondyloartropatie obejmują szereg przewlekłych chorób reumatycznych o wspólnym powiązaniu genetycznym, tj. wykryciu antygenu HLA-B27 i rozwinięciu typowych objawów klinicznych. Klasyfikacja a zarazem różnicowanie poszczególnych typów spondyloartropatii opiera się na obecności przewlekłego bólu pleców rozpoczynającego się przed 45. rokiem życia, a także na obecności objawów stawowych, takich jak zapalenie przyczepów ścięgniętych, artretyzm, zapalenie palców, oraz na manifestacjach pozastawowych, takich jak występowanie łuszczycy, chorób zapalnych jelit lub zapalenie błony naczyniowej oka. Na podstawie konkretnego obrazu klinicznego pacjentów zazwyczaj klasyfikuje się jako chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, enteropatyczne zapalenie stawów/zapalenie stawów kręgosłupa lub reaktywne zapalenie stawów [Boonen 2015]. Za pomocą kryteriów ASAS wyodrębniono podział zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa na chorych ze zmianami radiograficznymi i chorych bez uszkodzeń strukturalnych widocznych w obrazie RTG. Należy jednak podkreślić, że odsetek chorych stosujących w Polsce leczenie biologiczne jest znacząco niższy wśród chorych z nr-axSpA w porównaniu do ZZSK – różnice te są około 10-krotne. Tak istotne różnice wynikać mogą z opóźnień diagnostycznych, wynoszących około 7 lat. Polscy eksperci kliniczni zauważają, że w wielu przypadkach ból krzyża, z którym zgłaszają się młodzi chorzy, nie jest traktowany jako zapalny, tymczasem około 40% przewlekłego bólu dolnego odcinka kręgosłupa ma właśnie taki charakter, z czego około 33% spełnia kryteria nr-axSpA. Wskazuje to, że wśród chorych, u których pojawia się przewlekły ból dolnego odcinka kręgosłupa, u 13% można rozpoznać analizowaną jednostkę chorobową. Tak znaczące opóźnienie diagnozy przekłada się na późne rozpoczęcie leczenia oraz jednocześnie rozpoznawanie ZZSK, rozwinięte na skutek nieleczzonego nr-axSpA [Debata 2022].

Tymczasem nawet pomimo zastosowania leczenia obecnie dostępnymi terapiami biologicznymi z grup inhibitorów TNF-alfa i inhibitorów IL-17 u wielu chorych nie udaje się osiągnąć i utrzymać remisji choroby, co jest znamienne, biorąc pod uwagę, że brak skuteczności jednej terapii może oddziaływać na skuteczność kolejnej. Rozpoczęcie leczenia axSpA inhibitorem TNF-alfa w zaawansowanym etapie choroby wiąże się z niską skutecznością, a ok. 40% chorych nie toleruje lub niewystarczająco odpowiada na takie leczenie. Także terapia iksekizumabem i sekukinumabem wiąże się z wieloma ograniczeniami, obejmującymi nieuzyskiwanie wystarczających efektów terapeutycznych. Ma to szczególne znaczenie w obliczu obecności resztkowego procesu zapalnego, który powoduje progresję choroby [EMA EPAR 2023, Deodhar 2020, Manica 2020, Tahir 2021]. Istnieje zatem duża niezaspokojona potrzeba lecznicza na wprowadzenie nowych, alternatywnych skutecznych terapii [EMA EPAR 2023]. Szczególnie istotny jest dostęp do skutecznego leczenia już na wczesnym etapie trwania choroby [PTR 2022].

Należy podkreślić, że w przeciwieństwie do aktualnie refundowanych leków stanowiących inhibitory interleukiny-17, bimekizumab wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F, oraz pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych ze spondyloartropatią, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów. Dualny mechanizm działania bimekizumabu pozwala na uzyskanie istotnych efektów terapeutycznych, skuteczne zmniejszenie ekspresji genów i cytokin prozapalnych oraz migracji neutrofilii.

Co więcej, podkreślić należy udowodnione doniesienia naukowe, zgodnie z którymi produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA [Cole 2020, Łukasik 2021]. Unikalne cechy mechanizmu działania bimekizumabu przekładają się na poprawę skuteczności leczenia chorych.

Podsumowując, wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo BIM w leczeniu chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Istotnym jest udowodniona poprawa funkcjonowania chorych po leczeniu BIM oraz poprawa parametrów dotyczących obciążenia chorobą, tj. jakości życia, zmęczenia, bólu kręgosłupa. Należy podkreślić, że dla większości

punktów końcowych korzystny wpływ BIM wykazano już od początku terapii, a także od momentu zmiany terapii z PLC na BIM.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Bimzelx® w praktyce klinicznej leczenia dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i należy go uznać za wysoce skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną, stanowiącą odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w Polsce. Biorąc pod uwagę, że pomimo stosowanego leczenia wielu chorym nie udaje się osiągnąć remisji lub niskiej aktywności choroby, wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych jest wysoce oczekiwane. Szczególnie istotny jest dostęp do skutecznego leczenia już na wczesnym etapie trwania spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

11. Załączniki

11.1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM w leczeniu spondyloartropatii obwodowej

Spondyloartropatie to grupa przewlekłych chorób reumatycznych, których podłoże patogenetyczne i symptomatologię należy określić jako zbliżone. Zalicza się do nich m.in. zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).

Choroby te charakteryzują się zapaleniem stawów kręgosłupa, tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych, a także zmianami zapalnymi w innych tkankach i narządach [ASAS – EULAR 2022, Szczeklik 2022].

Populacja docelowa dla BIM rozpatrywana w niniejszym wniosku dotyczy chorych na spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq® jest doprecyzowana zapisami *Programu lekowego B.82*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mogą być włączeni chorzy z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej, ale także chorzy z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniowych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS.

W związku z powyższym uzupełniająco przeanalizowano skuteczność i bezpieczeństwo bimekizumabu również dla postaci obwodowej spondyloartropatii, na przykładzie ŁZS.

Zidentyfikowano 3 randomizowane, podwójnie zaślepienie badania dotyczące stosowania BIM u chorych z ŁZS, w ramach których chorzy zostali przydzieleni do stosowania BIM lub PLC:

- *BE ACTIVE* (publikacja *Ritchlin 2020*);
- *BE COMPLETE* (publikacja *Merola 2023*);
- *BE OPTIMUM* (publikacja *McInnes 2023*).

Do badań tych kwalifikowano chorych z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów rozpoznany ≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badań, zgodnie z kryteriami klasyfikacji łuszczycowego zapalenia stawów (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR*). W przypadku wszystkich chorych liczba obrzękniętych i tkliwych stawów wynosiła ≥ 3 .

Tabela 97.
Skrócona charakterystyka badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa BIM w leczeniu ŁZS

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Interwencja (bimekizumab)	Komparator
BE COMPLETE	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <u>Skala Jadad: 5/5;</u> Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ;	16 tyg.	Grupa badana: N=267 PLC: N=133	160 mg s.c. Q4W;	PLC s.c. Q4W;
				Leczenie wspomagające: Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwbólowych, doustnych kortykosteroidów lub konwencjonalnych syntetycznych LMPCh w stałych dawkach było dozwolone, z zastrzeżeniem ograniczeń określonych w kryteriach włączenia.	
BE OPTIMAL	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <u>Skala Jadad: 5/5;</u> Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> ;	52 tyg. (16 tyg. faza kontrolowana PLC i 36. tyg. faza aktywnego leczenia)	Grupa badana: N=431 ADA: N=140* PLC: N=281	Do 16. tyg. badania: 160 mg s.c. Q4W przez 16.tyg.;	Do 16. tyg. badania*: ADA s.c. 40 mg Q2W przez 16 tyg.;
				Do 52. tyg. badania: 160 s.c. mg Q4W do 52 tyg.;	Do 52. tyg. badania*: ADA s.c. 40 mg Q2W do 52 tyg.;
				Leczenie wspomagające: Jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków przeciwbólowych, doustnych kortykosteroidów lub konwencjonalnych syntetycznych LMPCh w stałych dawkach było dozwolone, z zastrzeżeniem ograniczeń określonych w kryteriach włączenia.	
BE ACITIVE	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, z dostosowaniem dawki, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 2b; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; <u>Skala Jadad: 5/5;</u> Podejście do testowanej	104 tyg. (12 tyg. faza podwójnie zaślepiona)	Grupa badana: BIM 16mg: N=41; BIM 160 mg: N=41; BIM 160 mg dawka nasycająca: N=41; BIM 320 mg: N=41 PLC: N=42	Faza podwójnie zaślepiona: BIM s.c. 16 mg, 160 mg, 160 mg (dawka nasycająca), BIM 320 mg Q4W przez 12.tyg.	Faza podwójnie zaślepiona: PLC s.c. Q4W przez 12.tyg.;
				Faza zaślepionej dawki: BIM s.c. 160 mg lub BIM 320 mg Q4W do 48 tyg.;	Leczenie wspomagające: Chorzy mogli jednocześnie przyjmować

Badanie	Typ badania	Okres obserwacji	Liczebność populacji	Interwencja (bimekizumab)	Komparator
	hipotezy: <i>superiority</i> ;			kortykosteroidy (≤ 10 mg prednizonu lub odpowiednik), NLPZ lub konwencjonalne LMPCh pod warunkiem przyjmowania ich w stabilnych dawkach przez ≥ 2 tyg. przed punktem wyjściowym i stosowali je do wizyty w 16. tyg.	

*badanie nie było zaprojektowane w celu porównania BIM względem ADA i ADA vs PLC

Wyniki ww. badań wskazały na wysoką skuteczność BIM w leczeniu chorych z ŁZS w okresie obserwacji 12-16 tygodni:

- odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR była znacznie wyższa w grupie BIM w porównaniu do PLC. Pierwszorzędowy punkt końcowy, tj. odpowiedź ACR50, definiowaną jako odsetek chorych, którzy osiągnęli co najmniej 50% poprawę kryteriów odpowiedzi ACR, osiągnięto u istotnie statystycznie wyższego odsetka chorych osiągających BIM w porównaniu z chorymi stosującymi PLC. W przypadku wszystkich trzech badań przewaga BIM nad PLC była ponad 4-krotna. Przewagę interwencji badanej wykazano także dla odpowiedzi ACR20 i ACR70;
- analogiczne wnioski dotyczą odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PASI. W badaniach oceniano częstość występowania odpowiedzi PASI75, PASI90 oraz PASI100, tj. 75%, 90% i całkowitą redukcję nasilenia łuszczyca. We wszystkich badaniach odsetek chorych osiągających PASI90 był istotnie statystycznie, ponad 6-krotnie wyższy w grupach chorych stosujących BIM w porównaniu z PLC. Także odpowiedź PASI75 i PASI100 odnotowano u znacznie wyższego odsetka chorych leczonych BIM niż PLC, przy czym autorzy badań nie oceniali IS dla tych punktów końcowych, za wyjątkiem PASI75 z badania *BE ACTIVE*, gdzie różnica między grupami była istotna statystycznie i świadczyła na korzyść BIM;
- minimalną aktywność choroby osiągnięto u znacznie wyższego (ponad 3-krotnie) odsetka chorych stosujących BIM w porównaniu do PLC, a w przypadku badań *BE COMPLETE* i *BE OPTIMAL* różnica między grupami była znamienna statystycznie. W badaniu *BE ACTIVE* odstąpiono od obliczania parametrów;
- na podstawie badań *BE ACTIVE*, *BE COMPLETE* i *BE OPTIMAL* wykazano znaczącą poprawę jakości życia, mierzoną kwestionariuszami HAQ-DI, HAQ-DI oraz SF-36 wśród chorych leczonych BIM. Poprawa ta była wyższa w porównaniu z grupą PLC i raportowano ją we wszystkich ww. punktach końcowych. Jest to szczególnie istotne w kontekście jakości życia, która w przypadku chorych z chorobami reumatycznymi,

spondyloartropatiami ulega obniżeniu, a jej poprawa wskazywana jest jako ważny cel terapeutyczny.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badań *BE ACTIVE*, *BE COMPLETE* oraz *BE OPTIMAL*.

Tabela 98.
Podsumowanie kluczowych wyników z badań dla BIM

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BIM	PLC
Odpowiedź ACR50– pierwszorzędowy punkt końcowy			
<i>BE ACTIVE</i> (Ritchlin 2020)	Odsetek (%)	17 (41,5)	3 (7,1)
	RD (95% CI), NNT	0,34 (0,17; 0,51); NNT=2 IS=TAK; p<0,0012 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE COMPLETE</i> (Merola 2023)	Odsetek (%)	116 (43,4)	9 (6,8)
	RD (95% CI), NNT	0,37 (0,29; 0,44); NNT=2 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE OPTIMAL</i> (McInnes 2023)	Odsetek (%)	189 (43,9)	28 (10,0)
	RD (95% CI), NNT	0,34 (0,28; 0,40); NNT=2 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
Odpowiedź ACR20			
<i>BE ACTIVE</i> (Ritchlin 2020)	Odsetek (%)	30 (73,2)	8 (19,0)
	RD (95% CI), NNT	0,54 (0,36; 0,72); NNT=1 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE COMPLETE</i> (Merola 2023)	Odsetek (%)	179 (67,0)	21 (15,8)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
<i>BE OPTIMAL</i> (McInnes 2023)	Odsetek (%)	268 (62,2)	67 (23,8)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
Odpowiedź ACR70			
<i>BE ACTIVE</i> (Ritchlin 2020)	Odsetek (%)	8 (19,5)	2 (4,8)
	RD (95% CI), NNT	0,15 (0,01; 0,28) p<0,0065 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE COMPLETE</i> (Merola 2023)	Odsetek (%)	71 (26,6)	1 (0,8)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
<i>BE OPTIMAL</i> (McInnes 2023)	Odsetek (%)	105 (24,4)	12 (4,3)
	RD (95% CI), NNT	n/d	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BIM	PLC
Odpowiedź PASI75			
<i>BE ACTIVE</i> (Ritchlin 2020)	Odsetek (%)	18 (64,3)	2 (7,1)
	RD (95% CI), NNT	0,57 (0,37; 0,77); NNT=1 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE COMPLETE</i> (Merola 2023)	Odsetek (%)	145 (82,4)	9 (10,2)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
<i>BE OPTIMAL</i> (McInnes 2023)	Odsetek (%)	168 (77,4)	18 (12,9)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
Odpowiedź PASI90			
<i>BE ACTIVE</i> (Ritchlin 2020)	Odsetek (%)	13 (46,4)	2 (7,1)
	RD (95% CI), NNT	0,39 (0,18; 0,60); NNT=2 IS=TAK; p=0,0020 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE COMPLETE</i> (Merola 2023)	Odsetek (%)	121 (68,8)	6 (6,8)
	RD (95% CI), NNT	0,62 (0,53; 0,71); NNT=1 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE OPTIMAL</i> (McInnes 2023)	Odsetek (%)	133 (61,3)	4 (2,9)
	RD (95% CI), NNT	0,58 (0,51; 0,65); NNT=1 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
Odpowiedź PASI100			
<i>BE ACTIVE</i> (Ritchlin 2020)	Odsetek (%)	10 (35,7)	2 (7,1)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
<i>BE COMPLETE</i> (Merola 2023)	Odsetek (%)	103 (58,5)	4 (4,5)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
<i>BE OPTIMAL</i> (McInnes 2023)	Odsetek (%)	103 (47,5)	3 (2,1)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
MDA			
<i>BE ACTIVE</i> (Ritchlin 2020)	Odsetek (%)	19 (46,3)	6 (14,3)
	RD (95% CI), NNT	n/d	
<i>BE COMPLETE</i> (Merola 2023)	Odsetek (%)	118 (44,2)	8 (6,0)
	RD (95% CI), NNT	0,38 (0,31; 0,45); NNT=2 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
	Odsetek (%)	194 (45,0)	37 (13,2)

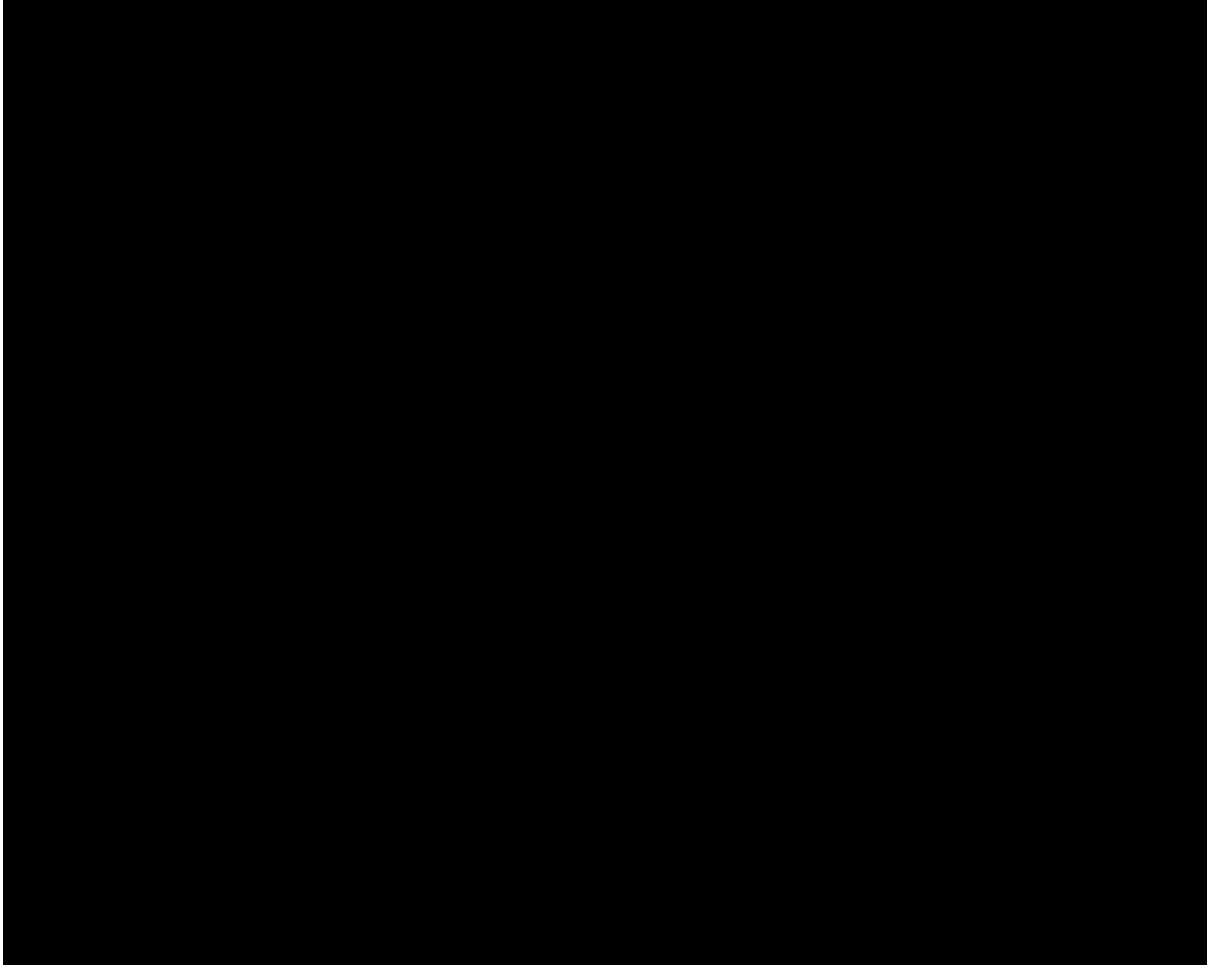
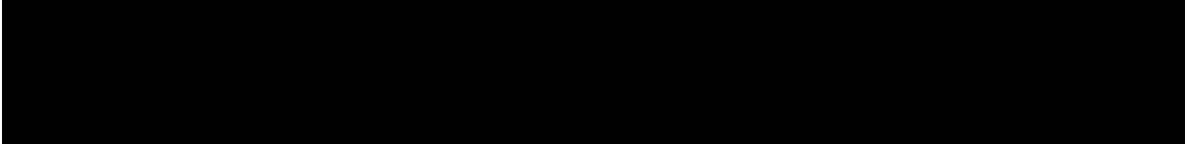
Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BIM	PLC
<i>BE OPTIMAL (McInnes 2023)</i>	RD (95% CI), NNT	0,32 (0,26; 0,38); NNT=2 IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
Zmiana w kwestionariuszu HAQ-DI			
<i>BE ACTIVE (Ritchlin 2020)</i>	Średnia zmiana (SE)	-0,4 (0,5)	-0,1 (0,5)
	LSMD (95% CI)	n/d	
<i>BE COMPLETE (Merola 2023)</i>	Średnia zmiana (SE)	-0,38 (0,03)	-0,07 (0,04)
	LSMD (95% CI)	-0,33 (-0,42; -0,23); IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE OPTIMAL (McInnes 2023)</i>	Średnia zmiana (SE)	-0,26 (0,02)	-0,09 (0,03)
	LSMD (95% CI)	-0,19 (-0,26; -0,13) IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
Zmiana w kwestionariuszu SF-36 (PCS)			
<i>BE ACTIVE (Ritchlin 2020)</i>	Średnia zmiana (SE)	7,6 (8,9)	2,7 (8,4)
	LSMD (95% CI)	n/d	
<i>BE COMPLETE (Merola 2023)</i>	Średnia zmiana (SE)	7,3 (0,5)	1,4 (0,7)
	LSMD (95% CI)	6,0 (4,4; 7,7); IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
<i>BE OPTIMAL (McInnes 2023)</i>	Średnia zmiana (SE)	6,3 (0,4)	-1,2 (7,2)
	LSMD (95% CI)	4,3 (3,2; 5,4); IS=TAK; p<0,0001 Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	

