



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) stosowany w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych

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, 16.06.2025 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 16 czerwca 2025 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT. 423.1.31.2025.2.TI z dnia 21 maja 2025 r. Pierwotnie analiza została zakończona 20 grudnia 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	- Koncepcja analizy; - Kontrola jakości; - Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Kontrola obliczeń.
[Redacted]	- Kontrola merytoryczna; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Opracowywanie wyników i wniosków; - Opis ograniczeń; - Opis podsumowania i wniosków - Opis dyskusji.
[Redacted]	- Tworzenie strategii wyszukiwania; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; - Opracowywanie wyników i wniosków.
[Redacted]	- Opracowywanie wyników porównania pośredniego; - Przeprowadzanie selekcji badań; - Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; - Opracowywanie wyników i wniosków; - Opis ograniczeń.

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	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	19
2. Metodyka.....	20
3. Przegląd systematyczny	22
3.1. Źródła danych	22
3.2. Selekcja odnalezionych badań	23
3.3. Ocena jakości badań.....	23
3.4. Strategia wyszukiwania	23
3.4.1. SLR dla bimekizumabu	23
3.4.2. SLR – porównanie pośrednie	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	26
3.5.1. SLR dla bimekizumabu	26
3.5.2. SLR – porównanie pośrednie	28
3.6. Wyniki przeglądów systematycznych	34
3.6.1. SLR dla bimekizumabu	34
3.6.2. SLR – porównanie pośrednie	36
3.7. Charakterystyka badań włączonych do analizy	38
3.7.1. Opracowania wtórne	38
3.7.2. Badania pierwotne dla bimekizumabu	40

3.7.3. Badanie pierwotne – porównanie pośrednie.....	57
3.7.4. Dodatkowe publikacje	62
3.8. Ekstrakcja danych	63
3.8.1. Porównanie bezpośrednie	63
	65
3.9. Ocena jakości informacji	66
3.9.1. SLR dla bimekizumabu	66
	73
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	75
3.10.1. Zasady ogólne.....	75
3.10.2. Analiza statystyczna w badaniach pierwotnych	79
	82
4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM + SoC względem PLC + SoC	85
4.1. Ocena skuteczności BIM + SoC vs PLC + SoC na podstawie badań RCT	85
4.1.1. Odpowiedź HiSCR50	89
4.1.2. Odpowiedź HiSCR75	97
4.1.3. Odpowiedź HiSCR90	102
4.1.4. Odpowiedź HiSCR100	107
4.1.5. Zaostrzenie objawów.....	109
4.1.6. Jakość życia wg DLQI	115
4.1.7. Wynik wg kwestionariusza HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry ...	119
4.1.8. Wynik w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry	122

4.1.9. Wynik w skali PGI-S-SP i PGI-C-SP dotyczącego nasilenia bólu skóry	124
4.1.10. Wynik w skali IHS-4	130
4.1.11. Wynik w skali PtGA	135
4.2. Ocena bezpieczeństwa BIM + SoC vs PLC + SoC na podstawie badań RCT ..	137
4th2nd1st Badanie BE HEARD I i BE HEARD II	138
4.2.2. Badanie <i>Glatt 2021</i>	159
[REDACTED]	168
[REDACTED]	168
[REDACTED]	169
[REDACTED]	172
[REDACTED]	174
[REDACTED]	177
[REDACTED]	178
[REDACTED]	181
[REDACTED]	181
[REDACTED]	183
[REDACTED]	184
[REDACTED]	188
7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM + SoC na podstawie badania RWE	192
7.1. Ocena skuteczności BIM + SoC na podstawie badania RWE	192
7.2. Ocena bezpieczeństwa BIM + SoC na podstawie badania RWE	194

8. Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa BIM.....	195
8.1. Długoterminowa skuteczność BIM	195
8.1.1. Odpowiedź HiSCR	195
8.1.2. Odpowiedź IHS-4 i liczba sączących przetok	197
8.1.3. Jakość życia wg DLQI	198
8.2. Długoterminowe bezpieczeństwo BIM.....	199
9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	201
9.1. Ocena na podstawie dokumentów EMA 2024 i EMA RMP 2024	201
9.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	205
9.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	205
9.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	210
9.2.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	211
10. Ograniczenia.....	213
11. Podsumowanie i wnioski końcowe	216
11.1. Ocena skuteczności	216
11.2. Ocena bezpieczeństwa	220
11.3. Wnioski	223
12. Dyskusja	225
13. Załączniki	231
13.1. Dodatkowe wykresy do badań <i>BE HEARD I/II</i>	231
13.2. Dodatkowa analiza do badania <i>Glatt 2021</i>	233

13.3. Dodatkowe wykresy do badania <i>BE HEARD EXT</i>	238
13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	239
13.4.1. Wyszukiwanie dla interwencji	239
[REDACTED]	239
13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	240
13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	241
13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	246
13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	250
13.8.1. BE HEARD I.....	250
13.8.2. BE HEARD II.....	254
13.8.3. Glatt 2021	258
13.8.4. Mansilla-Polo 2024.....	261
13.8.5. BE HEARD EXT	263
[REDACTED]	265
[REDACTED] [REDACTED]	272
[REDACTED]	272
[REDACTED]	273
[REDACTED]	275
13.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	276
13.12. Skale oceny jakości badań	278
13.13. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	288

13.14.	Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	289
14.	Spis tabel	291
15.	Spis rysunków	300
16.	Bibliografia.....	304

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABX	ang. <i>antibiotics</i> – antybiotyki
ADA	adalimumab
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BIM/BKZ	bimekizumab
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CFB	ang. <i>change from baseline</i> – zmiana względem wartości początkowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
DLQI	ang. <i>The Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
DSU	ang. <i>Decision Support Unit</i> – jednostka wsparcia decyzji
EAIR	ang. <i>exposure-adjusted incidence rate</i> – częstość skorygowana o ekspozycję
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQol-5 Dimensions</i> – kwestionariusz uwzględniający 5 wymiarów jakości życia
ESS	ang. <i>effective sample size</i> – efektywna wielkość próby
FAS	ang. <i>full set analysis</i> – analiza pełnego zestawu danych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	gamma-glutamylotransferaza
HiSCR	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i> – odpowiedź kliniczna na leczenie ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
HiSQoL	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Quality of Life</i> – kwestionariusz oceny jakości życia chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia skorygowana o stan zdrowia
HS	ang. <i>hidradenitis suppurativa</i> – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, trądzik odwrócony
hsCRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej czułości
HSIA	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Impact Assessment</i> – kwestionariusz oceny wpływu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych na jakość życia
HS-PGA	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Physician's Global Assessment</i> – ogólna ocena ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych przez lekarza
HSSA	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Severity Assessment</i> – kwestionariusz oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych

Skrót	Rozwinięcie
HSSDD	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary</i> – kwestionariusz dotyczący codziennych objawów ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
HSSQ	ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire</i> – kwestionariusz objawów ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych
IHE	ang. <i>Institute of Health Economics</i> – instytut ekonomiki zdrowia
IHS-4	ang. <i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System</i> – międzynarodowy system oceny nasilenia ropnego zapalenia gruczołów potowych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
IL	interleukina
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp międzykwartyłowy
IS	istotność statystyczna
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja z zamiarem leczenia
JAK	kinazy janusowe
JAKi	inhibitor kinaz janusowych
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – przeniesienie ostatniej obserwacji
LSM	ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
MACE	ang. <i>major adverse cardiac events</i> – poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe
■	■
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
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> – metoda wielokrotnej imputacji
mNRI	ang. <i>modified non-responder imputation</i> – zmodyfikowana imputacja braku odpowiedzi
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba obserwacji lub zdarzeń
N	całkowita liczba chorych
N	nie
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
■	■
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – imputacja braku odpowiedzi

Skrót	Rozwinięcie
NRS	ang. <i>numerical rating scale</i> – skala numeryczna
OBS	okres obserwacji
OC	ang. <i>observed case</i> – metoda obserwowanych przypadków
OLE	ang. <i>open label extension</i> – otwarte przedłużenie badania
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGI-C-SP	ang. <i>Patient Global Impression of Change in Severity of Skin Pain</i> – kwestionariusz ogólnej oceny zmiany nasilenia bólu skóry przez chorego
PGI-S-SP	ang. <i>Patient Global Impression of Severity of Skin Pain</i> – kwestionariusz ogólnej oceny nasilenia bólu skóry przez chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study design</i> – populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC/PBO	placebo
PN	prawdopodobnie nie
PPS	ang. <i>per-protocol set</i> – zestaw zgodny z protokołem
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 outcomes</i> – wyniki zgłaszane przez chorych
PT	prawdopodobnie tak
PtGA	ang. <i>Patient Global Assessment</i> – globalna ocena chorego
PY	ang. <i>patient-years</i> – pacjentolata
Q2W	co 2 tygodnie
Q4W	co 4 tygodnie
QW	raz w tygodniu
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RIS	risankizumab
RR	ang. <i>risk ratio</i> – współczynnik ryzyka
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej
r.ż.	rok życia
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
s.c.	wstrzyknięcie podskórne
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEC/SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – systematyczny przegląd literatury
SoC	ang. <i>standard of care</i> – terapia standardowa
SS	ang. <i>safety set</i> – zestaw bezpieczeństwa
SUCRA	ang. <i>Surface Under the Cumulative Ranking curve</i> – pole pod skumulowaną krzywą rankingową
T	tak

Skrót	Rozwinięcie
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane zaistniałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych 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 6.5.

POPULACJA

Czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, HS) jest jedną z najbardziej obciążających, przewlekłych, nawracających, ogólnoustrojowych, zapalnych chorób skóry, która znacząco wpływa na obniżenie jakości życia chorych. Najczęściej występuje u młodych dorosłych. W przebiegu choroby dochodzi do wystąpienia nawracających guzków i ropni, które są objęte stanem zapalnym i prowadzą do postępującego uszkodzenia tkanek. Ból jest jednym z najbardziej wyniszczających i najczęstszych objawów zgłaszanych przez chorych z HS. Może powodować ograniczenie w ruchomości kończyn i ma największy wpływ na jakość życia skorygowaną o stan zdrowia (HRQoL). Do pozostałych objawów HS zalicza się też nieprzyjemny zapach, swędzenie i zakażenie zmian. Nasilenie objawów może być różne i rośnie wraz z ciężkością choroby. Najczęstszymi obszarami ciała dotkniętymi chorobą są pachy, pachwiny, pośladki, genitalia/okolicę łonowe, piersi/klatka piersiowa, wewnętrzna strona ud, odbył/skóra krocza, szyja, plecy i brzuch.

Bimekizumab wskazany jest do stosowania u dorosłych chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe HS.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Bimzelx®.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu Lekowego.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Bimzelx®. Bimekizumab podawany jest podskórnie, a zalecaną dawką jest 320 mg co 2 tygodnie (Q2W) do 16. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (Q4W).

Bimekizumab (BIM) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/κ, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A, IL-17F i IL-17AF, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii osiowej i ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych.

Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23.

Bimekizumab jest innowacyjną opcją leczenia dorosłych chorych z HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, która poprzez unikalny mechanizm działania hamuje aktywność nie tylko IL-17A, ale także IL-17F, dzięki czemu wykazuje skuteczność w zakresie zmniejszania stanu zapalnego związanego z HS.

KOMPARATOR

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Jako komparatory dla leku Bimzelx® wskazano:

- sekukinumab (SEK) – finansowany w ramach Programu lekowego B.161 od lipca 2024 r.;
- terapię standardową (SoC) – antybiotykoterapię.

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- odpowiedź na leczenie (np. odpowiedź kliniczna na leczenie HS (HiSCR), w tym HiSCR50);
- stopień nasilenia HS;
- jakość życia związana z chorobą;
- nasilenie bólu;
- stosowanie terapii ratunkowych;
- profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).

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);
- badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W ramach analizy klinicznej wykonano bezpośrednie porównanie BIM z placebo (PLC) (w skojarzeniu z SoC), na podstawie którego przedstawiono szeroką analizę zarówno skuteczności, jak i profilu bezpieczeństwa BIM w leczeniu dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS), opartą na badaniach *BE HEARD I*, *BE HEARD II* oraz *Glatt 2021*. Badania włączone zidentyfikowano w wyniku przeglądu systematycznego dla interwencji. Na tym etapie nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących BIM względem SEK, [REDACTED]

Włączono również badanie *BE HEARD EXT* stanowiące długoterminowe przedłużenie badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II*. W analizie przedstawiono dane dla najdłuższego okresu obserwacji wynoszącego 96 tyg. (badanie trwające).

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego wykonano na podstawie badania RWE: *Mansilla-Polo 2024*.

W długoterminowym badaniu *BE HEARD EXT* dla 96 tyg. wykazano utrzymującą się wysoką skuteczność bimekizumabu stosowanego w leczeniu HS, co potwierdzają uzyskane wyniki odpowiedzi HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 oraz HiSCR100 (odpowiedź HiSCR50 wynosiła 85,4% w 96. tygodniu okresu obserwacji (w 48 tyg. odsetek ten wyniósł 79,9%). Obserwowano również redukcję wyniku IHS-4 oraz liczby sączących przetok, a także wzrost wyniku w skali DLQI, świadczący o poprawie jakości życia chorych.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Profil bezpieczeństwa BIM został oceniony wyłącznie na podstawie badań pierwotnych bezpośrednio porównujących BIM Q2W→Q4W + SoC vs PLC + SoC.

W całym okresie obserwacji zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego zgonu.

W czasie 16 tygodni leczenia ciężkie TEAE wystąpiły u około 2-3% chorych w grupie BIM Q2W + SoC w obu badaniach *BE HEARD I/II*. W badaniu *BE HEARD II* częstość występowania ciężkich TEAE była wyższa w grupie BIM Q2W + SoC w porównaniu z grupą kontrolną, a różnica była istotna statystycznie.

Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u ok. 4% chorych w grupie BIM Q2W. W grupie PLC + SoC nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach *BE HEARD I* i stwierdzono 1 przypadek TEAE prowadzącego do przerwania leczenia. Zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia raportowano u 3-4% w grupach BIM Q2W + SoC oraz u mniej niż 3% chorych w grupach PLC + SoC.

W badaniu *Glatt 2021* w czasie 12 tygodni ciężkie TEAE raportowano u ok. 4% chorych a w grupie PLC + SoC u 9,5% chorych. Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 2% chorych w grupie BIM Q2W + SoC, a w grupie kontrolnej nie raportowano żadnego. Różnice między grupami BIM + SoC vs PLC + SoC nie były istotne statystycznie.

Podczas całego okresu obserwacji w badaniach *BE HEARD I/II* (tj. 48 tygodni) ciężkie TEAE, TEAE o ciężkim stopniu nasilenia oraz TEAE prowadzące do przerwania leczenia zaobserwowano u niewielkiego odsetka chorych (ok. 3-7%) leczonych BIM Q2W→Q4W + SoC, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa bimekizumabu w dłuższym okresie obserwacji.

W badaniach *BE HEARD* do 16. tyg. obserwacji TEAE związane z leczeniem były obserwowane istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących BIM 320 mg Q2W + SoC (ok. 30-36% chorych) w porównaniu do PLC + SoC (ok. 11-17% chorych). Podczas 48 tyg. obserwacji TEAE związane z leczeniem wystąpiły u 50-53% chorych z grupy BIM 320 mg Q2W→Q4W + SoC.

Do najczęściej zgłaszanych TEAE specjalnego zainteresowania u chorych leczonych BIM + SoC w całym okresie badania *BE HEARD I/II* należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, w tym zakażenia grzybicze oraz zakażenia *Candida spp.* i reakcje nadwrażliwości. Zdarzenia te w okresie pierwszych 16 tygodni występowały istotnie częściej w porównaniu z grupą PLC + SoC. Należy pamiętać, że jest to zagrożenie znane, ujęte w ChPL Bimzelx[®] i charakterystyczne nie tylko dla BIM, ale również dla innych leków biologicznych stosowanych w chorobach autoimmunologicznych.

W badaniach *BE HEARD I/II* TEAE ogółem w czasie pierwszych 16 tygodni leczenia wystąpiły u większości chorych niezależnie od zastosowanej interwencji (65-67% w grupach BIM Q2W + SoC oraz 57-67% w grupach kontrolnych). Różnice między grupami BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC nie były znamienne statystycznie. W czasie 48 tygodni leczenia TEAE raportowano u około 86-88% chorych stosujących BIM + SoC. Najczęściej zgłaszanymi TEAE u chorych leczonych BIM 320 mg Q2W + SoC były: ból głowy, zaostrzenie zapalenia gruczołów potowych, biegunka oraz kandydoza jamy ustnej.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BIM + SoC

Wyniki badania *BE HEARD EXT* wskazują na utrzymujący się akceptowalny profil bezpieczeństwa bimekizumabu w populacji chorych na HS. Częstość występowania TEAE ogółem zmniejszyła się w 2-letnim okresie obserwacji i wyniosła 248,9 EAIR/100 PY w porównaniu z pierwszym rokiem okresu obserwacji – 287,0 EAIR/100 PY.

W ramach obserwacyjnego badania *Mansilla-Polo 2024*, w czasie 16 tygodni leczenia, najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była kandydoza jamy ustnej, która wystąpiła u 8,8% chorych. Autorzy publikacji zwrócili uwagę, iż BIM w czasie leczenia był dobrze tolerowany i co ważne nie odnotowano przerwania stosowania leczenia oraz nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa terapii.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Zgodnie z opinią Europejskiej Agencji Leków (EMA) z 2024 roku, ogólny stosunek korzyści do ryzyka związana z BIM w leczeniu dorosłych chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na konwencjonalne systemowe terapie w leczeniu HS oceniono jako pozytywny.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa bimekizumabu przedstawiono na podstawie ChPL Bimzelx®, dokumentu Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) z 2024 roku oraz danych ze stron obejmujących bazy zgłoszeń ADRReports oraz WHO UMC.

W ChPL Bimzelx® jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często wymieniono grupę zakażeń górnych dróg oddechowych, a zgłaszane często: inne zakażenia (m.in. kandydozę, opryszczkę), ból głowy, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, zapalenie skóry i wyprysk oraz trądzik) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia i zmęczenie. W dokumencie wydanym przez FDA zwrócono uwagę na następujące obszary ryzyka: myśli i zachowania samobójcze¹, zakażenia (w tym gruźlica), zaburzenia biochemiczne wątroby oraz nieswoiste zapalenia jelit.

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

WNIOSKI

Analiza skuteczności bimekizumabu względe [REDAKTOWANE] leczenia standardowego wykazała znamienne przewagę bimekizumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych, tj. redukcji objawów skórnych (obecności ropni, guzków zapalnych i sączących przetok), zmniejszenia nasilenia bólu skóry oraz poprawy jakości życia.

Analiza profilu bezpieczeństwa bimekizumabu wykazała, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia jest niewielka (<10%).

Dane długoterminowe (96 tygodni) potwierdzają wysoką oraz utrzymującą się skuteczność leczenia, a także potwierdzają akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania bimekizumabu.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania bimekizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że stosunek korzyści do ryzyka jest akceptowalny.

Warto dodać, że BIM odznacza się unikalnym i szerokim mechanizmem działania, wiążąc się wybiórczo i z wysokim powinowactwem zarówno do cytokin IL-17A, a także IL-17F. Skutkuje to wysoką skutecznością eliminowania przewlekłego procesu zapalnego występującego w przebiegu HS.

Bimekizumab jest zarejestrowany i objęty refundacją również w innych chorobach o podłożu zapalnym, takich jak choroby łuszczycowe (łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów), zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i spondyloartropatia bez zmian radiograficznych. Potwierdza to wysoką skuteczność analizowanej interwencji i wraz z dowodami klinicznymi na

¹ analiza z 2024 roku, danych z 9 badań klinicznych BIM stosowanego w leczeniu łuszczycy (7166 pacjentolat) wykazała, iż długoterminowy wskaźnik częstości myśli i zachowań samobójczych był niski i zawierał się w zakresie zgłaszanym dla ogółu populacji chorych z łuszczyką i chorych z łuszczyką leczonych anty IL-17A/anty IL-23

skuteczność BIM również w leczeniu HS stanowi silny argument za objęciem go finansowaniem również w tej populacji chorych.

Wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia u osób z rozpoznaniem HS, podobnie jak w przypadku innych chorób o podłożu zapalnym, skutkuje zatem nie tylko poprawą objawów leczonej choroby, ale także może zapobiec dalszemu procesowi zapalnemu w całym organizmie, zatrzymując tym samym rozwój innych chorób. Wpływa również na zapobieganie rozwojowi nieodwracalnych powikłań i poprawie jakości życia u chorych.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie bimekizumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych. Bimekizumab powinien stanowić alternatywną, dostępną opcję leczenia, finansowaną w ramach Programu lekowego.

1. Cel analizy

Zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 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, BIM) stosowanego w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych 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 6.5.

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 złożenia wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa 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, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

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

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 spośród wskazanych 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 3.7.2.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996], a badania jednoramienne w skali instytutu ekonomiki zdrowia (IHE)³ [IHE 2016].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2024].

W załączniku 13.12 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. SLR dla bimekizumabu

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, HS) oraz interwencji badanej (bimekizumab, BIM).

Nie zastosowano zapytań odnoszących się do metodyki badań, dzięki czemu strategia była bardzo czuła. 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

³ Skala IHE jest to skala rekomendowana przez wytyczne NICE [NICE 2024]

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 umożliwiałoby wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia. Na tym etapie przeglądu poszukiwano danych dotyczących badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla interwencji badanej, tj. BIM.

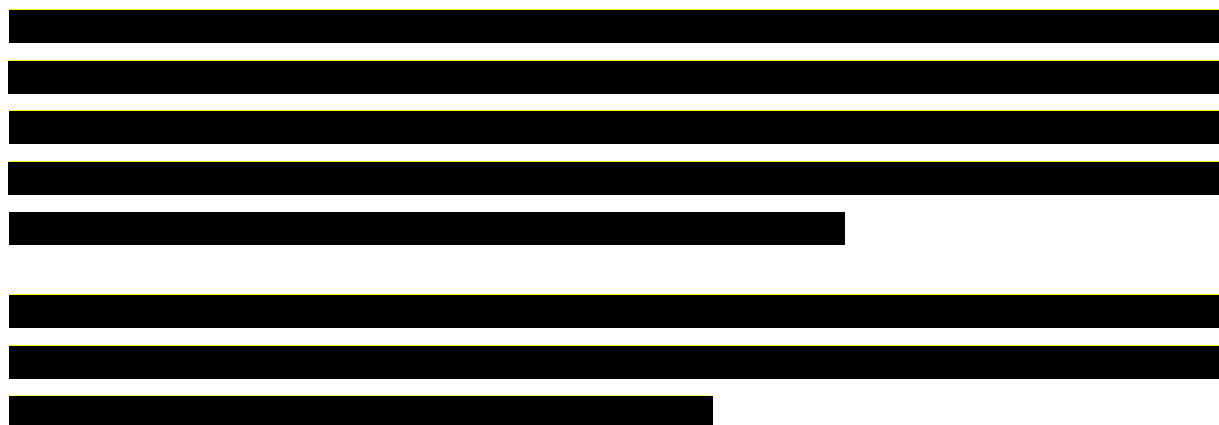
Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory 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.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 1.1.

3.4.2. SLR – porównanie pośrednie

W ramach przeglądu systematycznego dla bimekizumabu nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących bimekizumab względem sekukinumabu. Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. SLR dla bimekizumabu

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	Dorośli chorzy z czynnym ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (trądziku odwróconego) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na konwencjonalne leczenie ogólnoustrojowe HS. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Zdefiniowana populacja jest zgodna z zapisami <i>ChPL Bimzelx</i>®. 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.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy z populacji pediatrycznej
Interwencja	<u>Bimekizumab</u> Zgodnie z <i>ChPL Bimzlex</i>® zalecana dawka dla dorosłych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	wynosi 320 mg ⁴ co 2 tygodnie (Q2W) do 16. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie (Q4W). Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy w czasie 16 tygodni leczenia.	
Komparatory ⁵	1) sekukinumab; 2) leczenie standardowe (SoC): definiowane jako antybiotyki, np. tetracyliny, klindamycyna, ryfampicyna. <u>Dawkowanie leków wskazanych jako komparatory zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.</u>	Nie zgodny z założeniami
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: • odpowiedź na leczenie (np. odpowiedź kliniczna na leczenie HS (HiSCR), HiSCR50); • stopień nasilenia HS; • jakość życia związana z chorobą; • nasilenie bólu; • stosowanie terapii ratunkowych; • profil bezpieczeństwa (m.in. zdarzenia i działania niepożądane).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁶)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	Nie zgodne z założeniami
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty / postery konferencyjne będą włączone tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony we włączonych głównych publikacjach pełnotekstowych do danego badania oraz jeśli zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2022 r.	

⁴ zgodnie z ChPL Bimzelx®, BIM jest dostępny w opakowaniach 160mg oraz 320 mg, niemniej jednak przedmiotem wniosku refundacyjnego dla HS jest wyłącznie opakowanie 320 mg

⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

3.5.2. SLR – porównanie pośrednie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

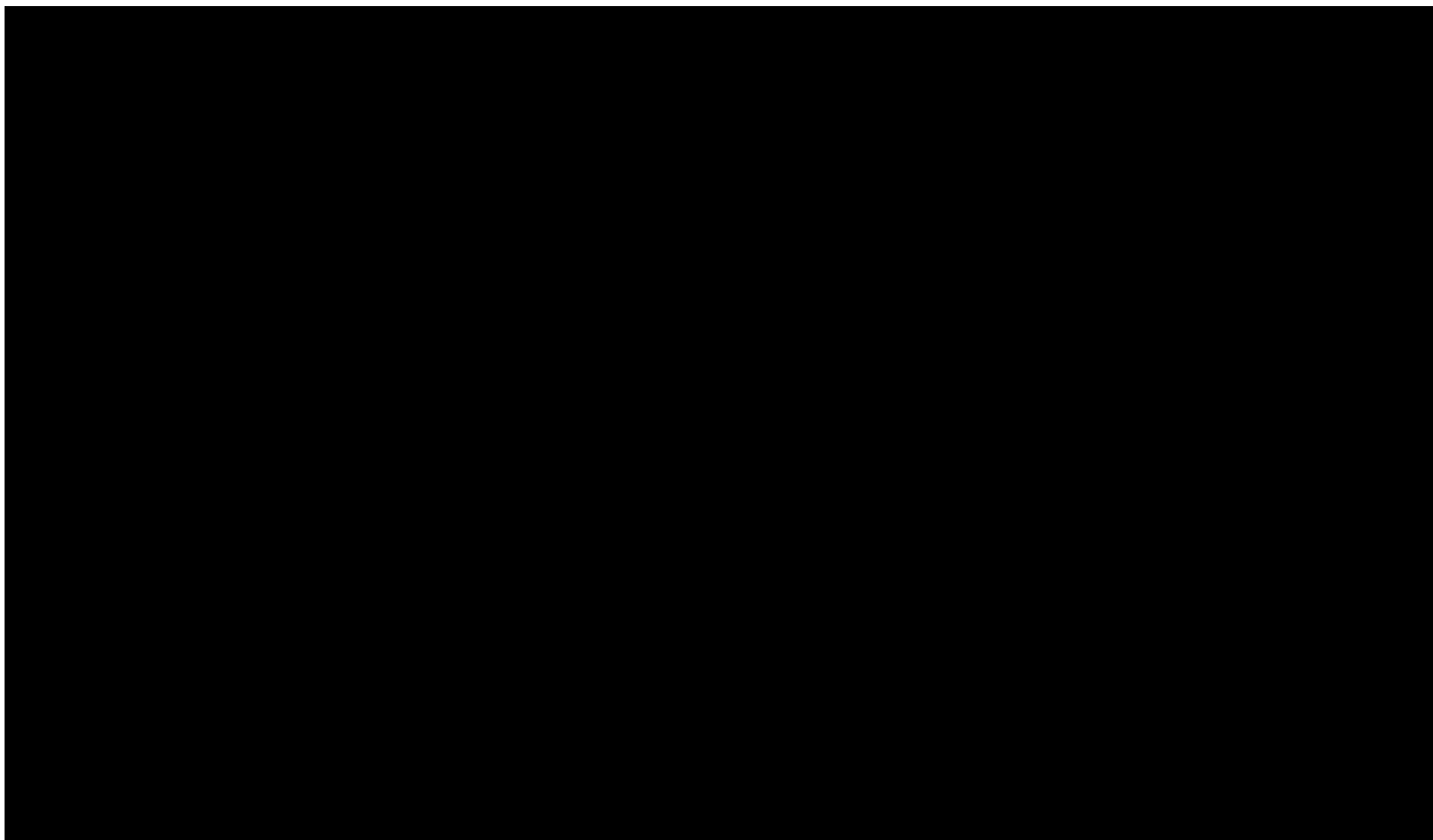
[REDACTED]

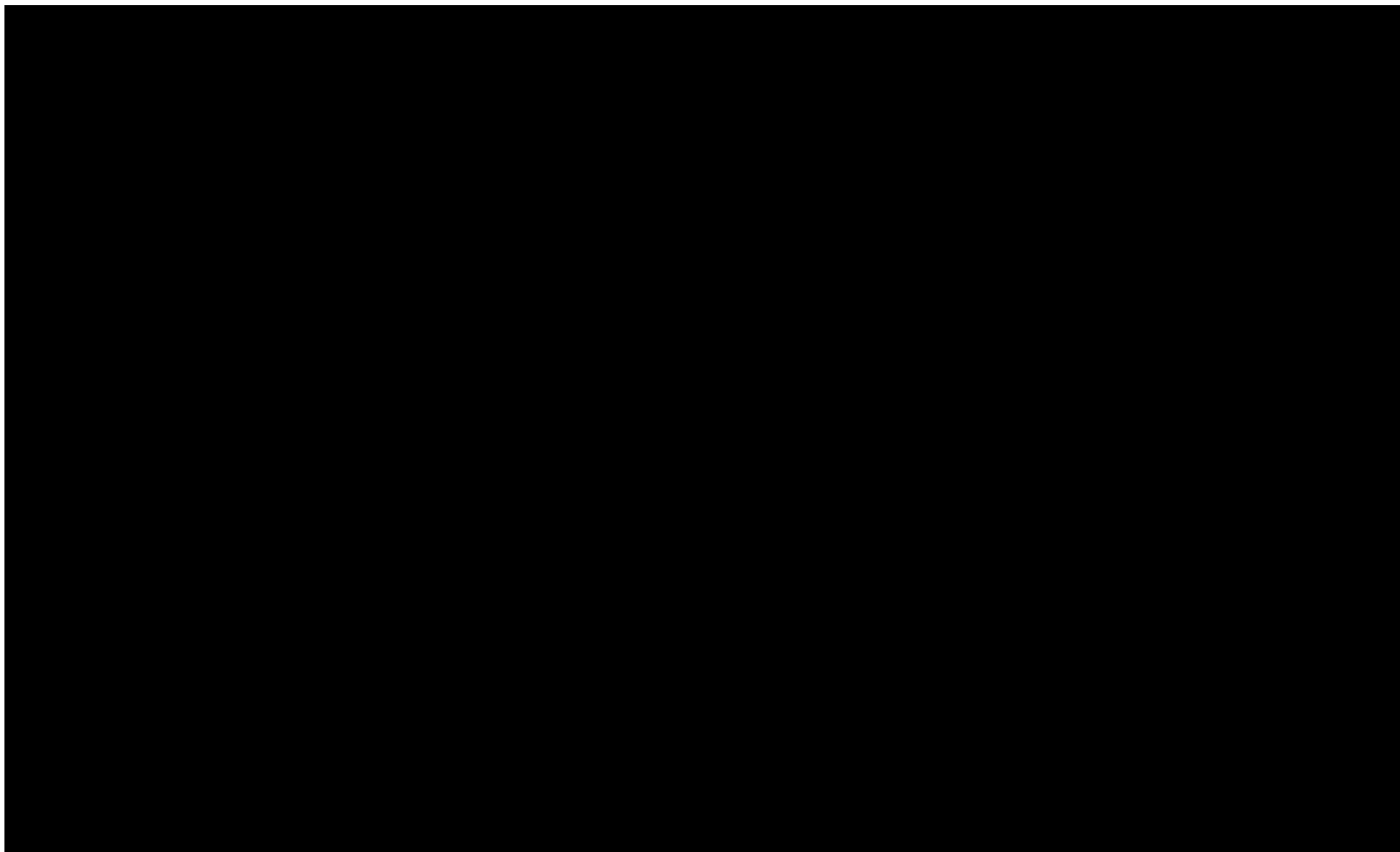
[REDACTED]

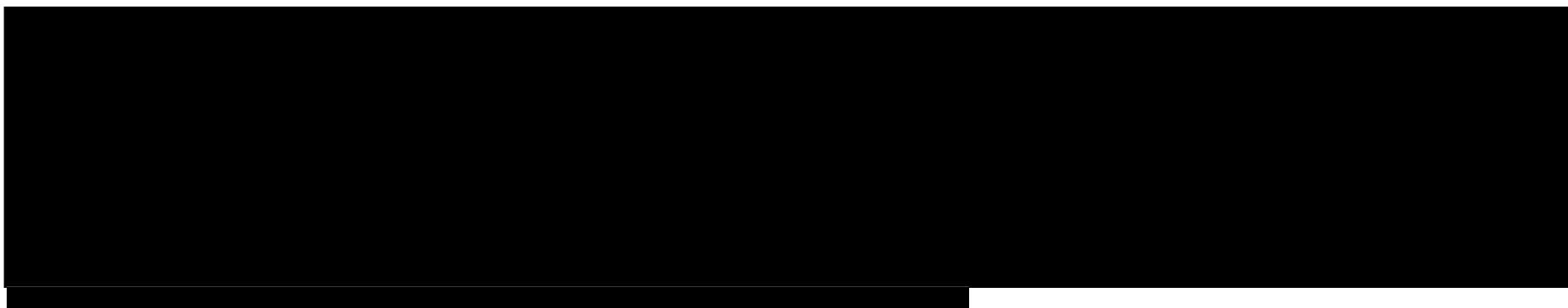
[REDACTED]

[REDACTED]









3.6. Wyniki przeglądów systematycznych

3.6.1. SLR dla bimekizumabu

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 99 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 22 publikacje;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 24 publikacje;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową URPLWMiPB, na której odnaleziono 1 publikację.

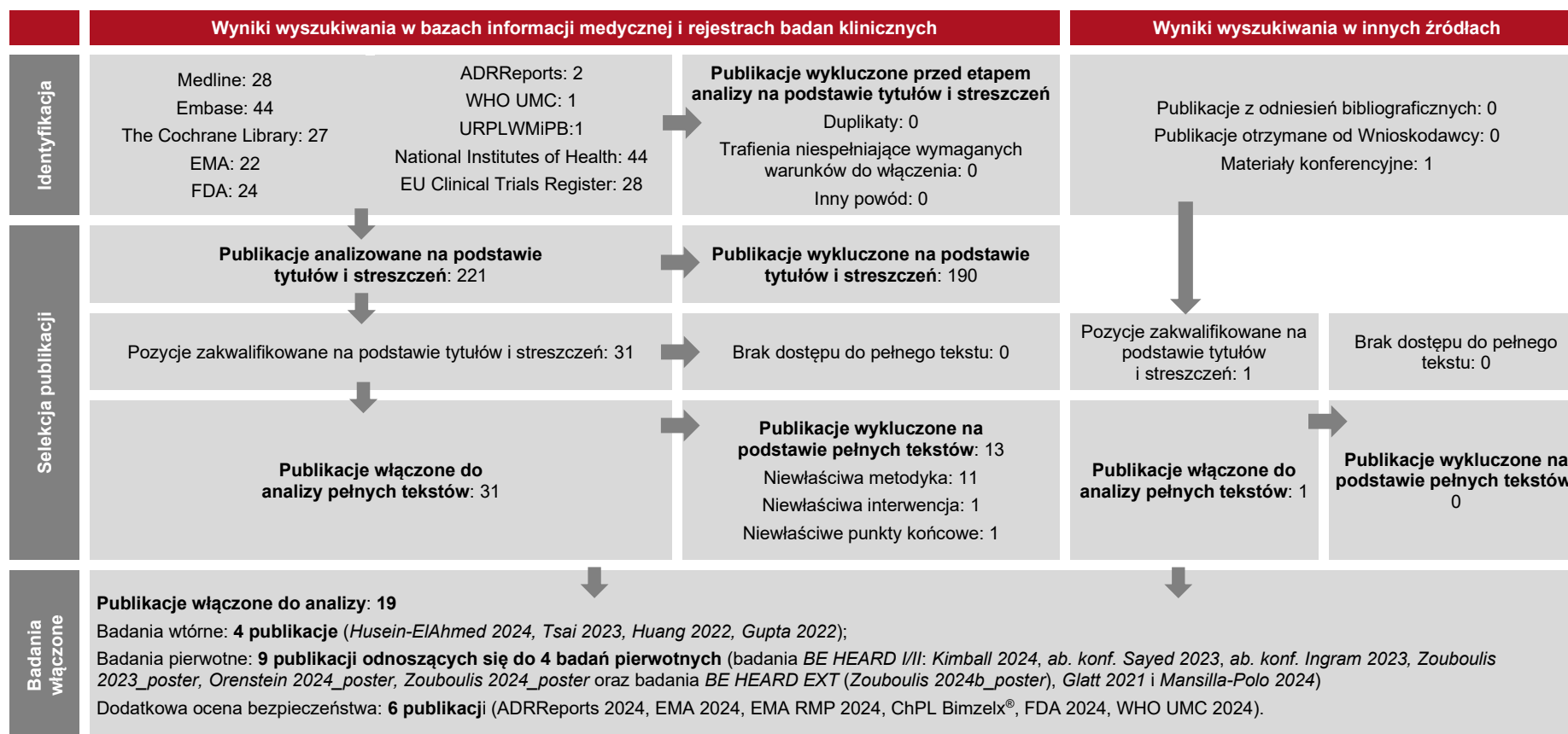
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 19 publikacji.