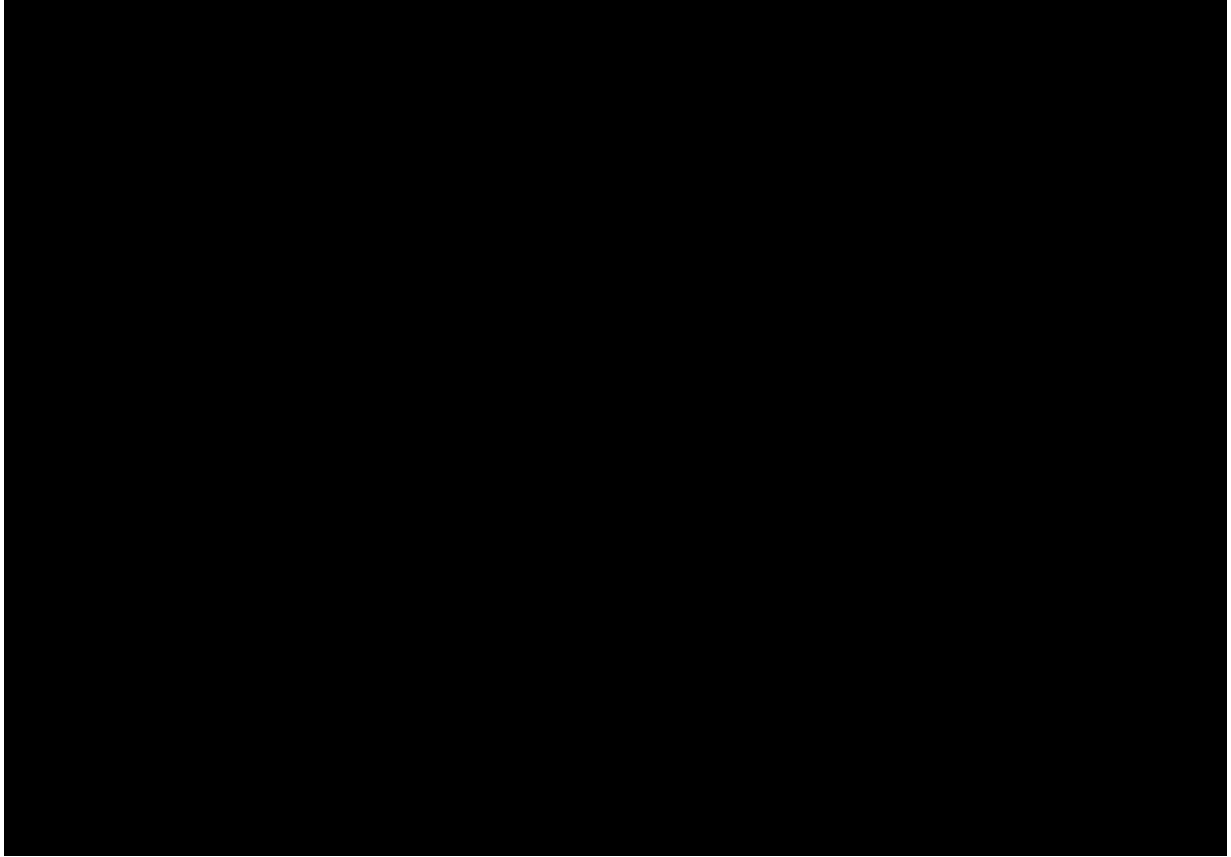
Na podstawie danych długookresowych, zgromadzonych w 52. tyg. terapii, należy podkreślić długotrwałe utrzymywanie się efektu terapeutycznego u chorych z ŁZS leczonych wnioskowaną interwencją. Analiza kluczowego punktu końcowego, tj. odpowiedzi ACR50, wskazała, że odsetek chorych osiągających ten punkt końcowy wzrastał wraz z długością czasu leczenia BIM.

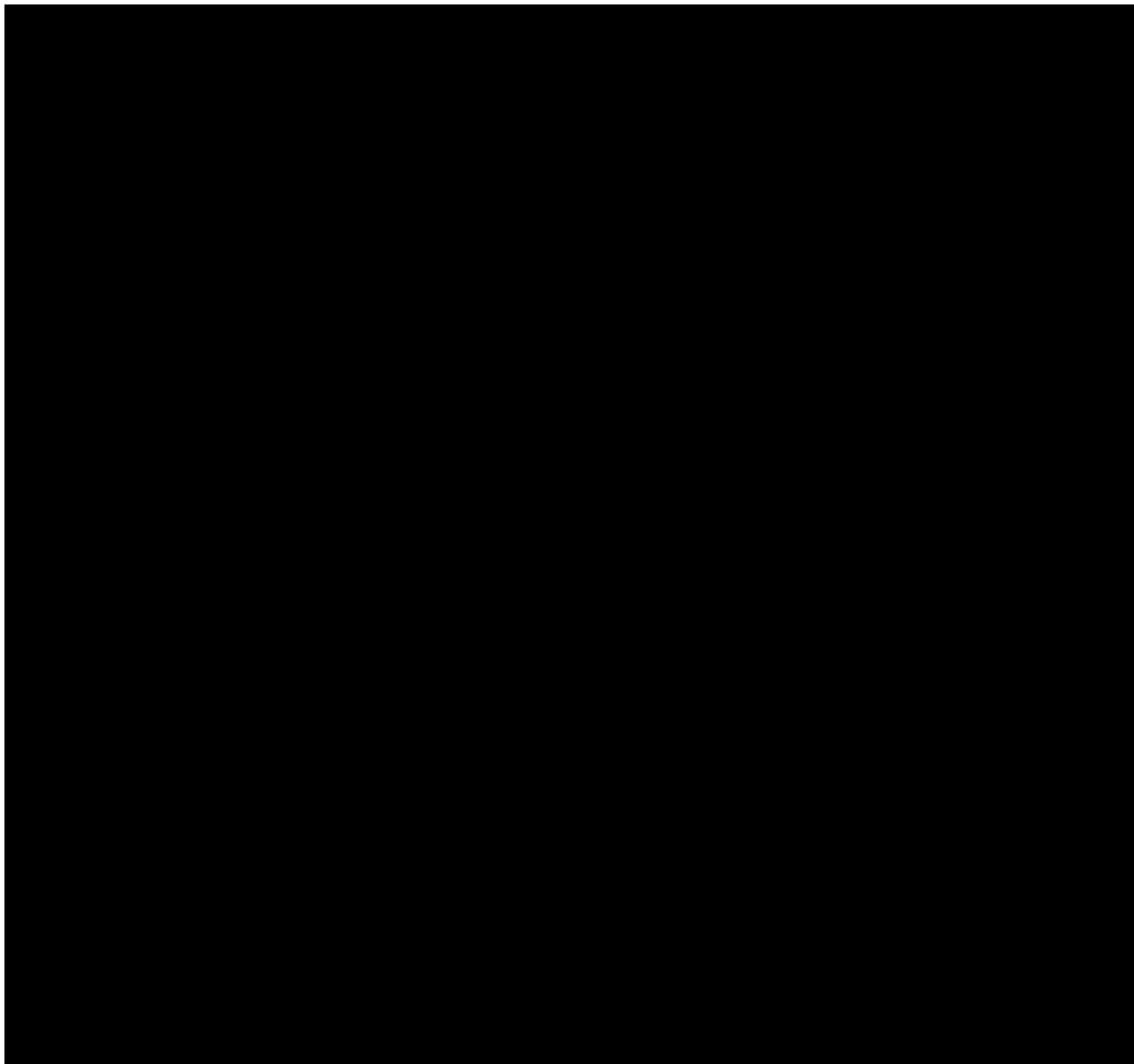
Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *BE ACTIVE* przeprowadzono dla okresu podwójnie zaślepionego (do 12 tygodnia badania) oraz dla całego okresu obserwacji (do 48 tygodnia badania). Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *BE COMPLETE* przeprowadzono dla okresu do 16. tygodnia badania. Ocenę bezpieczeństwa w badaniu *BE OPTIMAL* przeprowadzono dla dwóch okresów: podwójnie zaślepionego (do 16. tygodnia badania) oraz dla całego okresu obserwacji (do 24. tygodnia badania). Profil bezpieczeństwa BIM należy określić jako akceptowalny oraz spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla pozostałych wskazań.

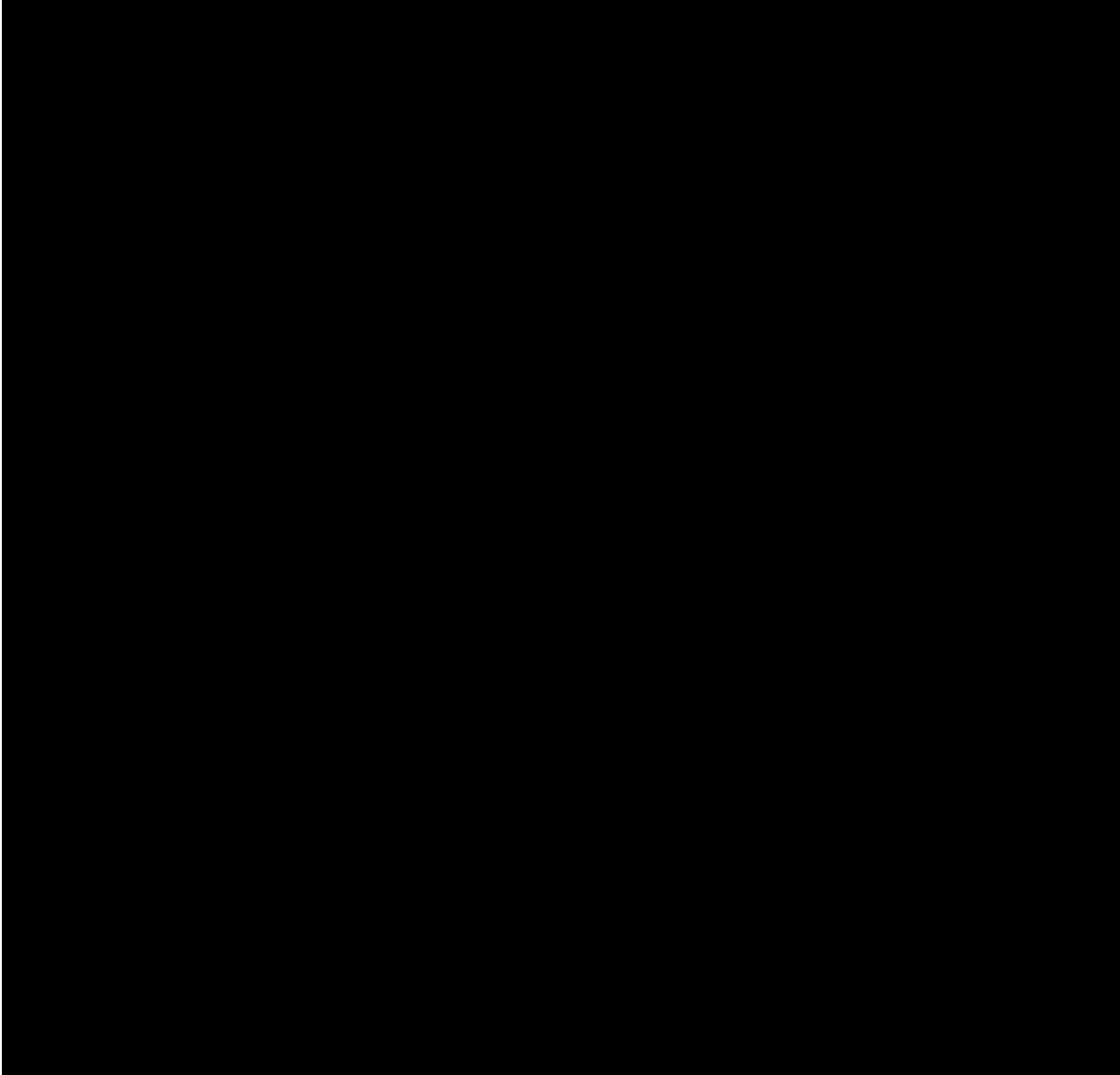
Należy podkreślić, że skuteczność i bezpieczeństwo BIM w leczeniu ŁZS zostały ocenione na podstawie trzech randomizowanych, wysokiej jakości badań cechujących się wysoką wiarygodnością przedstawionych dowodów. Dodatkowo, uwagę zwraca fakt, że w czasie leczenia bimekizumabem zostały osiągnięte kluczowe efekty terapeutyczne w leczeniu ŁZS, co jest spójne z analizą dotyczącą oceny BIM w nr-axSpA.

Należy więc wnioskować o wysokiej skuteczności bimekizumabu zarówno w obwodowej, jak i osiowej postaci spondyloartropatii. W przebiegu postaci osiowej charakterystyczne jest występowanie objawów ze strony kręgosłupa, natomiast w przebiegu postaci obwodowej dochodzi do zajęcia głównie stawów obwodowych. Mimo tego dominowanie objawów jednej z postaci spondyloartropatii nie wyklucza obecności zapalenia pozostałych stawów, przebiegającego bezobjawowo. Uwzględniając powyższe, dowody na skuteczność danej technologii medycznej zgromadzone dla konkretnego podtypu spondyloartropatii mogą być ekstrapolowane na całą grupę.

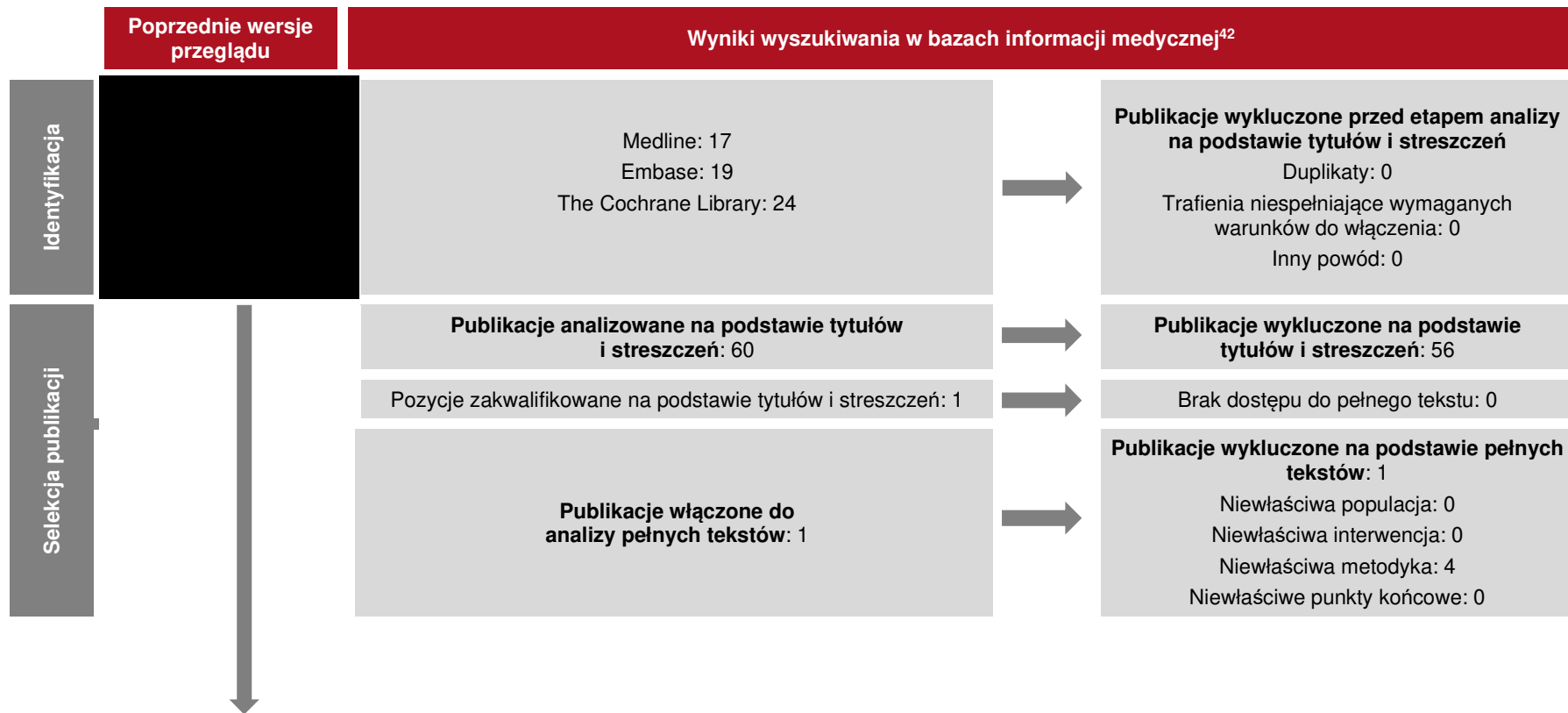




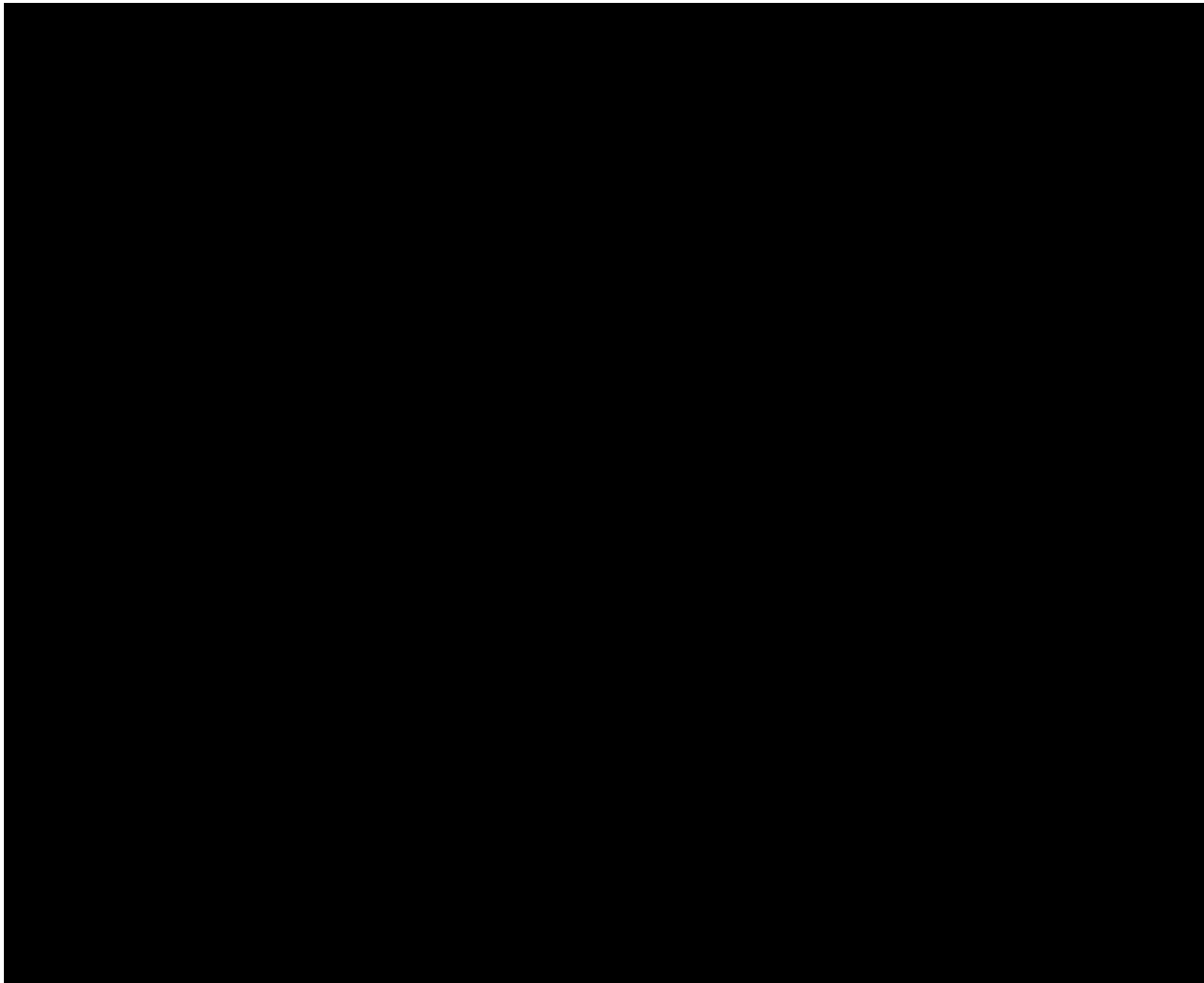




Rysunek 30.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja NMA w marcu 2024 r.



	Poprzednie wersje przeglądu	Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej ⁴²
Badania włączone		Nowe badania włączone do analizy: 0 Nowe publikacje włączone do analizy: 0







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

Tabela 99.

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bimekizumabu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
<i>A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis</i>	NCT: NCT04436640 EudraCT: 2019-004163-47	Aktywne, nie rekrutujące	UCB Biopharma SRL	Wieloośrodkowe, otwarte badanie przedłużone	Celem badania jest wykazanie długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności bimekizumabu u chorych z aktywnym osiowym zapaleniem stawów kręgosłupa r- axSpA, w tym ZZSK i nr-axSpa.	16.06.2020 r.	07.08.2026 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 11.03.2024 r.

11.5. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 100.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, kw]
#1	Bimekizumab OR Bimzelx OR UCB4940 OR "UCB-4940" OR "cdp 4940" OR cdp4940 OR "cdp-4940" OR "ucb 4940"	172	247 [^]	371 ^{^^}
#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"	20 344 447	n/d	21 543 192 ^{^^}
#3	#1 AND #2	134	n/d	309
#4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	n/d	217

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL 242, Cochrane Reviews 3, Clinical Answers 2

^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^{^^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

Data wyszukiwania: 07.03.2024 r.

[Redacted text block]

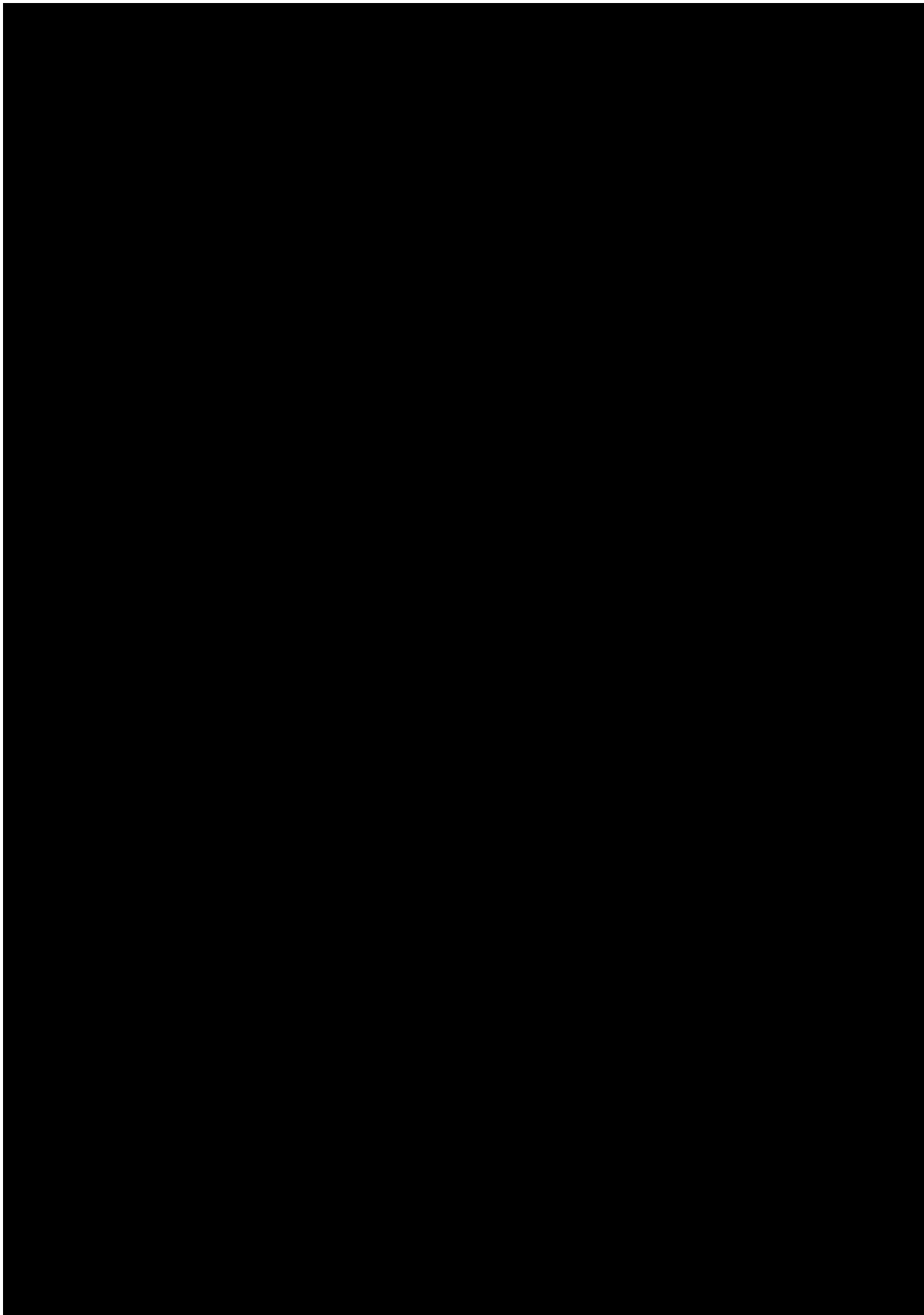
[Redacted text block]

Tabela 101.

[Redacted text block]

[Redacted table content]

[Redacted text block]



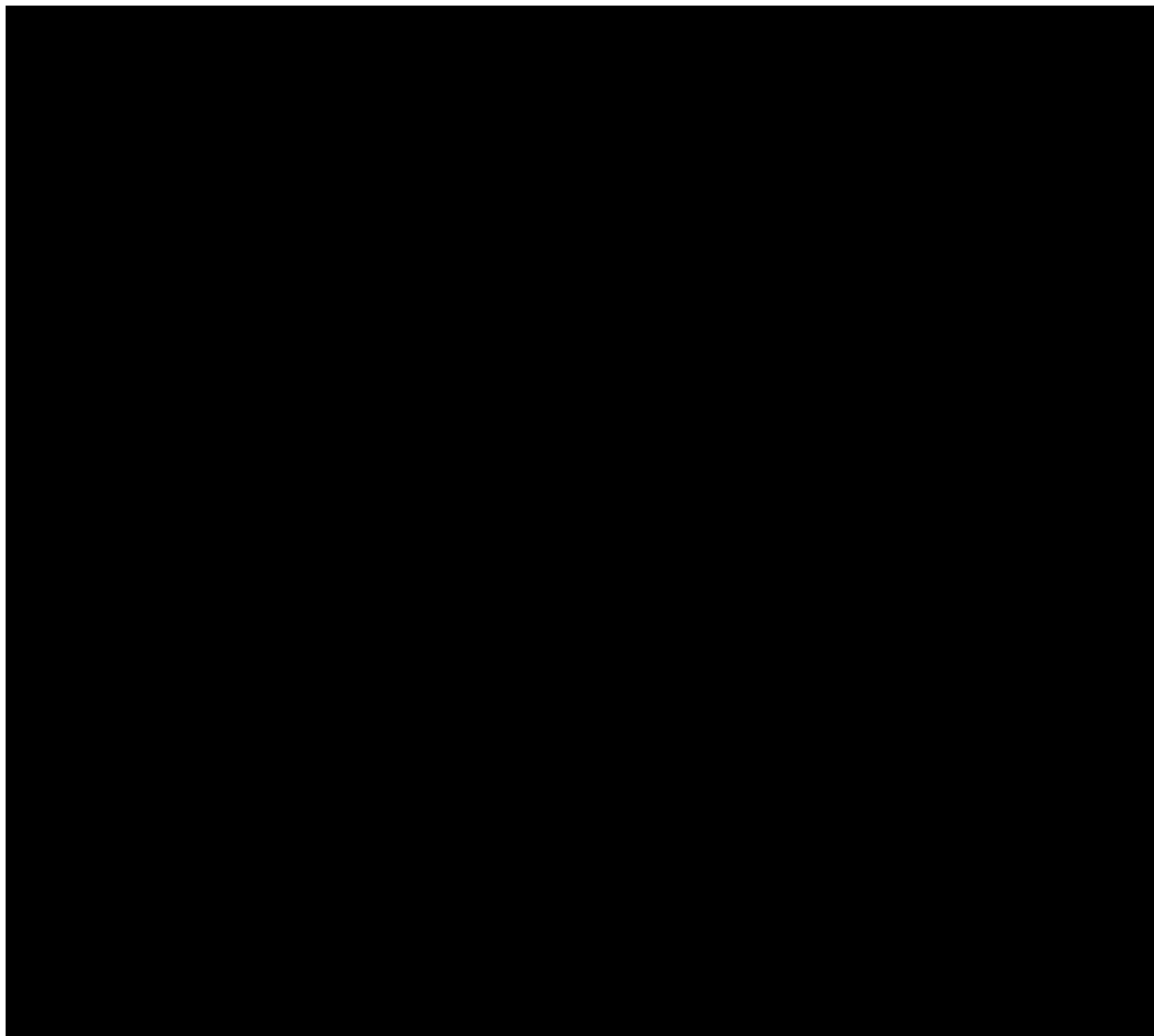
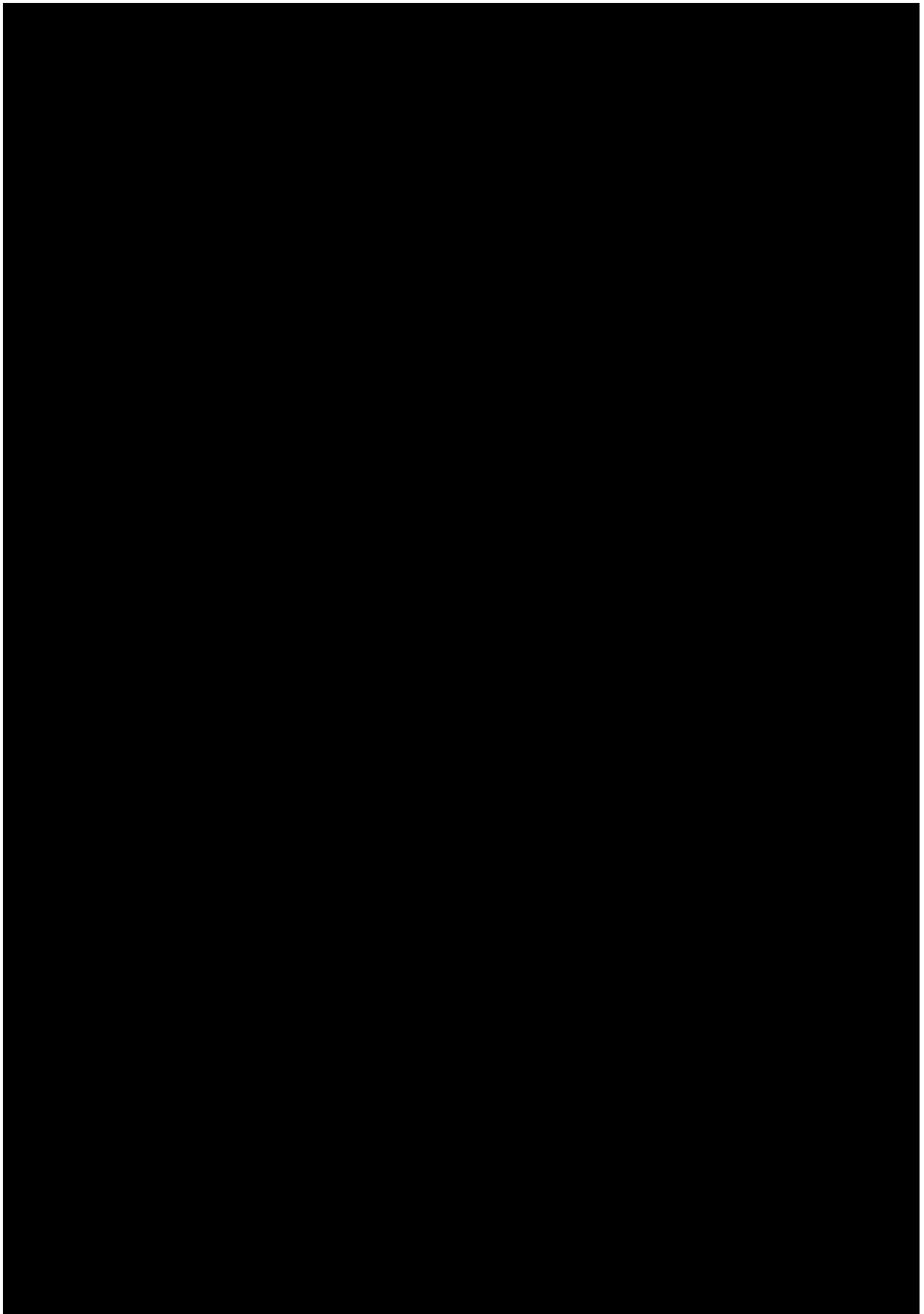


Tabela 102.



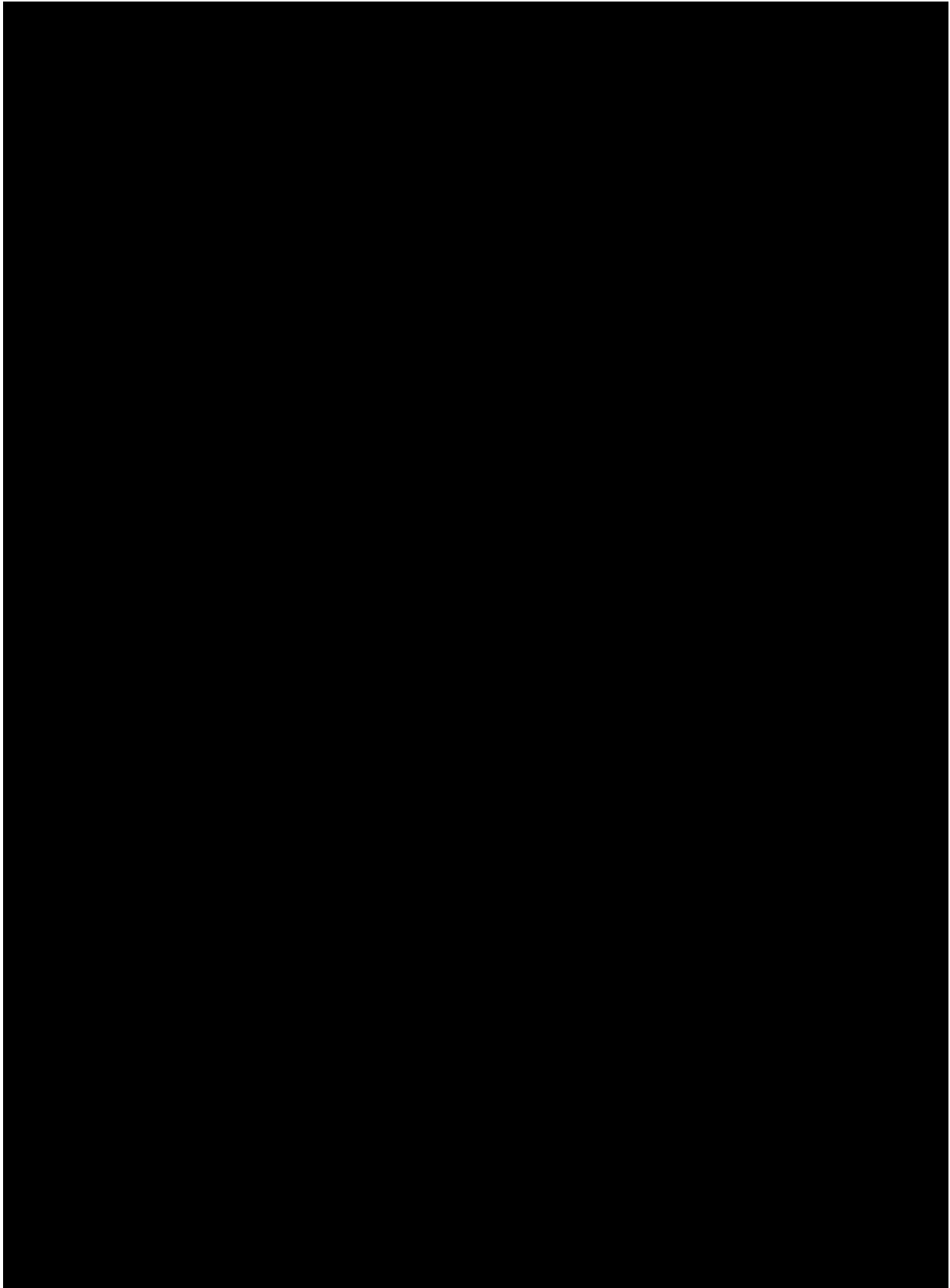
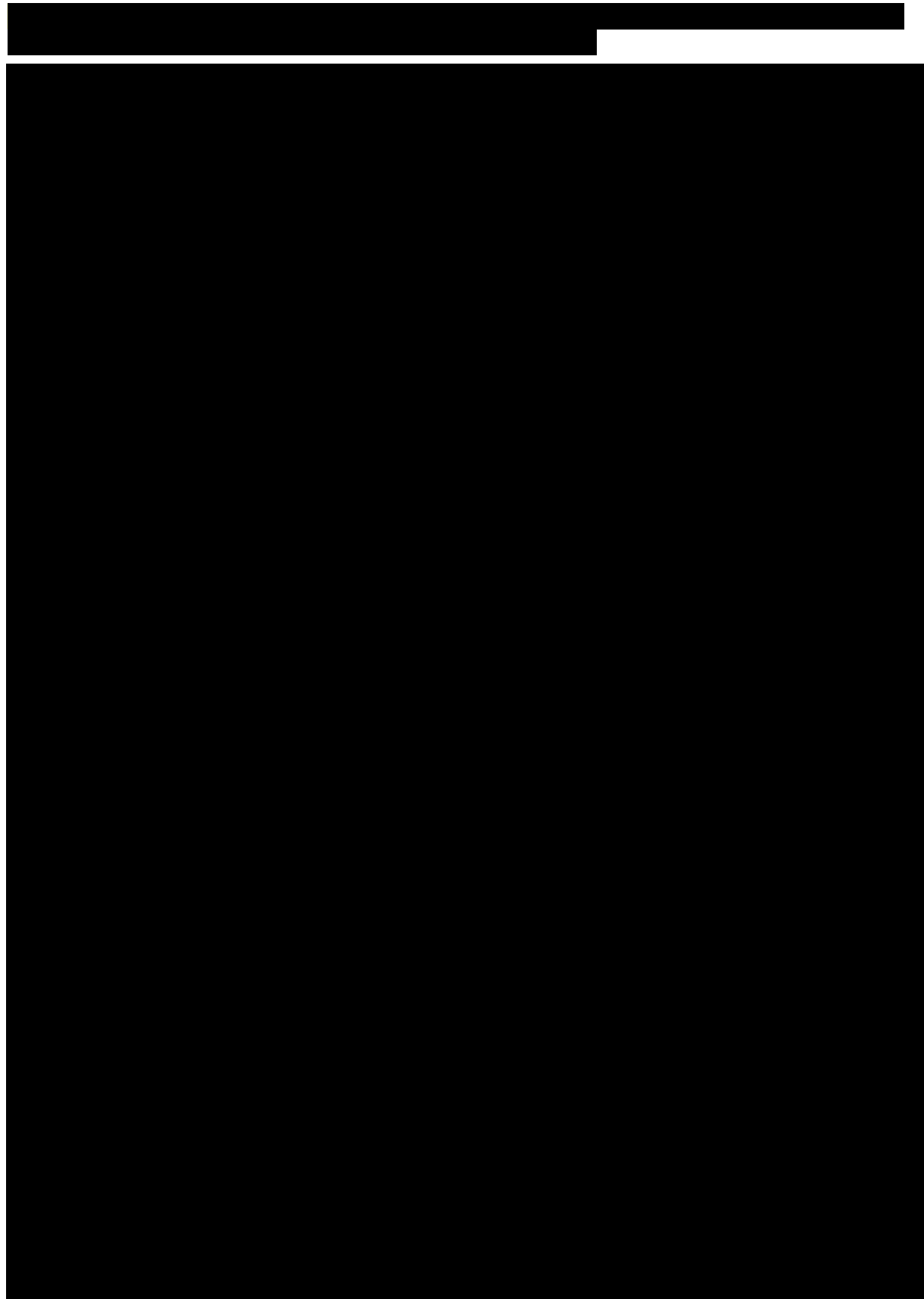
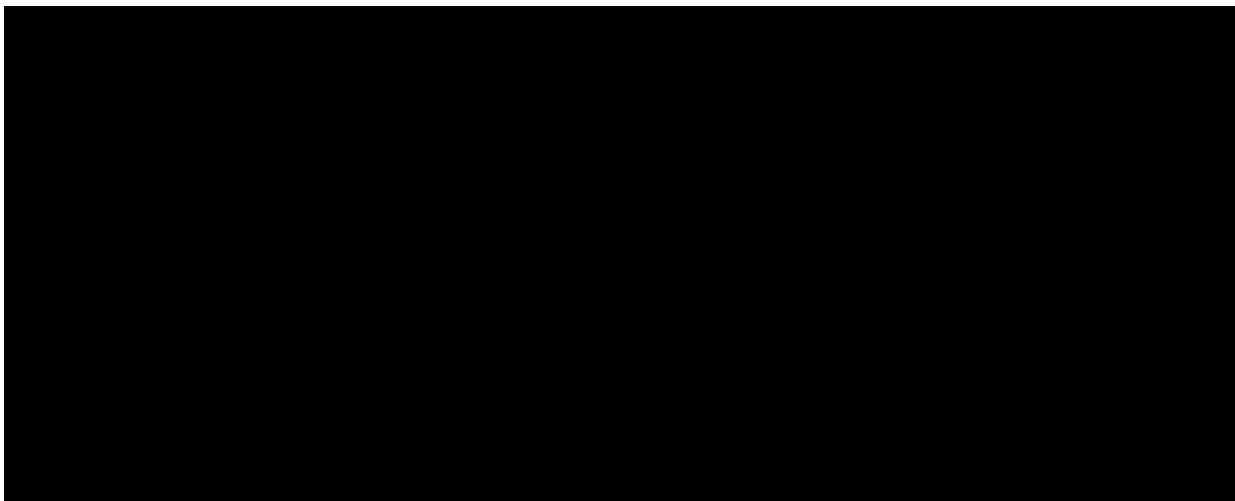