W związku z pismem OT. 423.1.31.2025.2.TI z dnia 21 maja 2025 r. w sprawie minimalnych wymagań analizę uzupełniono o 4 publikacje dotyczące przeglądów systematycznych (*Calabrese 2025, Haris 2024, Heidari 2025, Lazaridou 2024*).

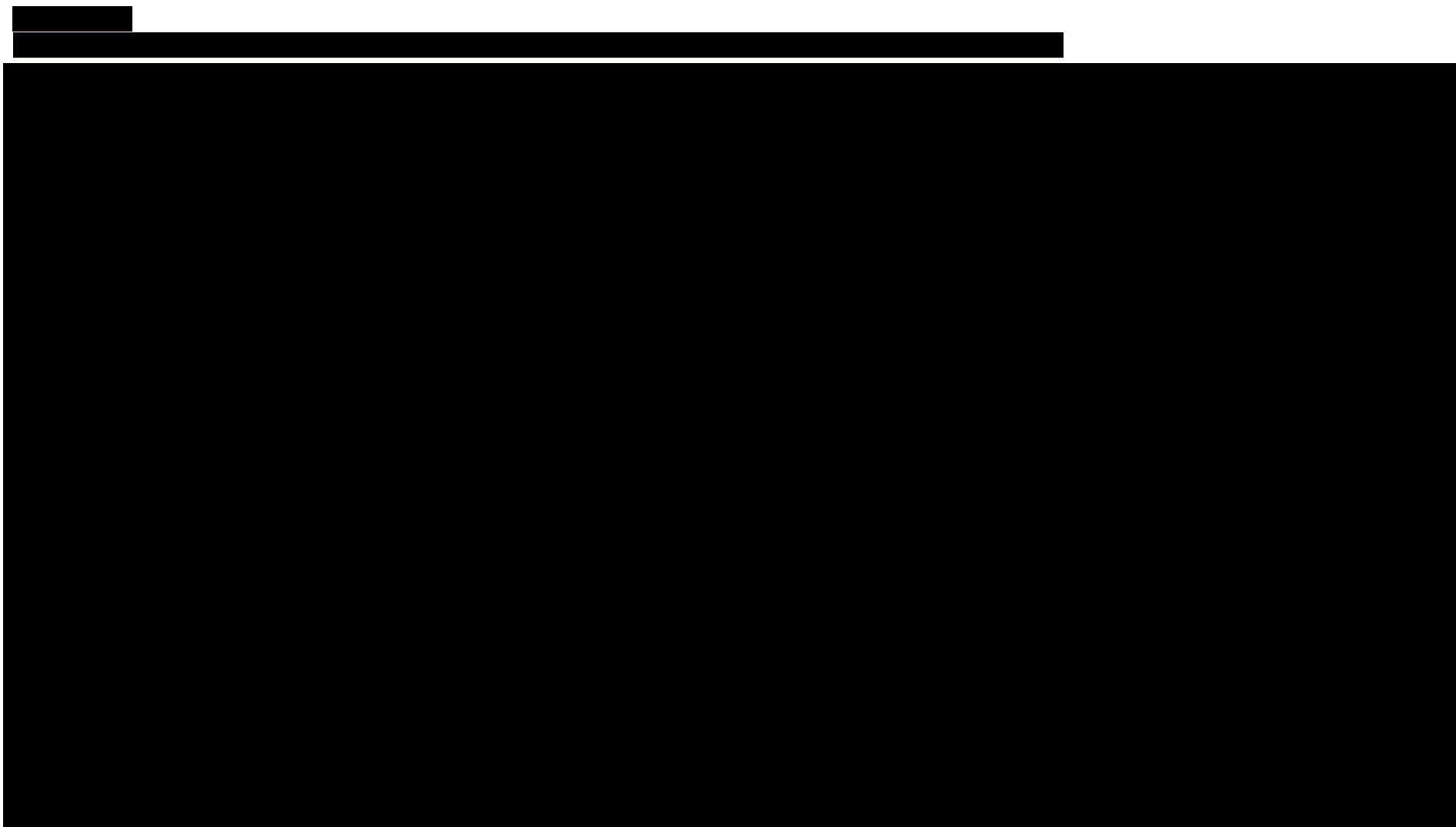
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 1) [PRISMA 2020]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 13.11.

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla bimekizumabu



3.6.2. SLR – porównanie pośrednie



3.7. Charakterystyka badań włączonych do analizy

3.7.1. Opracowania wtórne

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis łącznie 8 przeglądów systematycznych (*Calabrese 2025*, *Heidari 2025*, *Haris 2024*, *Husein-ElAhmed 2024*, *Lazaridou 2024*, *Tsai 2023*, *Huang 2022*, *Gupta 2022*) spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.4.1 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Wszystkie przeglądy uzyskały ocenę 5/5 w skali Cook, a w klasyfikacji AOTMiT sklasyfikowane jako IA, z wyjątkiem opracowania *Heidari 2025*, które zostało sklasyfikowane jako IB. Ponadto, wszystkie przeglądy oceniono jako przeglądy o niskiej lub bardzo niskiej jakości na podstawie skali AMSTAR 2. Zaprezentowane opracowania cechują się wieloma ograniczeniami. Przykładowo, w przypadku przeglądu systematycznego *Calabrese 2025* w zakresie ograniczeń wynikających z opisu metodyki stwierdzono m.in. brak w publikacji szczegółowego opisu zastosowanego modelu statystycznego, co utrudnia ocenę wiarygodności oraz możliwość przeprowadzenia kontrolnego sprawdzenia wyników analizy. Przejrzyste przedstawienie modelu analitycznego, w tym informacji dotyczących założeń, rodzaju modelu (np. efektów losowych vs stałych) oraz metod oceny spójności sieci, stanowi niezbędny element rzetelnej oceny jakości dowodów w metaanalizach sieciowych. Co więcej, w przeprowadzonej NMA nie uwzględniono zmienności wyników w ramionach placebo w poszczególnych badaniach, a analiza podstawowa zaprezentowana w przeglądzie nie uwzględniała różnic w imputacji danych utraconych pomiędzy badaniami dla BIM oraz ADA.

Na podstawie wyników przeglądu *Calabrese 2025* stwierdzono, iż bimekizumab wykazał porównywalną (analiza podstawowa) lub lepszą (analiza wrażliwości) skuteczność do sekukinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej HS. Różnice w skuteczności i bezpieczeństwie między BIM a ADA nie były statystycznie istotne, co sugeruje podobny potencjał terapeutyczny.

Celem przeglądu *Heidari 2025* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów interleukin w leczeniu HS. Bimekizumab to nowoczesny inhibitor IL-17A i IL-17F, wykazujący wysoką skuteczność w leczeniu HS, porównywalną z adalimumabem i wyższą niż placebo. Leczenie BIM wiązało się z poprawą wskaźników HiSCR75/90 już od 2. tygodnia, a jego korzystny profil bezpieczeństwa oraz działanie przeciwzapalne mogą wynikać

z jednoczesnego blokowania dwóch interleukin. Najlepsze efekty obserwowano u chorych nieleczonych wcześniej biologicznie.

Z kolei celem przeglądu *Haris 2024* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów IL-17 w leczeniu HS. Do metaanalizy włączono sześć badań RCT, z czego trzy dotyczyły bimekizumabu. Leczenie inhibitorami IL-17, zwłaszcza BIM i SEK, istotnie statystycznie częściej prowadziło do uzyskania odpowiedzi HiSCR50 i HiSCR75 w porównaniu z placebo. Bimekizumab wykazał wysoką skuteczność niezależnie od dawkowania.

Celem przeglądu *Husein-ElAhmed 2024* było określenie względnej skuteczności leków biologicznych w leczeniu HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Wynik przeglądu wskazują, że BIM wykazał podobne wyniki kliniczne do CJM112, innego przeciwciała z grupy anty-IL17 i uzyskał lepsze wyniki HiSCR w porównaniu z ADA. W rankingu SUCRA⁸ BIM zajął 5. miejsce pod względem skuteczności w leczeniu HS, znajdując się na pozycji wyższej niż inne leki biologiczne, takie jak SEK i risankizumab (RIS).

Przegląd *Lazaridou 2024* miał na celu dostarczenie szczegółowej i aktualnej oceny częstości występowania oraz nasilenia zakażeń u chorych z HS otrzymujących leczenie biologiczne lub inne terapie immunomodulujące, w celu uzyskania wiarygodnych oszacowań i wsparcia dla podejmowania właściwych decyzji klinicznych. W metaanalizie obejmującej 24 publikacje, w tym jedno badanie z bimekizumabem, wykazano, iż odsetek wszystkich zakażeń u chorych stosujących inhibitory IL-17 (BIM, SEK, CJM112) wynosił 33,6% – nie stwierdzono istotnie statystycznie zwiększonego ryzyka zakażeń w porównaniu z placebo (RR = 0,99; 95% CI: 0,86; 1,14). Wartość parametru RR dla występowania zakażeń w grupie BIM w porównaniu z PLC wyniósł 2,28 (95% CI: 0,89; 5,85). Częstość ciężkich zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych u chorych stosujących inhibitory IL-17 była niska (0,39%), co wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa tej grupy leków.

Przegląd *Tsai 2023* miał na celu przedstawienie zaleceń dotyczących wyboru ukierunkowanych terapii HS poprzez jednoczesne porównanie więcej niż dwóch interwencji. Bimekizumab (BIM), ADA i SEK wykazały przewagę nad placebo (PLC) w uzyskaniu HiSCR w czasie 12-16 tygodni. Nie stwierdzono znaczącej różnicy między BIM a ADA w zakresie HiSCR i DLQI 0/1, co sugeruje podobną skuteczność obu leków. Wszystkie leki biologiczne, w tym BIM, były bezpieczne i nie różniły się pod względem częstości występowania działań

⁸ pole pod skumulowaną krzywą rankingową

niepożądanych od PLC. W rankingu SUCRA ADA zajął pierwsze miejsce w uzyskaniu odpowiedzi HiSCR po 12-16 tygodniach, a za nim BIM, SEK 300 mg co 4. tygodnie (Q4W) i SEK 300 mg co 2. tygodnie (Q2W). Warto jednak zauważyć, że w ramach przeglądu autorzy włączyli tylko jedno badanie dla BIM (*Glatt 2021*), charakteryzujące się stosunkowo małą liczbą włączonych chorych (N=44 w ramieniu BIM), co może być ograniczeniem dla wykonanej analizy. Tymczasem dla interwencji poprzedzającej BIM w rankingu SUCRA włączono aż 5 badań, a w 3 z nich ponad 100 chorych stosowało ADA.

Z kolei przegląd *Huang 2022* został przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i drobnocząsteczkowych inhibitorów w leczeniu HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Bimekizumab wykazał wyższą skuteczność w osiąganiu HiSCR niż PLC po 12-16 tygodniach leczenia. Wykazano porównywalną skuteczność ADA i BIM w zakresie poprawy wyniku DLQI, a obie terapie były skuteczniejsze niż PLC. Bimekizumab okazał się być lekiem o najwyższej skuteczności w odniesieniu do poprawy jakości życia ocenianej w DLQI.

Celem przeglądu *Gupta 2022* była ocena skuteczności technologii lekowych w leczeniu HS za pomocą rankingu SUCRA. Bimekizumab osiągnął najwyższy wynik w rankingu SUCRA (67%) pod względem odpowiedzi klinicznej w porównaniu do ADA, anakinry i PLC.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 13.6 i 13.7.

3.7.2. Badania pierwotne dla bimekizumabu

Do analizy włączono również badania pierwotne zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

Zidentyfikowano 3 badania randomizowane:

- 2 bliźniacze badania *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II* opublikowane razem w tych samych publikacjach (publikacja główna *Kimball 2024* oraz uzupełniająco *ab. konf. Sayed 2023*, *ab. konf. Ingram 2023*, *Zouboulis 2023_poster*, *Orenstein 2024_poster*, *Zouboulis 2024_poster*), dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa BIM stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (SoC) względem PLC stosowanego w skojarzeniu z SoC u chorych na HS w wieku ≥ 18 lat;

- badanie *Glatt 2021* (publikacja *Glatt 2021*) dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla BIM + SoC względem PLC+ SoC u chorych na HS w wieku od ≥ 18 do ≤ 70 lat.

Włączone badania są badaniami wysokiej jakości. Wszystkie uzyskały maksymalną liczbę punktów w skali Jadad (5/5 punktów), a ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 oceniono jako niskie.

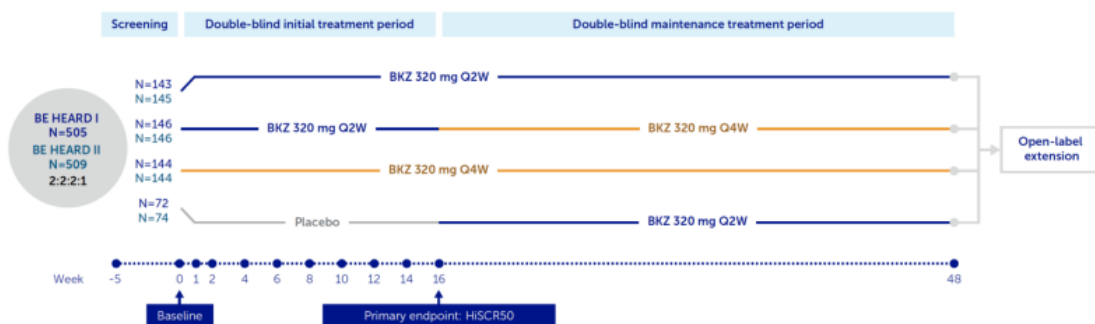
W badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* zastosowano testowanie hierarchiczne – istotność statystyczną punktu końcowego będącego dalszym w hierarchii oceniano w przypadku osiągnięcia istotności statystycznej punktu końcowego znajdującego się wyżej w hierarchii.

Badania *BE HEARD I* i *II* składały się z 2 etapów podwójnie zaślepionych:

- początkowego (trwającego 16 tyg.) oraz
- podtrzymującego (trwającego od 16. do 48. tyg.).

Schemat badań przedstawiono na poniższych rysunkach.

Rysunek 3.
Schemat badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II*

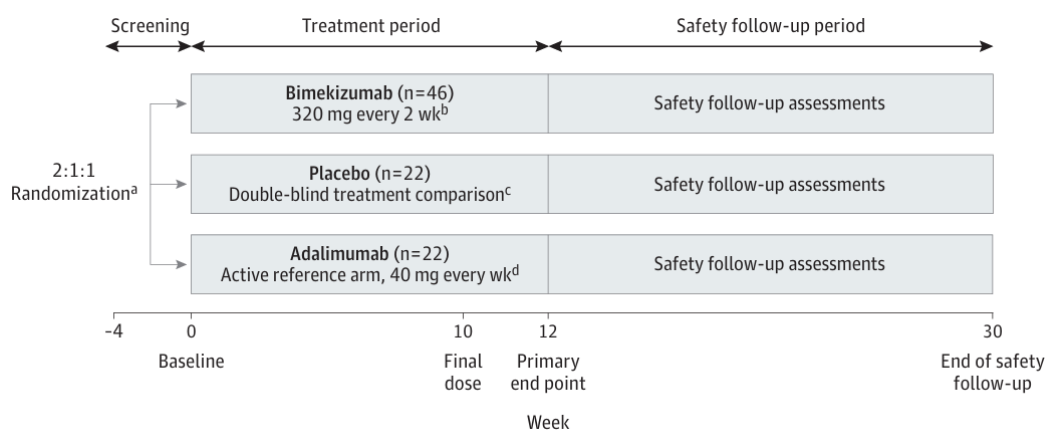


BKZ – bimekizumab

Źródło: *Kimball 2024*

Badanie *Glatt 2021* składało się z 12-tygodniowego okresu zaślepionego, a całkowity okres obserwacji chorych wynosił 30 tygodni. Schemat badania przedstawiono poniżej.

Rysunek 4.
Schemat badania *Glatt 2021*



Źródło: *Glatt 2021*

We wszystkich 3 randomizowanych badaniach dozwolone było stosowanie terapii standardowej pod ściśle określonymi warunkami. W badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* możliwe było stosowanie antybiotyków oraz terapii ratunkowej. W badaniu *Glatt 2021* dodatkowo dozwolone było podawanie terapii antyseptycznej, terapii przeciwbólowej oraz pielęgnacja ran.

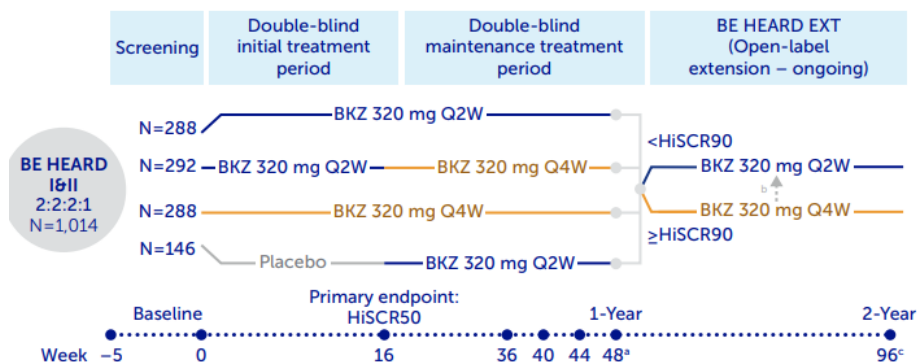
W badaniach *BE HEARD I/II* chorzy otrzymywali BIM w różnych schematach dawkowania. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki wyłącznie dla schematów leczenia zgodnych z ChPL Bimzelx®. W związku z powyższym włączono wyniki dla chorych, którzy otrzymywali BIM co 2 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni, a następnie BIM co 4 tygodnie.

Ponadto, do analizy włączono również jednoramienne, obserwacyjne, ambispektywne badanie *Mansilla-Polo 2024*, do którego włączono 40 dorosłych chorych na HS, leczonych BIM Q2W lub Q4W + SoC. Badanie to umożliwiło porównanie skuteczności eksperymentalnej ze skutecznością praktyczną BIM stosowanego w populacji docelowej. Zgodnie z wnioskowaniem autorów, chorzy włączeni do badania *Mansilla-Polo 2024* charakteryzowali się większym nasileniem HS w porównaniu do chorych włączanych do badań *BE HEARD* (odpowiednio 78% vs 44% chorych w III stadium w skali Hurley'a), a w populacji chorych w badaniu RWE średni czas trwania choroby był dłuższy w porównaniu do populacji w badaniach *BE HEARD* (odpowiednio 13,9 vs 8,2 lata).

Dodatkowo do analizy włączono jednoramienne przedłużenie badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II* – trwające badanie *BE HEARD EXT*. Zostało ono opublikowane w postaci posteru konferencyjnego *Zouboulis 2024b_poster*.

Do badania *BE HEARD EXT* włączano chorych, którzy ukończyli 48 tygodni badania *BE HEARD I* lub *BE HEARD II*. Chorych przydzielono do grup BIM Q2W lub BIM Q4W na podstawie uzyskania odpowiedzi $\geq$ HiSCR90 (średnia wartość z pomiarów w 36., 40. i 44. tyg.) zgodnie z poniższym schematem.

Rysunek 5.
Schemat włączania do badania *BE HEARD EXT*



Źródło: Zouboulis 2024b_poster

Badanie *BE HEARD EXT* ma na celu ocenę długoterminowej skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia BIM. Wyniki w publikacji *Zouboulis 2024b_poster* przedstawiono dla 96 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę włączonych badań.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.8.

Tabela 3.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla bimekizumabu

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja*	Komparator
BE HEARD I	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III, Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: niskie ryzyko	Początkowy okres podwójnie zaślepiony: 16 tygodni; Całkowity okres obserwacji: 48 tygodni	Populację stanowili chorzy w wieku ≥18 lat na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z ≥5 zmianami zapalnymi obejmującymi ≥2 odrębne obszary anatomiczne	BIM 320 mg Q2W + SoC: N=289 ⁹ PLC + SoC (0-16 tyg.)→BIM 320 mg Q2W + SoC: N=72	BIM w dawce 320 mg co 2 tygodnie do 16. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia obserwacji.	PLC do 16. tygodnia, a następnie BIM w dawce 320 mg co 2 tygodnie do 48. tygodnia obserwacji.
						Leczenie wspomagające: W ramach terapii standardowej chorzy przyjmowali antybiotyki – zgodnie z kryterium włączenia do ww. badań chorzy mogli kontynuować przyjmowanie antybiotyków u chorych, którzy stosowali je w stabilnych dawkach przed rozpoczęciem badania.	
BE HEARD II	RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: niskie ryzyko	Początkowy okres podwójnie zaślepiony: 16 tygodni; Całkowity okres obserwacji: 48 tygodni	Populację stanowili chorzy w wieku ≥18 lat na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z ≥5 zmianami zapalnymi obejmującymi ≥2 odrębne obszary anatomiczne	BIM 320 mg Q2W + SoC: N=291 PLC + SoC (0-16 tyg.)→BIM 320 mg Q2W + SoC: N=74	BIM w dawce 320 mg co 2 tygodnie do 16. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia obserwacji.	PLC do 16. tygodnia, a następnie BIM w dawce 320 mg co 2 tygodnie do 48. tygodnia obserwacji.
						Leczenie wspomagające: W ramach terapii standardowej chorzy przyjmowali antybiotyki – zgodnie z kryterium włączenia do ww. badań chorzy mogli kontynuować przyjmowanie antybiotyków u chorych, którzy stosowali je w stabilnych dawkach przed rozpoczęciem badania.	

⁹ Łącznie wszyscy chorzy, którzy otrzymywali BIM Q2W przez pierwsze 16 tyg. (ang. *pooled*)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja*	Komparator
Glatt 2021	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy II, z aktywną grupą kontrolną ¹⁰ Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2: niskie ryzyko	Początkowy okres podwójnie zaślepienie: 12 tygodni; 20-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa po ostatniej dawce leczenia. Maksymalny czas trwania badania dla każdego uczestnika wynosił 34 tygodnie	Populację stanowili chorzy w wieku od ≥18 do ≤70 lat na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niewystarczającą odpowiedzią na ≥3-miesięczne stosowanie doustnego antybiotyku stosowanego w leczeniu HS	BIM 320 mg Q2W + SoC: N=46 PLC + SoC: N=21	BIM 320 mg Q2W (chorzy otrzymali BIM w dawce nasycającej 640 mg na początku badania)	PLC Q4W (z dawkami początkowymi na początku badania i w 2. tygodniu w celu zachowania zaślepienia)
						Leczenie wspomagające: Dozwolone podczas badania leki towarzyszące: terapia antyseptyczna, pielęgnacja ran, terapia przeciwbólowa ¹¹ oraz antybiotykoterapia. Dozwolone leki przeciwbólowe po zakończeniu badania obejmowały ibuprofen, acetyaminofen/paracetamol lub tramadol, jeśli ból był nadal niekontrolowany. Dozwolone było leczenie ratunkowe (leki przeciwbólowe, nacięcie/drenowanie ropnia, wstrzyknięcia doogniskowe triamcynolonu), jeśli uczestnik wymagał leczenia ratunkowego z powodu niekontrolowanego zaostrzenia (wzrost o ≥25% i bezwzględny wzrost o ≥2 całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych w stosunku do wartości początkowej).	
Mansilla-Polo 2024	Badanie jednoramienne, obserwacyjne, ambispektywne, (z elementami	Skala IHE: 14/18	16 tygodni	Dorośli chorzy na HS, leczeni BIM	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC; N=40	BIM 320 mg Q2W lub Q4W	n/d

¹⁰ W badaniu Glatt 2021 aktywną grupę referencyjną stanowili chorzy przyjmujący ADA. W niniejszej analizie ADA nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji, w związku z czym odstępiono od przedstawiania informacji dla chorych stosujących ADA

¹¹ niedozwolone było jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwbólowych lub opioidów w czasie 14 dni od wizyty początkowej (z wyłączeniem tramadolu lub stabilnych dawek nieopiodowych leków przeciwbólowych)

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji*	Interwencja*	Komparator
	retrospektywnymi i prospektywnymi), wielośrodkowe, Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d					Leczenie wspomagające: 53% chorych otrzymywało leki towarzyszące, a najczęściej stosowano miejscową klindamycynę (10% chorych), a następnie doustną klindamycynę (8% chorych)	
BE HEARD EXT	jednoramienne, otwarte przedłużenie badań BE HEARD I i BE HEARD II, wielośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IID; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Skala IHE: 15,5/20 pkt.	96 tyg.: 48 tyg. leczenia BIM w ramach badań <i>BE HEARD I/II</i>; 48 tyg. leczenia BIM w ramach badania <i>BE HEARD EXT</i>.	Dorośli chorzy na HS, którzy ukończyli 48 tyg. leczenia BIM w ramach badań <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> .	N=556	BIM 320 mg Q2W lub Q4W.	n/d

*W badaniach *BE HEARD I* i *II* przedstawiono dane wyłącznie dla grup stosujących BIM wg schematu dawkowania zgodnych z ChPL

3.7.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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

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

Tabela 4.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy dla bimekizumabu

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
Odpowiedź HiSCR	BE HEARD I BE HEARD II	Odpowiedź kliniczną u chorych na HS (HiSCR, ang. <i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>) definiowano jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni lub braku zwiększenia liczby sączących przetok względem wartości początkowych. W badaniach oceniano również głębsze odpowiedzi kliniczne, takie jak HiSCR75, HiSCR90 i HiSCR100, które definiowano odpowiednio jako co najmniej 75%, 90% i 100% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych, przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni i guzków zapalnych oraz braku zwiększenia liczby sączących przetok względem wartości początkowych. W badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 po 16 tygodniach stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Dodatkowo, oceniano częstość występowania długoterminowej odpowiedzi HiSCR 50/75/90 oraz 100 w ramach dodatkowych punktów końcowych. W badaniu <i>Glatt 2021</i> ocena częstości występowania odpowiedzi HiSCR50 po 12 tygodniach leczenia stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Ponadto, w badaniu tym przedstawiono eksploracyjne miary wyników, które oceniały głębszą odpowiedź kliniczną, obejmujące modyfikację HiSCR w celu oceny odsetka uczestników osiągających HiSCR75 i HiSCR90.	Im większa częstość występowania odpowiedzi HiSCR u chorych na HS tym większa skuteczność leczenia.	Odpowiedź HiSCR50 stanowi punkt końcowy poparty wysokiej jakości badaniami walidacyjnymi. Został on zatwierdzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi dla leczenia BIM i był wcześniej stosowany jako pierwszorzędowy wynik skuteczności w badaniach klinicznych ADA i SEK w HS [EMA 2024].
	Glatt 2021			
	BE HEARD EXT			
DLQI	BE HEARD I BE HEARD II	Wskaźnik DLQI służy do określania jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi. Upośledzenie	Redukcja wyniku DLQI w stosunku do wartości	Wskaźnik DLQI stanowi kwestionariusz oceny,

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>BE HEARD EXT</i>	jakości życia ocenia się w zakresie od 0 (brak upośledzenia) do 30 punktów. Wynik od 0 do 1 świadczy o braku wpływu HS na jakość życia chorych [Glatt 2021].	początkowych świadczy o skuteczności leczenia. Niższy wynik świadczy o większej poprawie jakości życia chorych z HS mierzonej DLQI.	używany do określania jakości życia związanej z chorobami dermatologicznymi [Glatt 2021]. Za minimalną klinicznie istotną zmianę wyniku uważa się czteropunktowe obniżenie całkowitego wyniku DLQI [Kimball 2024]. Wynik od 0 do 1 świadczy o braku wpływu HS na jakość życia chorych [Glatt 2021].
	<i>Glatt 2021</i>	Zmiana wyniku DLQI względem wartości początkowych stanowiła w badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> kluczowy drugorzędowy punkt końcowy .		
	<i>Mansilla-Polo 2024</i>	W badaniu <i>Glatt 2021</i> oceniano częstość występowania łącznego wyniku DLQI wynoszącego 0 lub 1. W badaniu <i>Mansilla-Polo 2024</i> oceniano wynik w skali od 0 do 30 punktów.		
Skala IHS-4	<i>BE HEARD I</i> <i>BE HEARD II</i>	Wynik w skali IHS-4 jest obliczany w oparciu o następujące kryteria: (liczba guzków pomnożona przez 1) + (liczba ropni pomnożona przez 2) + liczba sączących przetok/zatok pomnożona przez 4) [Zouboulis 2017].	Redukcja wyniku w skali IHS-4 w stosunku do wartości początkowych świadczy o skuteczności leczenia.	IHS-4 jest zwalidowanym i dynamicznym narzędziem służącym do oceny nasilenia HS [Glatt 2021]
	<i>Glatt 2021</i>	Łagodny stopień nasilenia zdefiniowano jako wynik ≤3 w skali IHS-4, umiarkowany jako wynik wynoszący 4-10 w skali IHS-4, natomiast ciężki – jako wynik ≥ 11 w skali IHS-4 [Zouboulis 2023_poster].		
	<i>Mansilla-Polo 2024</i>	W badaniach <i>BE HEARD I</i> oraz <i>BE HEARD II</i> oraz <i>Glatt 2021</i> oceniano także nasilenie ropnego zapalenia apokrynowych przy użyciu skali IHS-4. Ocenie poddano zmianę wyniku oraz częstość uzyskania łagodnego/umiarkowanego lub ciężkiego stopnia nasilenia choroby.		
	<i>BE HEARD EXT</i>	W badaniu <i>Glatt 2021</i> oceniano wynik w skali IHS-4, składającej się z oceny liczby guzków zapalnych, ropni i sączących przetok. Ocenie poddano wynik końcowy w skali IHS-4. W badaniu <i>Mansilla-Polo 2024</i> wynik oceniano na skali od 0 do ok. 40 punktów.		
Zaostrzenie objawów choroby	<i>BE HEARD II</i>	W badaniu <i>BE HEARD II</i> częstość występowania zaostrzenia objawów choroby, definiowanego jako wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o co najmniej 25%	Im mniejsza częstość występowania zaostrzenia objawów choroby tym	Nie odnaleziono danych na temat tego jaką zmianę

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		i całkowity wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej dwa względem wartości początkowych stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Oceniano również oddzielnie zmianę liczby ropni i guzków zapalnych oraz zmianę liczby sączących przetok.	większa skuteczność leczenia. Im mniejsza liczba ropni i guzków zapalnych oraz sączących przetok tym większa skuteczność leczenia.	należy uznać za klinicznie istotną. Ocena zmiany w liczbie ropni i guzków zapalnych, a także sączących przetok w HS jest kluczowym narzędziem w badaniach klinicznych, które pozwala na ocenę skuteczności terapii, monitorowanie postępu choroby oraz poprawę jakości życia chorych [Kimball 2024]
Kwestionariusz dotyczący codziennych objawów ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (HSSDD)	BE HEARD I BE HEARD II	Drugorzędowym punktem końcowym w badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> była całkowita zmiana w ocenie bólu skóry w 16. tygodniu leczenia w porównaniu z wartością początkową, oceniana na podstawie najgorszego doświadczonego bólu skóry w 11-punktowego kwestionariusza HSSDD. HSSDD to specyficzne dla HS 5-punktowe narzędzie do oceny wyników zgłaszanych przez chorych, opracowane przez zgodnie z wytycznymi Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, które ocenia postrzeganie przez chorych głównych objawów HS (najgorszy lub średni ból skóry, nieprzyjemny lub bardzo nieprzyjemny zapach, swędzenie skóry oraz drenaż lub sączenie ze zmian HS) odczuwanych w czasie ostatnich 24 godzin. Każdy element jest oceniany przez chorego na 11-punktowej skali numerycznej, od 0 (brak objawów) do 10 (objawy tak poważne, jak tylko można sobie wyobrazić). Dla każdej pozycji wynik HSSDD jest obliczany na podstawie tygodniowych średnich dziennych wyników z danego tygodnia [Kimball 2024].	Redukcja wyniku HSSDD w stosunku do wartości początkowych świadczy o skuteczności leczenia.	Wynik HSSDD stanowi zwalidowane, przydatne narzędzie w ocenie skuteczności leczenia chorych na HS [Kimball 2024].
Kwestionariusz objawów HS (HSSQ)	BE HEARD I BE HEARD II	Ocena bólu skóry w 16. i 48. tyg. obserwacji była jednym z punktów końcowych ocenianych przez chorych w badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i>.	Redukcja wyniku w skali HSSQ w stosunku do wartości początkowych	Wskaźnik bólu stanowi przydatne narzędzie w ocenie skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		Skala HSSQ została opracowana w celu oceny nasilenia objawów HS odczuwanych przez chorego w czasie ostatnich 7 dni [Orenstein 2024_poster]. Wynik HSSQ oceniany jest na skali od 0 (brak bólu skóry) do 11 (najgorszy ból skóry) [Ornstein 2024_poster].	świadczy o skuteczności leczenia.	leczenia chorych na HS [Kimball 2024]. Klinicznie istotna poprawa HSSQ została zdefiniowana jako $\geq 30\%$ redukcja i ≥ 1 -punktowa redukcja w stosunku do wartości początkowej u chorych z początkowym wynikiem ≥ 3 [Orenstein 2024_poster]. Ból był najwyższej ocenianą pozycją w zestawieniu <i>Core Outcomes Set International Collaboration</i> dla HS i jest istotnym, choć trudnym i ewoluującym miernikiem wyników w badaniach u chorych na HS [Kimball 2024].
Kwestionariusz ogólnej oceny nasilenia bólu skóry przez chorego (PGI-S-SP) i kwestionariusz ogólnej oceny zmiany nasilenia bólu skóry przez chorego (PGI-C-SP)	BE HEARD I BE HEARD II	Ocena nasilenia bólu skóry przy użyciu skali PGI w 16 i 48 tyg. obserwacji była jednym z punktów końcowych ocenianych przez chorych w badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> . Wyniki w skali PGI-S-SP i PGI-C-SP zostały wykorzystane jako wskaźniki do uzyskania znaczącej poprawy i progów nasilenia dla elementów skali HSSQ [Orenstein 2024_poster]. Skala PGI-C służy do oceny zmiany stanu klinicznego, natomiast skala PGI-S służy ocenie nasilenia choroby [NIMH 2024].	Redukcja wyniku w skali PGI-S-SP i PGI-C-SP w stosunku do wartości początkowych świadczy o skuteczności leczenia.	
Wynik oceny bólu według globalnej oceny chorego (PtGA)	Glatt 2021	W badaniu <i>Glatt 2021</i> ocenę bólu przeprowadzono na podstawie 11-punktowej, numerycznej skali PtGA, która składała się z punktów od 0 do 10, gdzie 0 oznacza „brak bólu”, a 10 oznacza „najgorszy ból skóry”.	Redukcja wyniku PtGA w stosunku do wartości świadczy o skuteczności leczenia.	Wskaźnik bólu stanowi przydatne narzędzie w ocenie skuteczności leczenia chorych na HS [Kimball 2024]. PtGA mierzy i odzwierciedla głównie HRQOL chorego i jest skalą specyficzną dla chorych z HS, ponadto wykazuje korelację z DLQI [Kirby 2021]. Ból był najwyższej ocenianą pozycją w zestawieniu <i>Core Outcomes Set International Collaboration</i> dla HS i jest istotnym, choć trudnym i ewoluującym miernikiem wyników w badaniach

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
				u chorych na HS [Kimball 2024].
Ogólna ocena ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych przez lekarza (HS-PGA)	Mansilla-Polo 2024	Ogólna ocena HS przez lekarza była dokonywana w skali do 6 punktów, gdzie niższy wynik jest korzystniejszy. Ocena obejmuje następujące kategorie: • brak zmian (brak ropni, sączących przetok, guzków zapalnych i niezapalnych); • minimalne nasilenie (brak ropni, sączących przetok, guzków zapalnych; obecne guzki niezapalne); • łagodne nasilenie (brak ropni, sączących przetok oraz obecność 1-4 guzków zapalnych LUB 1 ropień/sącząca przetoka i brak guzków zapalnych); • umiarkowane nasilenie (brak ropni, sączących przetok i obecność ≥5 guzków zapalnych LUB 1 ropień/sącząca przetoka i obecność ≥1 guzka zapalnego LUB 2-5 ropni/sączących przetok i <10 guzków zapalnych); • ciężkie nasilenie (2-5 ropni/sączących przetok i ≥10 guzków zapalnych); • bardzo ciężkie nasilenie >5 ropni/sączących przetok) [Kimball 2012].	Redukcja wyniku HS-PGA w stosunku do wartości początkowych świadczy o skuteczności leczenia.	Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako brak zmian, minimalna lub łagodna ocena przy jednoczesnym polepszeniu wyniku o 2 stopnie w porównaniu do wartości początkowych [Kimball 2012].
Ból na skali VAS	Mansilla-Polo 2024	Ocenę bólu przeprowadzono na skali VAS. Skala obejmowała wartości od 0 do 10, gdzie 0 oznacza najmniejszy ból, a 10 – największy.	Redukcja wyniku w skali VAS w stosunku do wartości początkowych świadczy o skuteczności leczenia.	Wskaźnik bólu stanowi przydatne narzędzie w ocenie skuteczności leczenia chorych na HS [Kimball 2024]. Obniżenie wyniku o co najmniej 30% lub o 10 mm (na skali o zakresie od 0 do 100 mm) w stosunku do wartości początkowej ocenia się jako zmianę klinicznie istotną [Kimball 2012].