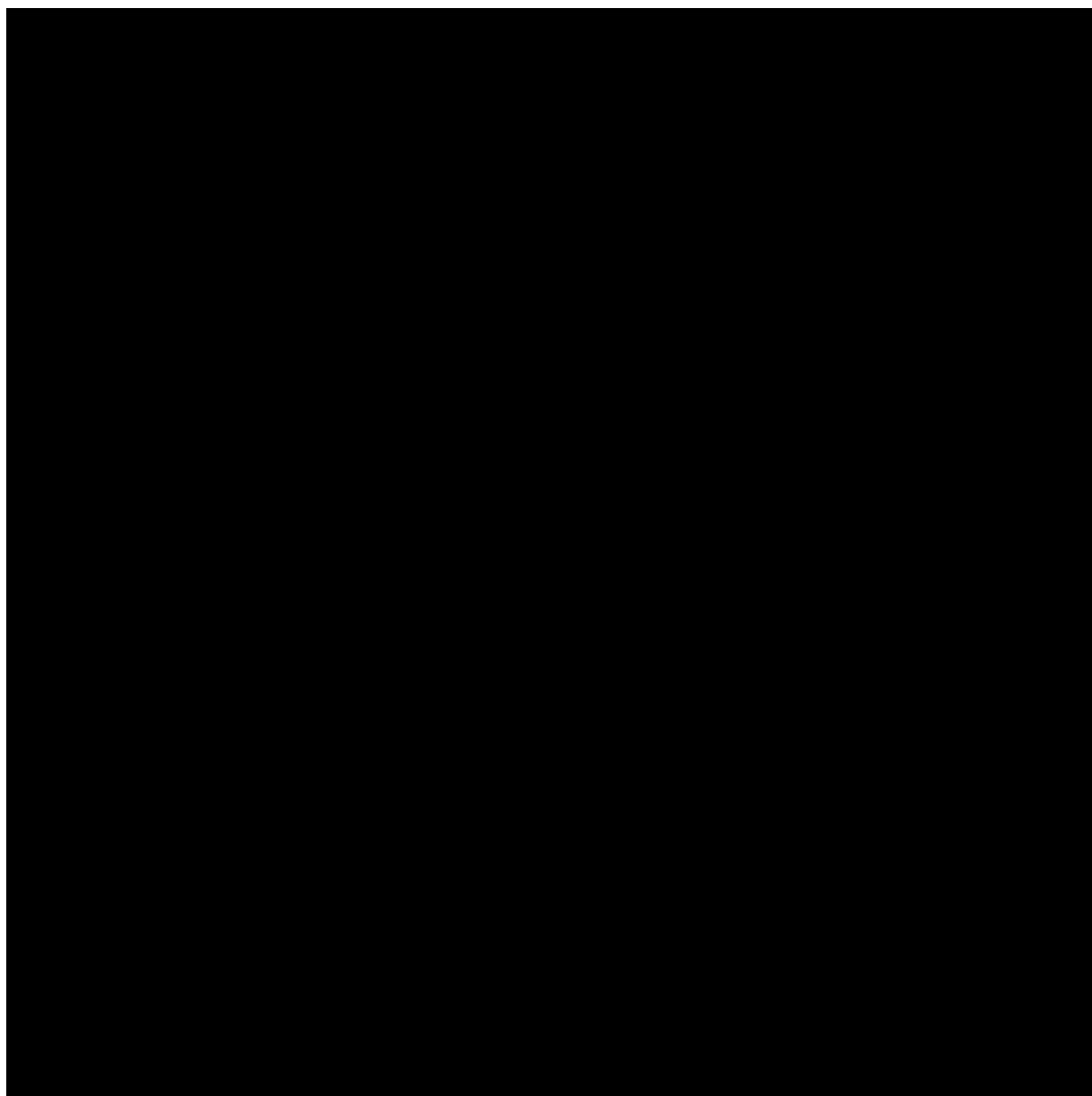
Tabela 103.





11.6.1. Aktualizacja NMA w marcu 2024 r.

Tabela 104.



11.7. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 105.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/	bimekizumab	10
	Bimzelx	11

Baza	Strategia	Wynik
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(bimekizumab OR Bimzelx)	2
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(bimekizumab OR Bimzelx)	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	bimekizumab	8
	Bimzelx	6
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	bimekizumab OR Bimzelx	40
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	bimekizumab OR Bimzelx	28
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	bimekizumab	0
	Bimzelx	0

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 11.03.2024 r.

11.8. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 106.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Deodhar 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: niska	Bazy Embase, Medline, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews przez Ovid. Dodatkowo przeszukano materiały konferencyjne, zgłoszenia HTA, rejestry badań klinicznych, listy referencji bibliograficznych odpowiednich przeглядów/NMA. Data przeszukania baz: pierwotny przegląd przeprowadzono w maju 2012 r. a następnie ośmiokrotnie aktualizowano, ostatnia data przeszukania: 10 styczeń 2023 r.	Porównawcza ocena skuteczności i i bezpieczeństwa bimekizumabu w dawce 160 mg Q4W względem innych LMPCh u chorych na ZZSK i nr-axSpA.	Do analizy włączono 36 RCT, w tym 3 badania dla BIM (<i>BE MOBILE 1, NCT03928704, BE AGILE, NCT02963506, BE MOBILE 2, NCT03928743</i>). Bimekizumab jest skuteczną opcją w leczeniu chorych na axSpA zarówno niestosujących, jak i stosujących uprzednio LMPCh. Wyniki analizy wykazały, że BIM wykazuje porównywalną skuteczność pod względem odpowiedzi ASAS z większością LMPCh, w tym z IKS, inhibitorami TNF-alfa i UPA. Ponadto BIM wykazał wyższy odsetek odpowiedzi względem SEK w odniesieniu do niektórych wyników mierzonych wg ASAS u chorych na ZZSK i nr-axSpA, którzy w większości nie stosowali wcześniej LMPCh. Wyniki analizy wykazały porównywalne bezpieczeństwo BIM z innymi LMPCh. Wyniki analizy wykazały, że bimekizumab wykazuje istotnie statystycznie częstszą odpowiedź ASAS20 w porównaniu z SEK w dawce 150 mg (zarówno z, jaki i bez dawki nasycającej) i porównywalne wskaźniki odpowiedzi w porównaniu z innymi LMPCh.
<i>Rudwaleit 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA	Bazy Medline, Medline Epub, Embase, Cochrane (The Cochrane Database of	Scharakteryzowanie produktywności chorych z axSpA, w tym zmian w produktywności po 12–16	Do analizy włączono 11 RCT, w tym 2 badania dla BIM (<i>BE MOBILE 1, NCT03928704, BE MOBILE 2, NCT03928743</i>).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska	<p>Systematic Reviews, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, The Cochrane clinical answers, The Cochrane methodology register), American College of Physicians Journal Club.</p> <p>Dodatkowo przeszukano materiały konferencyjne opublikowane w czasie ostatnich 5 lat zidentyfikowane przez elektroniczne bazy danych oraz przeprowadzono ręczne wyszukiwanie materiałów konferencyjnych od 2018 r. z ACR, EULAR, BSR, Academy of Managed Care Pharmacy, The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research, Przeszukano również rejestr badań klinicznych clinicaltrials.gov i listy referencji bibliograficznych</p>	tygodniach leczenia bLMPCh i csLMPCh.	<p>Ponad 50% pracujących chorych z aktywną axSpA doświadczyło utrudnień w pracy, głównie z powodu prezenteizmu. Ogólna wydajność pracy poprawiła się w 12–16 tyg. leczenia w większym stopniu u chorych, którzy otrzymywali LMPCh niż PLC. Zmniejszenie wydajności pracy wiązało się ze znacznym obciążeniem kosztowym, które zostało zredukowane wraz z poprawą produktywności chorych.</p> <p>U pracujących chorych rozpoczynających leczenie LMPCh, średnie wyjściowe zmniejszenie wydajności pracy, nieobecność w pracy i prezenteizm wynosiły odpowiednio 52,1% (dane z 7 badań), 11,0% i 48,8% (dane z 6 badań). W 12-16 tyg. leczenia średnia zmiana względem wartości początkowej utrudnień w pracy wynosiła -21,6% i -12,3% odpowiednio dla LMPCh i PLC. W przypadku ekstrapolacji wartości na 1 rok, potencjalne roczne zmniejszenie kosztów płatnych i bezpłatnych utraty produktywności na chorego wynosiło 11 962,88-14 293,54 euro.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		odpowiednich przeglądów/NMA. Data przeszukania baz: od 1 stycznia 2010r. do 21 października 2021 r		

11.9. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 107.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		<i>Deodhar 2023</i>	<i>Rudwaleit 2023</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Deodhar 2023	Rudwaleit 2023
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	NIE
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	NIE
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		<i>Deodhar 2023</i>	<i>Rudwaleit 2023</i>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

11.10. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11.10.1. BE MOBILE 1

<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023⁴⁶, Baraliakos 2023)</i>
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3;</p> <p>Badanie obejmowało 16-tygodniowy okres leczenia z podwójnie ślepą próbą kontrolowany PLC, po którym następował 36-tygodniowy okres podtrzymujący leczenia BIM.</p> <p>Identyfikator badania: NCT03928704</p> <p>Opis metody randomizacji: tak; chorzy zostali losowo przydzieleni do otrzymywania wybranego leczenia (BIM 160 mg podskórnie co 4 tyg., PLC) w stosunku 1:1 do 16 tyg. badania. Randomizacja została przeprowadzona przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją na podstawie klasyfikacji MRI/CRP (MRI+/CRP+, MRI+/CRP-, MRI-/CRP+) i regionu (Azja, Europa Wschodnia, Europa Zachodnia, Ameryka Północna).</p> <p>Opis metody zaślepienia: badanie podwójnie zaślepienie. Chorzy, personel ośrodka i personel operacyjny, zatrudniony przez sponsora byli zaślepieni do zakończenia okresu podtrzymującego w 52 tyg. Personel sponsora badania, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania, pozostawał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych w 24 tyg. badania. BIM i PLC podawano podskórnie za pomocą ampułko-strzykawkę o pojemności 1 ml przez niezaslepiony personel, który nie był zaangażowany w inne aspekty badania.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: tak, spośród 254 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 13 (5,1%) chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W okresie podwójnie zaślepieniem badania: <ul style="list-style-type: none"> ○ w grupie BIM spośród 128 chorych utracono łącznie 2 (1,6%) chorych, w tym po 1 (0,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych i z innego powodu; ○ w grupie PLC spośród 126 chorych utracono łącznie 8 (6,3%) chorych, w tym 4 (3,2%) z powodu wycofania zgody, 3 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (0,8%) z powodu braku skuteczności leczenia; • w okresie podtrzymania: <ul style="list-style-type: none"> ○ w grupie BIM spośród 126 chorych utracono łącznie 14 (11,1%) chorych, w tym 8 (6,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 3 (2,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (1,6%) z powodu braku skuteczności leczenia oraz 1 (0,8%) z powodu utraty z okresu obserwacji; ○ w grupie PLC spośród 118 chorych utracono łącznie 8 (6,8%) chorych, w tym 4 (3,4%) z powodu wycofania zgody oraz po 2 (1,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i braku skuteczności leczenia; <p>Skala Jadad: 5/5;</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Ocenę bezpieczeństwa w ramach fazy podwójnie zaślepieniej (tygodnie 0.–16.) przedstawiono dla leczonych grup, tj. chorych którzy otrzymali ≥ 1 dawkę BIM lub PLC (populacja bezpieczeństwa).</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: UCB Pharma;</p> <p>Liczba ośrodków: 83 (w 14 krajach);</p>

⁴⁶ z publikacji uwzględniono tylko dane dotyczące badania spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. badania *BE MOBILE 1*

BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023⁴⁶, Baraliakos 2023)

Okres obserwacji: 52 tygodnie (przed rozpoczęciem badania dodatkowo 14 – 35 dni okresu przesiewowego, 16 tygodni podwójnie zaślepionej indukcji i 36 tyg. podtrzymania);

Analiza statystyczna: obliczenia wielkości próby oparto na testach dla odpowiedzi ASAS40 w 16. tygodniu badania przy użyciu dwustronnego testu na poziomie istotności 0,05. W 24 tygodniu przeprowadzono analizę śródokresową. W badaniu *BE MOBILE 1* przeprowadzono testowanie hierarchiczne.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- aktywna choroba, wynik BASDAI i ocena całkowitego bólu pleców przez chorego ≥ 4 ;
- rozpoznana klinicznie nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa;
- spełnione kryteria kwalifikacyjne ASAS 2009;
- czynny stan zapalny podczas badania przesiewowego na podstawie MRI stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ≥ 6 mg/l.
- niewystarczająca odpowiedź na ≥ 2 NLPZ lub nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania NLPZ;

Kryteria wykluczenia:

- leczenie >1 inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie⁴⁷;
- leczenie >2 dodatkowymi bIMPCh (inne niż inhibitory TNF-alfa, w tym otrzymane badane leki biologiczne we wcześniejszych badaniach klinicznych);
- leczenie inhibitorem IL-17 w wywiadzie.

Dane demograficzne

Parametr		BIM 160 mg	PLC
Liczba chorych		128	126
Mężczyźni, n (%)		73 (57,0)	65 (51,6)
Wiek, średnia (SD) [lata]		39,5 (11,1)	39,4 (11,8)
Region geograficzny, n (%)	Azja*	15 (11,7)	13 (10,3)
	Europa Wschodnia**	73 (57,0)	71 (56,3)
	Europa Zachodnia***	31 (24,2)	33 (26,2)
	Ameryka Północna^	9 (7,0)	9 (7,1)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		27,2 (6,0)	27,7 (5,5)
Pozytywny wynik na obecność HLA B27, n (%)		103 (80,5)	94 (74,6)
Terapia inhibitorami TNF-alfa w wywiadzie^^, n (%)		10 (7,8)	17 (13,5)
Czas od pierwszych objawów nieradiograficznej		9,1 (8,7)	9,0 (9,0)

⁴⁷ chorzy, którzy wcześniej otrzymywali inhibitor TNF-alfa, musieli wykazywać nietolerancję lub niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie podawane w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 12 tygodni

BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023⁴⁶, Baraliakos 2023)		
spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]		
Czas od rozpoznania nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej, średnia (SD) [lata]	3,7 (6,2)	3,6 (5,4)
Wyjściowa wartość hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]	4,6 (297,7)	5,0 (230,5)
Wyjściowa wartość hs-CRP >GGN (5 mg/l), n (%)	70 (54,7)	71 (56,3)
Wynik ASDAS-CRP, średnia (SD)	3,7 (0,8)	3,7 (0,7)
Wynik BASDAI, średnia (SD)	6,9 (1,2)	6,7 (1,3)
Wynik oceny zmęczenia – domena 1 BASDAI, średnia (SD)	6,7 (0,1)	6,4 (0,2)
Wynik oceny porannej sztywności – średnia z domeny 5 i 6 BASDAI, średnia (SD)	7,0 (1,8)	6,9 (1,6)
Wynik oceny całkowitego bólu kręgosłupa, (średnia (SD)	7,3 (1,5)	7,1 (1,6)
Wynik oceny nocnego bólu kręgosłupa, średnia (SD)	6,9 (2,0)	6,7 (2,1)
Wynik BASMI, średnia (SD)	2,9 (1,3)	3,0 (1,2)
Wynik BASFI, średnia (SD)	5,5 (2,2)	5,3 (2,3)
Wynik ASQoL, średnia (SD)	9,5 (4,6)	9,4 (4,4)
Wynik SF36 PCS, średnia (SD)	33,3 (8,3)	33,6 (8,7)
Wynik PtGADA, średnia (SD)	7,1 (1,9)	6,9 (1,9)
Wynik w badaniu MRI Berlin kręgosłupa ^{^^^} , średnia (SD)	1,6 (2,9) N=75	1,9 (3,2) N=65
Wynik w badaniu SPARCC MRI, stawów krzyżowo-biodrowych ^{^^^} , średnia (SD)	8,5 (10,3) N=79	10,5 (13,8) N=68
Zapalenie przyczepów ścięgnistych (MASES>0), n (%)	94 (73,4)	92 (73,0)
Wynik MASES [§] , średnia (SE)	4,8 (0,3)	4,9 (0,4)
Obecne zapalenie stawów obwodowych (SJC>0), n (%)	45 (35,2)	43 (34,1)
Zapalenie stawów obwodowych w wywiadzie [#] , n (%)	51 (39,8)	53 (42,1)

BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023⁴⁶, Baraliakos 2023)			
IBD w wywiadzie [#] , n (%)		3 (2,3)	1 (0,8)
Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie [#] , n (%)		19 (14,8)	21 (16,7)
Łuszczyca w wywiadzie [#] , n (%)		9 (7,0)	7 (5,5)
Terapia skojarzona, n (%)	NLPZ	97 (75,8)	93 (73,8)
	Doustne GKS	7 (5,5)	14 (11,1)
	ksLMPCh ^{###}	30 (23,4)	32 (25,4)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: bimekizumab w dawce 160 mg we wstrzyknięciach podskórnych co 4 tygodnie przez 16 tygodni</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC we wstrzyknięciach podskórnych co 4 tygodnie przez 16 tygodni</p> <p>Leczenie wspomagające: Chorzy mogli kontynuować stosowanie stałych dawek leków podstawowych: NLPZ, doustnych GKS, kIMPCh.</p> <p>Następnie rozpoczął się okres otwartego przedłużenia badania, trwający 36 tygodni, w którym chorzy wcześniej przyjmujący PLC i BIM przyjmowali podskórnie BIM w dawce 160 mg raz na 4 tygodnie. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w badaniu fazy przedłużonej <i>BE MOVING</i> (NCT04436640) mającym na celu długookresową ocenę odpowiedzi na leczenie i ocenę bezpieczeństwa terapii^{###}</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg ASAS (w tym: ASAS40, ASAS20, ASAS PR i ASAS 5/6); • aktywność choroby wg ASDAS (w tym: ASDAS-MI i ASDAS-CRP); • aktywność choroby wg BASDAI (w tym: poszczególne domeny BASDAI, BASDAI50, BASDAI<4, a także odpowiedź ASDAS <2,1 i BASDAI <4); • wynik wg BASFI; • wynik wg BASMI; • ocena bólu kręgosłupa (w tym: ból kręgosłupa w nocy i całkowity ból kręgosłupa); • wynik dotyczący stanu zapalnego SPARCC MRI SIJ; • wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin; • ocena jakości życia i stanu psychicznego wg ASQoL i SF-36 PCS; • ocena aktywności choroby wg PtGADA; • wynik hs-CRP; • ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych wg MASES; • ocena zapalenia stawów obwodowych SJC i TJC. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana hs-CRP; • bezwzględny wynik SPARRCC SIJ, ze względu na przedstawienie zmiany wyniku; • bezwzględny wynik MRI Berlin, ze względu na przedstawienie zmiany wyniku. 			