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] 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. Związek z badanym lekiem: - niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; - związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; - możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; - prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; - definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity): 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	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku. Im mniejsza częstość występowania małopłytkowości oraz im większa częstość występowania wzrostu płytek krwi/ANC¹², tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im krótszy czas trwania cytopenii indukowanej leczeniem oraz im krótszy czas do zwiększenia liczby płytek krwi, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza liczba wykonanych transfuzji, tym większe bezpieczeństwo stosowanej terapii. Im mniejsza częstość występowania hospitalizacji i krótszy czas spędzony na oddziale intensywnej terapii, tym większe	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

¹² bezwzględna liczba neutrofilii

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza: - ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); - umiarkowane; - łagodne.	bezpieczeństwo stosowanej terapii.	
	BE HEARD I BE HEARD II	W badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla okresu leczenia indukcyjnego (0-16 tyg. badania) oraz dla całego okresu obserwacji (0-48 tyg. badania). Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną lub częściową dawkę badanego leku. Wszystkie zdarzenia niepożądane były określone jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>). W badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> analizy bezpieczeństwa obejmowały także ocenę zdarzeń specjalnego zainteresowania. Zostały one wstępnie określone i obejmowały zakażenia (ciężkie, oportunistyczne, grzybicze i gruźlicze), neutropenię, nadwrażliwość (w tym anafilaksję), myśli i zachowania samobójcze, poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zdarzenia wątrobowe, nowotwory		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		złośliwe i nieswoiste zapalenia jelit. Zapalna choroba jelit, podwyższone wyniki testów czynności wątroby, myśli i zachowania samobójcze oraz MACE zostały ocenione przez niezależne komisje zewnętrzne.		
	BE HEARD EXT	Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (włączono również chorych, którzy w 16. tyg. badań BE HEARD I/II zmienili leczenie z PLC na BIM). Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla okresu leczenia w pierwszym roku (0-48 tyg. badania) oraz dla całego okresu obserwacji (0-96 tyg. badania).		
	Glatt 2021	W badaniu Glatt 2021 raportowano zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE), zdefiniowane jako zdarzenia niepożądane rozpoczynające się w momencie przyjęcia pierwszej dawki badanego leku i trwające do 140 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SS (ang. <i>safety set</i>), obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.		
	Mansilla-Polo 2024	W badaniu Mansilla-Polo 2024 wymieniono zdarzenie niepożądane, które wystąpiło najczęściej.		

3.7.3. Badanie pierwotne – porównanie pośrednie

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



3.7.4. Dodatkowe publikacje

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

- 3 publikacje EMA [EMA 2024, EMA RMP 2024, ChPL Bimzelx®];
- 1 publikację FDA [FDA 2024];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO 2024];
- dane ze strony internetowej ADRReports [ADRReports 2024].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnych publikacji opisujących zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.

3.8. Ekstrakcja danych

3.8.1. Porównanie bezpośrednie

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 spośród wskazanych analityków [redacted] według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Bimzelx®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5.1;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.13);
- dla badania *BE HEARD I* i *BE HEARD II*, w pierwszej kolejności wyniki ekstrahowano z publikacji pełnotekstowej, w przypadku brakujących / uzupełniających danych wykorzystywano informacje zawarte w posterach konferencyjnych / abstraktach konferencyjnych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym dla wnioskowanej interwencji;
- uwzględniano wyniki tylko dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji dla danego punktu końcowego, tj. przedstawionych na koniec leczenia indukcyjnego i koniec leczenia podtrzymującego. Dane cząstkowe dla pośrednich okresów obserwacji (np. wynoszących 32 tyg. w *ab. konf. Ingram 2023*, dla okresów innych niż 16. i 48. tyg. w *ab. konf. Zouboulis 2023_b* lub dla 4. tyg., obserwacji w posterze *Orenstein 2024_poster*) nie zostały uwzględnione. Punkty końcowe analizowano bowiem dla możliwie najdłuższego czasu raportowania wyników, gdyż zgodnie z Wytycznymi AOTMiT wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- jako dane z publikacji o większej wiarygodności uznaje się dane opisane w tekście, a następnie dane odczytywane z wykresu. W związku z tym jako nadrzędne traktowano wartości przedstawione w treści abstraktu, a w przypadku braku opisu, przedstawiono dane na podstawie wykresów umieszczonych w publikacji;

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- z uwagi na metodykę testowania hierarchicznego w badaniach *BE HEARD* oraz przyjęte przedziały ufności, w przypadku określania istotności statystycznej wyniku:
 - dla danych dotyczących skuteczności, dla których autorzy badania nie przeprowadzili testowania statystycznego, odstąpiono od oszacowania parametrów względnych. Przedstawiono jedynie różnice obliczone przez autorów badania i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej;
 - dla danych dotyczących bezpieczeństwa, dla których autorzy badania nie przeprowadzili testowania statystycznego, obliczone zostały parametry OR i RD, a wnioskowanie o istotności statystycznej uzyskanych różnic oparto o przedziały ufności parametru RD;
- w badaniach *BE HEARD* odstąpiono od obliczania parametrów OR i RD ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy, dlatego jeśli autorzy przedstawili wyłącznie p-wartość, wówczas zaprezentowano ją odstępując od samodzielnych obliczeń parametrów RD (jeśli podano jedynie informację czy wynik jest istotny statystycznie również zastosowano to podejście);
- w badaniach *BE HEARD* przedstawiono szczegółowe wyniki oraz porównanie z PLC wyłącznie dla schematów dawkowania zgodnych z *ChPL Bimzelx®*;
- nie przeprowadzono obliczeń własnych dla wyników podanych przez autorów publikacji za pomocą metod imputacji wykorzystujących wielokrotną imputację danych utraconych;
- w wynikach skuteczności w badaniach *BE HEARD I/II*, jeśli autorzy przedstawili różne miary wyników dla punktów końcowych oceniających częstość zdarzeń (np. n (%) oraz % (95% CI)), wyniki przedstawiono w spójny sposób (tj. jako n [%]);
- dla badania *Glatt 2021* nie ekstrahowano wyników dotyczących ADA, gdyż nie stanowi on komparatora w niniejszej analizie;
- w analizie bezpieczeństwa brak zdarzenia ekstrahowano tylko dla głównych kategorii zdarzeń niepożądanych – odstąpiono od ekstrakcji braku zdarzeń w przypadku poszczególnych zdarzeń w danej kategorii, jeśli nie wystąpiły one w żadnej z analizowanych grup;
- w badaniu RWE *Mansilla-Polo 2024* niemożliwe było przeprowadzenie obliczeń różnic grup zależnych z uwagi na brak dokładnej p-wartości.

[illegible]

3.9. Ocena jakości informacji

3.9.1. SLR dla bimekizumabu

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 13.12.

Szczegółowej ocenie poddano pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach *BE HEARD I*, *BE HEARD II* oraz *Glatt 2021*, tj. częstość występowania odpowiedzi HiSCR50. Nie zidentyfikowano uzasadnienia przeprowadzenia odmiennej oceny w przypadku pozostałych punktów końcowych. Należy przy tym podkreślić, że metody pomiaru wyników były odpowiednie dla ocenianych punktów końcowych.

Nie zidentyfikowano innego rodzaju błędów, w związku z czym ryzyko występowania innych błędów systematycznych również określono jako niskie dla wszystkich trzech badań.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *BE HEARD I*, *BE HEARD II* oraz *Glatt 2021* wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>BE HEARD I</i>	<i>BE HEARD II</i>	<i>Glatt 2021</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?	Tak Chorych randomizowano w stosunku 2:2:2:1 przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją według wyniku w skali Hurley'a i stosowania ogólnoustrojowych antybiotyków na początku badania	Tak Chorych randomizowano w stosunku 2:2:2:1 przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją według wyniku w skali Hurley'a i stosowania ogólnoustrojowych antybiotyków na początku badania	Tak Uczestników randomizowano w stosunku 2:1:1 za pomocą systemu interaktywnej technologii odpowiedzi ze stratyfikacją na podstawie wyniku w skali Hurley'a
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	Tak Przez cały czas trwania badania chorzy, badacze i sponsor pozostawali zamaskowani w stosunku do przypisanego do leczenia z wyjątkiem personelu potrzebnego do podawania i ustalania przypisanego leku	T Przez cały czas trwania badania chorzy, badacze i sponsor pozostawali zamaskowani w stosunku do przypisanego do leczenia z wyjątkiem personelu potrzebnego do podawania i ustalania przypisanego leku	Tak Chorzy byli zaślepieni w stosunku do przypisanej interwencji
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	Nie Różnice między grupami były niewielkie m.in. w różnicy nasilenia choroby	Nie Różnice między grupami były niewielkie m.in. w różnicy nasilenia choroby	Prawdopodobnie nie Liczba guzków i ropni różni się między grupami, ale ogólny stan nasilenia choroby był zbliżony w obu grupach.
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?	Nie Przez cały czas trwania badania chorzy, badacze i sponsor pozostawali zamaskowani w stosunku do przypisanego do leczenia z	Nie Przez cały czas trwania badania chorzy, badacze i sponsor pozostawali zamaskowani w stosunku do przypisanego do leczenia z	Nie Chorzy byli zaślepieni w stosunku do przypisanej interwencji

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>BE HEARD I</i>	<i>BE HEARD II</i>	<i>Glatt 2021</i>
		wyjątkiem personelu potrzebnego do podawania i ustalania przypisanego leku	wyjątkiem personelu potrzebnego do podawania i ustalania przypisanego leku	
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?	Tak Z powodu różniącego się wyglądu roztworów BIM i PLC, personel odpowiedzialny za podanie leku nie był zaślepiiony	Tak Z powodu różniącego się wyglądu roztworów BIM i PLC, personel odpowiedzialny za podanie leku nie był zaślepiiony	Tak Ze względu na różnice w prezentacji między BIM a ADA, niezależnie personel badawczy przygotowywał i podawał badany lek bez innego udziału w badaniu
2.3	<i>Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?	Nie Nie odnotowano odstępstw.	Nie Nie odnotowano odstępstw.	Nie Nie odnotowano odstępstw.
2.4	<i>Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT</i> Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	n/d	n/d	n/d
2.5	<i>Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d</i> Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	n/d	n/d	n/d
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Tak Analizy skuteczności, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną lub częściową dawkę leczenia w zestawie	Tak Analizy skuteczności, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną lub częściową dawkę	Tak Analizę skuteczności przeprowadzono dla zestawu <i>per protocol</i> , który jest podzbiorem zestawu pełnej analizy, składającym się z tych uczestników, którzy nie wykazywali istotnych odchyień od protokołu wpływających na pierwotną zmienną skuteczności, co

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>BE HEARD I</i>	<i>BE HEARD II</i>	<i>Glatt 2021</i>
		bezpieczeństwa i BIM w zestawie aktywnego leku	leczenia w zestawie bezpieczeństwa i BIM w zestawie aktywnego leku	zostało potwierdzone podczas przeglądu przed analizą przed końcem zaślepienia danych. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji FAS (ang. <i>full-analysis set</i>), która obejmuje chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (pełną lub częściową) badanego leku i mieli prawidłowy pomiar początkowy i pomiar po wartości początkowej dla co najmniej jednej zmiennej dot. skuteczności.
2.7	<i>Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d</i> Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	Prawdopodobnie tak Dane dotyczące skuteczności były analizowane w populacji ITT, a dane dotyczące bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanego leku.	Prawdopodobnie tak Dane dotyczące skuteczności były analizowane w populacji ITT, a dane dotyczące bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę analizowanego leku.	Tak Analizę skuteczności przeprowadzono dla zestawu <i>per protocol</i> , który jest podzbiorem zestawu pełnej analizy, składającym się z tych uczestników, którzy nie wykazywali istotnych odchyień od protokołu wpływających na pierwotną zmienną skuteczności, co zostało potwierdzone podczas przeglądu przed analizą przed końcem zaślepienia danych. Pozostałe wyniki

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	BE HEARD I	BE HEARD II	Glatt 2021
				dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji FAS (ang. <i>full-analysis set</i>), która obejmuje chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (pełną lub częściową) badanego leku i mieli prawidłowy pomiar początkowy i pomiar po wartości początkowej dla co najmniej jednej zmiennej dot. skuteczności.
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	n/d	n/d	n/d
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	Nie Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.	Nie Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.	Nie Nie zidentyfikowano odstępstw od założeń pomiaru wyników, a wszystkie najważniejsze punkty końcowe były mierzone zgodnie z przyjętymi metodami.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	BE HEARD I	BE HEARD II	Glatt 2021
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	Nie Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów między grupami.	Nie Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów między grupami.	Nie Nie zidentyfikowano różnic w prowadzeniu pomiarów między grupami.
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	N Przez cały czas trwania badania chorzy, badacze i sponsor pozostawali zamaskowani w stosunku do przypisanego do leczenia z wyjątkiem personelu potrzebnego do podawania i ustalania przypisanego leku	N Przez cały czas trwania badania chorzy, badacze i sponsor pozostawali zamaskowani w stosunku do przypisanego do leczenia z wyjątkiem personelu potrzebnego do podawania i ustalania przypisanego leku	N Oceny chorych były przeprowadzane przez zaślepiiony personel badawczy
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	n/d	n/d	n/d
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezależnych danych końcowych?	Tak Dane analizowano zgodnie z Planem Analizy Statystycznej.	Tak Dane analizowano zgodnie z Planem Analizy Statystycznej.	Tak Dane analizowano zgodnie z Planem Analizy Statystycznej.

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: tak, prawdopodobnie tak, nie, prawdopodobnie nie, b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	<i>BE HEARD I</i>	<i>BE HEARD II</i>	<i>Glatt 2021</i>
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie	Nie Nie zidentyfikowano informacji, na podstawie której można by przypuszczać o błędzie
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

3.10.1. Zasady ogólne

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano, wykorzystując programy RevMan 5.4 oraz Microsoft Excel 365. Dla wyników o charakterze dychotomicznym obliczano parametr względny iloraz szans (**OR**) i parametr bezwzględny **RD** (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (*Peto* OR). Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR)¹⁴ 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 znamiennych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero).

¹⁴ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
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
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto OR</i>	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.10.2. Analiza statystyczna w badaniach pierwotnych

Badanie *BE HEARD I* i *BE HEARD II*

W badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności BIM + terapia standardowa (SoC) w porównaniu z PLC + SoC, poprzez ocenę odpowiedzi HiSCR50 w 16. tygodniu. Moc badania obliczono dla pierwszorzędowego punktu końcowego przy założeniu, że odsetek odpowiedzi HiSCR50 w 16. tygodniu wynosiłby 60% dla BIM 320 mg + SoC podawanego co 2 tygodnie, 50% dla BIM 320 mg + SoC podawanego co 4 tygodnie i 25% dla PLC + SoC. Zakładane wskaźniki odpowiedzi dla tych obliczeń uwzględniały wskaźnik rezygnacji z udziału w badaniu wynoszący około 10%. Przyjmując te założenia, moc zapewniona przez wielkość próby 490 chorych na badanie (280 chorych dla BIM 320 mg Q2W + SoC, 140 chorych dla BIM 320 mg Q4W + SoC i 70 chorych dla PLC + SoC) w celu wykazania statystycznej przewagi BIM + SoC nad PLC + SoC przy dwustronnym poziomie istotności 0,025 wynosiła 99% dla BIM 320 mg Q2W + SoC i 90% dla BIM 320 mg Q4W + SoC. Oba badania miały niezależną moc do testowania pierwszorzędowych i uszeregowanych drugorzędowych punktów końcowych [Kimball 2024].

Analizy skuteczności, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego, obejmowały wszystkich losowo przydzielonych chorych (populacja z zamiarem leczenia [ITT], ang. *intention-to-treat*). Wielokrotność oraz błąd I rodzaju były kontrolowane dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych za pomocą procedury zamkniętego testowania o ustalonej kolejności w ramach równoległego systemu bramek. Ocena istotności statystycznej dla każdego wyniku w sekwencji była zależna od osiągnięcia istotności statystycznej w poprzedzających punkcie końcowym w hierarchii (poziom istotności statystycznej w badaniu przyjęto dla dwustronnego przedziału $\alpha=0,025$). Obydwa schematy dawkowania BIM + SoC były testowane niezależnie w porównaniu z PLC + SoC (niemniej jednak przedmiotem niniejszej analizy dla 16 tygodni był wyłącznie BIM podawany co 2 tygodnie). Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS, wersja 9.4 [Kimball 2024].

Pierwszorzędowa analiza danych dychotomicznych zgodnie z testowaniem hierarchicznym została przeprowadzona z użyciem metody zmodyfikowanej imputacji braku odpowiedzi (mNRI, ang. *modified non-responder imputation*), przy czym chorzy, którzy otrzymali antybiotyki o działaniu ogólnoustrojowym (nowe lub w zwiększonej dawce dla dowolnego wskazania) lub chorzy którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, lub

z brakiem skuteczności leczenia kwalifikowani byli jako tacy, u których stwierdzono brak odpowiedzi podczas kolejnych wizyt z wykorzystaniem metody imputacji wielokrotnej. Dla analizy pierwszorzędowych ciągłych punktów końcowych oraz eksploracyjnych punktów końcowych określonych w testowaniu hierarchicznym, zastosowano metodę imputacji wielokrotnej MI (ang. *multiple imputation*). Ocenę przeprowadzano również za pomocą metody obserwowanych przypadków (OC, ang. *observed case*) oraz metody przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *last observation carried forward*). Dodatkowo przeprowadzono analizę *post-hoc* metodą imputacji mNRI HS-ABX¹⁵ [Kimball 2024].

Badanie Glatt 2021

W badaniu *Glatt 2021* podstawowym dla wszystkich formalnych analiz statystycznych skuteczności było porównanie między BIM + SoC vs PLC + SoC. Wskaźniki odpowiedzi w każdym ramieniu modelowano przy użyciu bayesowskiego modelu regresji logistycznej z leczeniem i początkowym stadium Hurley'a jako czynnikami związanymi z odpowiedzią HiSCR. Założenia wstępne i obserwowane dane z zestawu *per-protocol* połączono i wykorzystano do uzyskania rozkładów *a posteriori* dla odsetka odpowiedzi w każdym ramieniu leczenia oraz rozkładu *a posteriori* różnicy w leczeniu między BIM + SoC i PLC + SoC. Wielkość próby wynosząca około 60 chorych łącznie w obydwu grupach zapewniła ponad 90% prawdopodobieństwo predykcyjne dla zidentyfikowania lepszego leczenia, przy założeniu wskaźnika odpowiedzi na poziomie 70% dla BIM + SoC i 28% dla PLC + SoC. Zgodnie z przyjętymi zasadami, kryterium uznania przewagi jednej z interwencji nad drugą było uzyskanie poziomu prawdopodobieństwa większego niż 0,975. Analiza pierwszorzędowa została oparta na zestawie *per-protocol* (z wyłączeniem uczestników z odchyleniami od protokołu wpływającymi na pierwszorzędowy punkt końcowy) i zakłada, że wczesne przerwanie leczenia to brak odpowiedzi w 12. tygodniu. Uczestnicy badania, którzy otrzymali terapię ratunkową, zostali uznani za nieodpowiadających na leczenie od momentu podjęcia terapii ratunkowej. Odpowiedź na leczenie raportowano z 95% przedziałem ufności. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania SAS, wersja 9.4 [Glatt 2021].

W poniższej tabeli zestawiono wykorzystywane metody imputacji danych w badaniach *BE HEARD* i w badaniu *Glatt 2021* wraz z ich definicjami.

¹⁵ ang. *antibiotics* – antybiotyki

Tabela 9.
Metody imputacji danych zastosowane w badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* i *Glatt 2021*

Metoda imputacji danych	Definicja
Badania <i>BE HEARD I/II</i>	
mNRI	Chorzy, którzy otrzymali antybiotyki o działaniu ogólnoustrojowym (nowe lub w zwiększonej dawce dla dowolnego wskazania) lub chorzy którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z brakiem skuteczności leczenia kwalifikowani byli jako tacy, u których stwierdzono brak odpowiedzi podczas kolejnych wizyt. Pozostałe brakujące dane uzupełniono przy użyciu metody wielokrotnej imputacji (wszystkie antybiotyki). Metoda zastosowana m.in. w analizie punktów końcowych testowanych hierarchicznie.
MI	Chorzy, którzy otrzymali antybiotyki o działaniu ogólnoustrojowym (nowe lub w zwiększonej dawce dla dowolnego wskazania) lub chorzy którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z brakiem skuteczności leczenia kwalifikowani byli jako chorzy utraceni, a wszelki brak danych kwalifikowano z wykorzystaniem metody imputacji wielokrotnej. Metoda zastosowana m.in. w pierwszorzędowych ciągłych punktach końcowych oraz w eksploracyjnych punktach końcowych testowanych hierarchicznie.
mNRI HS-ABX	Chorzy, którzy otrzymywali antybiotyki o działaniu ogólnoustrojowym w opinii badacza jako terapii ratunkowej (antybiotykoterapia stosowana w innym celu nie kwalifikowała się jako brak odpowiedzi) lub chorzy którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z brakiem skuteczności leczenia kwalifikowani byli jako tacy, u których stwierdzono brak odpowiedzi podczas kolejnych wizyt. Pozostałe brakujące dane uzupełniono przy użyciu metody wielokrotnej imputacji. Metoda zastosowana alternatywnie do podstawowej mNRI (<i>post-hoc</i>).
MI HS-ABX	Chorzy, którzy otrzymywali antybiotyki o działaniu ogólnoustrojowym w opinii badacza jako terapii ratunkowej (antybiotykoterapia stosowana w innym celu nie kwalifikowała się jako brak odpowiedzi) lub chorzy którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, lub z brakiem skuteczności leczenia kwalifikowani byli jako chorzy utraceni, a wszelki brak danych kwalifikowano z wykorzystaniem metody imputacji wielokrotnej.
OC	Metoda uwzględniająca wyłącznie chorych, u których odnotowano wystąpienie punktu końcowego w bazie danych, a wszystkie brakujące dane zostały pominięte.
LOCF	Metoda, którą zastosowano w przypadku chorych, których dane były brakujące, lub którzy przerwali udział w badaniu przed oceną. Brakujące dane po wizycie początkowej były imputowane poprzez przeniesienie ostatniej dostępnej obserwacji (w tym wizyty początkowej).
Badanie <i>Glatt 2021</i>	
NRI	Chorzy, w przypadku których stwierdzono brak danych podczas wizyty kontrolnej lub z powodu wcześniejszego przerwania leczenia (z dowolnego powodu) uznawano jako chorych nieodpowiadających na leczenie podczas określonej wizyty lub podczas wszystkich kolejnych wizyt po przerwaniu leczenia.
OC	Chorzy otrzymujący terapię ratunkową zostali sklasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie od momentu rozpoczęcia terapii ratunkowej do końca okresu leczenia. Metoda zastosowana w ramach analizy wrażliwości.

Badanie *BE HEARD EXT*

W badaniu *BE HEARD EXT* ocenę przeprowadzano za pomocą metody obserwowanych przypadków (OC).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



4. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM + SoC względem PLC + SoC

4.1. Ocena skuteczności BIM + SoC vs PLC + SoC na podstawie badań RCT

Skuteczność bimekizumabu stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (BIM + SoC) względem placebo stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (PLC + SoC) została oceniona na podstawie trzech randomizowanych, wieloośrodkowych, międzynarodowych, podwójnie zaślepionych badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II* oraz *Glatt 2021*.

Wyniki z badań *BE HEARD I* i *II* przedstawiono na podstawie publikacji *Kimball 2024*, *ab. konf. Sayed 2023*, *ab. konf. Ingram 2023*, *Zouboulis 2023_poster*, *Orenstein 2024_poster* oraz *Zouboulis 2024_poster*.

W ramach terapii standardowej chorzy przyjmowali antybiotyki – zgodnie z kryterium włączenia do ww. badań chorzy mogli kontynuować przyjmowanie antybiotyków u chorych, którzy stosowali je w stabilnych dawkach przed rozpoczęciem badania. Dozwolone podczas badania leki towarzyszące obejmowały: terapię antyseptyczną, pielęgnację ran, terapię przeciwbólową oraz antybiotykoterapię. W uzasadnionych przypadkach dozwolone było leczenie ratunkowe (leki przeciwbólowe, nacięcie/drenowanie ropnia, wstrzyknięcia doogniskowe triamcynolonu). Szczegółową charakterystykę stosowanych interwencji przedstawiono w załączniku 13.8.

W badaniu *Glatt 2021* aktywne ramię referencyjne stanowił ADA, jednak nie jest on komparatorem dla BIM w niniejszej analizie, w związku z czym nie przedstawiono wyników dla chorych z tego ramienia.

Badanie *BE HEARD I* i *BE HEARD II*

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich zrandomizowanych chorych włączonych do badania *BE HEARD I* i *BE HEARD II*.

W ramach badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II* chorzy byli przydzieleni do następujących grup:

- stosujących BIM w dawce 320 mg co 2 tygodnie + SoC do 48. tygodnia obserwacji;
- **stosujących BIM w dawce 320 mg co 2 tygodnie + SoC do 16. tygodnia, a następnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia obserwacji;**
- stosujących BIM w dawce 320 mg co 4 tygodnie + SoC do 48. tygodnia obserwacji;
- stosujących PLC do 16. tygodnia, a następnie BIM w dawce 320 mg co 2 tygodnie + SoC do 48. tygodnia obserwacji.

W ramach poniższych podrozdziałów wyniki przedstawiono dla dawkowania BIM zgodnego z zapisami ChPL Bimzelx®, tj. BIM co 2 tyg. przez pierwsze 16 tygodni, a następnie BIM co 4 tyg.

W porównaniu BIM Q2W z PLC dla pierwszych 16 tyg. wynik dla BIM podano w publikacji jako wyniki skumulowane dla obu grup otrzymujących ten lek w dawce Q2W.

W poniższych podrozdziałach wyniki dla 16 i 48 tygodni podano w oddzielnych tabelach. Dodatkowo, w celu zaobserwowania zmian skuteczności leczenia w czasie, przedstawiono wykresy. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki wszystkich grup, których dawkowanie BIM było zgodne z ChPL (dawkowanie Q2W przez pierwsze 16 tyg., a następnie Q4W).

Wyniki przedstawiono dla 16. tygodnia – koniec okresu indukcyjnego oraz dla 48. tygodnia obserwacji – koniec okresu podtrzymującego.

W badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- **pierwszorzędowy:**
 - odpowiedź HiSCR50;
- **drugorzędowe:**
 - odpowiedź HiSCR75;
 - zaostrenie objawów choroby;

-
- wynik DLQI;
 - wynik w kwestionariuszu HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry;
 - dodatkowe:
 - odpowiedź HiSCR90;
 - odpowiedź HiSCR100;
 - wynik w skali IHS-4;
 - HSSQ dotyczącego bólu skóry;
 - wynik w skali PGI dotyczącej stopnia nasilenia bólu skóry.

Wyniki przedstawiono w populacji ogółem oraz tam, gdzie było to możliwe, tj. w przypadku odpowiedzi HiSCR50, HiSCR75 i HiSCR90, także w podziale na chorych stosujących uprzednio leczenie biologiczne i bez takiej terapii w wywiadzie.

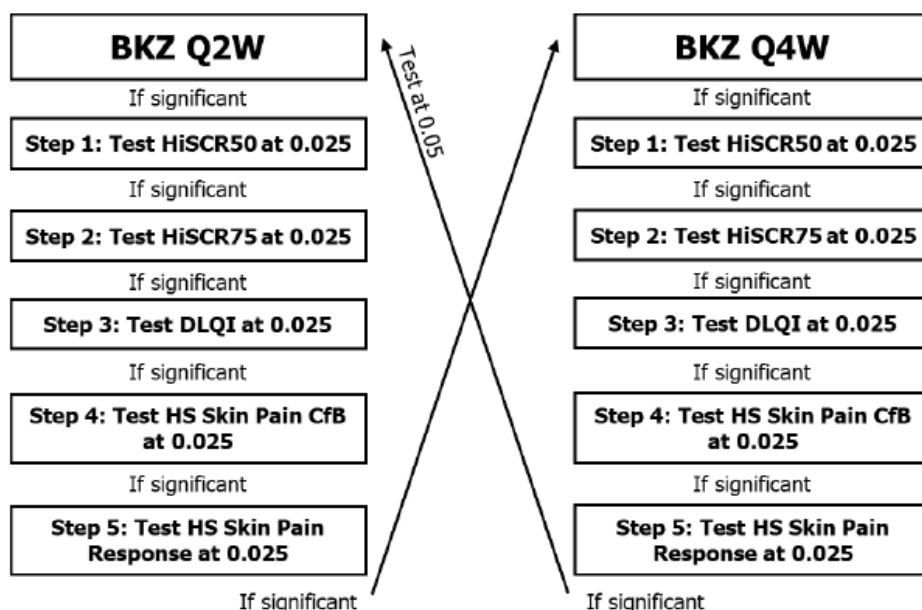
W obydwu badaniach zastosowano testowanie hierarchiczne. Punkty końcowe z kolejnych kroków analizowano pod względem istotności statystycznej w momencie, gdy poprzedni analizowany w hierarchii punkt końcowych uzyskał istotność na poziomie $p=0,025$. Analizę statystyczną dla dawki BIM Q2W vs PLC na poziomie $p=0,025$ przeprowadzono niezależnie od dawki BIM Q4W. Zgodnie z założeniami autorów badania, w momencie osiągnięcia istotności statystycznej na ostatnim kroku dla dawki, na poziomie $p=0,025$, powtórnie testowano IS dla drugiej dawki na poziomie $p=0,05$.

Kolejność oceniania poszczególnych punktów końcowych przedstawiono na schematach poniżej.

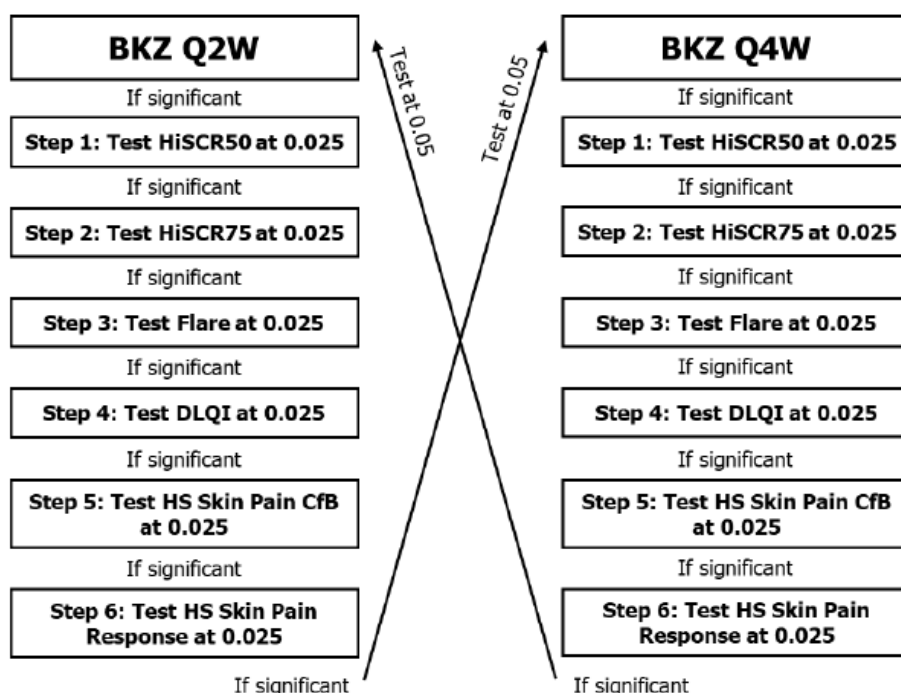
Rysunek 6.

Kolejność testowania hierarchicznego w badaniach A) *BE HEARD I* oraz B) *BE HEARD II*

A) *BE HEARD I*



B) *BE HEARD II*



Reakcja na ból skóry HS była badana u chorych z wynikiem ≥ 3 na początku badania. BKZ: bimekizumab; CFB: zmiana w stosunku do wartości początkowej; DLQI: wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych; DT: sącząca przetoka; HiSCR: odpowiedź kliniczna; HiSCR50/75: $\geq 50/75\%$ redukcja całkowitej liczby ropni i liczby zapalnych w stosunku do wartości początkowej bez wzrostu w stosunku do wartości początkowej w zakresie ropnia lub DT; Q2W: co 2 tygodnie; Q4W: co 4 tygodnie.
Źródło: Kimball 2024

Badanie Glatt 2021

Wyniki skuteczności przedstawiono dla 12 tygodniowego okresu obserwacji. Wyniki pierwszorzędowej analizy, która obejmowała wyniki odpowiedzi HiSCR50, HiSCR75 i HiSCR90 przedstawiono dla populacji PPS (ang. *per-protocol set*), obejmującej chorych, u których nie wystąpiły istotne odchylenia od protokołu wpływające na pierwszorzędowy punkt końcowy. Populacja PPS zostanie również wykorzystana do analiz pomocniczych i wrażliwości podstawowej zmiennej skuteczności. Pozostałe wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji FAS (ang. *full-analysis set*), która obejmuje chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę (pełną lub częściową) badanego leku i mieli prawidłowy pomiar początkowy i pomiar po wartości początkowej dla co najmniej jednej zmiennej dot. skuteczności.

W ramach analizy pierwszorzędowej porównano HiSCR w 12. tygodniu między ramionami BIM i PLC, stosując analizę bayesowską obejmującą chorych, którzy otrzymali leczenie ratunkowe przed wizytą w 12. tygodniu obserwacji (chorzy Ci zostali zdefiniowani jako niereagujący na leczenie od momentu przyjęcia leczenia ratunkowego). Analiza bayesowska HiSCR w 12. tygodniu leczenia wykorzystuje model regresji logistycznej z uwzględnieniem grupy leczenia (BIM + SoC lub PLC + SoC) i dostosowaniem do początkowego stadium Hurley’a.

W badaniu Glatt 2021 skuteczność oceniano względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź HiSCR: HiSCR50, HiSCR75 i HiSCR90;
- wynik w skali IHS-4;
- wynik dla bólu w skali ogólnej oceny chorego (PtGA);
- jakość życia oceniana wg DLQI.

W poniższych podrozdziałach zamieszczono szczegółowe wyniki.

4.1.1. Odpowiedź HiSCR50

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50, definiowanej jako co najmniej 50% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni lub braku zwiększenia liczby sączących przetok względem wartości początkowych stanowiła we wszystkich badaniach pierwszorzędowy punkt końcowy.

Należy podkreślić, że 50% zmniejszenie liczby ropni i guzków zapalnych uważane jest za klinicznie znaczące i skorelowane z poprawą jakości życia oraz redukcją nasilenia bólu, dlatego uzyskane wyniki należy uznać za klinicznie istotne.

Warto dodać iż osiągnięcie odpowiedzi HiSCR50, stanowi kluczowy i zwalidowany punkt końcowy w ocenie skuteczności leczenia chorych na HS [EMA 2024].

4.1.1.1. BIM vs PLC – 12-16 tygodni

Badanie *BE HEARD I* i *BE HEARD II*

Wyniki HiSCR50 dla chorych ogółem wskazują na przewagę BIM + SoC nad PLC + SoC w 16. tyg. obserwacji. Zgodnie z obliczeniami autorów publikacji dla analizy podstawowej, różnice między grupami były istotne statystycznie (p-wartość <0,025).

Odpowiedź HiSCR50 raportowano u większego odsetka chorych niezależnie od metody imputacji oraz ocenianych podgrup (stosujących leczenie biologiczne w wywiadzie lub niestosujących tego leczenia). Wyniki dla podgrup przedstawiono w postaci danych skumulowanych z obu badań *BE HEARD*.

Wyniki imputacji mNRI HS-ABX oraz wyniki pochodzące z analizy metodą OC były nominalnie wyższe od wyników analizy mNRI co ma związek z odmienną metodą imputacji danych utraconych. Warto zaznaczyć, że imputacja HS-ABX jako brak odpowiedzi klasyfikowała zastosowanie antybiotykoterapii ogólnoustrojowej wyłącznie w terapii ratunkowej HS (antybiotykoterapię stosowaną w innym celu nie kwalifikowała jako brak odpowiedzi). Natomiast uwzględnione w analizie hierarchicznej wyniki mNRI (jako analiza podstawowa) można uznać za bardziej restrykcyjne.

Wykres przedstawiający uzyskanie odpowiedzi HiSCR50 w badaniach *BE HEARD I/II* w pierwszych 16 tygodniach przedstawiono w załączniku 13.1.

Badanie *Glatt 2021*

W grupie BIM Q2W + SoC odsetek chorych z odpowiedzią HiSCR50 był ponad dwukrotnie wyższy niż w grupie chorych stosujących PLC + SoC już w analizie 12-tygodniowego okresu obserwacji. Różnica między grupami była istotna statystycznie niezależnie od zastosowanej metody imputacji danych. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Szczegóły przedstawiono na rysunku przedstawionym w załączniku 13.2.

Średni rozkład prawdopodobieństwa dla różnicy między BIM Q2W +SoC a PLC + SoC w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego HiSCR50 wynosił 57,3% w grupie

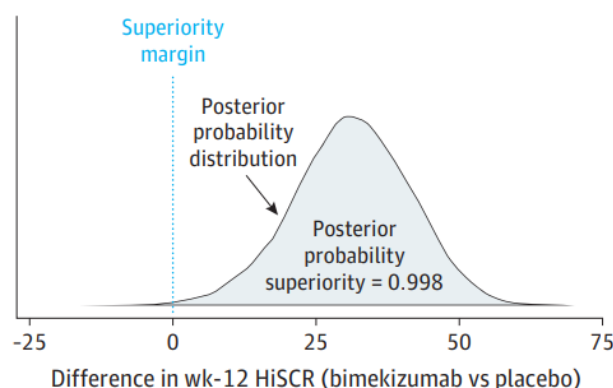
BIM Q2W + SoC i 26,1% w grupie PLC + SoC. Prawdopodobieństwo, że BIM Q2W + SoC będzie bardziej skuteczny w porównaniu z PLC + SoC wynosiło 99,8%.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 7.

Średni rozkład prawdopodobieństwa przewagi BIM + SoC vs PLC + SoC obserwowanego dla różnicy częstości występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*

A Modeled posterior probability of superiority



Response rate	Placebo	Bimekizumab
Observed	5/18	25/40
NRI	5/20	25/44
Results of modeled posterior probability		
Mean (SD)	26.1 (6.8)	57.3 (7.4)
Median (95% CI)	25.7 (13.8-40.5)	57.4 (42.4-71.4)
Posterior difference from placebo, %		
Mean (SD) [95% CI]	31.2 (10.1) [11.0-50.4]	
Probability (difference >0%)	99.8	

Źródło: *Glatt 2021*

W badaniu *Glatt 2021* przeprowadzono analizy dodatkowe dla oceny HiSCR50. Wyniki pierwszorzędowej analizy były spójne z wynikami analiz dodatkowych, przedstawionych w populacji pełnego zestawu danych (FAS). Przeprowadzono analizę wrażliwości z wyłączeniem chorych, w przypadku których odpowiednie dane nie były dostępne. Na podstawie niebayesowskiej analizy wrażliwości wykazano przewagę BIM + SoC nad PLC + SoC w odniesieniu do występowania odpowiedzi HiSCR. Wyniki analiz dodatkowych przedstawiono w załączniku 13.1.

Szczegółowe wyniki badań *BE HEARD* i *Glatt 2021* zamieszczone zostały w poniższej tabeli.

Tabela 10.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 12-16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź HiSCR50											
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Ogółem	mNRI	138 (48)***	289	21 (29)**	72	2,23 (1,16; 4,31)*	n/d	n/d	TAK p=0,0060 ⁸
BE HEARD II (Kimball 2024)				151 (52)***	291	24 (32)**	74	2,29 (1,22; 4,29)*	n/d	n/d	TAK p=0,0032 ⁸
BE HEARD I (Kimball 2024)		Grupa I^	OC	80 (63,5) ^{\$}	126	24 (36,9) ^{\$}	65	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
		Grupa II^^		71 (54,2) ^{\$}	131	24 (36,9) ^{\$}	65	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		80 (60,2) ^{\$}	133	24 (34,3) ^{\$}	70	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
		Grupa II^^		84 (63,6) ^{\$}	132	24 (34,3) ^{\$}	70	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
BE HEARD I (Kimball 2024)		Grupa I^	mNRI HS- ABX	b/d (59,8)**	143	b/d (34,0)**	72	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
		Grupa II^^		b/d (50,4)**	146	b/d (34,0)**	72	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		b/d (56,1)**	145	b/d (32,3)**	74	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
		Grupa II^^		b/d (61,1)**	146	b/d (32,3)**	74	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
BE HEARD I, BE HEARD II (ab. konf. Sayed 2023)		Chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie ^{#, \$\$}	mNRI	b/d (52,8)**	115	b/d (27,6)**	29	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
			OC	61 (56,5)	108	8 (28,6)	28	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
			mNRI	b/d (57,9)**	465	b/d (34,5)**	117	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy bez leczenia biologicznego w wywiadzie ^{\$\$}	OC	254 (61,4)	414	40 (37,4)	107	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
Glatt 2021	12 tyg.	PPS	OC	25 (62,5)	40	5 (27,8)	18	4,33 (1,29; 14,59)	0,35 (0,09; 0,60)	3 (2; 12)	TAK ^{&&&}
			NRI	25 (56,8)	44	5 (25,0)	20	3,95 (1,22; 12,78)	0,32 (0,08; 0,56)	4 (2; 13)	TAK ^{&&&}

Szarym tłem oznaczono porównania testowane hierarchicznie

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

[&]przedstawiono p-wartości podane przez autorów publikacji *Kimball 2024* (różnicę istotną statystycznie określano jako różnica z p-wartością=0,025)

^{&&}istotność statystyczna porównania nie została podana przez autorów, odstąpiono od wykonywania obliczeń z uwagi metodykę zastosowaną w badaniach *BE HEARD*

^{&&&}dla badania *Glatt 2021* istotność statystyczna porównania została oceniona na podstawie własnych obliczeń

^{\$}n obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

^{\$\$}dane przedstawiono łącznie dla wszystkich grup stosujących BIM w schemacie dawkowania Q2W do 16 tyg. badania

^{*}raportowane jako OR (97,5% CI) – wartość podana przez autorów publikacji

^{**}w związku z zastosowaniem metody wielokrotnej imputacji danych utraconych odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych

^{***}dane zbiorcze dla grupy I i II chorych otrzymujących BIM Q2W w pierwszych 16 tygodniach; w związku z zastosowaniem metody wielokrotnej imputacji danych utraconych odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych

[#]wszystkie wcześniejsze terapie biologiczne otrzymane przez chorych ukierunkowane były na HS; dwóch chorych początkowo włączonych do podgrupy "z leczeniem biologicznym w wywiadzie" zostało sklasyfikowanych do podgrupy "brak wcześniejszego leczenia biologicznego w wywiadzie", ponieważ nie otrzymali oni prawdziwej terapii biologicznej

4.1.1.2. Przedłużenie stosowania BIM – 48 tygodni

Na podstawie badań *BE HEARD* przedstawiono wyniki dla dłuższego okresu leczenia BIM + SoC. Analizę długookresową przeprowadzono wyłącznie dla schematu dawkowania BIM zgodnego z ChPL (po 16 tygodniach podawania BIM co 2 tygodnie, BIM podawany był co 4 tygodnie).

Liczba chorych osiągająca HiSCR50 zwiększała się lub utrzymywała na zbliżonym poziomie do 48. tygodnia leczenia w obydwu analizowanych badaniach. Korzystny wynik uzyskano także po zmianie leczenia z PLC + SoC na BIM + SoC po 16 tygodniach (blisko 2-krotny wzrost odsetka chorych z odpowiedzią HiSCR50). Warto dodać, że odpowiedź na leczenie uzyskano już w 4. tygodniu obserwacji. Wyniki podgrup w zależności od stosowanego leczenia biologicznego w wywiadzie są spójne z wynikami dla chorych ogółem.

Odsetki chorych dla odpowiedzi HiSCR50 otrzymane na podstawie analizy OC, które zostały wykorzystane do oceny długookresowej skuteczności leczenia BIM, były numerycznie wyższe względem analizy mNRI HS-ABX.

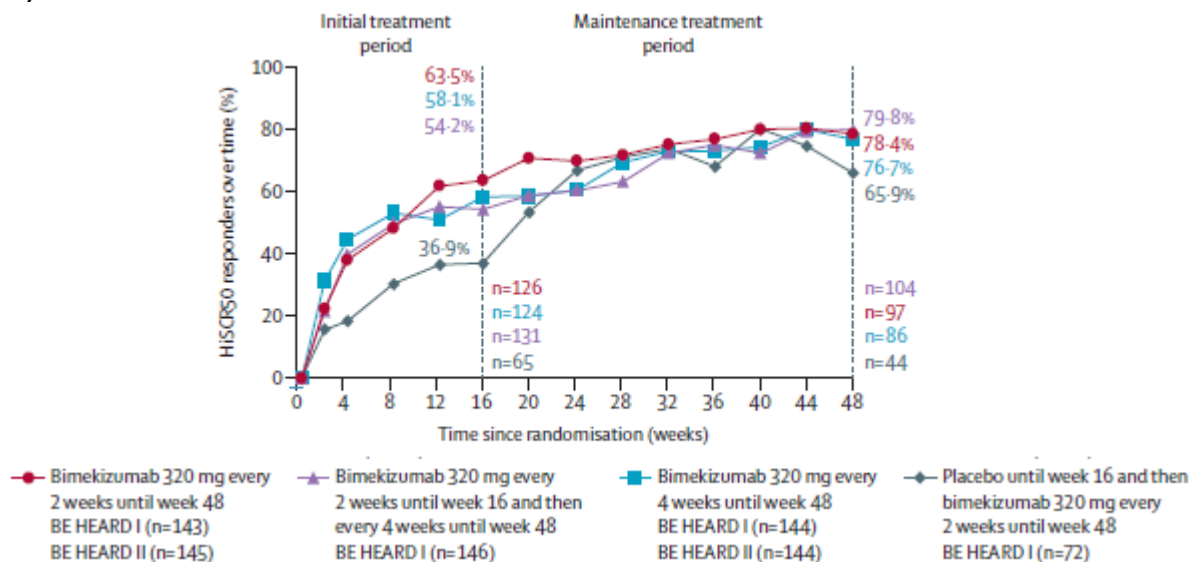
Należy także podkreślić, że wśród chorych, którzy osiągnęli odpowiedź HiSCR50 na leczenie w 16 tyg. terapii, niemal 90% utrzymało tę odpowiedź do 48. tygodnia leczenia.

Szczegóły przedstawiono na rysunku i w tabeli poniżej (wykresy dotyczące imputacji mNRI HS-ABX zaprezentowano w załączniku 13.1).

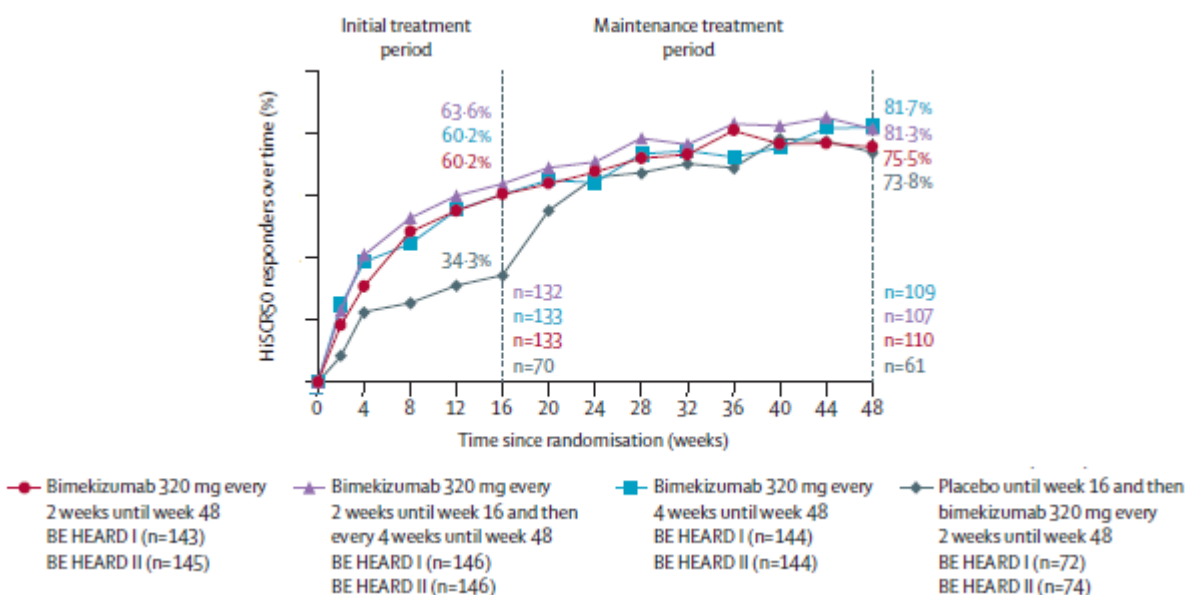
Rysunek 8.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) *BE HEARD I* oraz B) *BE HEARD II* – metoda imputacji OC

A) *BE HEARD I*



B) *BE HEARD II*



Brakujące dane uzupełniano metodą OC

Źródło: Kimball 2024

Tabela 11.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	Grupa BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		Grupa PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź HiSCR50							
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	OC	83 (79,8)*	104	29 (65,9)*	44
BE HEARD II (Kimball 2024)				87 (81,3)*	107	45 (73,8)*	61
BE HEARD I (Kimball 2024)			mNRI HS- ABX	b/d (61,4)**	146	b/d (45,3)**	72
BE HEARD II (Kimball 2024)				b/d (63,8)**	146	b/d (67,6)**	74
BE HEARD I, BE HEARD II (ab. konf. Sayed 2023)		Chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie^	OC	29 (76,3)	38	14 (60,9)	23
		Chorzy bez leczenia biologicznego w wywiadzie		141 (81,5)	173	60 (73,2)	82
BE HEARD I, BE HEARD II (ab. konf. Ingram 2023)		Chorych, z odpowiedzią HiSCR50 w 16. tyg. terapii	OC	116 (88,5)	131	b/d	b/d
			LOCF	133 (85,8)*	155	b/d	b/d

*obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

**w związku z zastosowaniem metody wielokrotnej imputacji danych utraconych odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych

[^]wszystkie wcześniejsze terapie biologiczne otrzymane przez chorych ukierunkowane były na HS; dwóch chorych początkowo włączonych do podgrupy "z leczeniem biologicznym w wywiadzie" zostało sklasyfikowanych do podgrupy "brak wcześniejszego leczenia biologicznego w wywiadzie", ponieważ nie otrzymali oni prawdziwej terapii biologicznej

4.1.2. Odpowiedź HiSCR75

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75, definiowanej jako co najmniej 75% zmniejszenie całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych przy jednoczesnym braku zwiększenia liczby ropni lub braku zwiększenia liczby sączących przetok względem wartości początkowych stanowiła w badaniu *BE HEARD I* i *BE HEARD II* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, a w badaniu *Glatt 2021* eksploracyjny punkt końcowy.

4.1.2.1. BIM vs PLC – 12-16 tygodni

W przypadku chorych otrzymujących BIM + SoC odpowiedź HiSCR75 raportowano ponad dwukrotnie częściej w porównaniu z grupą PLC + SoC we wszystkich analizowanych badaniach, a różnice między grupami były statystycznie istotne.

Na podstawie wyników z badania *Glatt 2021* stwierdzić można dużą siłę interwencji badanej (niskie wartości parametru NNT).

Przewaga i wysoka skuteczność BIM + SoC w odniesieniu do HiSCR75 była obserwowana już od 2. tygodnia terapii (badanie *Glatt 2021*), co świadczyło o szybkim początku działania badanej interwencji. Szczegóły przedstawiono na rysunku przedstawionym w załączniku 13.2.

Dane przedstawione w podziale na podgrupy chorych w zależności od leczenia biologicznego w wywiadzie oraz przedstawione za pomocą różnych metod imputacji były zbliżone do wyników analizy podstawowej.

Wykres przedstawiający uzyskanie odpowiedzi HiSCR50 w badaniach *BE HEARD I/II* w pierwszych 16 tygodniach przedstawiono w załączniku 13.1.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 12.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie 12-16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź HiSCR75											
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Ogółem	mNRI	97 (33,6)***	289	13 (18,1)***	72	2,18 (1,02; 4,64)*	n/d	n/d	TAK p=0,021&
BE HEARD II (Kimball 2024)				104 (35,8)***	291	12 (16,2)***	74	3,01 (1,37; 6,58)*	n/d	n/d	TAK p=0,0016&
BE HEARD I (Kimball 2024)		Grupa I^	OC	54 (42,9)\$	126	13 (20,0)\$	65	n/d	n/d	n/d	n/d&&
		Grupa II^^		53 (40,5)\$	131	13 (20,0)\$	65	n/d	n/d	n/d	n/d&&
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		56 (42,1)\$	133	12 (17,1)\$	70	n/d	n/d	n/d	n/d&&
		Grupa II^^		56 (42,4)\$	132	12 (17,1)\$	70	n/d	n/d	n/d	n/d&&
BE HEARD I (Kimball 2024)		Grupa I^	mNRI HS- ABX	b/d (39,9)**	143	b/d (18,3)**	72	n/d	n/d	n/d	n/d&&
		Grupa II^^		b/d (37,4)**	146	b/d (18,3)**	72	n/d	n/d	n/d	n/d&&
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		b/d (38,8)**	145	b/d (15,7)**	74	n/d	n/d	n/d	n/d&&
		Grupa II^^		b/d (40,5)**	146	b/d (15,7)**	74	n/d	n/d	n/d	n/d&&
BE HEARD I, BE HEARD II (ab. konf. Sayed 2023)		Chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie ^{#, \$\$}	mNRI	b/d (36,0)**	115	b/d (13,8)**	29	n/d	n/d	n/d	n/d&&
			OC	42 (38,9)	108	4 (14,3)	28	n/d	n/d	n/d	n/d&&
			mNRI	b/d (40,0)**	465	b/d (17,8)**	117	n/d	n/d	n/d	n/d&&

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chorzy bez leczenia biologicznego w wywiadzie ^{\$\$}	OC	177 (42,8)	414	21 (19,6)	107	n/d	n/d	n/d	n/d ^{&&}
Glatt 2021	12 tyg.	PPS	OC	20 (50,0)	40	2 (11,1)	18	8,00 (1,62; 39,44)	0,39 (0,18; 0,60)	3 (2; 6)	TAK ^{&&&}
			NRI	20*** (45,5)	44	2*** (10,0)	20	7,50 (1,55; 36,30)	0,35 (0,16; 0,55)	3 (2; 7)	TAK ^{&&&}

Szarym tłem oznaczono porównania testowane hierarchicznie

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

[&]przedstawiono p-wartości podane przez autorów publikacji *Kimball 2024* (różnicę istotną statystycznie określano jako różnica z p-wartością=0,025)

^{&&}istotność statystyczna porównania nie została podana przez autorów, odstąpiono od wykonywania obliczeń z uwagi metodykę zastosowaną w badaniach *BE HEARD*

^{&&&}dla badania *Glatt 2021* istotność statystyczna porównania została oceniona na podstawie własnych obliczeń

^{\$} n obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

^{\$\$}dane przedstawiono łącznie dla wszystkich grup stosujących BIM w schemacie dawkowania Q2W do 16 tyg. badania

^{*}raportowane jako OR (97,5% CI) – wartość podana przez autorów publikacji

^{**}w związku z zastosowaniem metody wielokrotnej imputacji danych utraconych odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych

^{***}dane zbiorcze dla grupy I i II chorych otrzymujących BIM Q2W w pierwszych 16 tygodniach; w związku z zastosowaniem metody wielokrotnej imputacji danych utraconych odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych

[#]wszystkie wcześniejsze terapie biologiczne otrzymane przez chorych ukierunkowane były na HS; dwóch chorych początkowo włączonych do podgrupy "z leczeniem biologicznym w wywiadzie" zostało sklasyfikowanych do podgrupy "brak wcześniejszego leczenia biologicznego w wywiadzie", ponieważ nie otrzymali oni prawdziwej terapii biologicznej

4.1.2.2. Przedłużenie stosowania BIM – 48 tygodni

W 48. tyg. obserwacji odsetek chorych osiągających odpowiedź HiSCR75 był zdecydowanie wyższy w porównaniu do odsetka na koniec 16. tygodni okresu obserwacji. W całym okresie obserwacji obserwowano tendencję wzrostową uzyskania odpowiedzi HiSCR75. Wysoka skuteczność obserwowana była również w podgrupach chorych niestosujących lub stosujących leczenie biologiczne w wywiadzie.

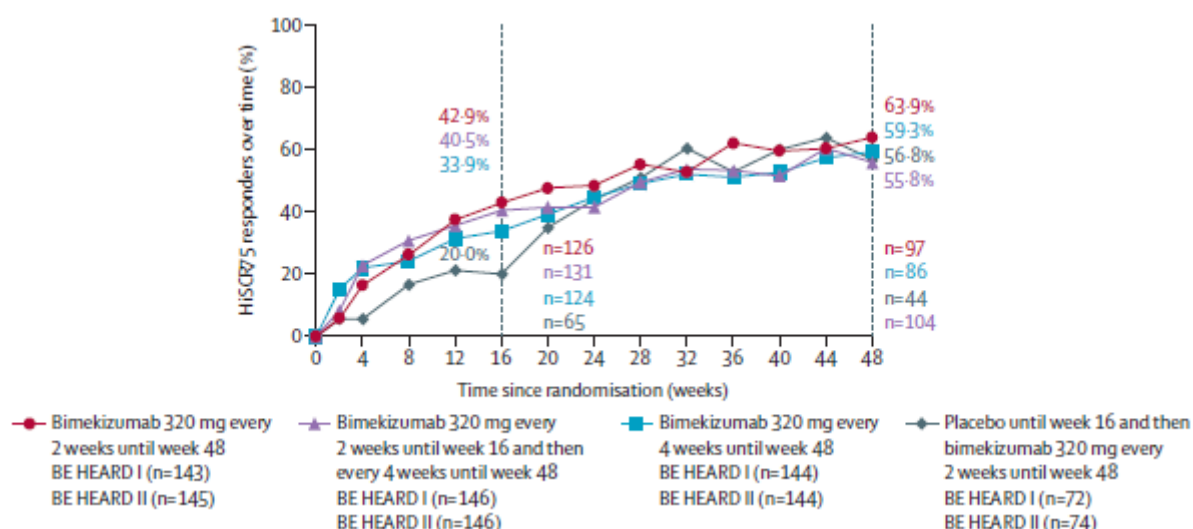
W grupie PLC + SoC →BIM Q2W raportowano znaczący wzrost odsetków chorych osiągających odpowiedź po 48 tygodniach okresu obserwacji względem wartości w 16. tygodniu (z 17-20% do 57-67%).

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższym rysunku oraz w tabeli poniżej (wykresy obejmujące wyniki otrzymane z zastosowaniem imputacji mNRI HS-ABX zaprezentowano w załączniku 13.1).

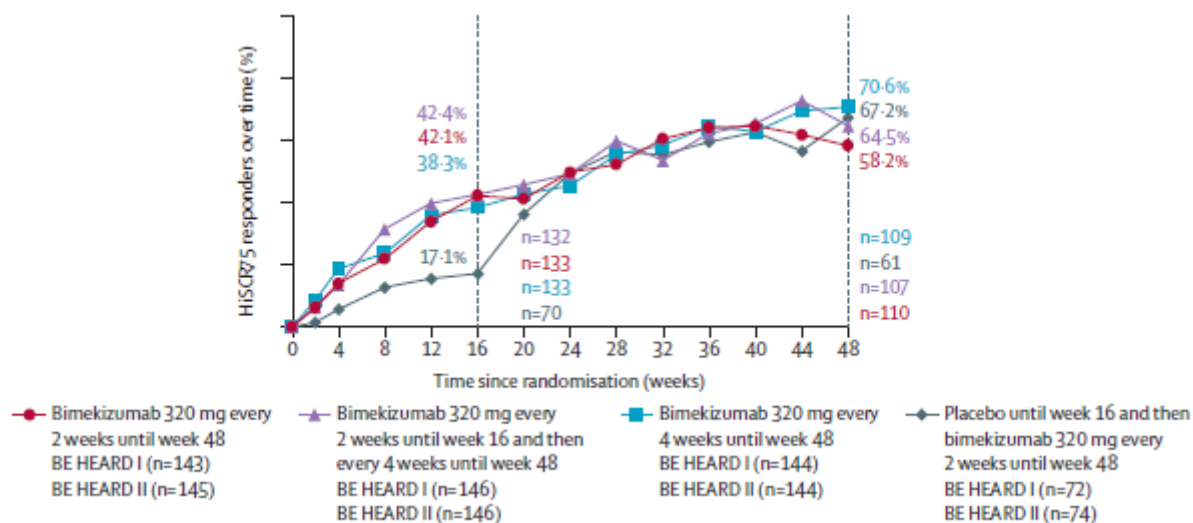
Rysunek 9.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) *BE HEARD I* oraz B) *BE HEARD II* – metoda imputacji OC

A) *BE HEARD I*



B) BE HEARD II



Brakujące dane uzupełniano metodą OC

Źródło: Kimball 2024

Tabela 13.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	Grupa BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		Grupa PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź HiSCR75							
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	OC	58 (55,8)*	104	25 (56,8)*	44
BE HEARD II (Kimball 2024)				69 (64,5)*	107	41 (67,2)*	61
BE HEARD I (Kimball 2024)			mNRI HS-ABX	b/d (44,7)**	146	b/d (39,6)*	72
BE HEARD II (Kimball 2024)				b/d (48,8)**	146	b/d (59,8)**	74
BE HEARD I, BE HEARD II (ab. konf. Sayed 2023)		Chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie#	OC	19 (50,0)	38	12 (52,2)	23
		Chorzy bez leczenia biologicznego w wywiadzie		108 (62,4)	173	54 (65,9)	82

*obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

**w związku z zastosowaniem metody wielokrotnej imputacji danych utraconych odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych

#wszystkie wcześniejsze terapie biologiczne otrzymane przez chorych ukierunkowane były na HS; dwóch chorych początkowo włączonych do podgrupy "z leczeniem biologicznym w wywiadzie" zostało sklasyfikowanych do podgrupy "brak wcześniejszego leczenia biologicznego w wywiadzie", ponieważ nie otrzymali oni prawdziwej terapii biologicznej

4.1.3. Odpowiedź HiSCR90

W ramach analizy dodatkowych punktów końcowych w badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* oraz eksploracyjnego punktu końcowego w badaniu *Glatt 2021* oceniano także częstość występowania odpowiedzi HiSCR90.

4.1.3.1. BIM vs PLC – 12-16 tygodni

W badaniu *Glatt 2021* częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w grupie BIM + SoC wynosiła około 32-35% chorych, natomiast w grupie chorych otrzymujących PLC + SoC żaden chory nie osiągnął tego punktu końcowego w czasie 12 tygodni. Różnice między grupami były istotne statystycznie, a niska wartość NNT świadczy o dużej sile interwencji.

Wysoka skuteczność BIM + SoC była obserwowana już od 2. tygodnia terapii, co świadczyło o szybkim początku działania badanej interwencji.

Szczegóły uzyskania odpowiedzi na podstawie badania *Glatt 2021* przedstawiono na rysunku w załączniku 13.2.

W badaniach *BE HEARD I/II* odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź HiSCR90 wyniósł około 20-24% w grupie BIM + SoC oraz około 6-12% w grupie PLC + SoC. Wyniki uzyskane w podgrupach chorych w zależności od stosowania antybiotykoterapii w wywiadzie były spójne z wynikami dla chorych ogółem. Wyniki były też zbieżne niezależnie od zastosowanej metody imputacji danych.

Otrzymane wyniki wskazują na wyższą skuteczność bimekizumabu względem placebo.

Szczegółowe dane umieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 14.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie 12-16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź HiSCR90											
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Grupa I^	OC	28 (22,2)	126	8 (12,3)	65	n/d	n/d	n/d	n/d*
		Grupa II^^		28 (21,4)	131	8 (12,3)	65	n/d	n/d	n/d	n/d*
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		28 (21,1)	133	5 (7,1)	70	n/d	n/d	n/d	n/d*
		Grupa II^^		32 (24,2)	132	5 (7,1)	70	n/d	n/d	n/d	n/d*
BE HEARD I (Kimball 2024)		Grupa I^	mNRI HS-ABX	b/d (21,9)&	143	b/d (11,3)&	72	n/d	n/d	n/d	n/d*
		Grupa II^^		b/d (20,6)&	146	b/d (11,3)&	72	n/d	n/d	n/d	n/d*
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		b/d (19,9)&	145	b/d (5,8)&	74	n/d	n/d	n/d	n/d*
		Grupa II^^		b/d (23,2)&	146	b/d (5,8)&	74	n/d	n/d	n/d	n/d*
BE HEARD I, BE HEARD II (ab. konf. Sayed 2023)		Chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie ^{#, &&}	mNRI	b/d (19,3)&	115	b/d (3,4)&	29	n/d	n/d	n/d	n/d*
			OC	22 (20,4)	108	1 (3,6)	28	n/d	n/d	n/d	n/d*
		Chorzy bez leczenia biologicznego w wywiadzie&&	mNRI	b/d (21,9)&	465	b/d (9,7)&	117	n/d	n/d	n/d	n/d*
				OC	94 (22,7)	414	12 (11,2)	107	n/d	n/d	n/d
Glatt 2021	12 tyg.	PPS	OC	14 (35,0)	40	0 (0,0)	18	6,54 (1,80; 23,74)	0,35 (0,19; 0,51)	3 (2; 6)	TAK**
			NRI	14*** (31,8)	44	0*** (0,0)	20	6,25 (1,76; 22,23)	0,32 (0,17; 0,47)	4 (3; 6)	TAK**

^Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^^Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

*istotność statystyczna porównania nie została podana przez autorów *ab. konf. Sayed 2023*, odstąpiono od wykonywania obliczeń z uwagi metodykę zastosowaną w badaniach *BE HEARD*

**dla badania *Glatt 2021* istotność statystyczna porównania została oceniona na podstawie własnych obliczeń

***obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji, przedstawiono wartość n, która z największym przybliżeniem odzwierciedla odsetki podane w publikacji

&w związku z zastosowaniem metody imputacji mNRI odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości n

&&dane przedstawiono łącznie dla wszystkich grup stosujących BIM w schemacie dawkowania Q2W do 16 tyg. badania

#wszystkie wcześniejsze terapie biologiczne otrzymane przez chorych ukierunkowane były na HS; dwóch chorych początkowo włączonych do podgrupy "z leczeniem biologicznym w wywiadzie" zostało sklasyfikowanych do podgrupy "brak wcześniejszego leczenia biologicznego w wywiadzie", ponieważ nie otrzymali oni prawdziwej terapii biologicznej

4.1.3.2. Przedłużenie stosowania BIM – 48 tygodni

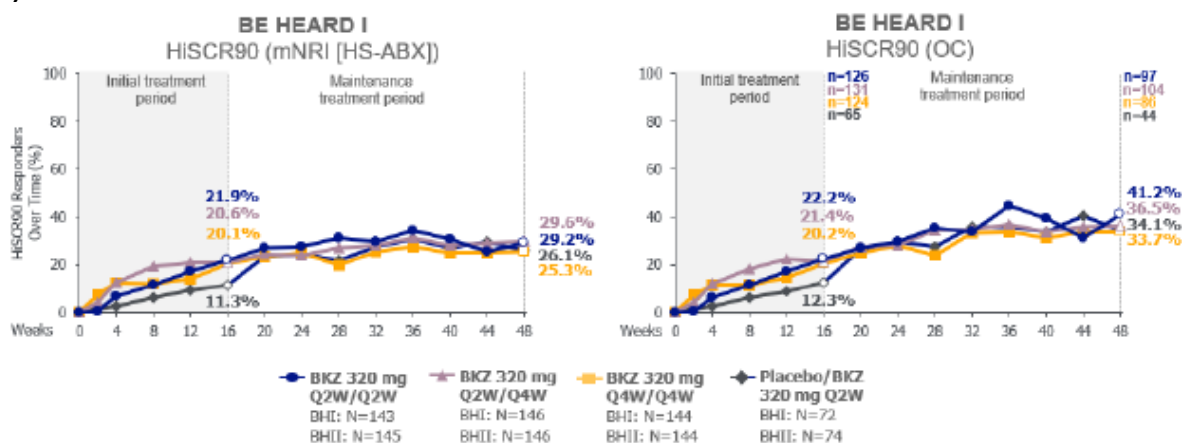
W badaniach *BE HEARD I/II* zaobserwowano wzrostową tendencję uzyskiwania odpowiedzi HiSCR90 w czasie wydłużania się okresu leczenia. Wartości uzyskania odpowiedzi po 48 tygodniach leczenia były nominalnie wyższe względem odpowiedzi uzyskanej w pierwszych 16 tygodniach.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższych wykresach.

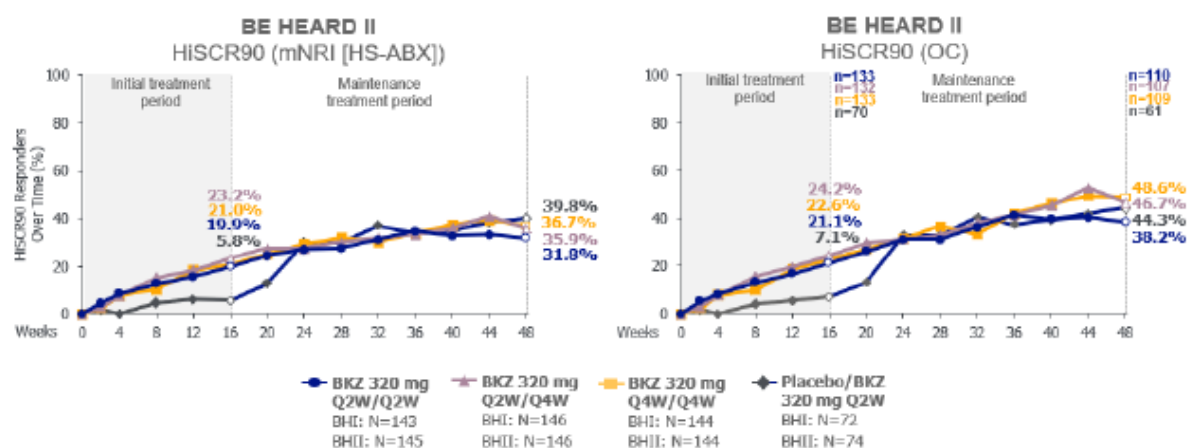
Rysunek 10.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) *BE HEARD I* oraz B) *BE HEARD II* – metoda imputacji HS-mNRI oraz OC

A) *BE HEARD I*



B) *BE HEARD II*



Brakujące dane uzupełniano metodą mNRI HS-ABX oraz OC

Źródło: Kimball 2024

Analiza podgrup wykazała, że odpowiedź HiSCR90 raportowano u mniejszego odsetka chorych leczonych biologicznie w wywiadzie w porównaniu do chorych nieleczonych uprzednio tymi lekami.

Warto dodać, że niezależnie od metody imputacji danych, efekt terapeutyczny osiągnięty w 16. tyg. leczenia wzrastał wraz z długością terapii, o czym świadczą dane zgromadzone dla 48. tyg. obserwacji.

W grupie PLC + SoC → BIM Q2W raportowano znaczący wzrost osiągania odpowiedzi po 48 tygodniach okresu obserwacji względem wartości w 16. tygodniu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	Grupa BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		Grupa PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź HiSCR90							
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	OC	38 (36,5)	104	15 (34,1)	44
BE HEARD II (Kimball 2024)				50 (46,7)	107	27 (44,3)	61
BE HEARD I (Kimball 2024)			mNRI HS-ABX	b/d (29,6)*	146	b/d (26,1)*	72
BE HEARD II (Kimball 2024)				b/d (35,9)*	146	b/d (39,8)*	74
BE HEARD I, BE HEARD II (ab. konf. Sayed 2023)		Chorzy z leczeniem biologicznym w wywiadzie [#]	OC	10 (26,3)	38	8 (34,8)	23
		Chorzy bez leczenia biologicznego w wywiadzie		78 (45,1)	173	34 (41,5)	82

*w związku z zastosowaniem metody imputacji mNRI odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości n

[#]wszystkie wcześniejsze terapie biologiczne otrzymane przez chorych ukierunkowane były na HS; dwóch chorych początkowo włączonych do podgrupy "z leczeniem biologicznym w wywiadzie" zostało sklasyfikowanych do podgrupy "brak wcześniejszego leczenia biologicznego w wywiadzie", ponieważ nie otrzymali oni prawdziwej terapii biologicznej

4.1.4. Odpowiedź HiSCR100

W badaniach *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II* dodatkowym punktem końcowym była także częstość osiągnięcia odpowiedzi HiSCR100.

4.1.4.1. BIM vs PLC – 16 tygodni

Częstość raportowania odpowiedzi HiSCR100 po 16 tygodniach wynosiła około 14-18% w grupie BIM Q2W + SoC oraz u około 4-8% w grupie kontrolnej w badaniach *BE HEARD I/II*. Wyniki były zbliżone bez względu na metodę imputacji danych.