* Turcja, Japonia, Chiny

** Bułgaria, Czechy, Węgry, Polska

*** Belgia, Francja, Niemcy, Holandia, Hiszpania, Anglia

^ Stany Zjednoczone

^^ zdefiniowani jako chorzy z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF-alfa, podawane w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 12 tygodni

^^^ u chorych w badaniu MRI

& u chorych z początkowym wynikiem MASES>0

na podstawie oceny pozamięśniowo-szkieletowej w badaniu przesiewowym lub na początku badania

metotreksat u 21 chorych, sulfasalazyna u 34 chorych

dla chorych nie uczestniczących w badaniu fazy przedłużonej ostatnia wizyta w ramach okresu obserwacji w ocenie bezpieczeństwa odbyła się 20 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku

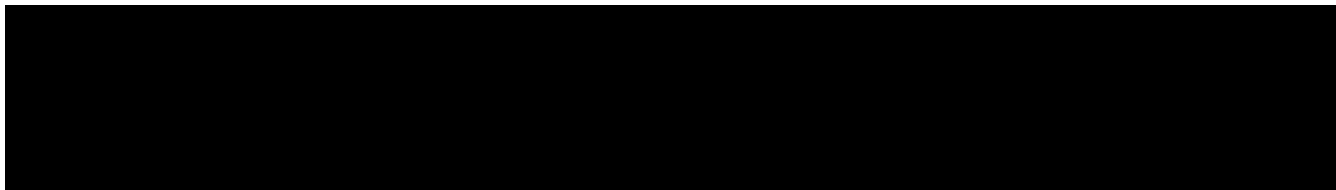
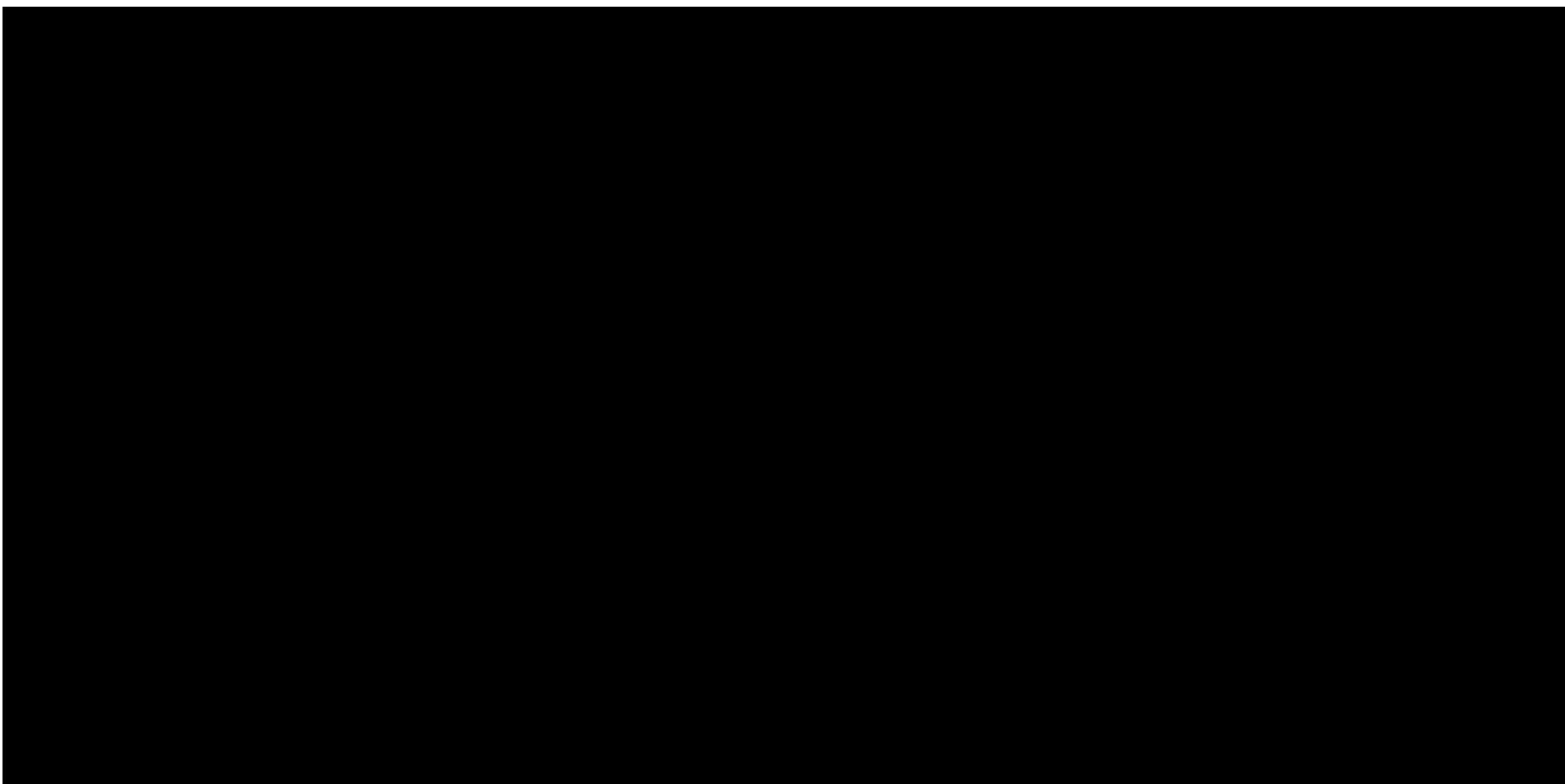


Tabela 108.







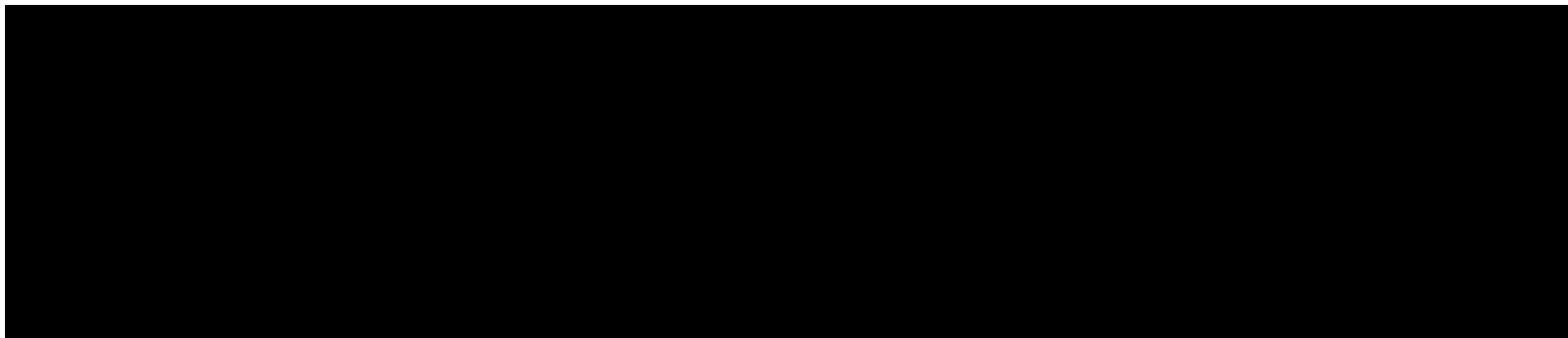
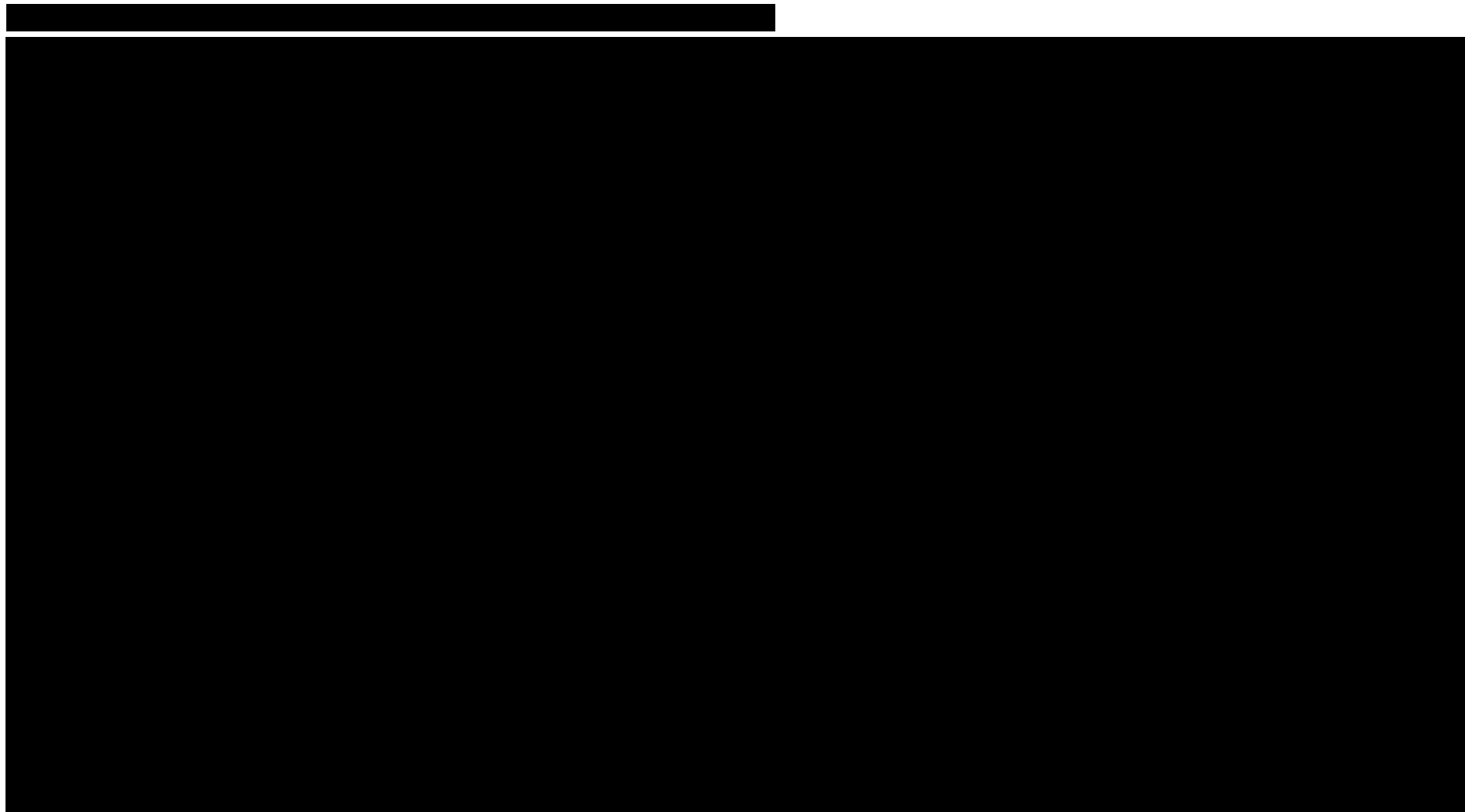
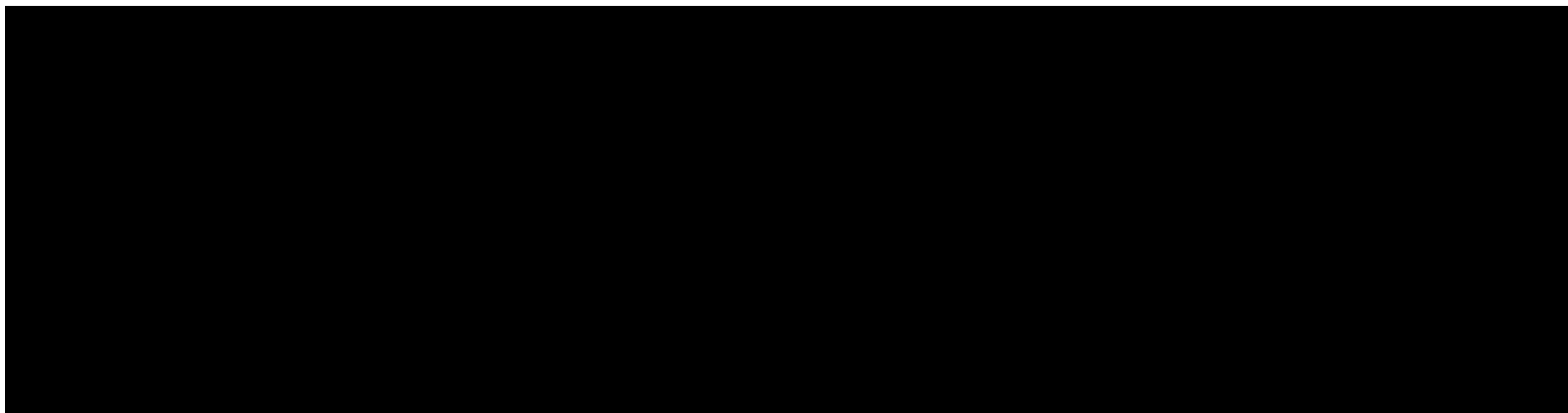


Tabela 109.





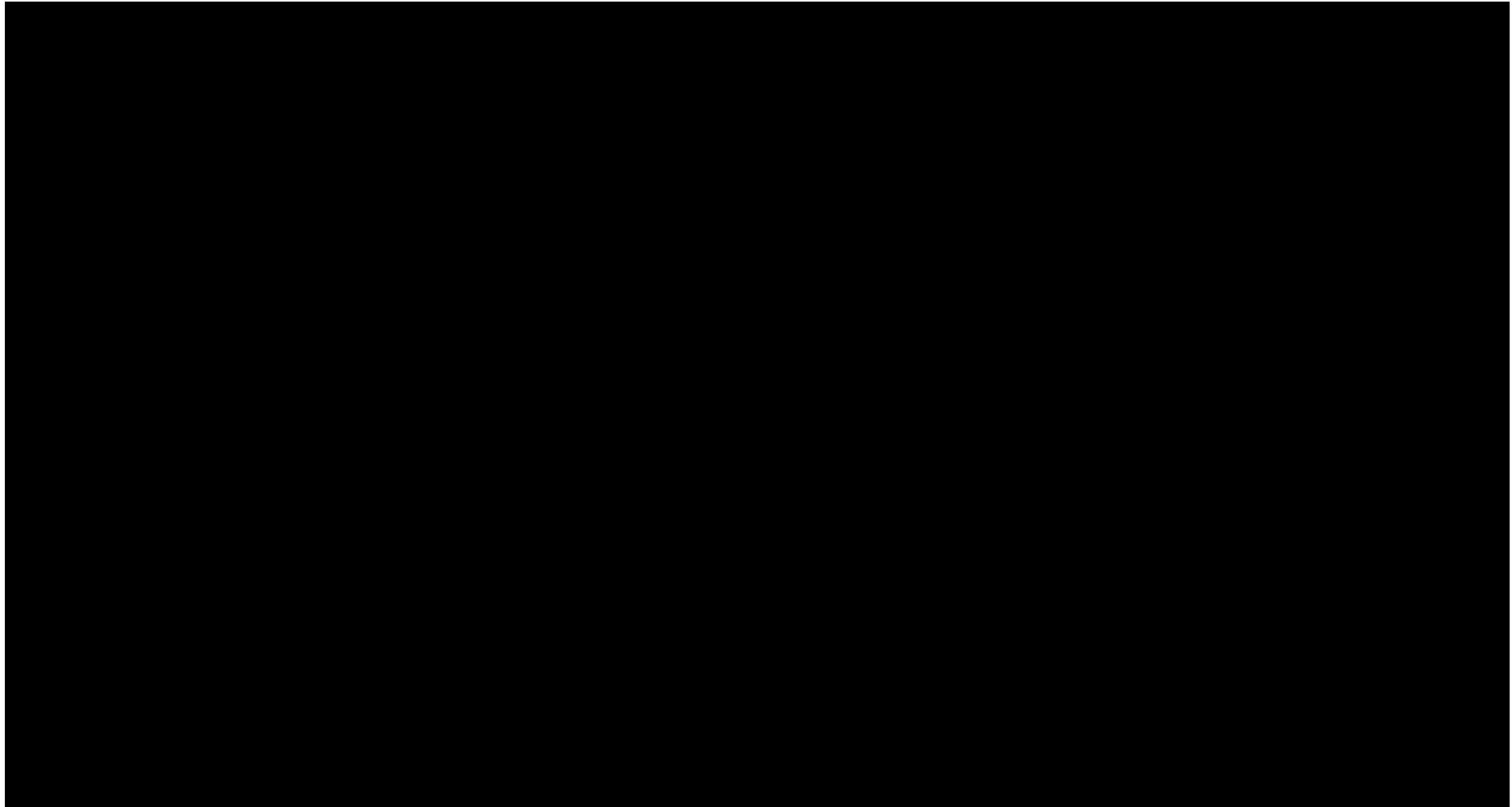
[Redacted]

Tabela 110.

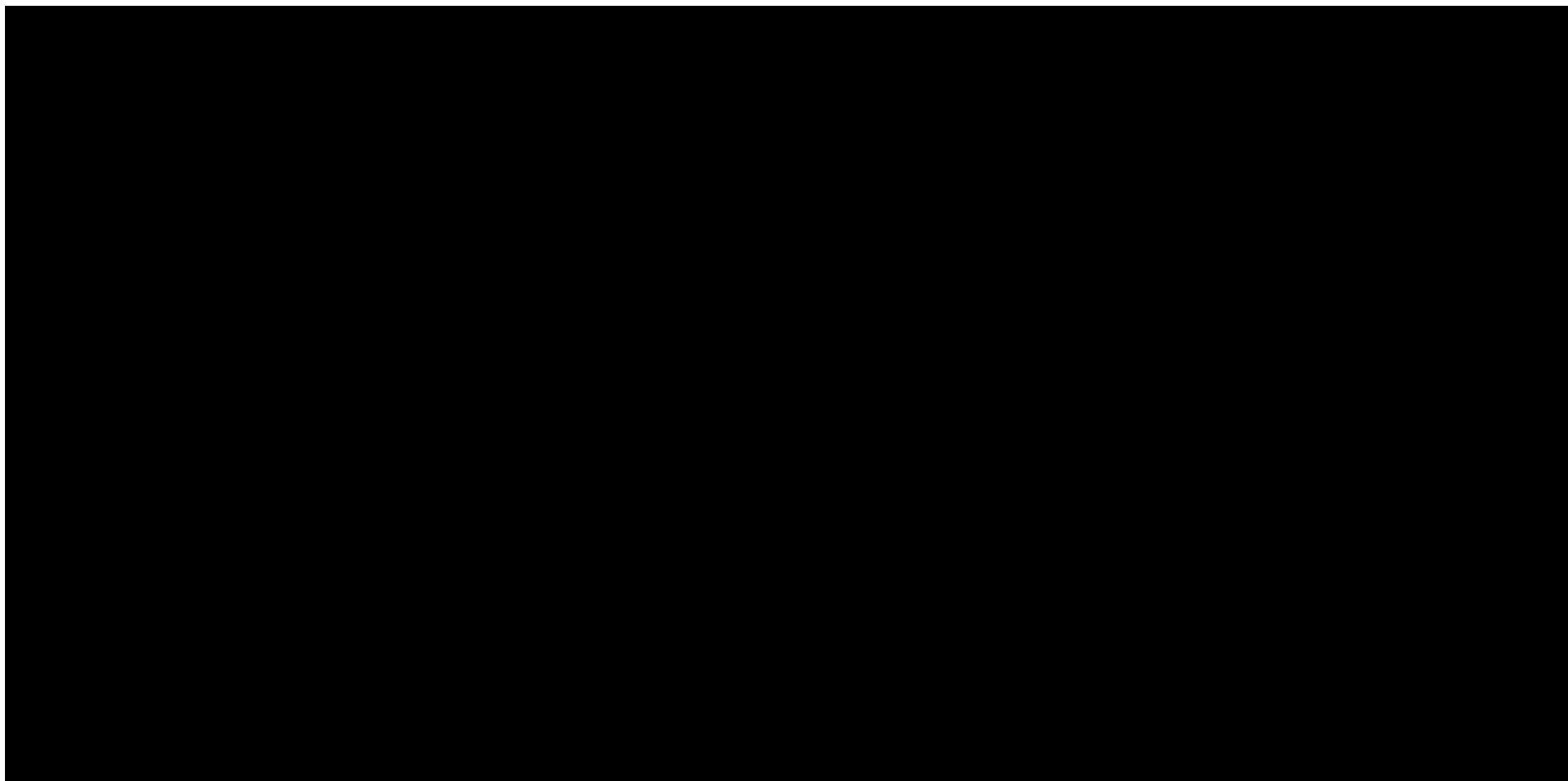
[Redacted]

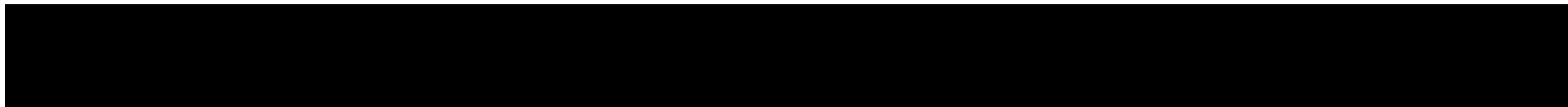
[Redacted Table Content]

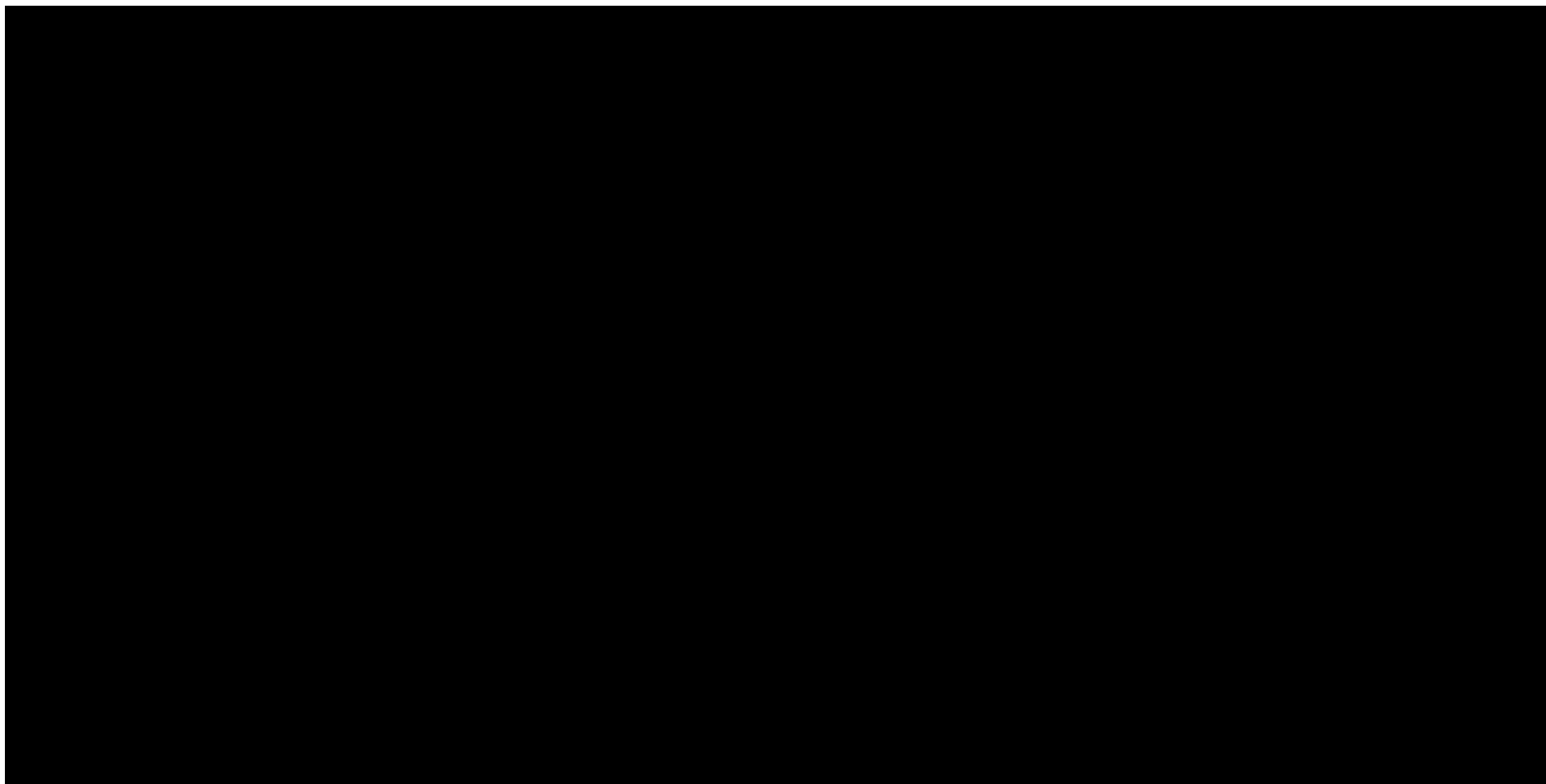
[Redacted]