Warto podkreślić, że uzyskanie odpowiedzi HiSCR100 świadczy o całkowitym zaniku ropni i guzków zapalnych u chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 16.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR100 w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź HiSCR100							
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Grupa I^	OC	18 (14,3)	126	5 (7,7)	65
		Grupa II^^		23 (17,6)	131	5 (7,7)	65
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		22 (16,5)	133	3 (4,3)	70
		Grupa II^^		22 (16,7)	132	3 (4,3)	70
BE HEARD I (Kimball 2024)		Grupa I^	mNRI HS-ABX	b/d (14,6)*	143	b/d (7,0)*	72
		Grupa II^^		b/d (17,2)*	146	b/d (7,0)*	72
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		b/d (16,6)*	145	b/d (4,3)*	74
		Grupa II^^		b/d (16,1)*	146	b/d (4,3)*	74

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

* w związku z zastosowaniem metody imputacji mNRI odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości n

4.1.4.2. Przedłużenie stosowania BIM – 48 tygodni

Przez 48 tygodni obserwacji raportowano tendencję wzrostową uzyskania odpowiedzi HiSCR100 u chorych w badaniach *BE HEARD I/II*. W grupie BIM Q2W →BIM Q4W odsetki zwiększyły się z około 16-18% do około 23-31%.

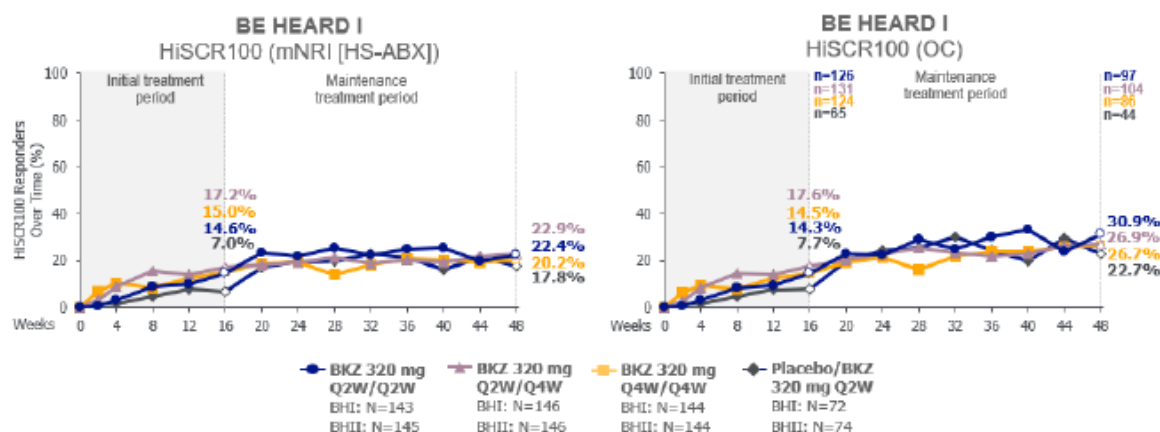
W grupie PLC + SoC →BIM Q2W również raportowano znaczący wzrost osiągania odpowiedzi po 48 tygodniach okresu obserwacji względem wartości w 16. tygodniu.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano na poniższym rysunku oraz w poniższej tabeli.

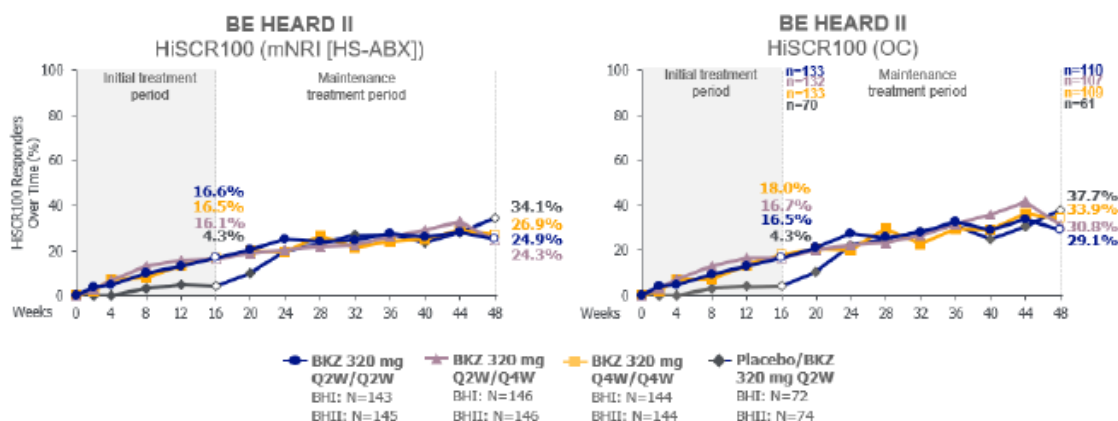
Rysunek 11.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR100 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) *BE HEARD I* oraz B) *BE HEARD II*

A) *BE HEARD I*



B) *BE HEARD II*



Brakujące dane uzupełniano metodą mNRI: oraz OC

Źródło: Kimball 2024

Tabela 17.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR100 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	Grupa BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		Grupa PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź HiSCR100							
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	OC	28 (26,9)	104	10 (22,7)	44
BE HEARD II (Kimball 2024)				33 (30,8)	107	23 (37,7)	61
BE HEARD I (Kimball 2024)			mNRI HS-ABX	b/d (22,9)*	146	b/d (17,8)*	72
BE HEARD II (Kimball 2024)				b/d (24,3)*	146	b/d (34,1)*	74

* w związku z zastosowaniem metody imputacji mNRI odstąpiono od samodzielnego obliczania wartości n

4.1.5. Zaostrzenie objawów

4.1.5.1. BIM vs PLC – 12-16 tygodni

W badaniu *BE HEARD II* w ramach kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniano także częstość występowania zaostrzenia objawów choroby¹⁶, definiowanego jako wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o co najmniej 25% i całkowity wzrost liczby ropni i guzków zapalnych o przynajmniej dwa względem wartości początkowych.

Wyniki wskazują, że częstość występowania zaostrzenia objawów choroby w 16. tyg. obserwacji była zbliżona między grupami BIM 320 mg + SoC i PLC + SoC, a różnica nie była statystycznie znamienna.

Zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego i w związku z nieuzyskaniem istotności statystycznej dla porównania między grupami dla omawianego punktu końcowego, dla punktów końcowych znajdujących się niżej w hierarchii w badaniu *BE HEARD II* nie oceniano

¹⁶ punkt końcowy nieoceniany w badaniu *BE HEARD I*

istotności statystycznej (dotyczy to oceny jakości życia wg DLQI, oraz nasilenia bólu wg kwestionariusza HSSDD).

Wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (97,5% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N		
Zaostrzenie objawów choroby^								
BE HEARD II (Kimball 2024)	16 tyg.	mNRI	84 (28,9)	291	21 (28,4)	74	1,05 (0,54; 2,04)*	NIE p=0,87**

Szarym tłem oznaczono porównania testowane hierarchicznie

*wartość podana przez autorów publikacji

**przedstawiono p-wartość podaną przez autorów publikacji *Kimball 2024* (różnicę istotną statystycznie określano jako różnica z p-wartością=0,025)

4.1.5.2. Liczba ropni i guzków zapalnych oraz sączących przetok

W publikacji *Kimball 2024* podano ponadto informację, że w obydwu badaniach *BE HEARD I/II* obserwowano redukcję liczby ropni i guzków zapalnych oraz liczby sączących przetok od 4. do 48. tygodnia leczenia BIM + SoC w porównaniu z wartościami początkowymi.

W grupie BIM Q2W + SoC w pierwszych 16 tygodniach leczenia średni wynik zmniejszył się o około 8-10 ropni i guzków zapalnych, i o około 1-2 sączące przetoki w stosunku do wartości początkowych.

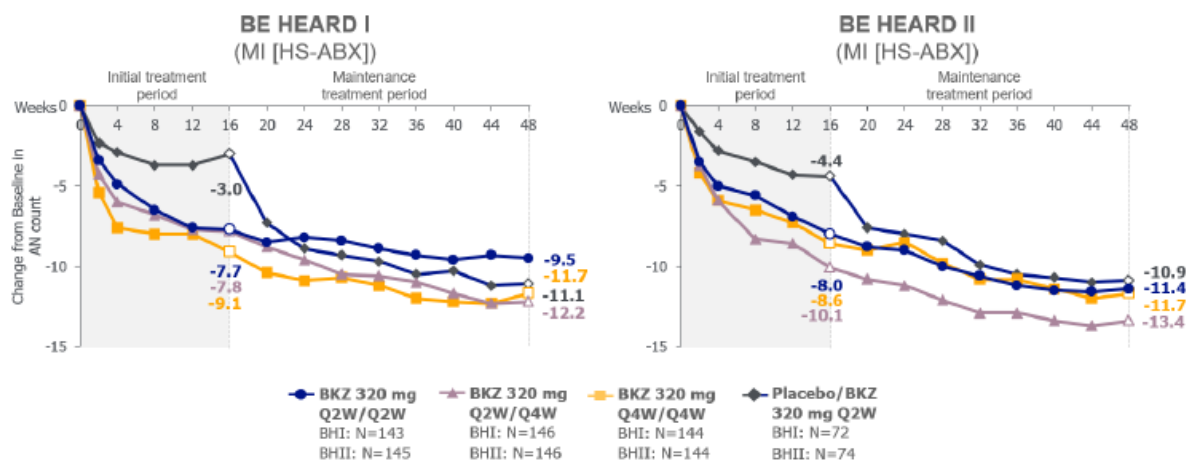
U chorych, którzy zmienili leczenie z PLC na BIM 320 mg Q2W, po 16. tygodniu badania obserwowano skokową poprawę w zakresie zmniejszenia liczby ropni i guzków zapalnych, a także sączących przetok.

Szczegółowe dane przedstawiono na poniższych wykresach i w poniższej tabeli. Dodatkowo wyniki dot. liczby ropni i guzków zapalnych oraz liczby sączących przetok na początku badania oraz w 16. i 48. tyg. badania przedstawiono w załączniku 13.1).

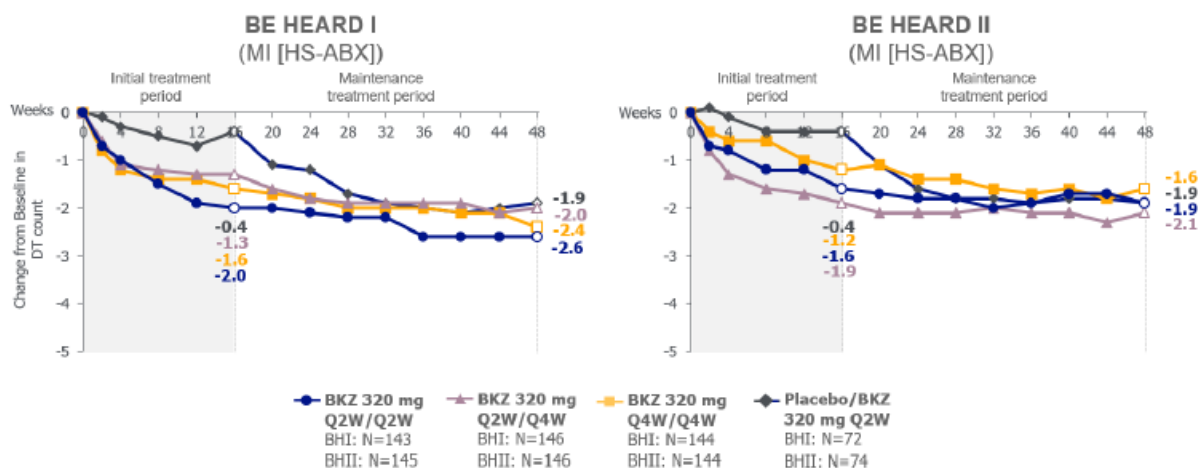
Rysunek 12.

Zmiana A) liczby ropni i guzków zapalnych oraz B) liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniach *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II*

A) liczba ropni i guzków zapalnych



B) liczba sączących przetok



Brakujące dane uzupełniano metodą MI
Źródło: Kimball 2024

Tabela 19.

Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych oraz liczby sączących przetok w czasie 16 tygodni względem wartości początkowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych							
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Grupa I^	MI HS-ABX	-7,7 (b/d)	143	-3,0 (b/d)	72
		Grupa II^^		-7,8 (b/d)	146	-3,0 (b/d)	72
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		-8,0 (b/d)	145	-4,4 (b/d)	74
		Grupa II^^		-10,1 (b/d)	146	-4,4 (b/d)	74
Zmiana liczby sączących przetok							
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Grupa I^	MI HS-ABX	-2,0 (b/d)	143	-0,4 (b/d)	72
		Grupa II^^		-1,3 (b/d)	146	-0,4 (b/d)	72
BE HEARD II (Kimball 2024)		Grupa I^		-1,6 (b/d)	145	-0,4 (b/d)	74
		Grupa II^^		-1,9 (b/d)	146	-0,4 (b/d)	74

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

Tabela 20

Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych oraz liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni względem wartości początkowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych							
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	MI HS-ABX	-12,2 (b/d)	146	-11,1 (b/d)	72
BE HEARD II (Kimball 2024)				-13,4 (b/d)	146	-10,9 (b/d)	74
Zmiana liczby sączących przetok							
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	MI HS-ABX	-2,0 (b/d)	146	-1,9 (b/d)	72
BE HEARD II (Kimball 2024)				-2,1 (b/d)	146	-1,9 (b/d)	74

Co więcej, na podstawie danych łącznych analizowanych *post-hoc* dla badań *BE HEARD*, gdzie przedstawiono zmianę liczby sączących przetok względem wartości początkowych, podaną za pomocą średniej najmniejszych kwadratów (LSM), należy stwierdzić, że u chorych leczonych BIM Q2W + SoC raportowano większą skuteczność w zakresie redukcji liczby sączących przetok w porównaniu z grupą otrzymującą PLC + SoC w 16. tygodniu obserwacji.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21.

Zmiana liczby sączących przetok w czasie 16 tygodni względem wartości początkowych – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		IS
		LSM (95% CI)	N	LSM (95% CI)	N	
Zmiana liczby sączących przetok						
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2024_poster)	16 tyg.	-1,453 (-1,760; -1,146)^	580	-0,370 (-0,849; 0,109)^^	146	TAK p<0,001*

*p-wartość podana przez autorów publikacji; wnioskowanie o istotności statystycznej różnicy między grupami przeprowadzono na podstawie raportowanej p-wartości

W badaniach *BE HEARD* wśród chorych, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w 16. tygodniu terapii, u prawie 90% chorych stosujących BIM Q2W → Q4W + SoC liczba ropni i guzków zapalnych wynosiła 0, 1 lub 2. po 48 tyg. leczenia. Co więcej, wśród chorych charakteryzujących się obecnością ≥5 sączących przetok na początku badania, u 60-70% chorych zaobserwowano ≥3 punktową redukcję liczby sączących przetok już po 16 tygodniach leczenia – odsetek ten jest dwukrotnie wyższy w porównaniu do chorych stosujących PLC + SoC.

U 44-57% chorych ogółem odnotowano brak sączących przetok w 48. tygodniu, a wysoką skuteczność BIM + SoC raportowano także u chorych z >5 sączącymi przetokami na początku badania we wszystkich analizowanych grupach. Dane te podkreślają skuteczność BIM + SoC u chorych z dużym obciążeniem sączącymi przetokami.

Co istotne, w 48 tyg. badania chorzy po zmianie terapii z PLC + SoC na BIM Q2W + SoC osiągnęli wyniki podobne do chorych stosujących BIM przez cały okres badania.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22.

Częstość występowania liczby sączących przetok wynoszącej 0, oraz częstość występowania ≥ 3 punktowej redukcji liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS		Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
					n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania ≥3 punktowej redukcji liczby sączących przetok								
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2024_poster)	16 tyg.	Chorzy u których początkowa liczba sączących przetok wynosiła ≥5	Grupa I^	OC	60 (65,2)	92	14 (35,0)	40
			Grupa II^^		48 (70,6)	68	14 (35,0)	40
			Grupa I^	mNRI	b/d (61,6)*	101	b/d (30,5)*	43
			Grupa II^^		b/d (61,0)*	76	b/d (30,5)*	43

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

*z uwagi na zastosowaną metodę imputacji odstąpiono od obliczeń własnych liczby n

Tabela 23.

Częstość występowania liczby ropni i guzków zapalnych wynoszącej 0, 1 lub 2 wśród chorych, którzy odpowiadali na leczenie w 16. tyg. terapii w czasie 48 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC→ BIM 320 mg Q4W	
				n (%)	N
Częstość występowania liczby ropni i guzków zapalnych wynoszącej 0, 1 lub 2					
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Chorzy odpowiadający na leczenie w 16. tyg.	OC	73 (88,0)	83
BE HEARD II (Kimball 2024)			LOCF	b/d (82,8)*	99

*w związku z zastosowaną metodą imputacji odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych

Tabela 24.

Częstość występowania liczby sączących przetok wynoszącej 0, ≥3 punktowej redukcji liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	Grupa BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		Grupa PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Częstość występowania liczby sączących przetok wynosząca 0							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	121 (57,3)	211	59 (56,2)	105
		Chorzy u których początkowa liczba sączących przetok wynosiła >5		16 (34,8)	46	7 (29,2)	24
		Ogółem	mNRI	b/d (44,3)*	292	b/d (43,9)	146
		Chorzy u których początkowa liczba sączących przetok wynosiła >5		b/d (21,7)*	65	b/d (17,7)*	32
Częstość występowania ≥3 punktowej redukcji liczby sączących przetok							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2024_poster)	48 tyg.	Chorzy u których początkowa liczba sączących przetok wynosiła ≥5	OC	48 (85,7)	56	27 (79,4)	34
			mNRI	b/d (66,2)*	76	b/d (59,5)	43

4.1.6. Jakość życia wg DLQI

Jakość życia we włączonych badaniach oceniano na podstawie kwestionariusza DLQI, w którym wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 30 oraz gdzie uzyskanie całkowitego wyniku od 0 do 1 wskazuje na brak wpływu HS na jakość życia, tj. remisję choroby. Niższy wynik świadczy o większej poprawie jakości życia chorych z HS mierzonej DLQI.

Zmiana wyniku DLQI względem wartości początkowych stanowiła w badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* kluczowy drugorzędowy punkt końcowy.

Zgromadzone wyniki jednoznacznie wskazują na wyższą skuteczność BIM + SoC w porównaniu z PLC + SoC. Zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego, istotność statystyczną oceniano jedynie w przypadku porównania BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC na podstawie badania *BE HEARD I* – wykazano znamienne statystyczną przewagę interwencji badanej (wyniki z badania *BE HEARD II* nie zostały przeanalizowane pod względem istotności statystycznej różnic).

Za minimalną klinicznie istotną zmianę wyniku uważa się czteropunktową redukcję całkowitego wyniku DLQI – wyniki dla BIM niezależnie od schematu dawkowania były więc również istotne klinicznie.

Szczegółowe wyniki zamieszczone zostały w tabeli poniżej.

Tabela 25.

Zmiana wyniku DLQI w porównaniu z wartością początkową w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		Różnica LSM (97,5% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku DLQI względem wartości początkowych^								
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	MI	-5,0 (0,4)	289	-2,7 (0,7)	72	-2,68 (-4,39; -0,97)	TAK p=0,0005
BE HEARD II (Kimball 2024)			-4,5 (0,3)	291	-3,1 (0,6)	74	-2,31 (-3,71; -0,91)	p=0,0002

Szarym tłem oznaczono porównania brane pod uwagę w testowaniu hierarchicznym

*wartość podana przez autorów publikacji

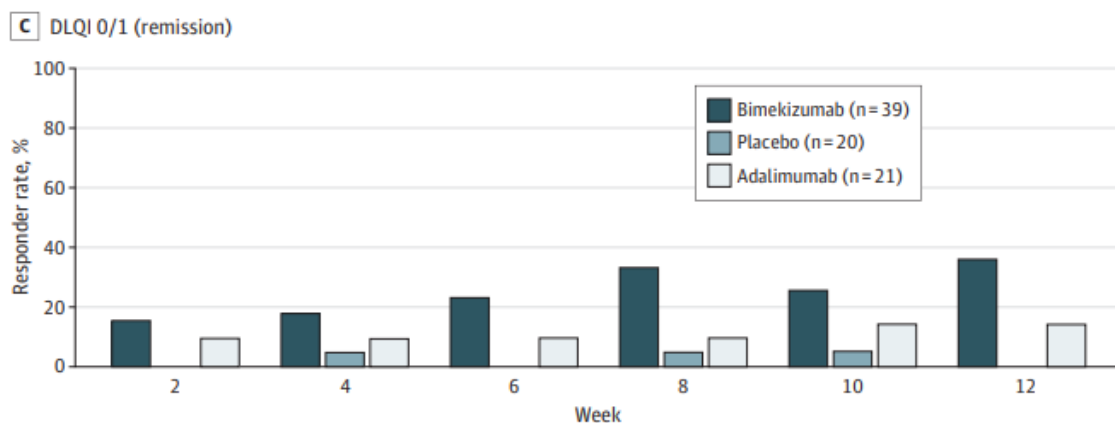
[#]zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego wyniki z badania *BE HEARD II* nie zostały przeanalizowane pod względem istotności statystycznej różnic między grupami i nie określono istotności statystycznej, pomimo że autorzy badania podali p-wartość

W badaniu *Glatt 2021* wynik DLQI wynoszący 0/1 odnotowano u ok. 36% chorych leczonych BIM + SoC, natomiast nie raportowano go u żadnego chorego z grupy kontrolnej. Różnice między grupami były istotne statystycznie i wskazywały na korzyść BIM + SoC, a niska wartość parametru NNT świadczyła o dużej sile badanej interwencji. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie na wysoką skuteczność BIM w odniesieniu do poprawy jakości życia chorych.

Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie oraz w poniższej tabeli.

Rysunek 13.

Częstość występowania wyniku DLQI 0/1 (remisji) w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*



Źródło: *Glatt 2021*

Tabela 26.

Częstość występowania wyniku DLQI wynoszącego 0/1 w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021* –BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC, populacja FAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC+ SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
DLQI 0/1											
Glatt 2021	12 tyg.	FAS	OC	14 (35,9)	39	0 (0,0)	20	7,03 (2,00; 24,68)	0,36 (0,20; 0,52)	3 (2; 5)	TAK

4.1.7. Wynik wg kwestionariusza HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry

4.1.7.1. Zmiana wyniku wg kwestionariusza HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry względem wartości początkowych

Kolejnym kluczowym drugorzędowym punktem końcowym w badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* była całkowita zmiana w ocenie bólu skóry w 16. tygodniu leczenia w porównaniu z wartością początkową, oceniana na podstawie najgorszego doświadczonego bólu skóry wg 11-punktowego kwestionariusza HSSDD.

W grupach BIM Q2W + SoC w 16. tyg. terapii obserwowano większą redukcję w zakresie oceny bólu skóry względem wartości początkowych niż w przypadku chorych otrzymujących PLC + SoC, co świadczy o większej skuteczności interwencji badanej. W badaniu *BE HEARD I* różnica ta była istotna statystycznie.

Tabela 27.

Zmiana wyniku wg HSSDD w porównaniu z wartością początkową w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		Różnica LSM (97,5% CI)	IS*
			LSM (SE)	N	LSM (SE)	N		
Zmiana wyniku wg HSSDD względem wartości początkowych^								
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	mNRI	-1,9 (0,2)	289	-1,1 (0,2)	72	-1,19 (-2,05; -0,32)	TAK p=0,0022
BE HEARD II (Kimball 2024)			-1,9 (0,1)	291	-0,4 (0,3)	74	-1,27 (-1,98; -0,55)	p<0,0001#

Szarym tłem oznaczono porównania brane pod uwagę w testowaniu hierarchicznym

*wartość podana przez autorów publikacji

[#]zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego wyniki z badania *BE HEARD II* nie zostały przeanalizowane pod względem istotności statystycznej różnic między grupami i nie określono istotności statystycznej, pomimo że autorzy badania podali p-wartość

4.1.7.2. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku wg kwestionariusza HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry

W ramach kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* oceniano także częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry w przebiegu HS w 16. tyg. leczenia. Klinicznie istotną

zmianę wyniku HSSDD definiowano jako co najmniej 3-punktową redukcję względem wartości początkowych w cotygodniowym najgorszym wyniku bólu skóry wśród chorych z początkowym wynikiem wynoszącym ≥ 3 na początku badania.

Klinicznie istotna zmiana wyniku HSSDD występowała częściej w grupach leczonych BIM Q2W + SoC, niż w przypadku chorych otrzymujących PLC + SoC.

Zgodnie ze schematem testowania hierarchicznego, istotność statystyczną różnic między grupami szacowano wyłącznie dla porównania w badaniu *BE HEARD I*. Pomimo nieuzyskania / nieoceniania istotności statystycznej warto zauważyć, że wyniki osiągnięte w obydwu badaniach w grupach BIM + SoC były ponad dwukrotnie wyższe niż w grupie PLC + SoC.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.

Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku wg HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (97,5% CI) [#]	IS [*]
			n (%)	N	n (%)	N		
Klinicznie istotna zmiana wyniku wg HSSDD dotyczącego najgorszego bólu skóry								
<i>BE HEARD I</i> (Kimball 2024)	16 tyg.	mNRI	61 (32)**	b/d	7 (15)**	b/d	2,76 (0,91; 8,36)	NIE p=0,041
<i>BE HEARD II</i> (Kimball 2024)			66 (32)**	b/d	5 (11)**	b/d	3,76 (1,19; 11,87)	p=0,010***

Szarym tłem oznaczono porównania brane pod uwagę w testowaniu hierarchicznym

*wartość podana przez autorów publikacji

**z uwagi na metodę imputacji danych odstępiono od obliczeń własnych wartości n

***zgodnie z zasadami testowania hierarchicznego wyniki z badania *BE HEARD II* nie zostały przeanalizowane pod względem istotności statystycznej różnic między grupami i nie określono istotności statystycznej, pomimo że autorzy badania podali p-wartość

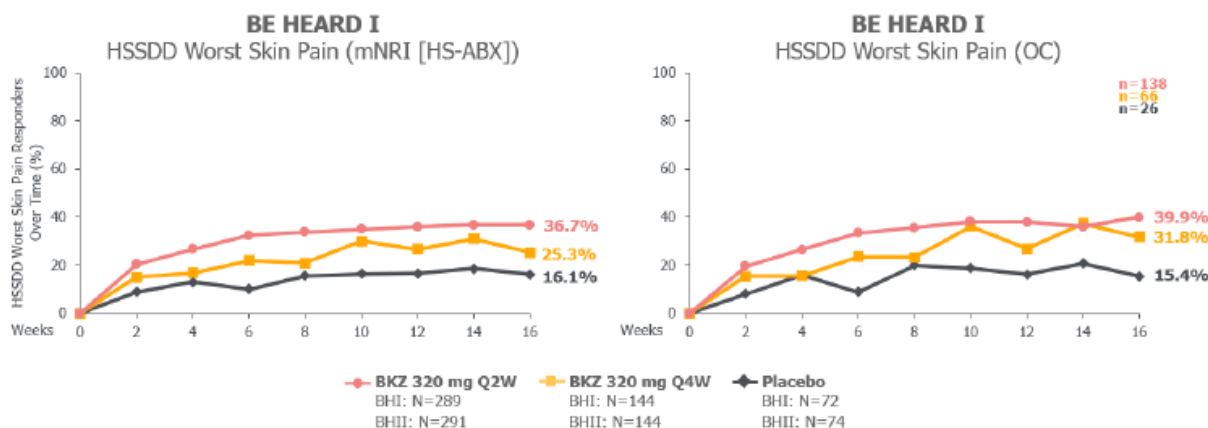
Co więcej, w przypadku chorych stosujących BIM Q2W + SoC nastąpiła szybka poprawa w odniesieniu do bólu skóry mierzonego kwestionariuszem HSSDD (ocena częstości występowania poprawy), którą obserwowano już od 2. tyg. leczenia. Częstość występowania poprawy wynosiła u około 37-40% chorych w grupie BIM Q2W + SoC i była około 2-3-krotnie wyższa w porównaniu do grupy PLC.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym rysunku oraz w poniższej tabeli.

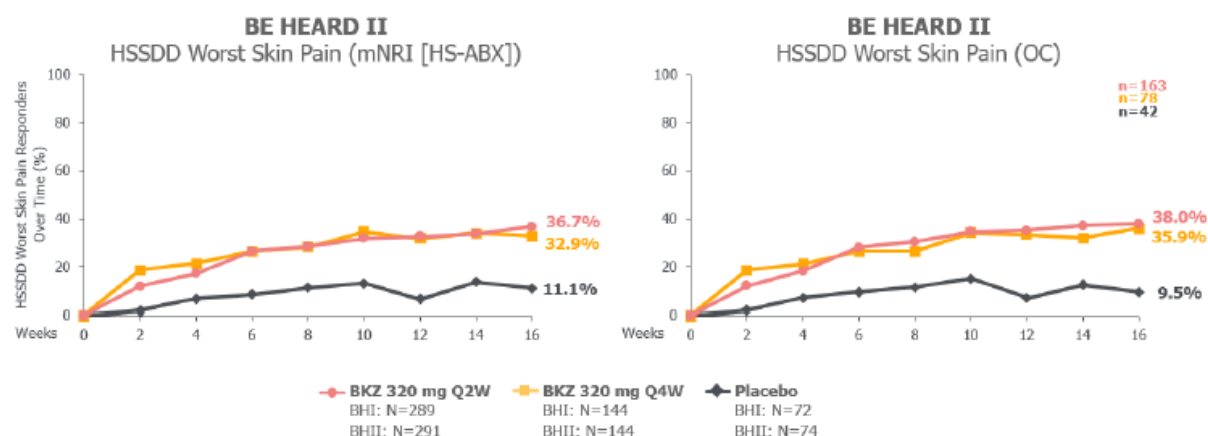
Rysunek 14.

Częstość występowania poprawy w zakresie najgorszego bólu skóry wg HSSDD w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniach A) *BE HEARD I* oraz B) *BE HEARD II*

A) *BE HEARD I*



B) *BE HEARD II*



Brakujące dane uzupełniano metodą mNRI oraz OC

Źródło: Kimball 2024

Tabela 29.

Częstość występowania poprawy w zakresie najgorszego bólu skóry wg HSSDD w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników*

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
			n (%)	N	n (%)	N
Poprawa w zakresie najgorszego bólu skóry wg HSSDD						
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	mNRI HS-ABX	b/d (36,7)***	289^	b/d (16,1)***	72
		OC	55 (39,9)**	138	4 (15,4)**	26

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
			n (%)	N	n (%)	N
BE HEARD II (Kimball 2024)		mNRI HS-ABX	b/d (36,7)***	291 [^]	b/d (11,1)***	74
		OC	62 (38,0)**	163	4 (9,5)**	42

*IS w odniesieniu do oceny HSSDD nie była obliczana w związku z nie wymienieniem analizowanego punktu końcowego wśród testowanych hierarchicznie

**obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji na wykresie

***w związku z zastosowaną metodą imputacji odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych liczby n

[^]dane skumulowane dla obu grup zrandomizowanych pierwotnie do BIM Q2W

4.1.8. Wynik w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry

4.1.8.1. Zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry względem wartości początkowej

Ocena bólu skóry była jednym z punktów końcowych ocenianych przez chorych w badaniach BE HEARD I i BE HEARD II.

Wraz z długością leczenia BIM obserwowano poprawę w zakresie bólu skóry zgłaszanego przez chorych we wszystkich analizowanych grupach w 48. tyg. terapii, w tym także po zmianie leczenia z PLC + SoC na BIM + SoC.

Dane szczegółowe widoczne są w tabeli poniżej.

Tabela 30.

Procentowa i bezwzględna średnia zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 16. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Procentowa zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry względem wartości początkowej [%]							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	MI	-39,5 (b/d)	288	-5,4 (b/d)	146
		Grupa II^^		-27,9 (b/d)	292	-5,4 (b/d)	146
Bezwzględna zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry względem wartości początkowej [pkt]							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	MI	-2,5 (b/d)	288	-0,8 (b/d)	146
		Grupa II^^		-2,0 (b/d)	292	-0,8 (b/d)	146

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^^Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

Tabela 31.

Procentowa i bezwzględna średnia zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 48. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Procentowa zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry względem wartości początkowej [%]						
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	MI	-37,0 (b/d)	292	-36,9 (b/d)	146
Bezwzględna zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry względem wartości początkowej [pkt]						
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48tyg.	MI	-2,5 (b/d)	292	-2,5 (b/d)	146

4.1.8.2. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry

Klinicznie istotną poprawę wyniku w skali HSSQ zdefiniowano jako zmniejszenie o $\geq 30\%$ i zmniejszenie o ≥ 1 punkt wyniku w skali HSSQ w porównaniu z wartością początkową u chorych z początkowym wynikiem HSSQ wynoszącym ≥ 3 . Poszczególne objawy oceniano w skali 0-10 pkt.

Odsetek chorych osiągających klinicznie istotną zmianę wyniku w skali HSSQ był wysoki w grupie BIM Q2W + SoC i wynosił ok. 52-64%, utrzymując się na podobnym poziomie w dłuższym okresie obserwacji (48 tyg.), co świadczy o długookresowej skuteczności badanej interwencji.

Co więcej, w 48. tyg. terapii odsetek chorych z wynikiem w skali HSSQ wynoszącym 0 wyniósł 11-13%.

W grupie w której zmieniono terapię z PLC + SoC na BIM Q2W + SoC zaobserwowano poprawę w zakresie bólu skóry, a odpowiedź na leczenie w odniesieniu do tego punktu końcowego była podobna do raportowanej u chorych kontynuujących stosowanie BIM.

Dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 32.
Wyniki w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 16. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Klinicznie istotna zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	143 (63,6)	225	37 (31,9)	116
		Grupa II^^		132 (55,9)	236	37 (31,9)	116
		Grupa I^	mNRI	b/d (60,8)*	288	b/d (30,7)*	146
		Grupa II^^		b/d (52,3)*	292	b/d (30,7)*	146
Wynik w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry wynoszący 0							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	29 (11,6)	249	3 (2,3)	129
		Grupa II^^		19 (7,4)	256	3 (2,3)	129
		Grupa I^	mNRI	b/d (10,8)*	288	b/d (2,3)*	146
		Grupa II^^		b/d (7,1)*	292	b/d (2,3)*	146

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

*związku z zastosowaną metodą imputacji odstąpiono od wykonywania obliczeń liczby n

Tabela 33.
Wynik w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 48. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
			n (%)	N	n (%)	N
Klinicznie istotna zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry						
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	OC	122 (64,6)	189	60 (68,2)	88
		mNRI	b/d (51,7)*	292	b/d (51,8)	146
Wynik w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry wynoszący 0						
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	OC	26 (12,7)	205	17 (17,5)	97
		mNRI	b/d (11,3)*	292	b/d (14,5)*	146

*związku z zastosowaną metodą imputacji odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych liczby n

4.1.9. Wynik w skali PGI-S-SP i PGI-C-SP dotyczącego nasilenia bólu skóry

W badaniach BE HEARD I i BE HEARD II oceniano nasilenie bólu skóry przy użyciu skali PGI-S-SP oraz PGI-C-SP. Dane w publikacji przedstawiono łącznie dla obu badań.

4.1.9.1. Zmiana wyniku w skali PGI-C-SP dotyczącej nasilenia bólu skóry

Znaczną poprawę w ocenie bólu skóry raportowano u około 40% chorych leczonych BIM Q2W w czasie 16 tyg. Po 48 tygodniach leczenia (BIM Q2W → BIM Q4W) odsetek ten wzrósł do blisko 62%.

Co więcej, pogorszenie bólu skóry wg skali PGI-C-SP obserwowano u mniej niż 10% chorych w pierwszych 16 tygodniach leczenia BIM Q2W + SoC. Natomiast u chorych leczonych BIM Q2W → BIM Q4W przez 48 tyg. pogorszenie dotyczyło jedynie 2% chorych.

Na poniższym rysunku i w poniższych tabelach przedstawiono zmiany wyników w skali PGI-C-SP w podziale na kategorie: uzyskanie znacznej poprawy, umiarkowanej poprawy, brak zmian, umiarkowane pogorszenie oraz znaczne pogorszenie.

Rysunek 15.

Częstość występowania zmiany wyniku w skali PGI-C-SP dotyczącej nasilenia bólu skóry w czasie 16 i 48 tygodnia obserwacji łącznie w badaniach *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II*



Brakujące dane uzupełniano metodą OC

Źródło: *Orenstein 2024_poster*

Tabela 34.

Częstość występowania zmiany wyniku w skali PGI-C-SP dotyczącej nasilenia bólu skóry w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Znaczna poprawa nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	123 (42,7)*	288	24 (16,4)*	146
		Grupa II^^		116 (39,7)*	292	24 (16,4)*	146
Umiarkowana poprawa nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	93 (32,3)*	288	52 (35,6)*	146
		Grupa II^^		109 (37,4)*	292	52 (35,6)*	146
Brak zmian nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	55 (19,1)*	288	43 (29,5)*	146
		Grupa II^^		42 (14,4)*	292	43 (29,5)*	146
Umiarkowane pogorszenie nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	11 (3,8)*	288	18 (12,3)*	146
		Grupa II^^		19 (6,5)*	292	18 (12,3)*	146
Znaczne pogorszenie nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	6 (2,1)*	288	9 (6,2)*	146
		Grupa II^^		5 (1,7)*	292	9 (6,2)*	146

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

*obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

Tabela 35.