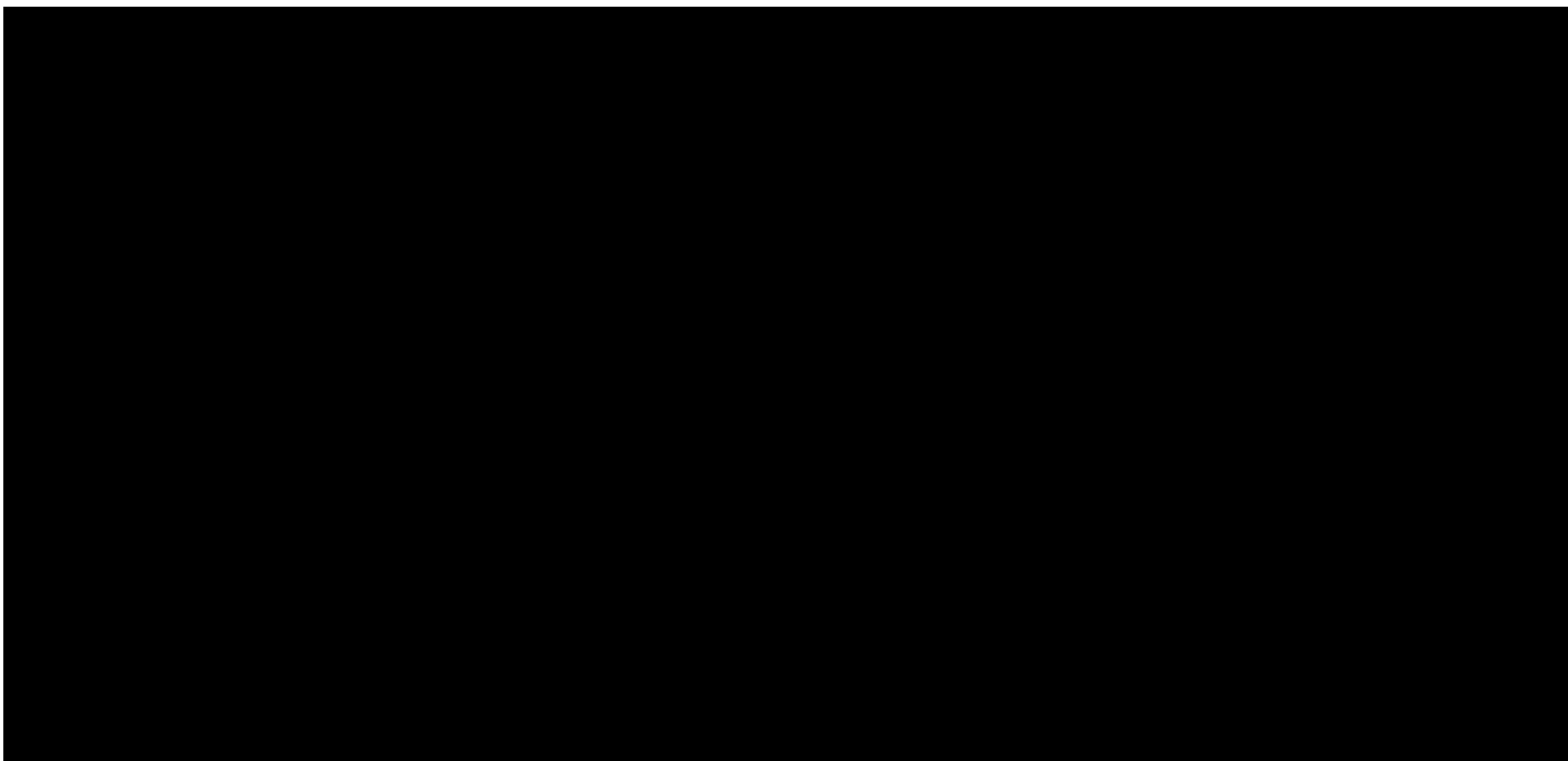
A horizontal bar consisting of a thin yellow line on top and a thicker black line below it, spanning most of the width of the page.













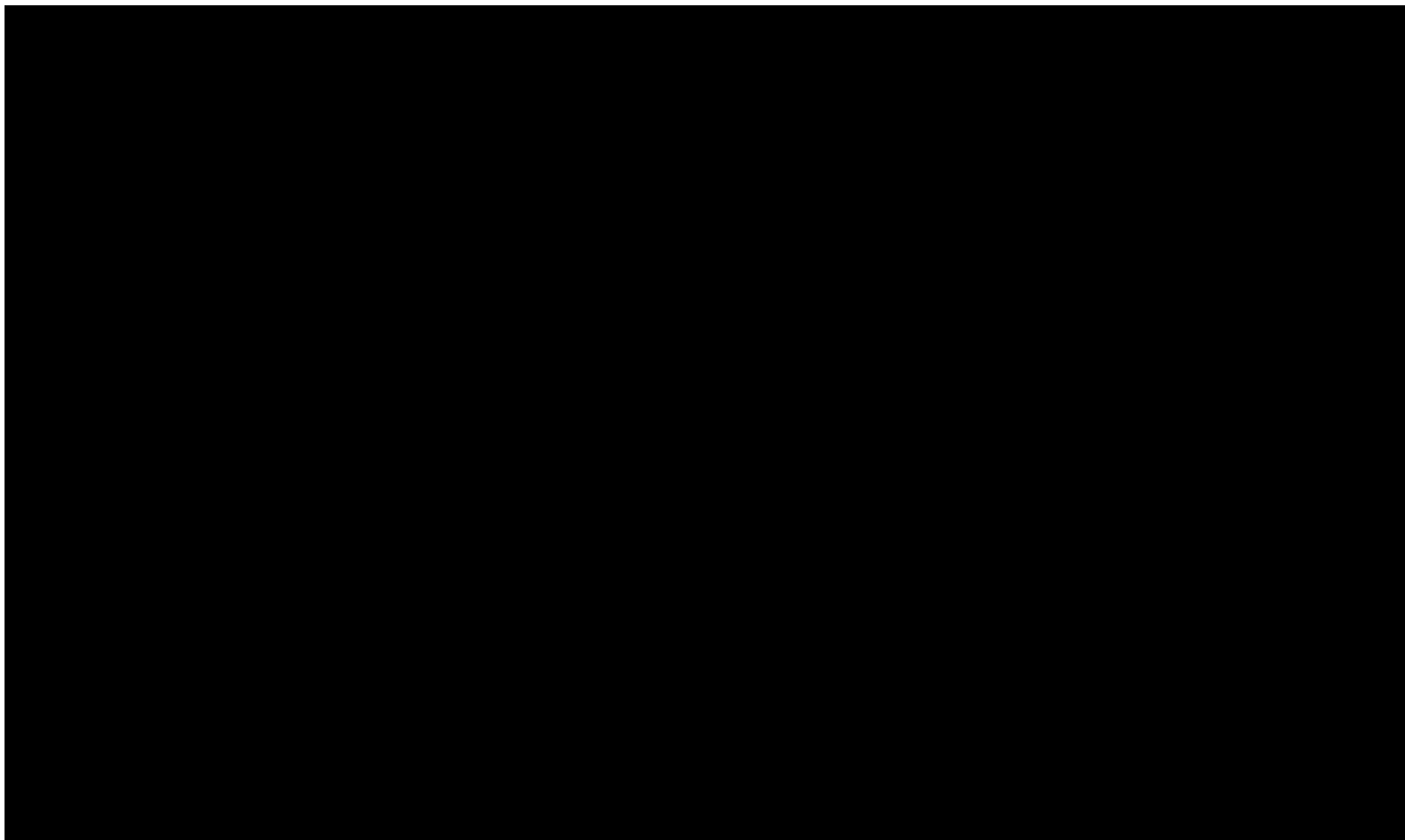
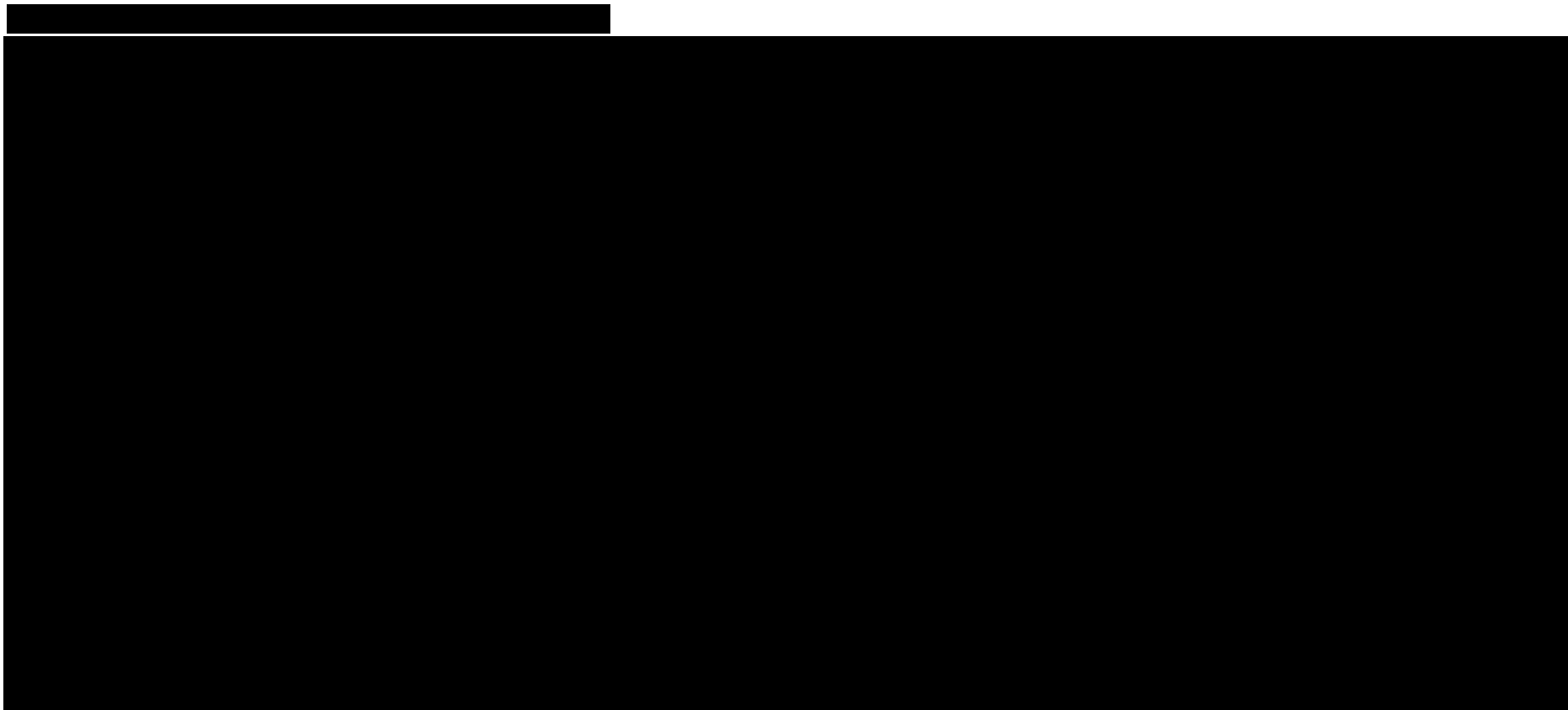
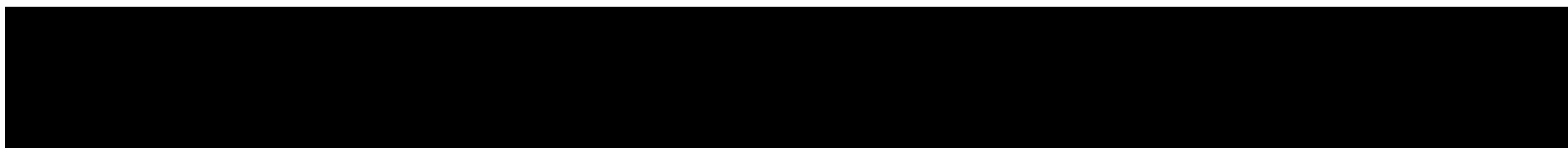
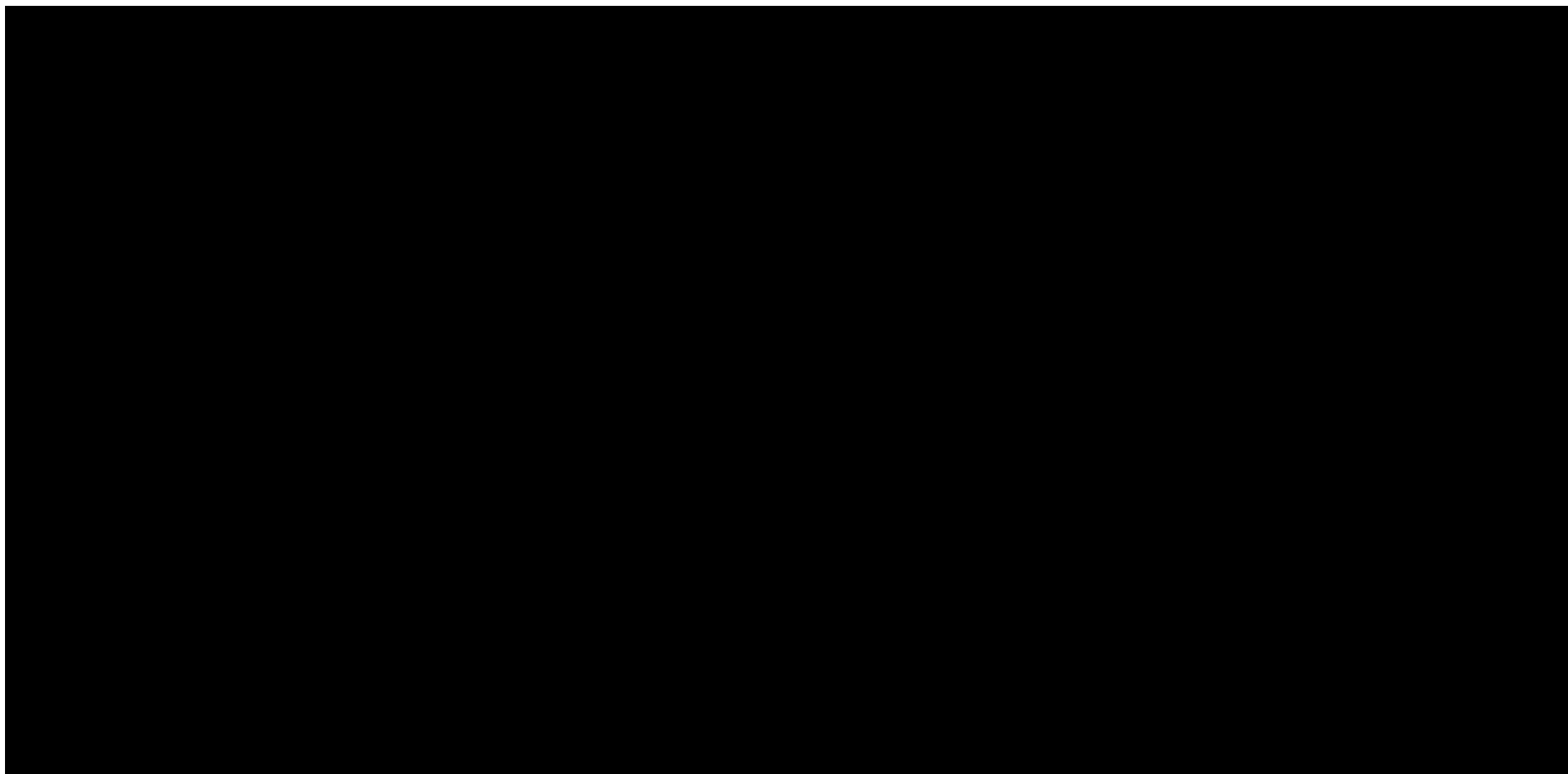
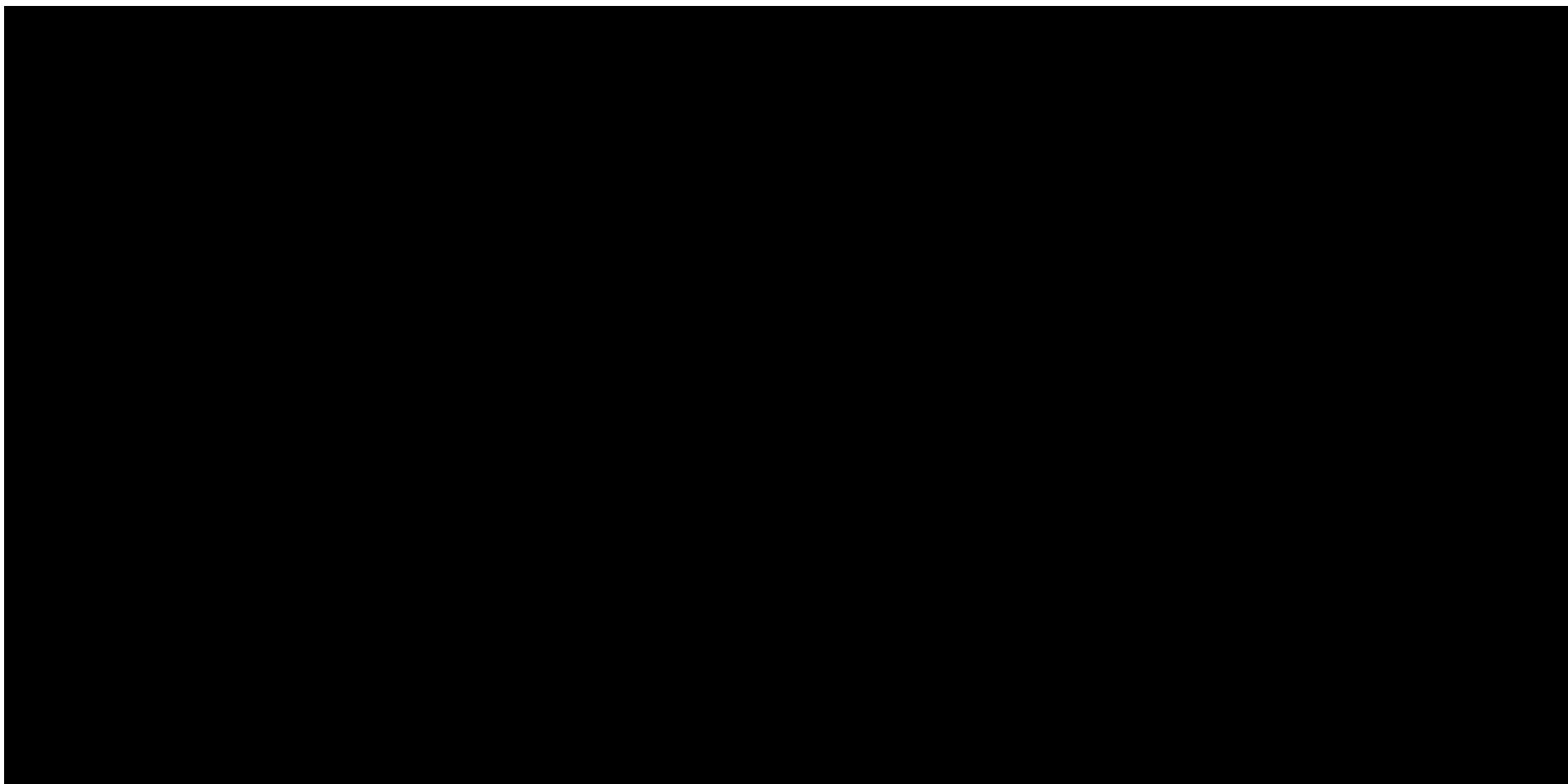


Tabela 111.