Częstość występowania zmiany wyniku w skali PGI-C-SP dotyczącej nasilenia bólu skóry w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Znaczna poprawa nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	180 (61,6)*	292	81 (55,5)*	146

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Umiarkowana poprawa nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	85 (29,1)*	292	53 (36,3)*	146
Brak zmian nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	19 (6,5)*	292	7 (4,8)*	146
Umiarkowane pogorszenie nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	5 (1,7)*	292	4 (2,7)*	146
Znaczne pogorszenie nasilenia bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	1 (0,3)*	292	0 (0,0)*	146

*obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

4.1.9.2. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia bólu skóry w skali PGI-S-SP

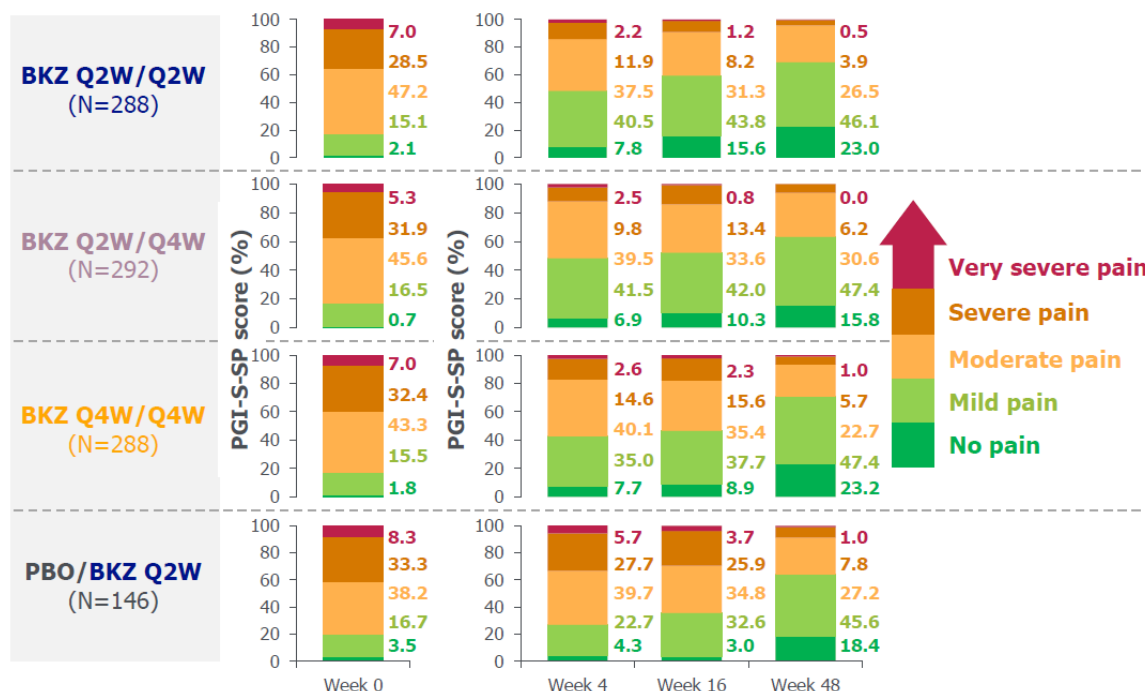
Dane zgromadzone łącznie dla badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II* wskazują, że w 48. tyg. terapii większość chorych oceniła stopień nasilenia bólu skóry jako łagodny. Na początku badania chorzy wskazywali, że odczuwany przez nich ból skóry w większości przypadków był umiarkowany lub ciężki.

W grupie chorych leczonych BIM Q2W + SoC ciężki lub bardzo ciężki ból skóry zgłaszało ok. 9-14% chorych po 16 tygodniach leczenia. Natomiast po 48 tygodniach leczenia odsetek ten zmniejszył się do ok. 6%, przy czym bardzo ciężki ból skóry nie występował u żadnego chorego leczonego BIM Q2W→Q4W. Na początku badania ciężki lub bardzo ciężki ból skóry raportowało około 38% chorych.

Dane szczegółowe przedstawiono na rysunku poniżej i w poniższej tabeli.

Rysunek 16.

Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia bólu skóry w skali PGI-S-SP w czasie 16 i 48 tygodnia obserwacji łącznie w badaniach *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II*



Brakujące dane uzupełniano metodą OC

Źródło: Orenstein 2024_poster

Tabela 36.

Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia bólu skóry w skali PGI-S-SP w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Brak bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	45 (15,6)*	288	4 (2,7)*	146
		Grupa II^^		30 (10,3)*	292	4 (2,7)*	146
Łagodny ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	126 (43,8)*	288	48 (32,9)*	146
		Grupa II^^		123 (42,1)*	292	48 (32,9)*	146
Umiarkowany ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	90 (31,3)*	288	51 (34,9)*	146
		Grupa II^^		98 (33,6)*	292	51 (34,9)*	146
Ciężki ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	24 (8,3)*	288	38 (26,0)*	146
		Grupa II^^		39 (13,4)*	292	38 (26,0)*	146
Bardzo ciężki ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	16 tyg.	Grupa I^	OC	3 (1,0)*	288	5 (3,4)*	146
		Grupa II^^		2 (0,7)*	292	5 (3,4)*	146

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

*obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

Tabela 37.

Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia bólu skóry w skali PGI-S-SP w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Brak bólu skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	46 (15,8)*	292	27 (18,5)*	146

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Łagodny ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	138 (47,3)*	292	67 (45,9)*	146
Umiarkowany ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	89 (30,5)*	292	40 (27,4)*	146
Ciężki ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	18 (6,2)*	292	11 (7,5)*	146
Bardzo ciężki ból skóry							
BE HEARD I, BE HEARD II (Orenstein 2024_poster)	48 tyg.	Ogółem	OC	0 (0,0)*	292	1 (0,7)*	146

*obliczono samodzielnie na podstawie odsetka podanego w publikacji

4.1.10. Wynik w skali IHS-4

W badaniach *Glatt 2021*, *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II* skuteczność oceniano także na podstawie wyniku międzynarodowego systemu oceny nasilenia ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (IHS-4). Skala ta stanowi zwalidowane i dynamiczne narzędzie do oceny nasilenia choroby na podstawie liczby guzków zapalnych, ropni i sączących przetok. Niższy wynik w skali IHS-4 oznacza poprawę stopnia nasilenia HS.

4.1.10.1. Częstość występowania poszczególnych odpowiedzi w skali IHS-4

Łagodny stopień nasilenia zdefiniowano jako wynik ≤ 3 w skali IHS-4, umiarkowany jako wynik wynoszący 4-10 w skali IHS-4, natomiast ciężki – jako wynik ≥ 11 w skali IHS-4.

Należy podkreślić, że odsetek chorych o łagodnym stopniu nasilenia choroby wzrastał (z 24-27% w 16. tyg. do 38% w 48. tyg.). Na początku badania odsetek osób z ciężkim nasileniem choroby wynosił 88,4%. a w czasie leczenia BIM Q2W + SoC zmniejszał się (odpowiednio ok. 47% w 16. tyg. do ok. 36% w 48 tyg.).

W grupie PLC + SoC ciężkie nasilenie choroby po 16 tygodniach trwania badania raportowano u blisko 68% chorych, a po wdrożeniu leczenia BIM Q2W odsetek zmniejszył się do 35%. Powyższe wyniki świadczą o wysokiej skuteczności badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na schemacie oraz w poniższych tabelach.

Rysunek 17.

Częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby w skali IHS-4 w czasie 48 tygodni obserwacji łącznie w badaniach BE HEARD I oraz BE HEARD II



Wartości zostały zaokrąglone i mogą nie sumować się do 100%.

Brakujące dane uzupełniano metodą MI

Źródło: Zouboulis 2023_poster

Tabela 38.

Częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby w skali IHS-4 w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Łagodne nasilenie choroby w skali IHS-4							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	16 tyg.	Grupa I^	MI	b/d (27,2)*	228	b/d (15,3)*	146
		Grupa II^^		b/d (24,2)*	292	b/d (15,3)*	146
Umiarkowane nasilenie choroby w skali IHS-4							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	16 tyg.	Grupa I^	MI	b/d (25,8)*	228	b/d (17,1)*	146
		Grupa II^^		b/d (28,0)*	292	b/d (17,1)*	146

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Ciężkie nasilenie choroby w skali IHS-4							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	16 tyg.	Grupa I^	MI	b/d (47,0)*	228	b/d (67,6)*	146
		Grupa II^^		b/d (47,3)*	292	b/d (67,6)*	146

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

* w związku z zastosowaną metodą imputacji odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych liczby n

Tabela 39.

Częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby w skali IHS-4 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				n (%)	N	n (%)	N
Łagodne nasilenie choroby w skali IHS-4							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	48 tyg.	Ogółem	MI	b/d (38,3)*	292	b/d (40,1)*	146
Umiarkowane nasilenie choroby w skali IHS-4							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	48 tyg.	Ogółem	MI	b/d (25,3)*	292	b/d (25,2)*	146
Ciężkie nasilenie choroby w skali IHS-4							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	48 tyg.	Ogółem	MI	b/d (36,4)*	292	b/d (34,7)*	146

* w związku z zastosowaną metodą imputacji odstąpiono od wykonywania obliczeń własnych liczby n

4.1.10.2. Zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych

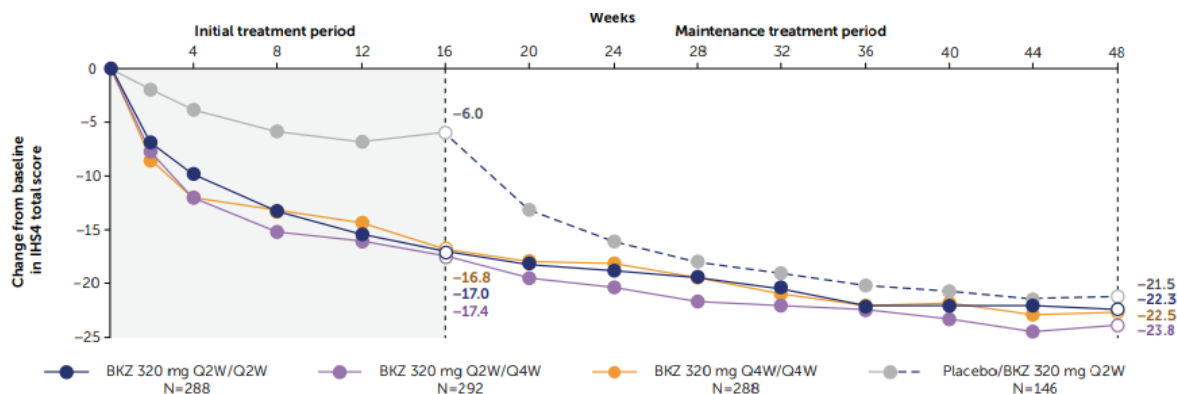
Zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych w grupie stosującej BIM Q2W → Q4W + SoC wyniosła -17,4 w 16. tygodniu oraz -23,8 w 48. tygodniu badania.

W grupie kontrolnej PLC zmiana w pierwszych 16 tyg. była niewielka (zmniejszenie wyniku o 6,0 punktów). Natomiast po rozpoczęciu leczenia BIM Q2W u tych chorych zmiana względem wartości początkowych wyniosła -21,5 punktów.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na schemacie oraz w poniższych tabelach.

Rysunek 18.

Średnia zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych w czasie 48 tygodni obserwacji łącznie w badaniach *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II*



Brakujące dane uzupełniano metodą MI

Źródło: Zouboulis 2023_poster

Tabela 40.

Zmiana wyniku w skali IHS-4 w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	16 tyg.	Grupa I^	MI	-17,0 (b/d)	288	-6,0 (b/d)	146
		Grupa II^^		-17,4 (b/d)	292	-6,0 (b/d)	146

[^]Grupa I obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania Q2W + SoC (zgodność schematu dawkowania z ChPL dotyczyła wyłącznie pierwszych 16 tyg.) vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.);

^{^^}Grupa II obejmowała porównanie chorych leczonych przez cały okres obserwacji BIM w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL + SoC vs leczonych PLC + SoC przez pierwsze 16 tyg.

Tabela 41.

Zmiana wyniku w skali IHS-4 w czasie 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – zestawienie wyników

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM 320 mg Q4W + SoC		PLC + SoC → BIM 320 mg Q2W + SoC	
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych							
BE HEARD I, BE HEARD II (Zouboulis 2023_poster)	48 tyg.	Ogółem	MI	-23,8 (b/d)	292	-21,5 (b/d)	146

W badaniu *Glatt 2021* w 12. tygodniu leczenia BIM + SoC zaobserwowano redukcję wyniku IHS-4 w stosunku do wartości początkowych. Średni wynik IHS-4 w 12. tygodniu w grupie BIM + SoC był ponad dwukrotnie niższy niż w grupie PLC + SoC. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli i na poniższym wykresie.

Tabela 42.

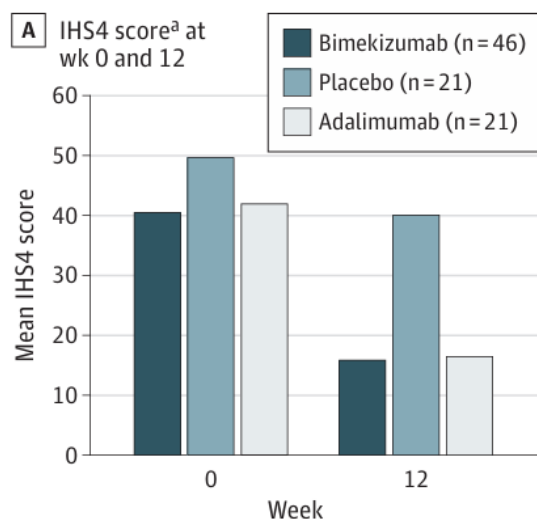
Średni wynik w skali IHS-4 w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		MD (95% CI)	IS*
				Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Wynik w skali IHS-4									
Glatt 2021	12 tyg.	FAS	OC	16,0 (18,0)	46	40,2 (32,6)	21	-24,20 (-39,08; -9,32)	TAK

*oceniono na podstawie własnych obliczeń

Tabela 43.

Średni wynik w skali IHS-4 w momencie rozpoczęcia badania i w 12. tygodniu obserwacji w badaniu *Glatt 2021*



Źródło: *Glatt 2021*

4.1.11. Wynik w skali PtGA

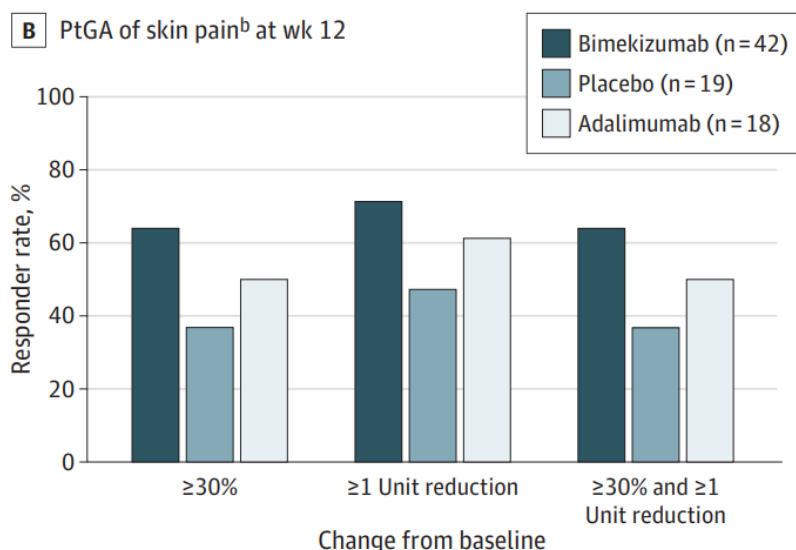
W badaniu *Glatt 2021* ból skóry oceniano również wg 11-punktowej globalnej oceny chorego (PtGA).

W przypadku chorych leczonych BIM raportowano większą poprawę względem wartości początkowej w zakresie redukcji bólu skóry wg PtGA w 12. tygodniu leczenia w stosunku do chorych przyjmujących PLC + SoC. Ocenę przeprowadzono w 3 wariantach, tj. poprawa o $\geq 30\%$, poprawa o ≥ 1 jednostkę oraz poprawa o $\geq 30\%$ i ≥ 1 jednostkę względem wartości początkowej. Warto zauważyć, że poprawę wyniku oceny bólu w skali PtGA o $\geq 30\%$ lub o $\geq 30\%$ i ≥ 1 jednostkę łącznie w stosunku do wartości początkowych odnotowano u prawie dwukrotnie większego odsetka chorych w grupie BIM + SoC w porównaniu z PLC + SoC. W obydwu tych przypadkach różnice między grupami były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono na wykresie i w tabeli poniżej.

Rysunek 19.

Częstość występowania poprawy o $\geq 30\%$, poprawy o ≥ 1 jednostkę oraz poprawy o $\geq 30\%$ oraz ≥ 1 jednostkę wyniku w skali PtGA w czasie 12 tyg. obserwacji w badaniu *Glatt 2021*¹⁷



Źródło: *Glatt 2021*

¹⁷ oceniany jako najgorszy ból w czasie ostatnich 24 godzin (przed wizytą w 12. tygodniu) przy użyciu 11-punktowej skali numerycznej

Tabela 44.

Częstość występowania poprawy wyniku PtGA w stosunku do wartości początkowych w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021* – BIM 320 mg Q4W + SoC vs PLC + SoC, populacja FAS

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
Poprawa o ≥30%											
Glatt 2021	12 tyg.	FAS	OC	27 (64,3)	42	7 (36,8)	19	3,09 (1,00; 9,51)	0,27 (0,01; 0,54)	4 (2; 100)	TAK
Poprawa o ≥1 jednostkę											
Glatt 2021	12 tyg.	FAS	OC	30 (71,4)	42	9 (47,4)	19	2,78 (0,90; 8,53)	0,24 (-0,02; 0,50)	n/d	NIE
Poprawa o ≥30% oraz ≥1 jednostkę											
Glatt 2021	12 tyg.	FAS	OC	27 (64,3)	42	7 (36,8)	19	3,09 (1,00; 9,51)	0,27 (0,01; 0,54)	4 (2; 100)	TAK

*oceniono na podstawie własnych obliczeń

4.2. Ocena bezpieczeństwa BIM + SoC vs PLC + SoC na podstawie badań RCT

Analizę bezpieczeństwa BIM stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (BIM + SoC) względem placebo stosowanego w skojarzeniu z terapią standardową (PLC + SoC) przeprowadzono na podstawie randomizowanych badań *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II* oraz *Glatt 2021*. Wyniki z badań *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II* ekstrahowano na podstawie publikacji głównej (*Kimball 2024*). W badaniu *Glatt 2021* dodatkowe aktywne ramię referencyjne stanowił ADA. Adalimumab nie spełnia kryteriów niniejszej analizy, w związku z czym nie przedstawiono wyników dla chorych w tym ramieniu.

Wszystkie zdarzenia niepożądane były określone jako TEAE.

Badania *BE HEARD I* oraz *BE HEARD II*

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla okresu leczenia indukcyjnego (0-16 tyg. badania) oraz dla całego okresu obserwacji (0-48 tyg. badania).

Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną lub częściową dawkę badanego leku. Wyniki dla porównania BIM + SoC vs PLC + SoC przedstawiono również w przeliczeniu na pacjentolata.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie TEAE;
- TEAE o ciężkim stopniu nasilenia;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia;
- TEAE związane z leczeniem;
- TEAE specjalnego zainteresowania;
- TEAE.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla wstępnego okresu leczenia (0-16 tyg.) przedstawiono osobno dla chorych w grupie BIM 320 mg Q2W+ SoC (dane dotyczące wszystkich chorych losowo przydzielonych do grupy otrzymującej BIM w dawce 320 mg Q2W + SoC przez pierwsze 16 tygodni) oraz dla chorych otrzymujących PLC+ SoC. Natomiast dla całego okresu

badania (0-48 tyg.) wyniki przedstawiono wyłącznie dla chorych z ramienia BIM Q2W →BIM Q4W (w grupie PLC nastąpiła zmiana przyjmowanego leku).

Badanie Glatt 2021

Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SS (ang. *safety set*), obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Okres leczenia w badaniu wynosił 12 tyg. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania, po ostatniej przyjętej dawce leku rozpoczął się 20-tygodniowy okres obserwacji. Biorąc pod uwagę powyższe, dane dotyczące bezpieczeństwa obejmowały pełny okres obserwacji, tj. 12 tyg. + 20 tyg. (trwający do 140 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku).

Ocenę bezpieczeństwa w badaniu Glatt 2021 przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie TEAE (w tym najczęstsze ciężkie TEAE);
- TEAE (w tym najczęstsze TEAE);
- TEAE o ciężkim stopniu nasilenia;
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia;
- TEAE związane z leczeniem;
- konieczność stosowania terapii ratunkowej.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Wyniki z badania Glatt 2021 przedstawiono w osobnym podrozdziale z uwagi na odmienną formę prezentacji (n/N chorych) w porównaniu do badań BE HEARD (dodatkowa prezentacja n/N pacjentolat).

4th2nd1st Badanie BE HEARD I i BE HEARD II

4.2.1.1. Zgony

W badaniach BE HEARD zarówno w grupie badanej (BIM Q2W→Q4W), jak i w grupie kontrolnej (PLC + SoC) nie odnotowano żadnego zgonu w całym okresie obserwacji, co wskazuje na wysokie bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji w tym zakresie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 45.

Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
Zgony										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	286 100 PY=0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			0 (0,0)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Tabela 46.

Częstość występowania zgonów w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
Zgony				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	0 (0,0)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			0 (0,0)	146 100 PY=1,24

4.2.1.2. Ciężkie TEAE

W badaniach *BE HEARD* do 16. tygodnia obserwacji w badaniu ciężkie TEAE obserwowano u ok. 2-3% chorych stosujących BIM 320 mg Q2W + SoC. W grupie PLC + SoC nie wystąpiły ciężkie TEAE. W badaniu *BE HEARD II* częstość występowania ciężkich TEAE występowała istotnie statystycznej częściej w grupie BIM Q2W + SoC w porównaniu z grupą kontrolną.

Odsetek chorych stosujących BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC, którzy zgłaszali ciężkie TEAE do 48 tyg. obserwacji zwiększył się nieznacznie i wynosił maksymalnie 5,5%, co może świadczyć o korzystnym profilu bezpieczeństwa bimekizumabu w dłuższym okresie obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 47.

Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 16 tygodni mg obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W+ SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
Ciężkie TEAE										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Ciężkie TEAE	6 (2,1)	286 100 PY= 0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	3,56 (0,48; 26,57)	0,02 (-0,0046; 0,05)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			9 (3,1)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,61 (0,70; 18,63)	0,03 (0,0035; 0,06)	NNH=33 (16; 285)	TAK

Tabela 48.

Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
Ciężkie TEAE				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ciężkie TEAE	8 (5,5)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			5 (3,4)	146 100 PY=1,24

4.2.1.3. TEAE o ciężkim stopniu nasilenia

W obu badaniach *BE HEARD* w czasie 16 tyg. leczenia BIM 320 mg Q2W + SoC TEAE o ciężkim stopniu nasilenia zaobserwowano u ok. 3-4% chorych. W grupie PLC + SoC w badaniu *BE HEARD I* chorzy nie zgłaszali tego punktu końcowego, natomiast w badaniu *BE HEARD II* ok. 3% chorych doświadczyło TEAE o ciężkim stopniu nasilenia. Różnica między grupami była istotna statystycznie w badaniu *BE HEARD I*. Natomiast w badaniu *BE HEARD II* nie wykazano różnicy znamiennej statystycznie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC do 16. tygodnia obserwacji.

Odsetki chorych stosujących BIM 320 mg Q2W + SoC zgłaszających TEAE o ciężkim stopniu nasilenia do 48. tygodnia badań *BE HEARD I/II* wynosiły 4,8-5,5%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 49.

Częstość występowania TEAE o ciężkim stopniu nasilenia w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
TEAE o ciężkim stopniu nasilenia										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	8 (2,8)	286 100 PY= 0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	3,59 (0,63; 20,55)	0,03 (0,0007; 0,06)	NNH=33 (16; 1 428)	TAK
BE HEARD II (Kimball 2024)			12 (4,1)	290 100 PY=0,88	2 (2,7)	74 100 PY=0,23	1,55 (0,34; 7,10)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE

Tabela 50.

Częstość występowania TEAE o ciężkim stopniu nasilenia w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
TEAE o ciężkim stopniu nasilenia				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	7 (4,8)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			8 (5,5)	146 100 PY=1,24

4.2.1.4. TEAE prowadzące do przerwania leczenia

Do 16. tygodnia obserwacji w obu badaniach *BE HEARD* TEAE prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u około 4% chorych stosujących BIM 320 mg Q2W + SoC. W tym okresie obserwacji w grupach PLC + SoC raportowano tylko 1 przypadek TEAE prowadzącego do przerwania leczenia (badanie *BE HEARD I*). W badaniu *BE HEARD II* wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z grupą kontrolną PLC + SoC.

Do 48. tygodnia obserwacji TEAE prowadzące do przerwania leczenia w obu badaniach *BE HEARD* w grupie BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC wyniósł ok. 6-7%, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa BIM w dłuższym okresie obserwacji wnioskowanej terapii.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 51.

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 16 tygodni obserwacji– porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
TEAE prowadzące do przerwania leczenia										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	10 (3,5)	286 100 PY= 0,87	1 (1,4)	72 100 PY=0,22	2,57 (0,32; 20,43)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			12 (4,1)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,65 (0,88; 15,21)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK

Tabela 52.

Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
TEAE prowadzące do przerwania leczenia				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	10 (6,9)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			10 (6,8)	146 100 PY=1,24

4.2.1.5. TEAE związane z leczeniem

W badaniach *BE HEARD* do 16. tyg. obserwacji TEAE związane z leczeniem były obserwowane istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących BIM 320 mg Q2W + SoC (ok. 30-36% chorych) w porównaniu do PLC + SoC (ok. 11-17% chorych).

Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem do 48. tygodnia w grupie BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC w badaniach *BE HEARD* wzrosła i wynosiła ok. 50-53%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 53.

Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
TEAE związane z leczeniem										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	TEAE związane z leczeniem	84 (29,4)	286 100 PY= 0,87	12 (16,7)	72 100 PY=0,22	2,08 (1,06; 4,06)	0,13 (0,03; 0,23)	NNH=7 (4; 33)	TAK
BE HEARD II (Kimball 2024)			105 (36,2)	290 100 PY=0,88	8 (10,8)	74 100 PY=0,23	4,68 (2,16; 10,13)	0,25 (0,16; 0,34)	NNH=4 (2; 6)	TAK

Tabela 54.

Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
TEAE związane z leczeniem				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	TEAE związane z leczeniem	72 (49,7)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			77 (52,7)	146 100 PY=1,24

4.2.1.6. TEAE specjalnego zainteresowania

Grupy zdarzeń specjalnego zainteresowania w badaniach *BE HEARD I/II* zostały wstępnie określone i obejmowały zakażenia (ciężkie, oportunistyczne, grzybicze i gruźlicze), neutropenię, nadwrażliwość (w tym anafilaksję), myśli i zachowania samobójcze, MACE, zdarzenia wątrobowe, a także nowotwory złośliwe i nieswoiste zapalenia jelit.

W badaniach *BE HEARD* najczęściej zgłaszanymi TEAE specjalnego zainteresowania do 16 tyg. obserwacji oraz do 48 tyg. obserwacji (wśród chorych stosujących schematy dawkowania zgodne z *ChPL Bimzelx®*) były zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Z tej grupy najczęściej obserwowano zakażenia grzybicze (12-14% chorych do 16 tyg. oraz 22-27% chorych do 48 tyg.). Dodatkowo reakcja nadwrażliwości została odnotowana u ok. 11% chorych w czasie 16 tyg. oraz 20% chorych w czasie 48 tyg.

Zdarzenia specjalnego zainteresowania ogółem występowały częściej w grupie badanej BIM Q2W w porównaniu z grupą kontrolną, a w przypadku badania *BE HEARD II* różnica ta była istotna statystycznie.

W ocenie poszczególnych zdarzeń specjalnego zainteresowania znamienne statystycznie wyższą częstość występowania raportowano w grupie BIM Q2W + SoC względem PLC + SoC dla zakażeń grzybiczych, zakażeń *Candida spp*, kandydozy jamy ustnej, a także zapalenia skóry i egzem oraz reakcji nadwrażliwości.

Pozostałe zdarzenia szczególnego zainteresowania, występowały u niewielkiego odsetka chorych w całym okresie obserwacji, a ich częstość występowania do 16 tyg. nie różniła się znacząco między grupą BIM 320 mg Q2W + SoC a PLC + SoC.

Powyższe wyniki wskazują, że zdarzenia specjalnego zainteresowania, a w szczególności zdarzenia z grupy zakażeń powinny być ściśle monitorowane u chorych stosujących BIM, przy czym należy pamiętać, że jest to zagrożenie znane, ujęte w *ChPL Bimzelx®* i charakterystyczne nie tylko dla BIM, ale również dla innych leków biologicznych stosowanych w chorobach autoimmunologicznych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55.

Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC+ SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Ogółem	98 (34,3)	286 100 PY= 0,87	18 (25,0)	72 100 PY=0,22	1,56 (0,87; 2,81)	0,09 (-0,02; 0,21)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			95 (32,8)	290 100 PY=0,88	12 (16,2)	74 100 PY=0,23	2,52 (1,29; 4,89)	0,17 (0,07; 0,27)	NNH=5 (3; 14)	TAK
BE HEARD I (Kimball 2024)		Ciężkie zakażenia	1 (0,3)	286 100 PY= 0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	3,50 (0,03; 464,72)	0,0035 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			0 (0,0)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
BE HEARD I (Kimball 2024)		Zakażenia oportunistyczne*	1 (0,3)	286 100 PY= 0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	3,50 (0,03; 464,72)	0,0035 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
BE HEARD I (Kimball 2024)		Zakażenia grzybicze	34 (11,9)	286 100 PY= 0,87	1 (1,4)	72 100 PY=0,22	9,58 (1,29; 71,20)	0,10 (0,06; 0,15)	NNH=10 (6; 16)	TAK
BE HEARD II (Kimball 2024)			41 (14,1)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	4,10 (1,83; 9,18)	0,14 (0,10; 0,19)	NNH=7 (5; 10)	TAK
BE HEARD I (Kimball 2024)		Zakażenia <i>Candida spp</i>	22 (7,7)	286 100 PY= 0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	3,78 (1,29; 11,07)	0,08 (0,04; 0,11)	NNH=12 (9; 25)	TAK
BE HEARD II (Kimball 2024)			26 (9,0)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,85 (1,43; 10,36)	0,09 (0,05; 0,13)	NNH=11 (7; 20)	TAK
BE HEARD I (Kimball 2024)		Kandydoza jamy ustnej	17 (5,9)	286 100 PY= 0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	3,71 (1,10; 12,48)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	TAK
BE HEARD II (Kimball 2024)			24 (8,3)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,82 (1,37; 10,67)	0,08 (0,05; 0,12)	NNH=12 (8; 20)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC+ SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
BE HEARD II (Kimball 2024)	16 tyg.	Nowotwory	1 (0,3)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,51 (0,03; 457,25)	0,0034 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
BE HEARD II (Kimball 2024)	16 tyg.	Prawdopodobna lub stwierdzona choroba zapalna jelit	1 (0,3)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,51 (0,03; 457,25)	0,0034 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Zdarzenia wątrobowe**	8 (2,8)	286 100 PY= 0,87	4 (5,6)	72 100 PY=0,22	0,49 (0,14; 1,67)	-0,03 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			6 (2,1)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,57 (0,48; 26,44)	0,02 (-0,0044; 0,05)	n/d	NIE
BE HEARD I (Kimball 2024)		Podwyższony AlAT/ AspAT >5xGGN***	3 (1,1)	284 b/d	0 (0,0)	71 b/d	3,52 (0,21; 59,98)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
BE HEARD II (Kimball 2024)	16 tyg.	Stwierdzone myśli i zachowania samobójcze	1 (0,3)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,51 (0,03; 457,25)	0,0034 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Zapalenie skóry i egzema	14 (4,9)	286 100 PY= 0,87	3 (4,2)	72 100 PY=0,22	1,18 (0,33; 4,23)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			21 (7,2)	290 100 PY=0,88	1 (1,4)	74 100 PY=0,23	5,70 (0,75; 43,08)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Reakcja nadwrażliwości^	30 (10,5)	286 100 PY= 0,87	4 (5,6)	72 100 PY=0,22	1,99 (0,68; 5,85)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC+ SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
BE HEARD II (Kimball 2024)			32 (11,0)	290 100 PY=0,88	1 (1,4)	74 100 PY=0,23	9,05 (1,22; 67,39)	0,10 (0,05; 0,14)	NNH=10 (7; 20)	TAK

*zakażenia oportunistyczne były miejscowymi zdarzeniami śluzówkowo-skórnymi

**zdarzenia wątrobowe obejmują zaburzenia wątroby związane z lekami, z wyłączeniem łagodnych nowotworów wątroby (w tym torbieli i polipów) oraz złośliwych i nieokreślonych nowotworów wątroby

***żadne podwyższenie stężenia aminotransferazy alaninowej (AlAT) / aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) nie zostało uznane za wysoce prawdopodobne lub zdecydowanie związane z BIM

^zastosowano wąską znormalizowaną definicję MedDRA dla zdarzeń reakcji nadwrażliwości

Tabela 56.

Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	89 (61,4)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			85 (58,2)	146 100 PY=1,24
BE HEARD I (Kimball 2024)		Ciężkie zakażenia	3 (2,1)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			1 (0,7)	146 100 PY=1,24
BE HEARD I (Kimball 2024)		Zakażenia oportunistyczne*	3 (2,1)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			1 (0,7)	146 100 PY=1,24

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
BE HEARD I (Kimball 2024)		Zakażenia grzybicze	32 (22,1)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			39 (26,7)	146 100 PY=1,24
BE HEARD I (Kimball 2024)		Zakażenia <i>Candida spp</i>	21 (14,5)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			29 (19,9)	146 100 PY=1,24
BE HEARD I (Kimball 2024)		Kandydoza jamy ustnej	16 (11,0)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			25 (17,1)	146 100 PY=1,24
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
BE HEARD II (Kimball 2024)	48 tyg.	Nowotwory	0 (0,0)	146 100 PY=1,24
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Neutropenia	1 (0,7)	145 100 PY=1,22
Zaburzenia serca				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	MACE	1 (0,7)	145 100 PY=1,22
Zaburzenia żołądka i jelit				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Prawdopodobna lub stwierdzona choroba zapalna jelit	1 (0,7)	145 100 PY=1,22
			1 (0,7)	146 100 PY=1,24

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Zdarzenia wątrobowe**	7 (4,8)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			7 (4,8)	146 100 PY=1,24
BE HEARD I (Kimball 2024)		Podwyższony AlAT/ AspAT >5xGGN***	2 (1,4)	144 b/d
BE HEARD II (Kimball 2024)			0 (0,0)	145 b/d
Zaburzenia psychiczne				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Stwierdzone myśli i zachowania samobójcze	0 (0,0)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			1 (0,7)	146 100 PY=1,24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Zapalenie skóry i egzema	20 (13,8)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			20 (13,7)	146 100 PY=1,24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Reakcja nadwrażliwości^	30 (20,7)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			28 (19,2)	146 100 PY=1,24
BE HEARD I (Kimball 2024)		Ciężka reakcja nadwrażliwości	0 (0,0)	145 100 PY=1,22

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
<i>BE HEARD II (Kimball 2024)</i>			0 (0,0)	146 100 PY=1,24

*zakażenia oportunistyczne były miejscowymi zdarzeniami śluzówkowo-skórnymi

**zdarzenia wątrobowe obejmują zaburzenia wątroby związane z lekami, z wyłączeniem nowotworów wątroby, łagodnych (w tym torbieli i polipów) oraz nowotworów wątroby, złośliwych i nieokreślonych. Zdarzenia wątrobowe obejmują zdarzenia odnotowane podczas wszystkich ocen po rozpoczęciu leczenia, w tym te podczas nieplanowanych wizyt, ale z wyłączeniem tych, które wystąpiły ponad 140 dni po ostatnim podaniu badanego leku

***żadne podwyższenie nie zostało uznane za wysoce prawdopodobne lub zdecydowanie związane z BIM

^nie odnotowano przypadków wystąpienia reakcji anafilaktycznych związanych ze stosowaniem BIM

4.2.1.7. TEAE

W obu badaniach *BE HEARD* w czasie 16 tygodni obserwacji TEAE raportowano u podobnego odsetka chorych w grupie BIM 320 mg Q2W + SoC oraz PLC + SoC (odpowiednio u ok. 65-67%, oraz u ok. 57-67% chorych); różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Istotnie statystycznie częściej w grupie BIM Q2W + SoC w porównaniu z PLC + SoC raportowano występowanie kandydozy jamy ustnej (w oparciu o oba badania *BE HEARD*), zakażeń koronawirusem (w oparciu o badanie *BE HEARD II*) oraz biegunki (w oparciu o badanie *BE HEARD I*).