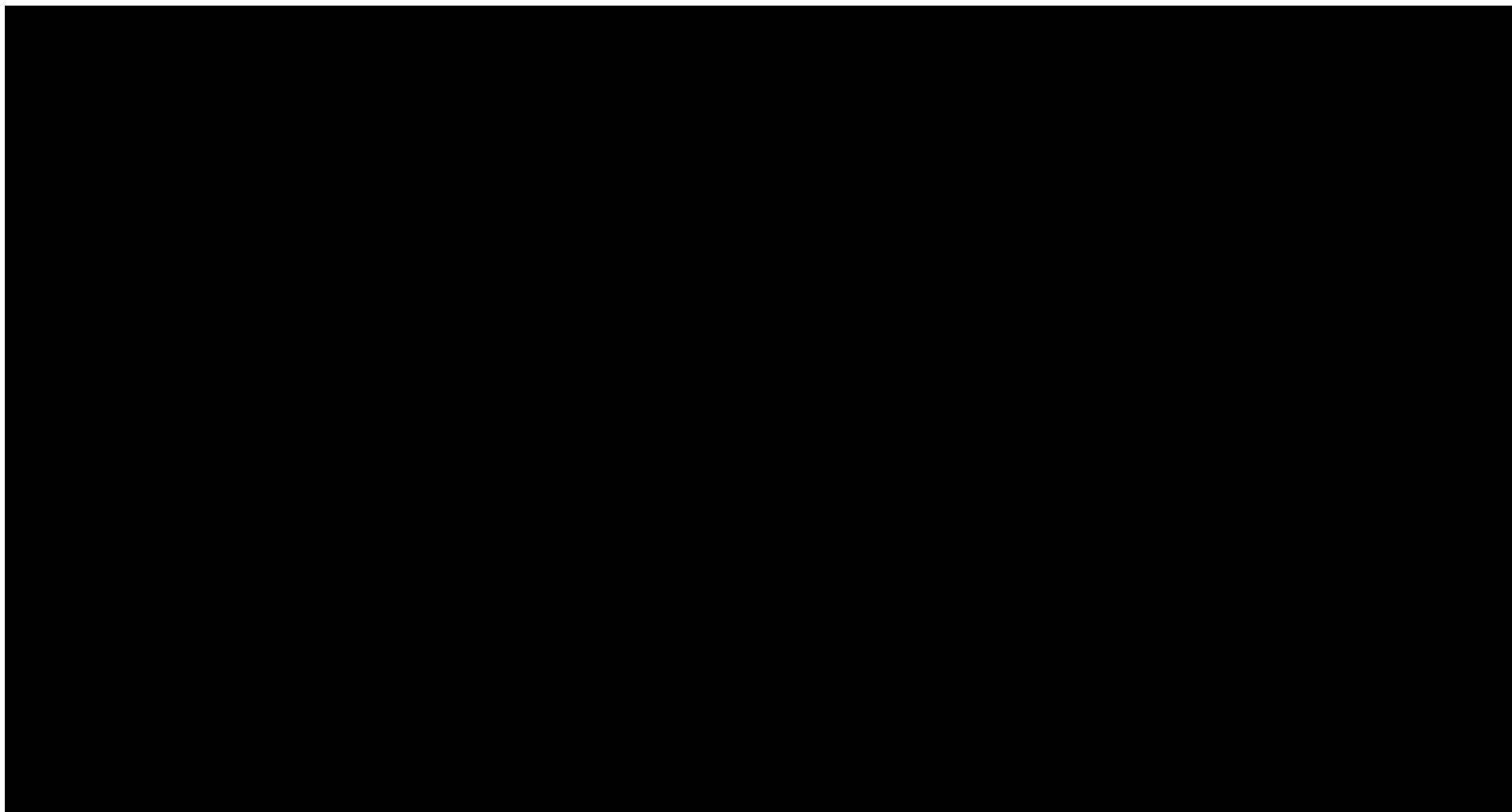


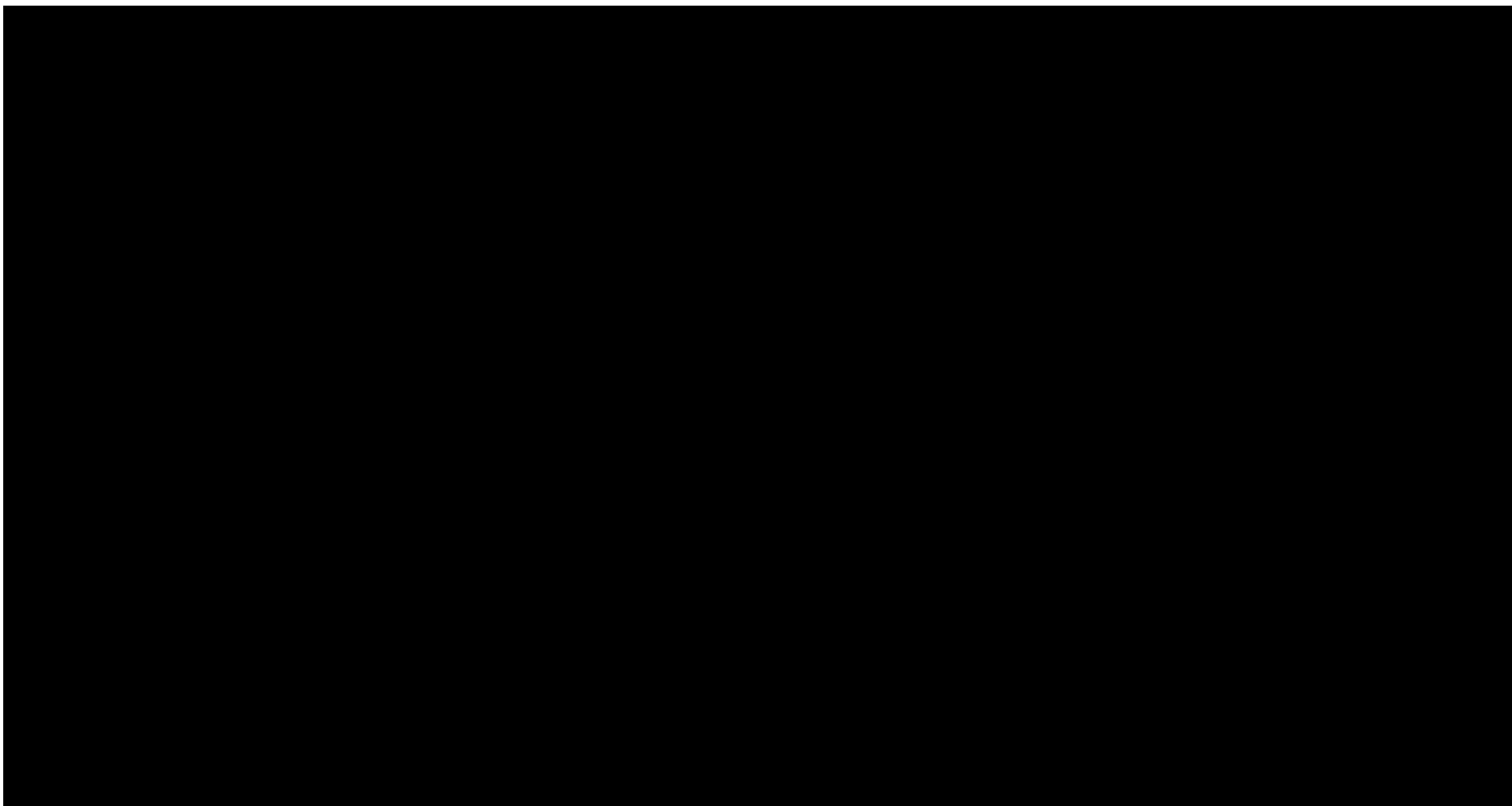




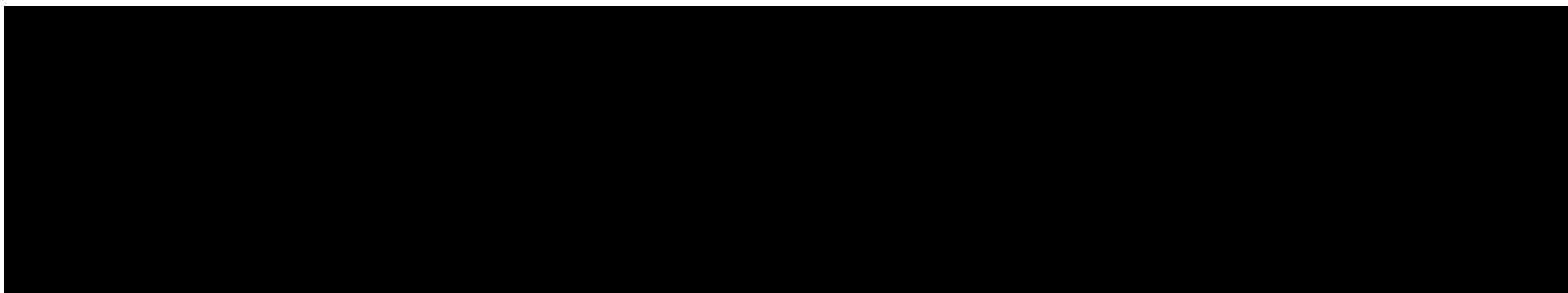








[Redacted text]



11.12. Badania wykluczone

11.12.1. Badania wykluczone – porównanie bezpośrednie

Tabela 112.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Badania pierwotne			
ab. konf. Bird 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	Bird P., Mease P.J., Deodhar A. i in., BIMEKIZUMAB IMPROVED KEY PATIENT-REPORTED SYMPTOMS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS INCLUDING SPINAL PAIN AND FATIGUE: RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, Internal Medicine Journal 2023, 53(Suppl 1):24-25
ab. konf. Deodhar 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej.	Deodhar A., Van Der Heijde D., Gensler L.S. i in., BIMEKIZUMAB in PATIENTS with ACTIVE NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 24-WEEK EFFICACY & SAFETY from BE MOBILE 1, A PHASE 3, MULTICENTRE, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY, Annals of the rheumatic diseases 2022, 81:772-773
ab. konf. Deodhar 2022a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej.	Deodhar A., Van der Heijde D., Gensler L. i in., Bimekizumab improves signs and symptoms of active non-radiographic axial spondyloarthritis: 24-week results from the phase 3 BE MOBILE 1 Study, International journal of rheumatic diseases 2023, 26: 85-87
ab. konf. Deodhar 2022b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej.	Deodhar A., van der Heijde D., Gensler L. i in., Bimekizumab Improves Signs and Symptoms, Including Inflammation, in Patients with Active Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 24-Week Efficacy & Safety from a Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study, Arthritis Rheumatol. 2022, 74 (suppl 9): 1101-1105

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		włączonej do analizy. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	
ab. konf. Dubreuil 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej, zawarto jedynie warianty wyników BASFI opisanych w ramach raportu. W związku z tym oraz zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	Dubreuil M., Gaffney K., Gensler L. i in., Bimekizumab Improves Physical Function and Health-Related Quality of Life in Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from Two Phase 3 Studies, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022, 74(suppl 9): 820-823
ab. konf. Duruoz 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania analizującego częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka u chorych leczonych BIM w ramach badań fazy 3 (analiza <i>pooled</i> badań <i>BE MOBILE 1</i> oraz 2 bez podziału na chorych z nr-axSpA i r-axSpA) oraz badań fazy 2b/3 (<i>BE AGILE, BE AGILE OLE</i>). Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	Duruöz M., Bodur H., Ataman Ş. i in., POS0668 LOW UVEITIS RATES IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS TREATED WITH BIMEKIZUMAB: POOLED RESULTS FROM PHASE 2B/3 TRIALS, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2023, 82(Suppl 1): 614-615
ab. konf. Heijde 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej.	Heijde D., Gensler L., Xu H. i in., Bimekizumab improves signs and symptoms of active non-radiographic axial spondyloarthritis: 24-week results from the phase 3 BE MOBILE 1 Study, <i>International Journal of Rheumatic Diseases</i> 2023, 26(Suppl 1): 85-87
ab. konf. Magrey 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej, zawarto jedynie przedstawienie zależności	Magrey M., Deodhar A., Mease P. i in., Achieving Increasingly Stringent Clinical Response Criteria & Lower Levels of Disease Activity Is Associated with Greater Improvements in Physical Function & HRQoL in Patients with Active Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results from Two Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Studies, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022, 74 (suppl 9): 814-816

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>między osiągnięciem odpowiedzi klinicznej/poziomów aktywności choroby a poprawą funkcjonowania fizycznego i HRQoL chorych. W związku z tym oraz zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.</p>	
<p>ab. konf. Magrey 2022a</p>	<p>Niewłaściwa metodyka</p>	<p>Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i>, w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej, zawarto jedynie przedstawienie zależności między osiągnięciem odpowiedzi klinicznej/poziomów aktywności choroby a poprawą funkcjonowania fizycznego i HRQoL chorych. W związku z tym oraz zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.</p>	<p>Magrey M., Deodhar A., Mease P. i in., PCR196 Association of Clinical Response Criteria and Disease Activity Levels With Physical Function and HRQoL in Patients With Active Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results From Two Phase 3 Randomised, Placebo-Controlled Studies, <i>Value in Health</i> 2022, 25(12): S427-S428</p>
<p>ab. konf. Magrey 2023</p>	<p>Niewłaściwa metodyka</p>	<p>Abstrakt konferencyjny stanowiący analizę post-hoc, w ramach której przedstawiono wyniki dla SF-36 oraz ASQoL w podziale na chorych z ASAS20/40 i ASDAS $\geq 2,1/\geq 1,3$. W niniejszym raporcie zostały opisane dane dla tych punktów końcowych i tego samego okresu obserwacji. W abstrakcie nie zawarto więc nowych wyników dot. skuteczności lub bezpieczeństwa BIM, zawarto jedynie warianty wyników opisanych w ramach raportu. W związku z tym oraz zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.</p>	<p>Magrey M., Deodhar A., Mease P. i in., PCR68 Association of Clinical Response Criteria and Disease Activity Levels with Physical Function and HRQoL in Patients with Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results from Two Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Studies, <i>Value in Health</i> 2023, 26 (6): S323</p>
<p>ab. konf. Magrey 2023a</p>	<p>Niewłaściwa populacja</p>	<p>Abstrakt konferencyjny stanowiący analizę post-hoc, w ramach której przedstawiono wyniki dla</p>	<p>Magrey M., Van de Sande M., Breban M. i in., POS1107 BIMEKIZUMAB ACHIEVED SUSTAINED IMPROVEMENTS IN EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS</p>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		SF-36 oraz ASQoL w podziale na chorych z ASAS20/40 i ASDAS $\geq 2,1 / \geq 1,3$ - dane pochodziły z analizy <i>pooled</i> badań <i>BE MOBILE 1</i> oraz <i>BE MOBILE 2</i> , bez wyodrębnienia danych wyłącznie dla chorych z nr- axSpA. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, REGARDLESS OF PRIOR TNF INHIBITOR TREATMENT: WEEK 52 POOLED RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2023, 82(Suppl 1): 876-877
ab. konf. Magrey 2023b	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny stanowiący analizę post-hoc do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach której przedstawiono zależność między wynikami BASFI a wynikami ASAS, ASAS PR, BASDAI50 oraz ASDAS. W abstrakcie tym nie zawarto więc danych dla dłuższego okresu obserwacji względem publikacji włączonych do analizy. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	Magrey M., Deodhar A., Mease P. i in., AB1000 ACHIEVEMENT OF INCREASINGLY STRINGENT CLINICAL RESPONSE CRITERIA AND LOWER LEVELS OF DISEASE ACTIVITY WAS ASSOCIATED WITH GREATER IMPROVEMENTS IN PHYSICAL FUNCTION AND HRQOL IN PATIENTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 52-WEEK RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES ON BIMEKIZUMAB, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2023, 82(Suppl 1): 1721
ab. konf. McKay 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne	McKay N., Bennett A., Goodson N. i in., P194 Bimekizumab is associated with improvement in quality of life in patients across the full spectrum of axial spondyloarthritis at week 16: results from two phase 3 studies, <i>Rheumatology</i> 2023, 62: Suppl 2
ab. konf. Mease 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne	Mease P., Deodhar A., Dougados M. i in., Bimekizumab Improves Key Patient Reported Symptoms of Axial Spondyloarthritis Including Spinal Pain and Fatigue: Results from Two Phase 3 Studies, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022, 74 (suppl 9): 810-813

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Nicholls 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono wyników dla dłuższego okresu obserwacji lub uzupełniających wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej.	Nicholls D., Dubreuil M., Gaffney K. i in., BIMEKIZUMAB IMPROVED PHYSICAL FUNCTION AND HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, Internal Medicine Journal 2023, 53(Suppl 1):26-27
ab. konf. Poddubny 2023	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny stanowiący analizę <i>pooled</i> badań <i>BE MOBILE 1</i> oraz <i>BE MOBILE 2</i> , bez wyodrębnienia danych wyłącznie dla chorych z nr- axSpA, oraz analizę <i>pooled</i> badań dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów. Zgodnie z PICOS, włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	Poddubny D., Gensler L., Mease P. i in., AB0938 SAFETY PROFILE OF BIMEKIZUMAB AT WEEK 16 IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AND PSORIATIC ARTHRITIS: RESULTS FROM FOUR PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDIES, Annals of the Rheumatic Diseases 2023, 82(Suppl 1):1686-1687
ab. konf. Rudwaleit 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny stanowiący analizę <i>pooled</i> badań fazy 2b/3, w tym <i>BE MOBILE 1</i> , <i>BE MOBILE 2</i> , <i>BE MOVING</i> oraz <i>BE AGILE</i> , bez wyodrębnienia danych wyłącznie dla chorych z nr- axSpA. Włączenie tego abstraktu do analizy byłoby niezasadne.	Rudwaleit M., Brown M., van Gaalen F. A., i in., LOW UVEITIS RATES IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS TREATED WITH BIMEKIZUMAB: POOLED RESULTS FROM PHASE 2B/3 TRIALS, Annals of the Rheumatic Diseases 2023; 82:614-615
ab. konf. Ramiro 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 1</i> , w ramach którego nie przedstawiono dodatkowych wyników dla punktów końcowych przedstawionych w publikacji pełnotekstowej <i>Baraliakos 2023</i> .	Ramiro S., Poddubny D., Mease P. i in., Pos0247 Resolution Of Enthesitis And Peripheral Arthritis With Bimekizumab In Patients With Axial Spodyloarthritis: Week 52 Results From The Be Mobile 1 And Be Mobile 2 Phase 3 Studies, Annals Of The Rheumatic Diseases 2023, 82(Suppl 1): 358-359
Badania wtórne			
ab. konf. Deodhar 2023; Deodhar 2023_poster	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do porównania NMA – brak możliwości przeprowadzenia oceny wg Cook.	Deodhar A., Machado P., Mørup M. i in., SA50 Comparative Efficacy of Bimekizumab in Biologic/Targeted Synthetic DMARD-Naïve Patients with Axial Spondyloarthritis: Results from a Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis, Value in Health 2023, 26(6):S406
ab. konf. Webers 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt do badania wtórnego - ocena wg kryteriów Cook niemożliwa do przeprowadzenia. Ponadto, dla BIM włączono jedynie badanie <i>BE-AGILE</i> ,	Webers C., Ortolan A., Sepriano A. i in., Efficacy and Safety of Biological DMARDs: A Systematic Literature Review Informing the 2022 Update of the ASAS-EULAR Recommendations for the Management of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<p>do którego kwalifikowano wyłącznie chorych z ZZSK ze zmianami radiograficznymi (badanie niewłączone do niniejszej analizy) oraz badanie oraz COAST-X, w ramach którego porównywano skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu vs placebo (badanie niewłączone do niniejszej analizy). Brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie BIM w non-radio ZZSK.</p>	<p>Axial Spondyloarthritis, Arthritis and Rheumatology 2022, 74 (Suppl 9): 829-831</p>
Azadeh 2022	Niewłaściwa metodyka	<p>Przegląd systematyczny, w ramach którego analizowaną populację stanowili chorzy z ZZSK łącznie, bez podziału na ZZSK z i SpA bez zmian widocznych w obrazach radiograficznych. Ponadto, dla BIM do metaanalizy włączono jedynie badanie <i>BE-AGILE</i>, do którego kwalifikowano wyłącznie chorych z ZZSK ze zmianami radiograficznymi (badanie niewłączone do niniejszej analizy). Publikacja ta nie spełnia więc kryterium populacji - brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie BIM w non-radio SpA.</p>	<p>Azadeh H., Alizadeh-Navaei R., Rezaeiemanesh A., Rajabinejad M., Immune-related adverse events (irAEs) in ankylosing spondylitis (AS) patients treated with interleukin (IL)-17 inhibitors: a systematic review and meta-analysis, <i>Inflammopharmacology</i> 2022, 30(2): 435-451</p>
Cao 2022	Niewłaściwa metodyka	<p>Przegląd systematyczny, w ramach którego analizowaną populację stanowili chorzy z ZZSK łącznie, bez podziału na ZZSK z i SpA bez zmian widocznych w obrazach radiograficznych. Ponadto, dla BIM do metaanalizy włączono jedynie badanie <i>BE-AGILE</i>, do którego kwalifikowano wyłącznie chorych z ZZSK ze zmianami radiograficznymi (badanie niewłączone do niniejszej analizy). Publikacja ta nie spełnia</p>	<p>Cao Z., Guo J., Li Q. i in., Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression, <i>Biomed Res Int.</i> 2022, 2022:8316106</p>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		więc kryterium populacji - brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie BIM w non-radio SpA.	
He 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, w ramach którego analizowaną populację stanowili chorzy z ZZSK łącznie, bez podziału na ZZSK z i SpA bez zmian widocznych w obrazach radiograficznych. Ponadto, dla BIM do metaanalizy włączono jedynie badanie <i>BE-AGILE</i> , do którego kwalifikowano wyłącznie chorych z ZZSK ze zmianami radiograficznymi (badanie niewłączone do niniejszej analizy). Publikacja ta nie spełnia więc kryterium populacji - brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie BIM w non-radio SpA.	He C., Xue C., Zhu G., Kang P., Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis, <i>J Clin Pharm Ther.</i> 2021, 46(4): 895-906
Lynde 2019	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego wg Cook.	Lynde C.W., Beecker J., Dutz J. i in., Treating to Target(s) With Interleukin-17 Inhibitors, <i>J Cutan Med Surg.</i> 2019, 23(2_suppl):3S-34S
Wang 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd systematyczny, w ramach którego analizowaną populację stanowili chorzy z ZZSK łącznie, bez podziału na ZZSK z i SpA bez zmian widocznych w obrazach radiograficznych. Ponadto, dla BIM do metaanalizy włączono jedynie badanie <i>BE-AGILE</i> , do którego kwalifikowano wyłącznie chorych z ZZSK ze zmianami radiograficznymi (badanie niewłączone do niniejszej analizy). Publikacja ta nie spełnia więc kryterium populacji - brak możliwości wykorzystania do wnioskowania o skuteczności	Wang P., Zhang S., Hu B. i in., Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Clin Rheumatol.</i> 2021, 40(8):3053-3065

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		i bezpieczeństwie BIM w non-radio SpA.	