W czasie 48 tygodni obserwacji, TEAE wystąpiły u 86-88% chorych stosujących BIM 320 mg Q2W → BIM Q4W + SoC. Najczęściej występującymi TEAE (>10% chorych) były: zaostrzenie zapalenia gruczołów potowych, zakażenie koronawirusem, kandydoza jamy ustnej oraz (oba badania *BE HEARD*), biegunka (*BE HEARD II*), a także ból głowy (*BE HEARD I*).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 57.

Częstość występowania TEAE w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC+ SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
TEAE										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Ogółem	192 (67,1)	286 100 PY= 0,87	48 (66,7)	72 100 PY=0,22	1,02 (0,59; 1,77)	0,0047 (-0,12; 0,13)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			187 (64,5)	290 100 PY=0,88	42 (56,8)	74 100 PY=0,23	1,38 (0,82; 2,32)	0,08 (-0,05; 0,20)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Zakażenie koronawirusem	9 (3,1)	286 100 PY= 0,87	2 (2,8)	72 100 PY=0,22	1,14 (0,24; 5,38)	0,0037 (-0,04; 0,05)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			11 (3,8)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,64 (0,82; 16,12)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
BE HEARD I (Kimball 2024)		Kandydoza jamy ustnej	17 (5,9)	286 100 PY= 0,87	0 (0,0)	72 100 PY=0,22	3,71 (1,10; 12,48)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	TAK
BE HEARD II (Kimball 2024)			24 (8,3)	290 100 PY=0,88	0 (0,0)	74 100 PY=0,23	3,82 (1,37; 10,67)	0,08 (0,05; 0,12)	NNH=12 (8; 20)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Biegunka	18 (6,3)	286 100 PY= 0,87	1 (1,4)	72 100 PY=0,22	4,77 (0,63; 36,33)	0,05 (-0,01; 0,09)	NNH=20 (11; 100)	TAK
BE HEARD II (Kimball 2024)			18 (6,2)	290 100 PY=0,88	6 (8,1)	74 100 PY=0,23	0,75 (0,29; 1,96)	-0,02 (-0,09; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Ból głowy	22 (7,7)	286 100 PY= 0,87	3 (4,2)	72 100 PY=0,22	1,92 (0,56; 6,59)	0,04 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			18 (6,2)	290 100 PY=0,88	7 (9,5)	74 100 PY=0,23	0,63 (0,25; 1,58)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC+ SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N pacjentolata	n (%)	N pacjentolata				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
BE HEARD I (Kimball 2024)	16 tyg.	Zaostrzenie zapalenia gruczołów potowych	19 (6,6)	286 100 PY= 0,87	10 (13,9)	72 100 PY=0,22	0,44 (0,20; 1,00)	-0,07 (-0,16; 0,01)	n/d	NIE
BE HEARD II (Kimball 2024)			25 (8,6)	290 100 PY=0,88	5 (6,8)	74 100 PY=0,23	1,30 (0,48; 3,52)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE

Tabela 58.

Częstość występowania TEAE w czasie 48. tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
TEAE				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ogółem	124 (85,5)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			128 (87,7)	146 100 PY=1,24
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Zakażenie koronawirusem	23 (15,9)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			15 (10,3)	146 100 PY=1,24
BE HEARD I (Kimball 2024)		Kandydoza jamy ustnej	16 (11,0)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			25 (17,1)	146 100 PY=1,24

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC → BIM Q4W + SoC	
			n (%)	N pacjentolata
Zaburzenia żołądka i jelit				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Biegunka	12 (8,3)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			16 (11,0)	146 100 PY=1,24
Zaburzenia układu nerwowego				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Ból głowy	16 (11,0)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			14 (9,6)	146 100 PY=1,24
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
BE HEARD I (Kimball 2024)	48 tyg.	Zaostrzenie zapalenia gruczołów potowych	27 (18,6)	145 100 PY=1,22
BE HEARD II (Kimball 2024)			31 (21,2)	146 100 PY=1,24

4.2.2. Badanie *Glatt 2021*

4.2.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021* nie raportowano wystąpienia zgonu w żadnej z analizowanych grup.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zdefiniowano jako zdarzenia niepożądane rozpoczynające się w momencie przyjęcia pierwszej dawki badanego leku lub do 140 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.

W czasie 12. tyg. badania wystąpienie ≥ 1 ciężkiego TEAE raportowano u 4,3% chorych otrzymujących BIM + SoC oraz u 9,5% chorych w grupie PLC + SoC.

Wystąpienie ≥ 1 TEAE odnotowano u 69,6% chorych w grupie BIM + SoC, przy czym u 39,1% chorych było związane z badanym lekiem. W grupie PLC + SoC odsetki te wynosiły odpowiednio 61,9% chorych i 14,3% chorych.

Większość TEAE miała charakter łagodny lub umiarkowany i tylko 1 chory (w grupie BIM + SoC) przerwał udział w badaniu z powodu TEAE. Zdarzeniem tym było pogorszenie HS.

Wystąpienie TEAE o ciężkim nasileniu odnotowano u 6,5% chorych w grupie BIM + SoC oraz u 1 chorego w grupie PLC + SoC.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie, z wyjątkiem częstości występowania TEAE związanych z badanym lekiem.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Profil bezpieczeństwa ogółem w czasie 12. tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021* – porównanie BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zgony										
Glatt 2021	12 tyg.	Zgony	0 (0,0)	46	0 (0,0)	21	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,07; 0,07)	n/d	NIE
Ciężkie TEAE										
Glatt 2021	12 tyg.	Ciężkie TEAE ogółem	2 (4,3)	46	2 (9,5)	21	0,43 (0,06; 3,30)	-0,05 (-0,19; 0,09)	n/d	NIE
TEAE										
Glatt 2021	12 tyg.	TEAE ogółem	32 (69,6)	46	13 (61,9)	21	1,41 (0,48; 4,15)	0,08 (-0,17; 0,32)	n/d	NIE
		TEAE związane z badanym lekiem	18 (39,1)		3 (14,3)		3,86 (0,99; 15,00)	0,25 (0,04; 0,45)	4 (2; 25)	TAK
TEAE prowadzące do przerwania leczenia										
Glatt 2021	12 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	1 (2,2)	46	0 (0,0)	21	4,29 (0,06; 293,42)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
TEAE o ciężkim stopniu nasilenia										
Glatt 2021	12 tyg.	TEAE o ciężkim stopniu nasilenia	3 (6,5)	46	1 (4,8)	21	1,40 (0,14; 14,26)	0,02 (-0,10; 0,13)	n/d	NIE

4.2.2.2. Najczęstsze ciężkie TEAE

Do najczęstszych ciężkich TEAE w grupie BIM + SoC należały: anemia oraz ropniak, natomiast w grupie PLC + SoC: zaburzenia układu nerwowego (ból głowy, zawroty głowy, hipestezja) oraz zawał mięśnia sercowego. Wszystkie zdarzenia, występujące zarówno w grupie BIM + SoC, jak i PLC + SoC, występowały u pojedynczych chorych (nie więcej niż 1 chory na zdarzenie). Różnice w częstości występowania najczęstszych ciężkich TEAE między grupami BIM + SoC vs PLC + SoC nie były istotne statystycznie.

Częstość występowania ciężkich TEAE była niska i podobna we wszystkich ramionach leczenia, a żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem i nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.

Częstość występowania najczęstszych ciężkich TEAE w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021* – BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
Glatt 2021	12 tyg.	Niedokrwistość	1 (2,2)	46	0 (0,0)	21	4,29 (0,06; 293,42)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
Glatt 2021	12 tyg.	Ból głowy	0 (0,0)	46	1 (4,8)	21	0,04 (0,0006; 2,81)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
		Zawroty głowy	0 (0,0)		1 (4,8)		0,04 (0,0006; 2,81)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
		Hipestezja	0 (0,0)		1 (4,8)		0,04 (0,0006; 2,81)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia serca										
Glatt 2021	12 tyg.	Zawał mięśnia sercowego	0 (0,0)	46	1 (4,8)	21	0,04 (0,0006; 2,81)	-0,05 (-0,16; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Glatt 2021	12 tyg.	Ropniak	1 (2,2)	46	0 (0,0)	21	4,29 (0,06; 293,42)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE

4.2.2.3. Najczęstsze TEAE

Do najczęstszych TEAE (występujących u >10% chorych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA) w grupie BIM + SoC należały: zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania. Do TEAE, które wystąpiły u więcej niż 10% uczestników w dowolnej grupie leczenia, należały grypa, ból głowy i zaostrzenie zapalenia gruczołów potowych.

Do najczęstszych TEAE w grupie PLC + SoC należały: zdarzenia z kategorii zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Istotnie statystyczną różnicę na korzyść PLC + SoC w porównaniu z BIM + SoC zaobserwowano w przypadku częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem oraz w przypadku zaburzeń naczyniowych. W żadnej z grup nie wystąpiły przypadki nieswoistego zapalenia jelit ani myśli lub zachowań samobójczych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Częstość występowania najczęstszych TEAE w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021* – BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Glatt 2021	12 tyg.	Ogółem	20 (43,5)	46	4 (19,0)	21	3,27 (0,95; 11,25)	0,24 (0,02; 0,47)	4 (2, 50)	TAK
		Kandydoza jamy ustnej*	3 (6,5)		0 (0,0)		4,49 (0,38; 53,47)	0,07 (-0,03; 0,16)	n/d	NIE
		Kandydoza sromu i pochwy*	1 (2,2)		0 (0,0)		4,29 (0,06; 293,42)	0,02 (-0,06; 0,10)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
Glatt 2021	12 tyg.	Ogółem	6 (13,0)	46	0 (0,0)	21	4,84 (0,80; 29,08)	0,13 (0,01; 0,25)	7 (4; 100)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit										
Glatt 2021	12 tyg.	Ogółem	8 (17,4)	46	3 (14,3)	21	1,26 (0,30; 5,33)	0,03 (-0,15; 0,22)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
Glatt 2021	12 tyg.	Ogółem	5 (10,9)	46	6 (28,6)	21	0,30 (0,08; 1,15)	-0,18 (-0,39; 0,04)	n/d	NIE
		Ból głowy	3 (6,5)		3 (14,3)		0,42 (0,08; 2,27)	-0,08 (-0,24; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Glatt 2021	12 tyg.	Ogółem	13 (28,3)	46	4 (19,0)	21	1,67 (0,47; 5,93)	0,09 (-0,12; 0,30)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
		Zaostrzenie zapalenia gruczołów potowych ¹⁸	8 (17,4)		3 (14,3)		1,26 (0,30; 5,33)	0,03 (-0,15; 0,22)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
<i>Glatt 2021</i>	12 tyg.	Ogółem	5 (10,9)	46	2 (9,5)	21	1,16 (0,21; 6,52)	0,01 (-0,14; 0,17)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>Glatt 2021</i>	12 tyg.	Ogółem	10 (21,7)	46	2 (9,5)	21	2,64 (0,52; 13,29)	0,12 (-0,05; 0,30)	n/d	NIE

*wszystkie przypadki kandydozy związane ze stosowaniem BIM były zlokalizowanymi, łagodnymi lub umiarkowanymi zakażeniami, które ustąpiły po zastosowaniu odpowiedniego leczenia przeciwgrzybiczego; żaden przypadek nie doprowadził do przerwania leczenia.

¹⁸ Oznaki lub objawy stanu lub choroby, pod kątem której badany produkt leczniczy jest badany (zapalenie gruczołów potowych), rejestrowano jako zdarzenia niepożądane tylko wtedy, gdy ich charakter uległ znacznej zmianie lub ich częstość lub intensywność wzrosła w sposób klinicznie istotny w porównaniu z profilem klinicznym zgodnym z wywiadem chorego lub danymi z okresu początkowego

4.2.2.4. Konieczność stosowania terapii ratunkowej

W badaniu *Glatt 2021* do 12. tygodnia leczenia łącznie 5% chorych zgłosiło stosowanie jakiegokolwiek terapii ratunkowej, w tym 2 chorych w grupie BIM + SoC oraz 1 chory w grupie PLC + SoC. Do 30. tygodnia okresu obserwacji stosowanie jakiegokolwiek terapii ratunkowej odnotowano u 13,0% chorych w grupie BIM + SoC oraz u 14,3% chorych w grupie PLC + SoC, przy czym 6,5% chorych w grupie BIM + SoC oraz 9,5% chorych w grupie PLC + SoC zgłosiło stosowanie ogólnoustrojowych środków przeciwwzakaźnych. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Tabela 62.

Konieczność stosowania terapii ratunkowej w badaniu *Glatt 2021* – BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W + SoC		PLC + SoC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Stosowanie terapii ratunkowej										
Glatt 2021	12 tyg.	Stosowanie jakiegokolwiek terapii ratunkowej	2 (4,3)	46	1 (4,8)	21	0,91 (0,08; 10,62)	-0,00 (-0,11; 0,10)	n/d	NIE
	30 tyg.		6 (13,0)		3 (14,3)		0,90 (0,20; 4,01)	-0,01 (-0,19; 0,17)	n/d	NIE
	30 tyg.	Stosowanie ogólnoustrojowych środków przeciwzakaźnych	3 (6,5)	46	2 (9,5)	21	0,66 (0,10; 4,30)	-0,03 (-0,17; 0,11)	n/d	NIE

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

6.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

¹⁹ Badanie *Glatt 2021* nie zostało włączone do MAIC z uwagi na brak wyników dla okresu obserwacji 48-52 tygodnie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

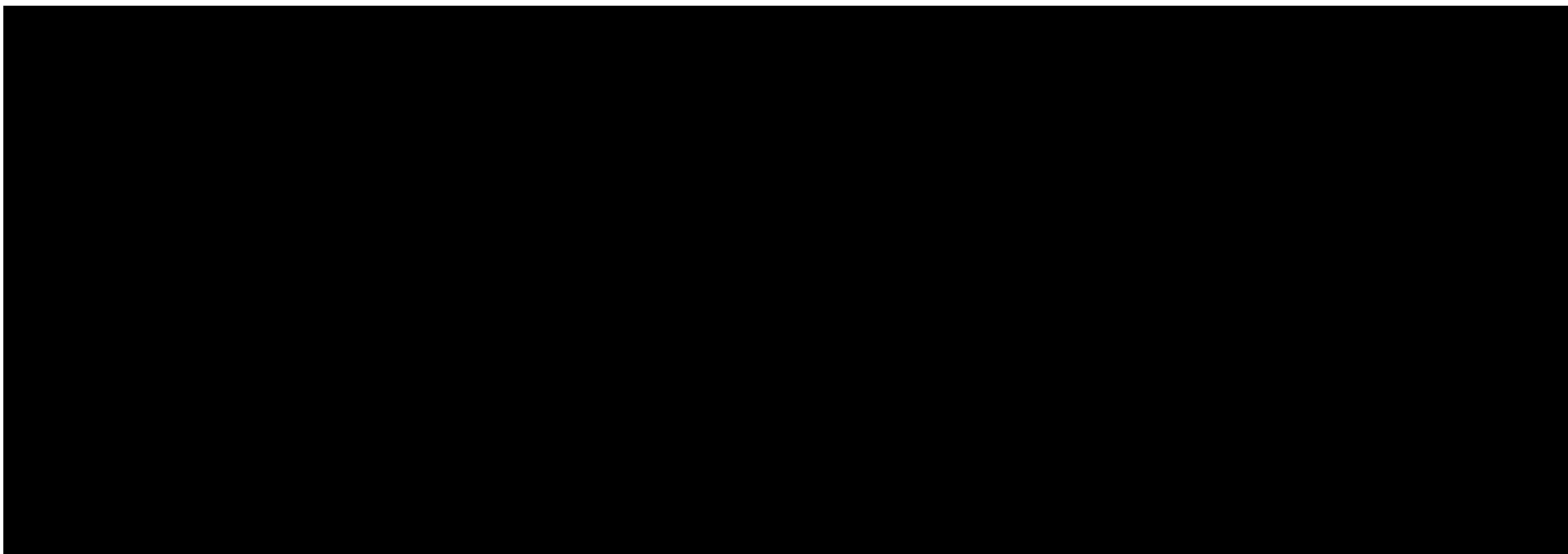
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

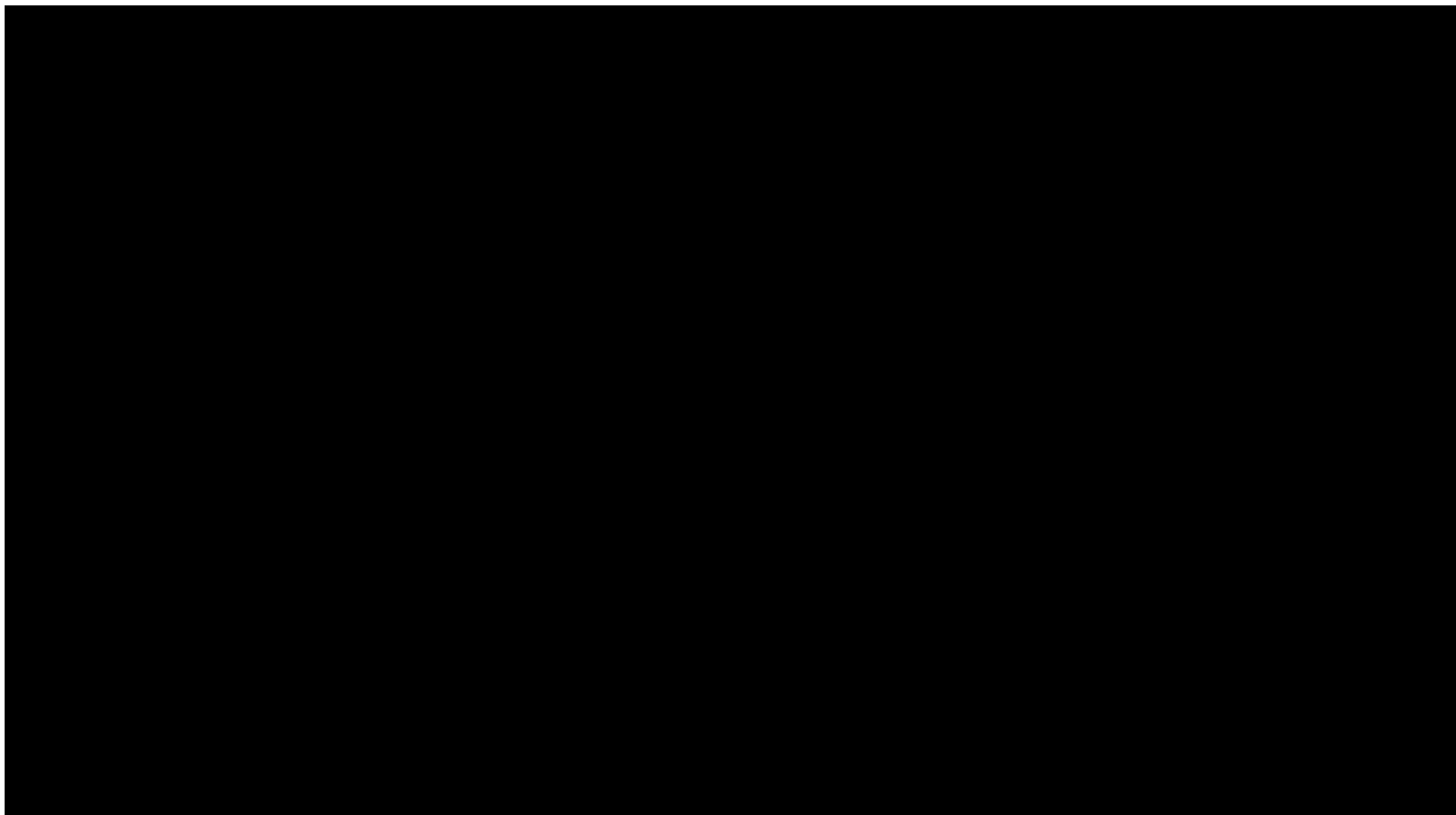
[REDACTED]

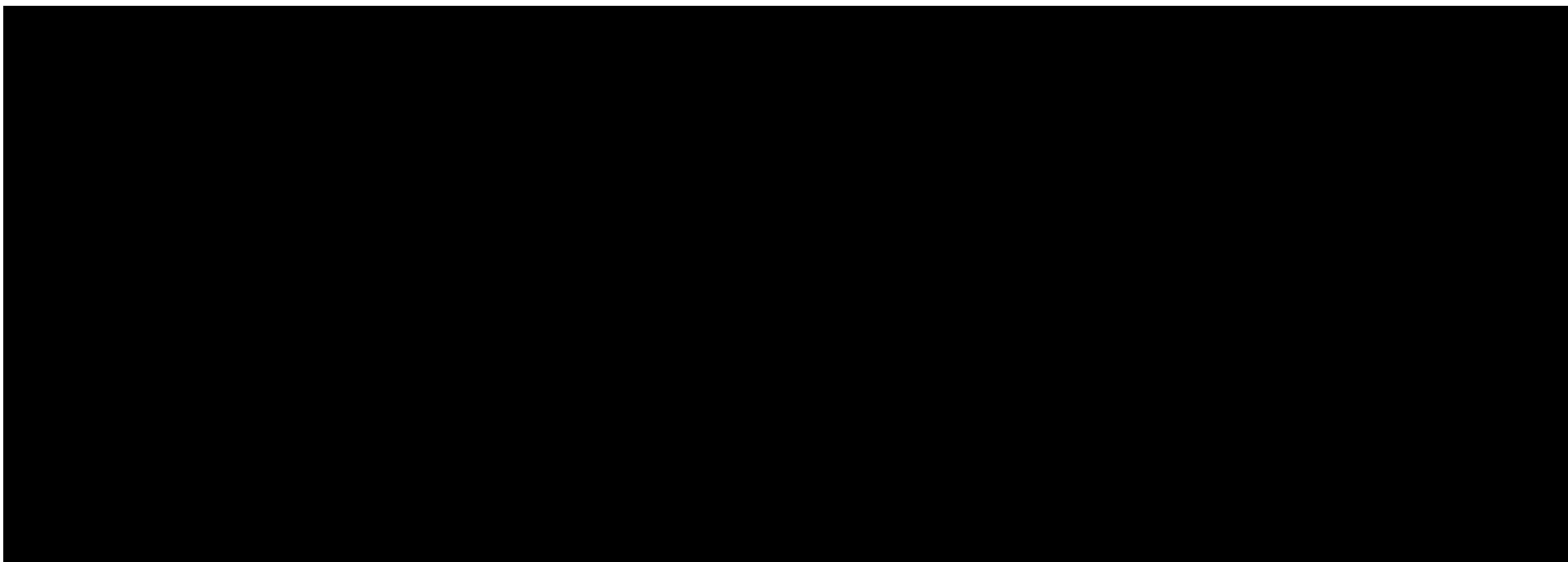
[REDACTED]

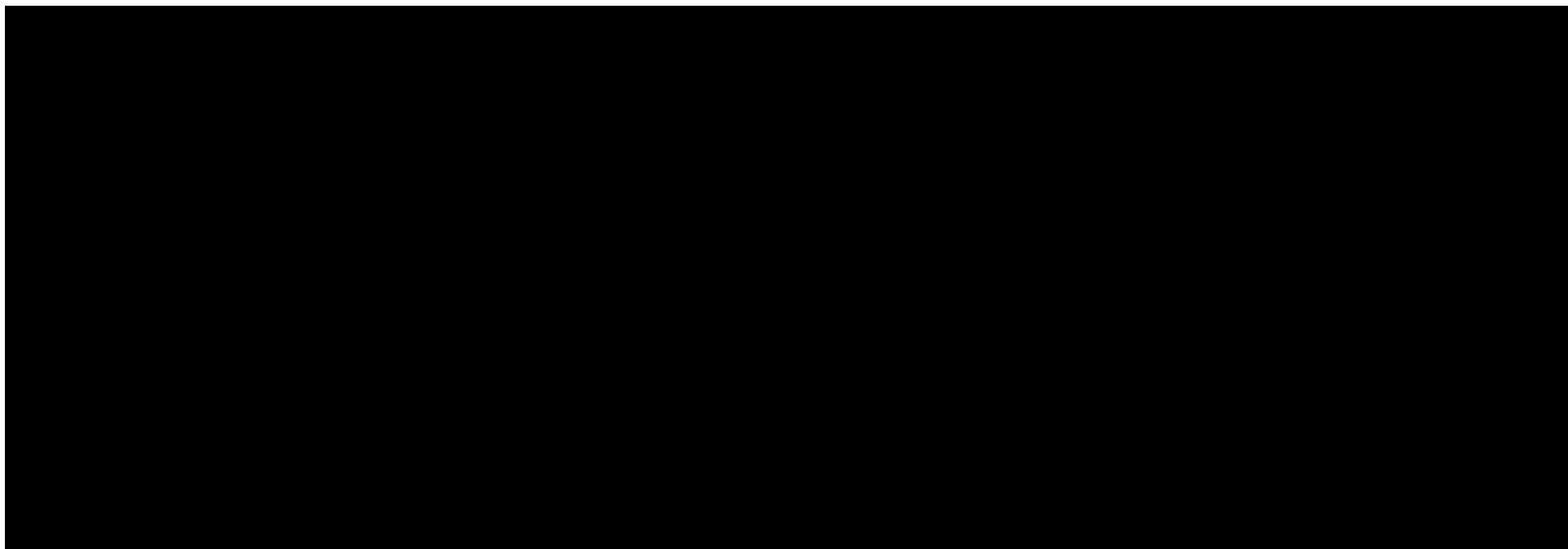
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







7. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM + SoC na podstawie badania RWE

7.1. Ocena skuteczności BIM + SoC na podstawie badania RWE

Skuteczność BIM + SoC stosowanego w praktyce klinicznej została oceniona na podstawie jednego obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania ambispektywnego *Mansilla-Polo 2024*. Wyniki przedstawiono dla 16-tygodniowego okresu obserwacji.

Raportowano następujące punkty końcowe:

- wynik w skali IHS-4 (nasilenie objawów);
- wynik w skali HS-PGA (nasilenie objawów);
- ból w skali VAS;
- wynik DLQI (jakość życia).

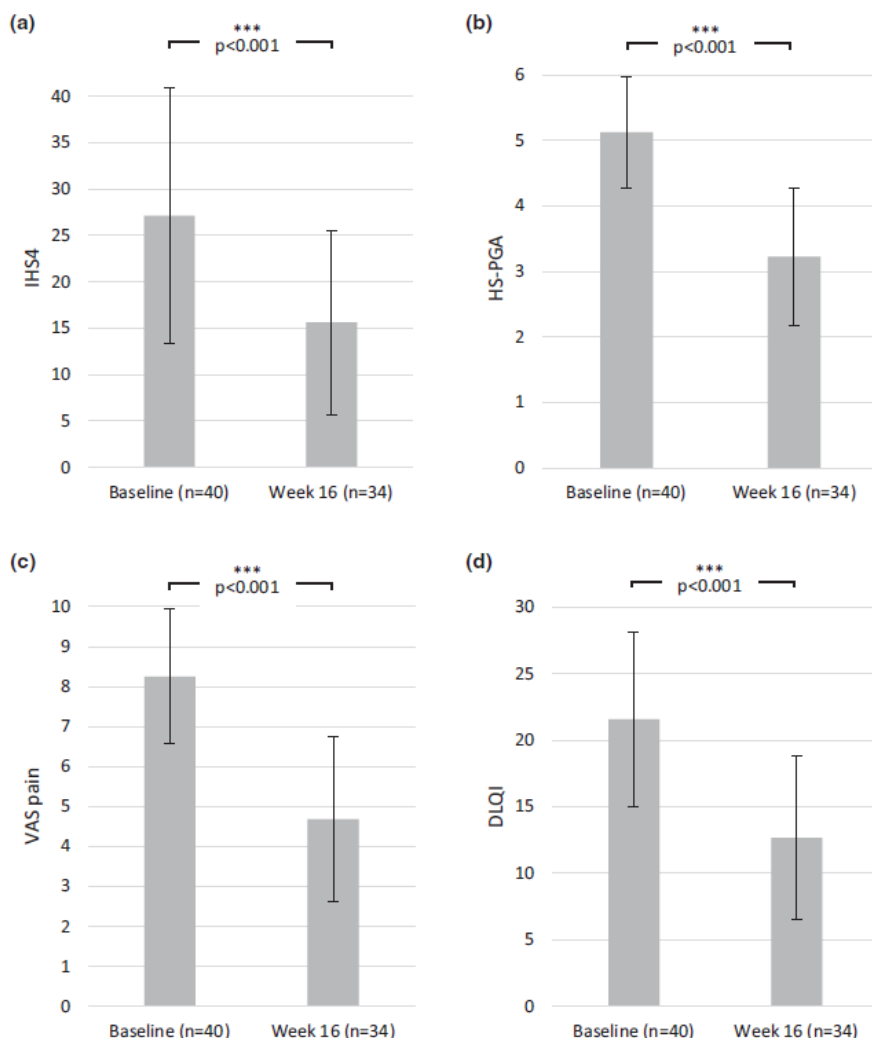
Obserwowano istotną statystycznie poprawę po zastosowaniu leczenia BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC w czasie 16 tygodni w ocenie wszystkich analizowanych punktów końcowych ($p < 0,001$). Według autorów objawy ustąpiły szybko, co skutkowało znaczącą poprawą jakości życia.

Wyniki badania przeprowadzonego w warunkach praktyki klinicznej są potwierdzeniem skuteczności BIM + SoC obserwowanej w badaniach RCT w zakresie poprawy jakości życia, zmniejszenia bólu, nasilenia choroby oraz ograniczenia liczby zmian związanych z HS.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku i w tabeli poniżej.

Rysunek 31.

Wyniki skuteczności BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC po 16 tyg. stosowania w praktyce klinicznej. (a) Wynik w skali IHS-4, (b) wynik w skali HS-PGA, (c) ból w skali VAS, (d) wynik DLQI



Źródło: Mansilla-Polo 2024

***istotne statystycznie różnice między wynikiem początkowym a wynikiem w 16. tygodniu

Tabela 76.

Wyniki skuteczności BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC po 16 tyg. stosowania w praktyce klinicznej

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC		IS*
		Średnia (SD)	N	
Wynik w skali IHS-4				
Mansilla-Polo 2024	Wartość początkowa	27,1 (13,8)	40	TAK p<0,001
	16 tyg.	15,6 (9,9)	34	
Wynik w skali HS-PGA				
	Wartość początkowa	5,1 (0,9)	40	

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC		IS*
		Średnia (SD)	N	
Mansilla-Polo 2024	16 tyg.	3,2 (1,1)	34	TAK p<0,001
Ból w skali VAS				
Mansilla-Polo 2024	Wartość początkowa	8,3 (1,7)	40	TAK p<0,001
	16 tyg.	4,7 (2,1)	34	
Wynik DLQI				
Mansilla-Polo 2024	Wartość początkowa	21,6 (6,5)	40	TAK p<0,001
	16 tyg.	12,6 (6,1)	34	

*IS została podana przez autorów publikacji dla porównania wartości początkowej i wyniku w 16. tyg.

7.2. Ocena bezpieczeństwa BIM + SoC na podstawie badania RWE

Bezpieczeństwo BIM + SoC stosowanego w praktyce klinicznej została oceniona na podstawie jednego obserwacyjnego, wieloośrodkowego badania ambispektywnego *Mansilla-Polo 2024*. Wyniki przedstawiono dla 16-tygodniowego okresu obserwacji.

Bimekizumab był dobrze tolerowany, nie odnotowano przerwania stosowania leczenia oraz nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa terapii. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była kandydoza jamy ustnej (3 przypadki). Wszystkie przypadki kandydozy były łagodne i miejscowe, a także skutecznie leczone terapią przeciwgrzybiczą. Odsetki chorych doświadczających kandydozy jamy ustnej były spójne w badaniu RWE oraz w badaniach *BE HEARD* (odpowiednio 8,8% oraz 5,9-8,3%) Warto też wspomnieć, że w badaniu *Mansilla-Polo 2024* nie zaobserwowano żadnych nietypowych reakcji skórnych.

Tabela 77.

Profil bezpieczeństwa BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC w czasie 16 tygodni obserwacji w badaniu RWE *Mansilla-Polo 2024*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	OBS	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC	
			n (%)	N
<i>Mansilla-Polo 2024</i>	Kandydoza jamy ustnej	16 tyg.	3 (8,8)*	34**

*podana jako liczba przypadków. Założono, że liczba przypadków odpowiada liczbie chorych doświadczających zdarzenia

**liczba chorych analizowanych w ramach oceny bezpieczeństwa nie została określona w publikacji. Założono, że wynik został podany dla liczby chorych odpowiadającej liczbie włączonej do analizy skuteczności

8. Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa BIM

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BIM + SoC oceniono na podstawie trwającego badania *BE HEARD EXT* (*Zouboulis 2024b_poster*), w którym przedstawiono dane dla 96 tygodni. Badanie to stanowiło przedłużenie leczenia stosowanego w ramach badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II*.

W badaniu *BE HEARD EXT* oceniano wszystkich chorych zrandomizowanych pierwotnie do badań *BE HEARD I/II* niezależnie od schematu dawkowania BIM (Q2W lub Q4W) oraz zmian tego schematu po 16 tygodniach leczenia. Co więcej, w momencie włączenia chorych do *BE HEARD EXT*, chorych dodatkowo przydzielono do 2 grup (Q2W i Q4W) w zależności od uzyskanej odpowiedzi HiSCR90 w 48. tyg. Pomimo, iż u części chorych schemat dawkowania nie był zgodny z ChPL (BIM Q2W przez 16 tyg., a następnie Q4W), podjęto decyzję o przedstawieniu wyników z badania, gdyż są to dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, obejmującego blisko 2 lata leczenia bimekizumabem.

Wyniki przedstawiono w poszczególnych podrozdziałach.

8.1. Długoterminowa skuteczność BIM

Ocenę długoterminowej skuteczności BIM + SoC w badaniu *BE HEARD EXT* przeprowadzono w populacji 556 chorych względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź HiSCR;
- wynik w skali IHS-4;
- liczba sączących przetok;
- wynik DLQI.

8.1.1. Odpowiedź HiSCR

W długoterminowym badaniu *BE HEARD EXT* wykazano utrzymującą się wysoką skuteczność bimekizumabu stosowanego w leczeniu HS, co potwierdzają uzyskane wyniki odpowiedzi HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 oraz HiSCR100.

Odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź HiSCR50 wynosił 85,4% w 96. tygodniu okresu obserwacji (w 48 tyg. odsetek ten wyniósł 79,9%). Podobne trendy zaobserwowano w ocenie HiSCR75, HiSCR90 i HiSCR100. Ponadto, bardziej rygorystyczna ocena wykazała zwiększenie odsetka odpowiedzi nawet o 15% w porównaniu z 48 tyg.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na poniższym wykresie.

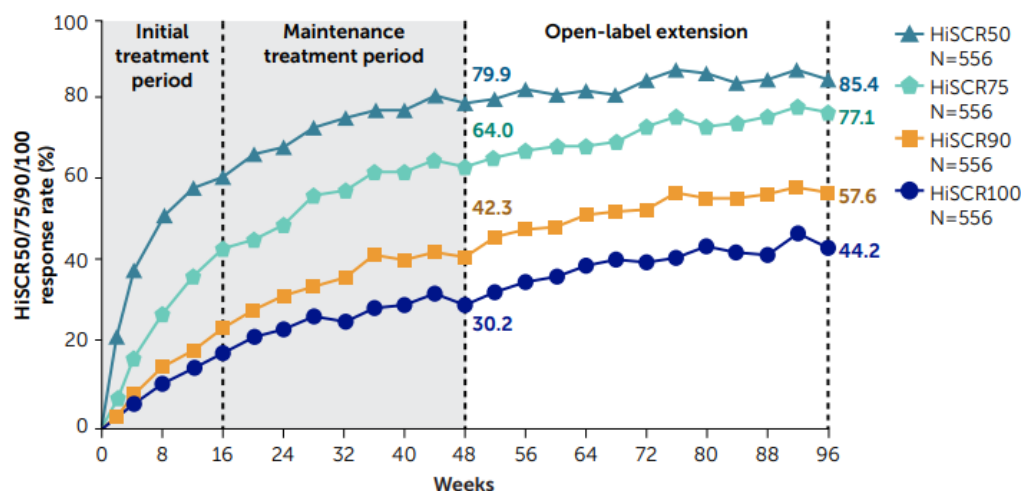
Tabela 78.

Wyniki skuteczności BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC po 96 tyg.

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC	
			n (%)	N
HiSCR50				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	48 tyg.	OC	444 (79,9)	556
	96 tyg.		381 (85,4)	446
HiSCR75				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	48 tyg.	OC	356 (64,0)	556
	96 tyg.		344 (77,1)	446
HiSCR90				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	48 tyg.	OC	235 (42,3)	556
	96 tyg.		257 (57,6)	446
HiSCR100				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	48 tyg.	OC	168 (30,2)	556
	96 tyg.		197 (44,2)	446

Rysunek 32.

Odpowiedź HiSCR na podstawie badania *BE HEARD EXT* (analiza OC)



Źródło: Zouboulis 2024b_poster

8.1.2. Odpowiedź IHS-4 i liczba sączących przetok

Ocena w skali IHS-4 również potwierdza wysoką i utrzymującą się skuteczność leczenia BIM + SoC. Średnia zmiana wyniku względem wartości początkowych wyniosła -79,8% w 96. tyg. okresu obserwacji.