11.12.2. Badania wykluczone – aktualizacja NMA w marcu 2024 r.

Tabela 113.

--

11.13. Skale oceny jakości badań

Tabela 114.
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 115.
Skala AMSTAR 2

	Domena	Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie

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

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
	(dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)		
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 obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej); przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

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

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

Tabela 116.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 117.
Ocena jakości danych wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?		
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?		
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?		
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?		
5. Czy dane były poprawnie analizowane?		

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?		
7. Czy opisano jasno wyniki badania?		
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 118.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE			
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.			
Pytanie	Odpowiedź		Suma
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		
	c) brak opisu		
4) Definicja grupy kontrolnej	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		

SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KLINICZNO-KONTROLNE		
Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Ekspozycja". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.		
Pytanie	Odpowiedź	Suma
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 119.
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	*
	b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności	*
	c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)	
	d) nie określono metody doboru kohorty	
2) Dobór kohorty bez narażenia	a) z tego samego środowiska co narażona kohorta	*
	b) z innego środowiska (z innej populacji)	
	c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia	
3) Stwierdzenie narażenia	a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego)	*
	b) ustrukturyzowany wywiad	*
	c) raportowane przez chorego w formie pisemnej	
	d) nie określono	
4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania?	a) tak	*
	b) nie	
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	

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
	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 120.
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. Jakiegokolwiek 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>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. attrition bias)		
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. reporting bias)		
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
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 121.
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
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych

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

Tabela 124.
 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, Rozdziały: 3, 4, 11.1
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały: 5.2, 5.3 (porównanie BIM z komparatorami); Rozdziały: 6.1, 6.2 (porównanie z PLC)
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdziały: 3.6.2, 4.6.1
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdziały: 3.4, 4.4, 11.5, 11.6
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały: 3.6, 11.12
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8

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)
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdziały: 4.6.1, 11.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały: 5.2, 5.3, 6.1, 6.2
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 7.1

12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	27
Tabela 2. Charakterystyka badania włączonego do analizy	36
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badania <i>BE MOBILE 1</i>	39
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania <i>BE MOBILE 1</i> wg zaleceń Cochrane	55
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	57
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd systematyczny i NMA	67
Tabela 7. [REDACTED]	77
Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych włączonych do NMA wg 7-punktowej listy kontrolnej York CRD	90
Tabela 9. [REDACTED]	94
Tabela 10. [REDACTED]	97
Tabela 11. [REDACTED]	98
Tabela 12. [REDACTED]	101
Tabela 13. [REDACTED]	102
Tabela 14. [REDACTED]	104





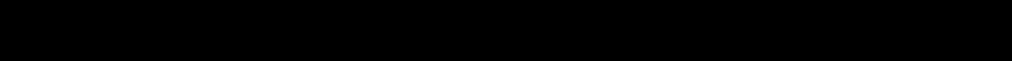
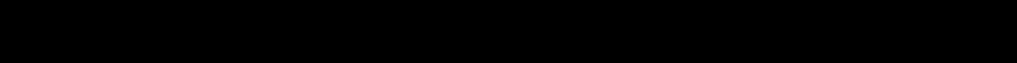
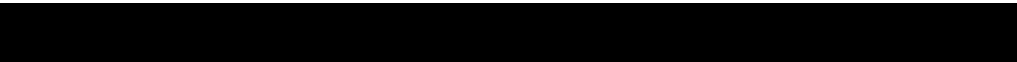




Tabela 15.		105
Tabela 16.		105
Tabela 17.		107
Tabela 18.		108
Tabela 19.		112
Tabela 20.		112
Tabela 21.		113
Tabela 22.		114
Tabela 23.		116
Tabela 24.		120
Tabela 25.		121



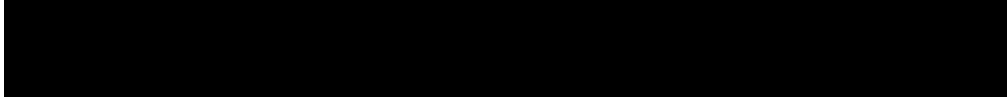





Tabela 26.		
	122
Tabela 27.		
	124
Tabela 28.		
	126
Tabela 29.		
	128
Tabela 30.	Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC	133
Tabela 31.	Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	134
Tabela 32.	Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w czasie 16 tygodni obserwacji w podziale na chorych z ekspozycją i bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa – porównanie BIM vs PLC	135
Tabela 33.	Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 52 tygodni obserwacji w podziale na chorych z ekspozycją i bez ekspozycji na inhibitor TNF-alfa	135
Tabela 34.	Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC	137
Tabela 35.	Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	139
Tabela 36.	Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC	140
Tabela 37.	Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	141

Tabela 38. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI<4 oraz złożonej odpowiedzi ASDAS <2,1 i BASDAI <4 w czasie 16 tygodni obserwacji	142
Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI <4 oraz złożonej ASDAS <2,1 i BASDAI <4 w czasie 52 tygodni obserwacji.....	142
Tabela 40. Zmiana wyniku BASDAI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	145
Tabela 41. Zmiana wyniku BASDAI w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	147
Tabela 42. Częstość występowania znacznej poprawy wg ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC.....	150
Tabela 43. Częstość występowania odpowiedzi ADAS w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	150
Tabela 44. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC	151
Tabela 45. Częstość występowania odpowiedzi ADAS w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	153
Tabela 46. Zmiana ASDAS-CRP w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	156
Tabela 47. Zmiana ASDAS-CRP w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	157
Tabela 48. Zmiana wyniku w skali BASFI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	159
Tabela 49. Zmiana wyniku BASFI w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	160
Tabela 50. Zmiana wyniku BASMI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	161

Tabela 51. Zmiana wyniku BASMI w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	161
Tabela 52. Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	163
Tabela 53. Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	163
Tabela 54. Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	164
Tabela 55. Zmiana nasilenia całkowitego bólu kręgosłupa w czasie 24 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	165
Tabela 56. Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	166
Tabela 57. Zmiana wyniku kwestionariusza ASQoL w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	166
Tabela 58. Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	168
Tabela 59. Zmiana wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS względem wartości początkowych w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	168
Tabela 60. Zmiana wyniku w skali PtGADA w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	169
Tabela 61. Zmiana wyniku w skali PtGADA w czasie 24 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	169
Tabela 62. Wynik hs-CRP w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	171
Tabela 63. Wynik hs-CRP w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	171

Tabela 64. Zmiana stężenia hs-CRP (mg/l) w 16. i 52. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych	172
Tabela 65. Średnia zmiana stężenia hs-CRP (mg/l) w 16. i 52. tygodniu obserwacji względem wartości początkowych	173
Tabela 66. Częstość występowania remisji SPARCC SIJ (SPARCC SIJ <2) w czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem SPARCC SIJ ≥2 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC	174
Tabela 67. Częstość występowania remisji SPARCC SIJ (SPARCC SIJ <2) w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem SPARCC SIJ ≥2 w chwili rozpoczęcia	175
Tabela 68. Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC	177
Tabela 69. Zmiana wyniku SPARCC w badaniu MRI dla stawów krzyżowo-biodrowych w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	178
Tabela 70. Częstość występowania remisji MRI Berlin dla oceny kręgosłupa (MRI Berlin ≤2) w czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem MRI Berlin >2 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC	179
Tabela 71. Częstość występowania remisji MRI Berlin dla oceny kręgosłupa (MRI Berlin ≤2) w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem MRI Berlin >2 w chwili rozpoczęcia badania	179
Tabela 72. Zmiana wyniku MRI Berlin dla kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	181
Tabela 73. Zmiana wyniku MRI Berlin dla kręgosłupa w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	182
Tabela 74. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) w czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z	

wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC	183
Tabela 75. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania.....	183
Tabela 76. Zmiana wyniku MASES w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC.....	184
Tabela 77. Zmiana wyniku MASES w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC.....	184
Tabela 78. Częstość występowania wyniku SJC=0 i TJC=0 u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM vs PLC	185
Tabela 79. Częstość występowania całkowitego ustąpienia obrzęku stawów w czasie 52 tygodni obserwacji u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC	186
Tabela 80. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – porównanie BIM vs PLC^.....	187
Tabela 81. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania – porównanie BIM vs PLC^	187
Tabela 82. Zmiana liczby obrzękniętych i tkliwych stawów w czasie 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym / tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania^	188
Tabela 83. Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC	189

Tabela 84. Częstość występowania zgonów w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	190
Tabela 85. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC.....	190
Tabela 86. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	191
Tabela 87. Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC	192
Tabela 88. Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji....	193
Tabela 89. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC.....	194
Tabela 90. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	196
Tabela 91. Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC	198
Tabela 92. Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji	201
Tabela 93. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie bezpośrednie BIM vs PLC	204
Tabela 94. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji.....	205
Tabela 95. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem	213
Tabela 96. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bimekizumabem	218
Tabela 97. Skrócona charakterystyka badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa BIM w leczeniu ŁZS.....	237




















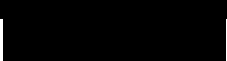
Tabela 98. Podsumowanie kluczowych wyników z badań dla BIM	239
Tabela 99. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bimekizumabu w populacji docelowej	252
Tabela 100. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań	253
Tabela 101. 	254
Tabela 102. 	56
Tabela 103. 	259
Tabela 104. 	260
Tabela 105. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	261
Tabela 106. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	263
Tabela 107. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	265
Tabela 108. 	273
Tabela 109. 	276
Tabela 110. 	278
Tabela 111. 	284
Tabela 112. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – porównanie bezpośrednie	290

Tabela 113. [REDACTED]	297
Tabela 114. Kryteria Cook.....	297
Tabela 115. Skala AMSTAR 2.....	297
Tabela 116. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	299
Tabela 117. Ocena jakości danych wg skali NICE.....	299
Tabela 118. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych.....	300
Tabela 119. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych.....	301
Tabela 120. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	302
Tabela 121. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	303
Tabela 122. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	304
Tabela 123. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	304
Tabela 124. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	305

Rysunek 15. Zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>van der Heijde 2023</i>]	158
Rysunek 16. Zmiana wyniku BASFI w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>Baraliakos 2023</i>]	159
Rysunek 17. Zmiana nasilenia bólu kręgosłupa w nocy względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>van der Heijde 2023</i>].....	162
Rysunek 18. Zmiana wyniku kwestionariusza <i>ASQoL</i> w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>Baraliakos 2023</i>]	167
Rysunek 19. Stosunek średniej geometrycznej stężenia <i>hs-CRP</i> względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>van der Heijde 2023</i>]	170
Rysunek 20. Zmiana stężenia <i>hs-CRP</i> względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>ab. Konf. Baraliakos 2022</i>].....	172
Rysunek 21. Zmiana stężenia <i>hs-CRP</i> względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>Baraliakos 2023</i>].....	173
Rysunek 22. Zmiana wyniku <i>SPARCC MRI SIJ</i> względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>van der Heijde 2023</i>]*	176
Rysunek 23. Zmiana wyniku <i>SPARCC</i> w badaniu <i>MRI</i> dla stawów krzyżowo-biodrowych względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>Baraliakos 2023</i>]*	177
Rysunek 24. Zmiana wyniku <i>MRI Berlin</i> dla oceny kręgosłupa względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>van der Heijde 2023</i>]*	180
Rysunek 25. Zmiana wyniku <i>MRI Berlin</i> dla oceny kręgosłupa względem wartości początkowych w badaniu <i>BE MOBILE 1</i> [<i>Baraliakos 2023</i>]*	181
Rysunek 26. 	243
Rysunek 27. 	244

Rysunek 28.		245
Rysunek 29.		246
Rysunek 30.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja NMA w marcu 2024 r.		247
Rysunek 31.		249
Rysunek 32.		250
Rysunek 33.		251

14. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 125/2021 z dnia 17 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, 1-11
AOTMiT 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 89/2023 z dnia 22 sierpnia 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Rinvoq (upadacytynib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z spondyloartropatią (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”, 1-12
ASAS – EULAR 2022	ASAS-EULAR, 2022 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2022; 82: 19-34
Boonen 2015	Boonen A., Sieper J., van der Heijde D. i in., The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis, Semin Arthritis Rheum. 2015, 44(5): 556-562
CADTH 2020	CADTH, Clinical Review Report Taltz, May 2020, 1-120
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 05.06.2023 r.)
Cole 2020	Cole S., Murray J., Simpson C. i in., Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling, Front Immunol. 2020, 11: 585134
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997, 126(5):376-80
Cooksey 2015	Cooksey R., Husain M.J., Brophy S., The Cost of Ankylosing Spondylitis in the UK Using Linked Routine and Patient-Reported Survey Data, PLoS ONE 2015, 10(7): e0126105
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Debata 2022	Medexpress, Debata: Spondyloartropatia osiowa nieradiograficzna, opublikowano 15 marca 2022 https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/debata-spondyloartropatia-osiowa-neradiograficzna-84224/ (data dostępu: 22.09.2023 r.)
Deodhar 2020	Deodhar A., Strand V., Conaghan P. i in., Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study, BMC Rheumatol 2020, 4:19
EMA 2017	European Medicines Agency, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf (data dostępu: 18.07.2023 r.)
EMA EPAR 2023	European Medicines Agency, Assessment report Bimzelx®, EMA/235041/2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 03.08.2023 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Eusébio 2018	Eusébio M., Gomes J., Bernardes M. i in., Do ASAS, ASDAS and BASDAI therapy response evaluation translate the same information?, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2018, 77:1560
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 14.06.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12
Kviatkovsky 2016	Kviatkovsky M., Ramiro S., Landewé R. i in., The Minimum Clinically Important Improvement and Patient-acceptable Symptom State in the BASDAI and BASFI for Patients with Ankylosing Spondylitis, <i>J Rheumatol.</i> 2016, 43(9):1680-1686
Łukasik 2021	Łukasik Z., Gracey E., Venken K. i in., Crossing the boundaries: IL-23 and its role in linking inflammation of the skin, gut and joints, <i>Rheumatology</i> 2021, 60(Suppl 4): iv16-iv27
Manica 2020	Manica S., Sepriano A., Pimentel-Santos F. i in., Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: is the reason to switch relevant?, <i>Arthritis Res Ther.</i> 2020, 22(1):195
McInnes 2023	McInnes I.B., Asahina A., Coates L.C., i in. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL), <i>Lancet</i> 2023; 401: 25–37
Merola 2023	Merola J.F., Landewe R., McInnes I.B., i in. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). <i>Lancet</i> 2023; 401: 38–48.
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7), http://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable (data dostępu: 20.06.2023 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku
PRISMA 2020	PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources</i> , http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 20.03.2024 r.)
PRISMA 2020a	PRISMA Statement, <i>PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only</i> , http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 20.03.2024 r.)
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. zmian opisów programów lekowych dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.01.2021 r.
PTR 2022	Stajszczyk M., Osiowe spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Warszawa 2022, https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport_osiowe_spondyloartropatie_w_polsce_ptr_hcs_warszawa_2022.pdf (data dostępu: 22.09.2023r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Richard 2018	Richard N., Haroon N., Tomlinson G. i in., FRI0208 Ankylosing spondylitis quality of life: defining minimal clinically important change, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2018, 77(Suppl 2): 645
Ritchlin 2020	Ritchlin C.T., Kavanaugh A., Merola J.F., i in. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial, <i>Lancet</i> 2020; 395: 427–40
Rodrigues-Manica 2020	Rodrigues-Manica S., Silva J., Cruz-Machado R. i in., Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and patient-reported outcomes in axial SpA: a systematic review and a call for action, <i>Clin Rheumatol.</i> 2021, 40(1): 33–41
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Skala NICE	Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 20.06.2023 r.)
Szczekliak 2022	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022: 2137-2150
Tahir 2021	Tahir H., Byravan S., Fardanesh A., Moorthy A., Promising Treatment Options for Axial Spondyloarthritis: An Overview of Experimental Pharmacological Agents, <i>J Exp Pharmacol</i> 2021, 13:627-635
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wells 2000	Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 20.06.2023 r.)
Wu 2022	Wu X., Liu D., Li Y. i in., A clinical practice guideline for the screening and assessment of enthesitis in patients with spondyloarthritis, <i>Frontiers in Immunology</i> 2022, https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.978504 (data dostępu: 17.07.2023 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Zochling 2011	Zochling J., Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S), <i>Arthritis care & research</i> 2011, 63(S11):S47-S58
Badania włączone do analizy	
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2022)</i>	Baraliakos X., Deodhar A., van der Heijde D. i in., Bimekizumab Maintains Improvements in Efficacy Endpoints and Has a Consistent Safety Profile Through 52 Weeks in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis: Results from Two Parallel Phase 3 Studies, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022, 74 (suppl 9)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2023)</i>	Baraliakos X., Deodhar A., Van Der Heijde D. i in., Pos1103 Bimekizumab Maintained Improvements In Efficacy Endpoints And Had A Consistent Safety Profile Through 52 Weeks In Patients With Non-Radiographic And Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From Two Parallel Phase 3 Studies, Annals Of The Rheumatic Diseases 2023, 82(Suppl 1):873-874
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2023b)</i>	Baraliakos X., Navarro-Compán V., Poddubnyy D. i in., Pos0246 Bimekizumab Reduced Mri Inflammatory Lesions In Patients With Axial Spondyloarthritis: Week 52 Results From The Be Mobile 1 And Be Mobile 2 Phase 3 Studies, Annals Of The Rheumatic Diseases 2023, 82(Suppl 1): 357-358
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Baraliakos 2023c)</i>	Baraliakos X., Ramiro S., Magrey M. i in., Pos1106 Achievement Of Low Disease Activity Over 52 Weeks In Patients With Active Axial Spondyloarthritis On Bimekizumab Treatment: Results From The Phase 3 Studies Be Mobile 1 And Be Mobile 2, Annals Of The Rheumatic Diseases 2023, 82(Suppl 1): 876-877
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Gaffney 2023)</i>	Gaffney K., McKay N., Sengupta R. i in., Bimekizumab Improves Key Symptoms, Disease Activity And Function In Patients Across The Full Spectrum Of Axial Spondyloarthritis Up To Week 24: Results From Two Phase 3 Studies, Rheumatology (United Kingdom) 2023, 62: Suppl 2:ii119-ii120
<i>BE MOBILE 1 (ab. konf. Proft 2023)</i>	Proft F., Van Der Heijde D., Baraliakos X. i in., Pos1104 Bimekizumab Maintained Stringent Clinical Responses Through Week 52 In Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From The Phase 3 Studies Be Mobile 1 And Be Mobile 2, Annals Of The Rheumatic Diseases 2023, 82(Suppl 1): 874-875
<i>BE MOBILE 1 (Baraliakos 2023)</i>	Baraliakos X., Deodhar A, van der Heijde D., i in., Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies, Ann Rheum Dis 2023; 0:1–15
<i>BE MOBILE 1 (van der Heijde 2023)</i>	van der Heijde D., Deodhar A., Baraliakos X. i in., Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials, Ann Rheum Dis. 2023, 82(4): 515–526
<i>Deodhar 2023</i>	Deodhar A, Machado PM, Mørup M, i in., Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis, Rheumatology (Oxford) 2023, kead598
<i>EMA EPAR 2023</i>	European Medicines Agency, Assessment report Bimzelx®, EMA/235041/2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 03.08.2023 r.)
<i>Rudwaleit 2023</i>	Rudwaleit M., Mørup M., Humphries B., i in., Work productivity in patients with axial spondyloarthritis initiating biological or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review and meta-analysis., RMD Open. 2023 Nov 30;9(4):e003468
Publikacje włączone do NMA	

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADR 2023	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 12.03.2024 r.)
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 12.03.2024 r.)
EMA EPAR 2023	European Medicines Agency, Assessment report Bimzelx®, EMA/235041/2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 03.08.2023 r.)
FDA 2023	Food and Drug Administration. BIMZELX® (bimekizumab-bkzx) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2023
WHO UMC 2023	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 12.03.2024 r.)