Co więcej, średni wynik końcowy w skali IHS-4 wynoszący 7,2 wskazuje na chorobę o umiarkowanym nasileniu, co świadczy o znaczącej zmianie względem wartości początkowej (średnia wartość początkowa wyniosła 35,6 – choroba o ciężkim nasileniu).

W badaniu *BE HEARD EXT* oceniano również składową skali IHS-4 – liczbę sączących przetok. W tym punkcie końcowym także obserwowano zmniejszenie wyniku względem wartości początkowych w 96 tyg. w porównaniu z 48. tyg. (-73,7% vs -57,5%), a średnia liczba sączących przetok wyniosła 1,1 w 96. tyg.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach. Dodatkowo w załączniku 13.3 przedstawiono wyniki na wykresie.

Tabela 79.

Zmiana wyniku w skali IHS-4 i sączących przetok w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC	
			Średnia [%]	N
Zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	48 tyg.	OC	-70,3	556
	96 tyg.		-79,8	446
Zmiana liczby sączących przetok względem wartości początkowych				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	48 tyg.	OC	-57,5	425
	96 tyg.		-73,7	350

Tabela 80.

Wynik w skali IHS-4 oraz liczba sączących przetok w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC	
			Średnia (SD)	N
Wynik IHS-4				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	Wartość początkowa	OC	35,6 (31,5)	556
	96 tyg.		7,2 (12,9)	446

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC	
			Średnia (SD)	N
Liczba sączących przetok				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	Wartość początkowa	OC	3,8 (4,3)	425
	96 tyg.		1,1 (2,3)	350

8.1.3. Jakość życia wg DLQI

Częstość występowania wyniku DLQI 0/1 wyniosła 33,9% wśród chorych leczonych BIM + SoC przez 96 tyg. (w 48 tyg. odsetek ten wyniósł 27,4%).

Średni wynik DLQI w 96 tyg. wyniósł 4,7, a w porównaniu z wartością początkową zmniejszył się o średni 6,3 pkt. **Za minimalną klinicznie istotną zmianę wyniku uważa się czteropunktową redukcję całkowitego wyniku DLQI – wyniki dla BIM niezależnie od schematu dawkowania były więc również istotne klinicznie.**

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe wyniki. Dodatkowo w załączniku 13.3 przedstawiono wyniki na wykresie.

Tabela 81.

Częstość występowania wyniku DLQI wynoszącego 0/1 w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC	
			n (%)	N
DLQI 0/1				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	48 tyg.	OC	151 (27,4)	551
	96 tyg.		149 (33,9)	439

Tabela 82.

Wynik DLQI w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Metoda imputacji danych	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC	
			Średnia (SD)	N
Wynik DLQI				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	Wartość początkowa	OC	11,0 (6,8)	556
	96 tyg.		4,7 (5,2)*	439

8.2. Długoterminowe bezpieczeństwo BIM

Ocenę długoterminowego bezpieczeństwa BIM + SoC w badaniu *BE HEARD EXT* przeprowadzono w populacji 995 chorych (tj. wszystkich chorych, którzy od rozpoczęcia leczenia otrzymali ≥ 1 dawkę BIM).

Analiza profilu bezpieczeństwa miała na celu zestawienie dla chorych ogółem częstości występowania zdarzeń w czasie 1 roku leczenia w porównaniu do 2 lat leczenia. Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono jako częstość skorygowaną o ekspozycję (EAIR) w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

Wyniki badania *BE HEARD EXT* wskazują na utrzymujący się akceptowalny profil bezpieczeństwa bimekizumabu w populacji chorych na HS. Częstość występowania TEAE ogółem zmniejszyła się w 2-letnim okresie obserwacji i wyniosła 248,9 EAIR/100 PY w porównaniu z pierwszym rokiem okresu obserwacji – 287,0 EAIR/100 PY.

W czasie 2 lat okresu obserwacji stwierdzono zmniejszenie częstości występowania ciężkich TEAE oraz TEAE o ciężkim nasileniu, a także najczęściej raportowanych zdarzeń, tj. zaostrzenia HS oraz kandydoza jamy ustnej.

Również w ocenie zdarzeń specjalnego zainteresowania 96-tygodniowy profil bezpieczeństwa był spójny z 48-tygodniowym profilem bezpieczeństwa.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 83.
Częstość występowania TEAE w czasie 48 i 96 tygodni obserwacji*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC		
		EAIR/100 PY (95% CI)		N
		48 tyg.	96 tyg.	
Zgony				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	Zgony ogółem**	0,1 (0,0; 0,7)	0,1 (0,0; 0,4)	995
Ciężkie TEAE				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	Ciężkie TEAE ogółem	8,1 (6,3; 10,4)	7,2 (6,0; 8,6)	995
	Ciężkie zakażenia	2,0 (1,1; 3,2)	1,9 (1,3; 2,6)	995
TEAE				
	TEAE ogółem	287,0 (267,9; 307,1)	248,9 (233,0; 265,5)	995

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC		
		EAIR/100 PY (95% CI)		N
		48 tyg.	96 tyg.	
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	TEAE o ciężkim nasileniu ogółem	10,4 (8,2; 12,9)	7,7 (6,4; 9,2)	995
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	8,5 (6,6; 10,8)	6,3 (5,1; 7,6)	995
Najczęściej raportowano TEAE				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	Zaostrzenie HS	25,7 (22,1; 29,6)	20,5 (18,2; 23,0)	995
	Zakażenie koronawirusem	14,0 (11,4; 16,9)	15,3 (13,4; 17,4)	995
	Kandydoza jamy ustnej***	14,7 (12,1; 17,7)	10,5 (8,9; 12,2)	995
TEAE specjalnego zainteresowania^				
BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	Zakażenia grzybicze	34,2 (30,0; 38,9)	24,4 (21,8; 27,2)	995
	Nowotwór (jakiegokolwiek)	0,5 (0,1; 1,3)	0,7 (0,4; 1,3)	995
	Zdarzenia wątrobowe ogółem	5,6 (4,1; 7,5)	4,7 (3,7; 5,8)	995
	Potwierdzone myśli i zachowania samobójcze^^	0,6 (0,2; 1,4)	0,7 (0,4; 1,3)	995
	Rozpoznanie lub prawdopodobne rozpoznanie IBD – chorzy z IBD w wywiadzie	0,0 (n/o)	14,2 (1,7; 51,2)	995
	Rozpoznanie lub prawdopodobne rozpoznanie IBD – chorzy bez IBD w wywiadzie	0,9 (0,4; 1,8)	0,5 (0,2; 0,9)	995

*TEAE dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę BIM w pierwszym roku (0-48 tyg.) lub przez 2 lata (0-96 tyg.), w tym chorych którzy zmienili leczenie z PLC na BIM Q2W w 16. tygodniu – dla tych chorych brano pod uwagę okres obserwacji od 16. tyg. do 96. tyg. (134 chorych)

**1 zgon u chorego ze znaczącym obciążeniem sercowo-naczyniowym stwierdzono w związku z zastoinową niewydolnością serca; 1 zgon stwierdzono u chorego z prawdopodobnym zakażeniem centralnego systemu nerwowego związanego z pogorszeniem HS

***większość przypadków kandydozy jamy ustnej miało nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowały po zastosowaniu standardowego leczenia przeciwgrzybiczego

^na podstawie informacji podanych w badaniach **BE HEARD** uznano, że wymienione zdarzenia kwalifikują się jako zdarzenia specjalnego zainteresowania

^^nie raportowano żadnego samobójstwa

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka oraz plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Bimzelx® opisano na podstawie danych pochodzących z dwóch dokumentów opublikowanych przez EMA:

- 1) EMA 2024;
- 2) EMA RMP 2024.

9.1. Ocena na podstawie dokumentów EMA 2024 i EMA RMP 2024

W dokumencie *EMA 2024* analizę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Bimzelx® dokonano na podstawie 2 identycznie zaprojektowanych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych, kluczowych badań fazy 3: *BE HEARD I* i *BE HEARD II*. Badania zostały zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa BIM w leczeniu chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Badania odzwierciedlają obecną praktykę kliniczną HS w zakresie terapii towarzyszących, w tym stosowanych wcześniej leków biologicznych, antybiotyków, leków przeciwbólowych i terapii ratunkowych HS. W obu badaniach stosowano te same dawki, postacie i schematy dawkowania leczenia od tygodnia 0 do tygodnia 48 [EMA 2024].

Bimekizumab 320 mg Q2W + SoC wykazał statystycznie istotne różnice w porównaniu z PLC+ SoC dla pierwszorzędowego punktu końcowego HiSCR50 i bardziej rygorystycznego drugorzędowego punktu końcowego HiSCR75 w 16. tygodniu. Wielkość efektu leczenia obserwowanego w przypadku BIM jest uważana za klinicznie istotną w kontekście leczenia drugiego rzutu w przypadku niepokojącego stanu z ograniczonymi możliwościami leczenia. Chociaż pozytywny efekt leczenia odnotowano zarówno dla dawek BIM 320 mg Q2W + SoC, jak i BIM 320 mg Q4W + SoC w początkowej fazie leczenia w obu kluczowych badaniach, był on bardziej spójny dla schematu Q2W w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego HiSCR50 i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych HiSCR75 oraz zmiany liczby guzków zapalnych w stosunku do wartości początkowej. Uzgodniono zatem proponowany schemat dawkowania Q2W w początkowej fazie leczenia, a następnie schemat Q4W po 16 tygodniach [EMA 2024].

Odnotowano poprawę w porównaniu do PLC + SoC do 16. tygodnia zarówno w przypadku BIM Q2W, jak i Q4W + SoC dla szeregu punktów końcowych skuteczności mierzących oznaki i objawy choroby, a także aktywność choroby (HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90, IHS4, HS-PGA, liczba zmian, HSSDD i HSSQ). Korzystny wpływ leczenia na punkty końcowe związane z HRQoL był widoczny w 16. tygodniu i utrzymywał się lub poprawiał do 48. tygodnia [EMA 2024].

W analizowanej populacji ogół danych dot. pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych związanych z odpowiedzią HiSCR uzasadnia stosowanie BIM + SoC w podgrupach chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do silnego jako drugą linię leczenia [EMA 2024].

Dane dotyczące bezpieczeństwa krótkoterminowego i długoterminowego wskazują, że profil bezpieczeństwa BIM + SoC w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego HS jest zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa tego produktu leczniczego. Zakażenie grzybicze sromu i pochwy (w tym kandydoza sromu i pochwy) została dodana jako działanie niepożądane (częstość występowania: częste) z powodu nierównowagi w częstości występowania między PLC + SoC a grupą leczoną BIM + SoC. Nie stwierdzono żadnych nowych ani nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa [EMA 2024].

Efekt leczenia BIM w analizowanym wskazaniu, wykazany przez dane z 16. tygodnia, jest odpowiednio udokumentowany i klinicznie istotny. Spójny efekt leczenia był widoczny w wynikach opartych na zmianach, objawach i HRQoL zarówno dla dawkowania Q4W, jak i Q2W w całej populacji badanej oraz w odpowiednich podgrupach. Kliniczna istotność jest potwierdzona danymi dotyczącymi bezpieczeństwa, które są zgodne ze znanym profilem obserwowanym w poprzednich badaniach w innych zatwierdzonych wskazaniach oraz doświadczeniami po wprowadzeniu do obrotu. Długoterminowe dane z badań HS wspierają utrzymanie efektu oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa do 48. tygodnia. Dalsze długoterminowe dane zostaną przedstawione po zatwierdzeniu, gdy będą dostępne ostateczne wyniki długoterminowego badania rozszerzonego [EMA 2024].

W dokumencie EMA RMP 2024 w celu przeprowadzenia zbiorczych analiz bezpieczeństwa połączono badania BIM u chorych na HS do celów zbiorczych analiz bezpieczeństwa [EMA RMP 2024]. Analizę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Bimzelx® dokonano na podstawie:

- grupy S1, zdefiniowanej w celu podsumowania bezpieczeństwa stosowania BIM + SoC w porównaniu do PLC + SoC do 16. tygodnia w populacji HS. Grupa S1 składa się

z uczestników badania, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną lub częściową dawkę badanego leku (BIM + SoC lub PLC + SoC) podczas początkowego okresu leczenia w kontrolowanych PLC badaniach fazy 3 *BE HEARD I/II*;

- grupy S3, zdefiniowanej w celu podsumowania bezpieczeństwa stosowania BIM + SoC we wszystkich badaniach przeprowadzonych w HS, w tym w otwartym przedłużeniu badania (OLE). Grupa S3 składa się z uczestników badania, którzy otrzymali co najmniej 1 pełną lub częściową dawkę BIM w badaniu fazy 2 *Glatt 2021* lub w badaniach fazy 3 *BE HEARD I/II* i długoterminowym badaniu rozszerzonym (należy zauważyć, że zgodnie z projektem badania, każdy uczestnik badania otrzymujący BIM + SoC w długoterminowym badaniu rozszerzonym powinien już wcześniej otrzymać BIM + SoC w badaniu *BE HEARD I/II*) [EMA RMP 2024].

Istotne zidentyfikowane ryzyko i potencjalne zagrożenia obejmują:

Ciężkie zakażenia

W grupie S1 częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z zakażeniami w początkowym okresie leczenia była niska (1 [0,1%] uczestnik badania w grupie BIM). W grupie przyjmującej BIM 320 mg Q2W + SoC zgłoszono jedno ciężkie zakażenie, obejmujące zapalenie tkanki łącznej (0,2%), które ustąpiło. Żaden uczestnik badania nie zgłosił ciężkich zakażeń podczas otrzymywania PLC + SoC. W grupie S3 częstość występowania SAE związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi łącznie w okresach leczenia początkowego, podtrzymującego i OLE była również niska w grupie fazy 2/3 BIM (22 uczestników badania z 25 zdarzeniami). Nie zgłoszono żadnych zakażeń oportunistycznych związanych ze stosowaniem BIM + SoC poza lokalnymi grzybiczymi zakażeniami śluzówkowo-skórnymi (wszystkie z wyjątkiem 2 [kandydoza jamy ustnej i gardła oraz kandydoza narządów płciowych] nie były ciężkie) [EMA RMP 2024].

Nieswoiste zapalenie jelit:

W grupie S1 4 uczestników badania (0,5%) zgłosiło 5 zdarzeń, które zostały uznane za określone lub prawdopodobne nieswoiste zapalenie jelit (IBD): 3 uczestników w grupie BIM 320 mg Q4W + SoC (1,1%) z 1 zdarzeniem (2 chorych z biegunką, 1 chory z mikroskopowym zapaleniem jelita grubego) i 1 uczestnik w grupie BIM 320 mg Q2W + SoC (0,2%) z 2 przypadkami (wrzodziejące zapalenie jelita grubego i zapalenie odbytnicy). W grupie S3, 8 uczestników badania w grupie całkowitej fazy 2/3 BIM + SoC (0,8%) zgłosiło 16 zdarzeń, które zostały uznane za określone lub prawdopodobne IBD (3 przypadki choroby Leśniowskiego-Crohna, 5 przypadków biegunki, 4 przypadki wrzodziejącego zapalenia jelita

grubego, 2 przypadki mikroskopowego zapalenia jelita grubego, 1 przypadek zapalenia odbytnicy i 1 przypadek bólu brzucha) [EMA RMP 2024].

Ciężkie reakcje nadwrażliwości:

W grupie S1 nie wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości. W grupie S3 u 1 uczestnika badania (<0,1%) w grupie BIM fazy 2/3 wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości: wysypka krostkowa, reakcja nadwrażliwości: wysypka krostkowa, uważana za związaną z BIM + SoC (zgłaszana jako wywołana lekiem uogólniona wysypka krostkowa, z początkiem 154 dni po pierwszej ekspozycji na BIM + SoC i 14 dni od ostatniej dawki BIM + SoC; oceniona jako zdarzenie o umiarkowanej intensywności); zdarzenie to doprowadziło do przerwania stosowania BIM + SoC [EMA RMP 2024].

Poważne niekorzystne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE):

W grupie S1 nie wystąpiły TEAE, które zostały orzeczone jako MACE w początkowym okresie leczenia. W grupie S3 częstość występowania TEAE orzeczonych jako MACE łącznie w okresach leczenia początkowego, podtrzymującego i OLE była niska w grupie BIM (4 uczestników badania [0,4%] z 4 zdarzeniami). Następujące TEAE orzeczone jako MACE zostały zgłoszone dla 1 uczestnika (<0,1%) każdy: zastoinowa niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, zawał mózgu i pęknięty tętniak mózgu. Wszystkie orzeczone jako MACE wystąpiły u uczestników badania z wieloma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (w tym istotnym wywiadem kardiologicznym/metabolicznym, paleniem tytoniu w wywiadzie, wysokim BMI). Ogólnie rzecz biorąc, częstość występowania MACE z BIM + SoC zawiera się w oczekiwanym zakresie i jest porównywalna z częstością występowania zdarzeń w tle.

Nowotwory:

W grupie S1 częstość występowania TEAE związanych z nowotworami złośliwymi zgłaszanych w początkowym okresie leczenia była niska (1 uczestnik badania [0,1%] w grupie BIM + SoC). Jedno TEAE związane z rakiem piersi w grupie BIM 320 mg Q2W (0,2%), które nie ustąpiło w momencie odcięcia danych. Żaden uczestnik badania nie zgłosił TEAE związanego z nowotworami podczas otrzymywania PLC + SoC. W grupie S3 częstość występowania TEAE związanych z nowotworami złośliwymi zgłoszonych podczas badania (łącznie dla okresu leczenia początkowego, podtrzymującego i OLE) w grupie BIM + SoC była również niska (9 uczestników badania [0,9%] z 9 zdarzeniami). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem związane z nowotworami złośliwymi obejmowały nowotwór nadnerczy, nowotwór piersi, wewnątrzprzewodową zmianę proliferacyjną piersi, chorobę Hodgkina, rak

płaskonabłonkowy języka, rak jasnokomórkowy nerki, rak podstawnokomórkowy, keratoacanthoma i brodawkowatego raka tarczycy (każdy był obserwowany u 1 uczestnika badania (<0,1%) [EMA RMP 2024].

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka BIM w leczeniu chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na konwencjonalne systemowe terapie w leczeniu HS **oceniono jako pozytywny** [EMA 2024].

9.2. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx®;
- FDA 2024;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

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

9.2.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.2.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Zakażenia

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

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

Chorych leczonych BIM 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 BIM należy ocenić czy chory nie jest zakażony gruźlicą.

Nie należy podawać BIM chorym z czynną gruźlicą. Należy obserwować chorych przyjmujących BIM 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 BIM.

Nieswoiste zapalenie jelit

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

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia BIM należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich dla danego wieku szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.

Chorym leczonym BIM nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy 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 BIM (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 BIM u chorych leczonych tego rodzaju produktami leczniczymi należy rozważyć kontrolę leczenia.

Analizy danych farmakokinetycznych populacji wykazały, że jednoczesne podawanie konwencjonalnych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu, lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne nie mają klinicznie istotnego wpływu na klirens BIM.

Nie należy podawać jednocześnie z BIM szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w czasie 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 Bimzelx® w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy BIM przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Bimzelx®, 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 bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Bimzelx® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

9.2.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (8,8% u chorych na HS) oraz kandydoza jamy ustnej (5,6% u chorych na HS).

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

Tabela 84.

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, grzybicze zakażenie sromu i pochwy (w tym kandydoza)	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

	Bimekizumab	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	Niezbyt często
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

9.2.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Odsetki zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych III fazy u chorych na HS były podobne do wartości obserwowanych w przypadku innych wskazań. W okresie z grupą kontrolną otrzymującą placebo odsetki zakażeń kandydozą jamy ustnej u chorych leczonych BIM wynosiły odpowiednio 7,1% i 0% w porównaniu do 0% w grupie otrzymującej placebo.

Neutropenia

W badaniach III fazy dotyczących stosowania BIM w łuszczycy plackowatej obserwowano neutropenię. W całym okresie leczenia w ramach badań III fazy neutropenię stopnia 3 lub 4 zaobserwowano u 1% chorych leczonych BIM.

Częstość występowania neutropenii w badaniach klinicznych HS była podobna do obserwowanej w badaniach łuszczycy plackowatej.

Większość przypadków miała charakter przejściowy i nie wymagała przerwania leczenia. Neutropenii nie towarzyszyły żadne ciężkie zakażenia.

Nadwrażliwość

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

Immunogenność

U około 59% chorych na HS leczonych BIM do 48 tygodni zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (320 mg co 2 tygodnie do 16. tygodnia, a następnie 320 mg co 4 tygodnie) wytworzyły się przeciwciała przeciwlekowe. Spośród chorych, u których wytworzyły się

przeciwciała przeciwekowe, około 63% (37% wszystkich chorych leczonych BIM) miało przeciwciała 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 czasie leczenia.

Chorzy w podeszłym wieku (≥65 lat)

Ekspozycja chorych w podeszłym wieku jest ograniczona. Stosowanie BIM u chorych w podeszłym wieku może wiązać się z większym prawdopodobieństwem wystąpienia określonych działań niepożądanych, takich jak kandydoza jamy ustnej, zapalenie skóry i wyprysk.

9.2.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

W dokumencie z 2024 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem BIM:

- **myśli i zachowania samobójcze:** BIM może zwiększać ryzyko występowania myśli i zachowań samobójczych. Należy doradzić chorym, ich opiekunom i rodzinom, aby monitorowali pojawienie się lub pogorszenie depresji, myśli samobójczych lub innych zmian nastroju. Jeśli takie zmiany wystąpią, należy zalecić im niezwłoczne zwrócenie się o pomoc medyczną. Należy starannie rozważyć ryzyko i korzyści związane z leczeniem produktem leczniczym Bimzelx® u chorych na ciężką depresję i (lub) z myślami lub zachowaniami samobójczymi w wywiadzie²⁰;
- **zakażenia;**
- **gruźlica;**
- **zaburzenia biochemiczne wątroby:** w badaniach klinicznych zgłaszano podwyższony poziom transaminaz w surowicy. Enzymy wątrobowe, fosfatazę

²⁰ analiza z 2024 roku, danych z 9 badań klinicznych BIM stosowanego w leczeniu łuszczycy (7166 pacjentolat) wykazała, iż długoterminowy wskaźnik częstości myśli i zachowań samobójczych był niski i zawierał się w zakresie zgłaszanym dla ogółu populacji chorych z łuszczyką i chorych z łuszczyką leczonych anty IL-17A/anty IL-23 (0,13/100PY w porównaniu do 0,09-0,54/100PY i 0,09-0,19/11PY) [Blauvelt 2024].

alkaliczną i bilirubinę należy badać na początku leczenia i zgodnie z rutynowym postępowaniem z chorym. Należy na stałe zaprzestać stosowania produktu leczniczego Bimzelx® u chorych z przyczynowo powiązanym połączonym podwyższeniem aktywności aminotransferaz i bilirubiny;

- **nieswoiste zapalenie jelit (IBD);**
- zaszczepienie zgodnie z kalendarzem szczepień przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Bimzelx®.

Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 1\%$) przedstawione w dokumencie *FDA 2024* to zakażenia górnych dróg oddechowych, kandydoza jamy ustnej, ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia grzybicze, zapalenie żołądka i jelit, zakażenia *Herpes simplex*, trądzik, zapalenie mieszków włosowych, inne zakażenia *Candida* i zmęczenie.

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

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu 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 oraz WHO należały zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia żołądka i jelit oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Tabela 85.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 22.09.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	472
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	258
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	247
Zaburzenia żołądka i jelit	159

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	127
Baza WHO (data zbierania danych: 06.10.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	912
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	666
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	574
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	361
Zaburzenia żołądka i jelit	322

10. Ograniczenia

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

Ograniczenia z badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II*:

- w badaniach *BE HEARD I* i *BE HEARD II* niski odsetek chorych przyjmował antybiotyki w każdej z analizowanych grup (od około 6% do około 10%);
- jako ograniczenie badań RCT autorzy wskazali stosunkowo krótki okres kontrolowany PLC, co potencjalnie może ograniczyć interpretację wyników z późniejszych punktów czasowych.
- metody obliczania wskaźników skuteczności w warunkach możliwości stosowania ratunkowego leczenia antybiotykami nie są standaryzowane. Natomiast w badaniach *BE HEARD I* i *II* zastosowano analizę mNRI, w której chorych otrzymujących antybiotyki kwalifikowano do grupy nieodpowiadającej na leczenie, zatem należy uznać że wyniki oceniano restrykcyjnie;
- część wyników zaprezentowanych w analizie pochodzi z materiałów konferencyjnych, natomiast wyniki przedstawione na podstawie posteru *Zouboulis 2023* i *ab. konf. Sayed 2023*, a także część wyników z publikacji *Kimball 2024* stanowi analizę *post-hoc*.

Ograniczenia z badania *Glatt 2021*:

- na początku badania *Glatt 2021* chorzy w grupie BIM 320 mg podawanego poprzez wstrzyknięcie podskórne przyjęli dawkę nasycającą BIM 640 mg, co stanowi ograniczenie ze względu na brak określenia stosowania dawki nasycającej w Charakterystyce Produktu Leczniczego w analizowanym wskazaniu;
- ze względu na niewielką liczebność grup, w badaniu stratyfikację przeprowadzono wyłącznie w oparciu o wynik skali Hurley'a. W związku z tym, że nie przeprowadzono stratyfikacji według ośrodków, różnice w danych demograficznych i ciężkości choroby wśród chorych w poszczególnych ośrodkach mogły spowodować błąd systematyczny w ocenie skuteczności leczenia. Ponadto, chorzy z grupy PLC charakteryzowali się numerycznie wyższą średnią liczną ropni i guzków zapalnych względem grupy BIM (14,5 vs 22,1).

Ograniczenia z badania *BE HEARD EXT*:

- w badaniu *BE HEARD EXT* oceniano wszystkich chorych zrandomizowanych pierwotnie do badań *BE HEARD I/II* niezależnie od schematu dawkowania BIM (Q2W lub Q4W) oraz zmian tego schematu po 16 tygodniach leczenia. Co więcej w momencie włączenia chorych do *BE HEARD EXT*, chorych dodatkowo przydzielono do 2 grup (Q2W i Q4W) w zależności od uzyskanej odpowiedzi HiSCR90 w 48. tyg. Pomimo, iż u części chorych schemat dawkowania nie był zgodny z ChPL (BIM Q2W przez 16 tyg., a następnie Q4W), podjęto decyzję o przedstawieniu wyników z badania, gdyż są to dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, obejmującego blisko 2 lata leczenia bimekizumabem.

Ograniczenia z badania *Mansilla-Polo 2024*:

- badanie obserwacyjne obejmowało stosunkowo krótki okres obserwacji – 16 tygodni oraz niezbyt liczną grupę chorych (N=40);
- autorzy badania nie podali informacji jaki odsetek chorych stosował BIM wg schematu dawkowania zgodnego z ChPL (BIM co 2 tygodnie przez pierwsze 16 tygodni). Wiadomo jedynie, że chorzy stosowali BIM Q2W lub BIM Q4W;
- zgodnie z wnioskowaniem autorów, chorzy włączeni do badania *Mansilla-Polo 2024* charakteryzowali się większym nasileniem HS w porównaniu do chorych włączanych do badań *BE HEARD* (odpowiednio 78% vs 44% chorych w III stadium w skali Hurley'a), a w populacji chorych w badaniu RWE średni czas trwania choroby był dłuższy w porównaniu do populacji w badaniach *BE HEARD* (odpowiednio 13,9 vs 8,2 lata). Różnice te mogą wpłynąć na wnioskowanie porównawcze wyników z badań eksperymentalnych względem praktyki klinicznej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

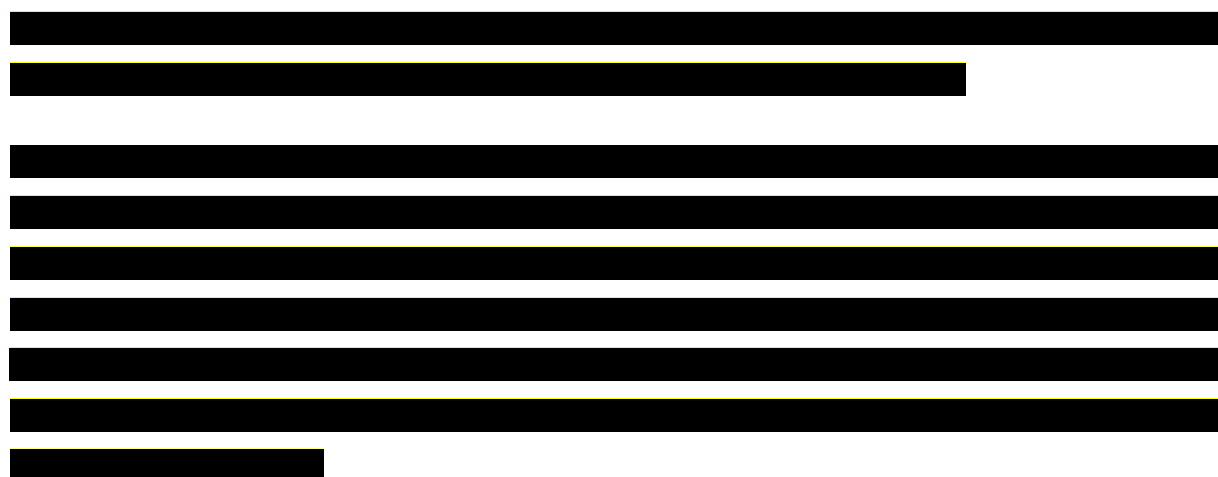
[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej przedstawiono szeroką analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa BIM w porównaniu z PLC (w skojarzeniu z SoC) w leczeniu dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, na podstawie badań randomizowanych *BE HEARD I*, *BE HEARD II* oraz *Glatt 2021*. Ocenie poddano wyłącznie dawkowanie zgodne z ChPL, tj. BIM Q2W ze zmianą częstości dawkowania po 16 tygodniach na Q4W.



Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego oceniono na podstawie badania RWE: *Mansilla-Polo 2024*.

Długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania BIM + SoC oceniono na podstawie trwającego badania *BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)*, w którym przedstawiono dane dla 96 tygodni. Badanie to stanowiło przedłużenie leczenia stosowanego w ramach badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II*.

11.1. Ocena skuteczności

Porównanie bezpośrednie BIM + SoC vs PLC + SoC

Bimekizumab stosowany w skojarzeniu z leczeniem standardowym w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z leczeniem standardowym) oceniano na podstawie badań *BE HEARD I*, *BE HEARD II* i *Glatt 2021*. Okres obserwacji w badaniach *BE HEARD* wynosił ogółem 48 tygodni lecz porównanie z placebo możliwe było dla 16 tygodni. Natomiast w badaniu *Glatt 2021* okres obserwacji był krótszy i wynosił 12 tygodni.

Autorzy badań *BE HEARD I/II* przyjęli szczegółowe postępowanie w zakresie testowania hierarchicznego dla BIM. Wyjściowy poziom istotności statystycznej ustalono na poziomie p -wartości=0,025. W związku z nieuzyskaniem wymaganego poziomu istotności statystycznej w procedurze testowania hierarchicznego w grupie BIM Q2W + SoC, dalszy schemat testowania hierarchicznego nie został rozpatrzony pod kątem testowania z uwzględnieniem p -wartości=0,05.

We wszystkich badaniach ocena pierwszorzędowego punktu końcowego (HiSCR50) wykazała istotnie statystycznie wyższą skuteczność BIM Q2W + SoC względem PLC + SoC po 12-16 tygodniach leczenia, niezależnie od zastosowanej metody imputacji wyników oraz analizowanej podgrupy. W 16. tygodniu leczenia znamienne statystyczną wyższą skuteczność BIM Q2W + SoC raportowano również w ocenie większości kluczowych drugorzędowych punktów końcowych w badaniach *BE HEARD* (odpowiedź HiSCR75, ocena jakości życia wg DLQI oraz ocena nasilenia bólu wg kwestionariusza HSSDD), jak również w pozostałych punktach końcowych z badania *Glatt 2021* (ocena jakości życia wg DLQI, odpowiedzi IHS-4 oraz oceny bólu na podstawie PtGA). Jedynie analiza częstości występowania zaostrzenia objawów nie potwierdziła statystycznie istotnej wyższości BIM względem PLC po 16 tygodniach leczenia (badania *BE HEARD*). Wyniki oceny jakości życia za pomocą DLQI były w grupach leczonych BIM istotne klinicznie.

Ponadto w badaniach *BE HEARD I/II* w 16. tygodniu analizie poddano: odpowiedź HiSCR90, odpowiedź HiSCR100 oraz odpowiedź IHS-4. Otrzymane wyniki również wskazują na wyższą skuteczność BIM + SoC vs PLC + SoC.

Wyniki w zależności od metody imputacji danych w większości ocenianych punktów końcowych były spójne z analizą dla populacji ogółem. Co więcej, wyniki podgrup (chorzy stosujący lub nie stosujący leczenia biologicznego w wywiadzie) również były spójne z wynikami dla chorych ogółem. Zatem wnioskować można o skuteczności BIM + SoC niezależnie od stosowania leczenia biologicznego w wywiadzie.

W przedłużeniach badań *BE HEARD* wykazano utrzymującą się długookresową skuteczność BIM. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie zwiększył w 48. tygodniu leczenia w porównaniu do 16 tygodni. W badaniach *BE HEARD I/II*, w grupach, w których dawkowanie BIM było zgodne z ChPL (Q2W przez 16 tyg., a następnie zmiana na Q4W) odsetek chorych z odpowiedzią HiSCR50 wzrósł w tych punktach czasowych z 48-64% nawet do 81%. Co więcej, utrzymująca się odpowiedź w 48. tyg. obejmowała blisko 89% chorych z odpowiedzią HiSCR50 w 16. tyg. Tendencje zwiększenia się występowania odpowiedzi na

leczenie w czasie 48 tygodni wykazano także w ocenie odpowiedzi HiSCR75, HiSCR90 oraz HiSCR100.

W okresie 48 tygodni leczenia BIM + SoC obserwowano również stopniowe zmniejszanie się średnich liczby ropni i guzków zapalnych oraz sączących przetok względem wartości początkowych.

W badaniach *BE HEARD* nasilenie bólu mierzono za pomocą dodatkowych narzędzi (oprócz HSSDD): skali HSSQ i skali PGI-S-SP/PGI-C-SP. Nasilenie bólu skóry (wg skali HSSQ) związanego z przebiegiem HS zmniejszało po zastosowaniu BIM Q2W u chorych już w 16. tygodniu leczenia i utrzymywało po zmianie schematu dawkowania na Q4W w dłuższym okresie obserwacji. Na podstawie oceny na skali PGI-C-SP stwierdzono zwiększanie się odsetka chorych osiągających znaczną poprawę nasilenia bólu skóry (z ok. 40-43% w 16. tyg. do 62% w 48. tyg.). Pogorszenie nasilenia bólu skóry raportowano u niewielkiego odsetka chorych – w 48. tyg. dotyczyło jedynie 2% chorych.

Długoterminowa ocena skuteczności BIM + SoC

W długoterminowym badaniu *BE HEARD EXT* wykazano utrzymującą się wysoką skuteczność bimekizumabu stosowanego w leczeniu HS, co potwierdzają uzyskane wyniki odpowiedzi HiSCR50, HiSCR75, HiSCR90 oraz HiSCR100 (odpowieź HiSCR50 wynosiła 85,4% w 96. tygodniu okresu obserwacji (w 48 tyg. odsetek ten wyniósł 79,9%).

Średnia zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych wyniosła -79,8% w 96. tyg. okresu obserwacji, a średni wynik końcowy w skali IHS-4 wynoszący 7,2 wskazuje na chorobę o umiarkowanym nasileniu.

Częstość występowania wyniku DLQI 0/1 wyniosła 33,9% wśród chorych leczonych BIM + SoC w czasie 96 tyg. (w 48 tyg. odsetek ten wyniósł 27,4%). Średni wynik DLQI w 96 tyg. wyniósł 4,7, a w porównaniu z wartością początkową zmniejszył się o średni 6,3 pkt., co świadczy o uzyskaniu minimalnej klinicznej istotnej zmiany.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Skuteczność praktyczna BIM + SoC (badanie RWE)

Skuteczność praktyczną u chorych na HS oceniono na podstawie badania *Mansilla-Polo 2024* w czasie 16-tygodni. Analizowano odpowiedź kliniczną na podstawie skali IHS-4 i skali HS-PGA, zmianę nasilenia bólu na skali VAS oraz jakość życia wg DLQI. Wyniki wskazują na istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych we wszystkich analizowanych punktach końcowych.

Wyniki badania przeprowadzonego w warunkach praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność BIM + SoC wykazanej w ramach badań randomizowanych w zakresie poprawy jakości życia, zmniejszenia bólu, nasilenia choroby oraz ograniczenia liczby zmian związanych z HS.

11.2. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa BIM został oceniony wyłącznie na podstawie badań pierwotnych bezpośrednio porównujących BIM + SoC vs PLC + SoC. Formalna analiza bezpieczeństwa i tolerancji nie została przeprowadzona ze względu na małą liczbę zdarzeń zarówno w grupach PLC, jak i w grupach leczenia aktywnego.

Porównanie bezpośrednie BIM + SoC vs PLC + SoC

W ramach analizy badań RCT w całym okresie obserwacji zarówno w grupie badanej (BIM Q2W→BIM Q4W), jak i w grupie kontrolnej (PLC) nie odnotowano żadnego zgonu.

W badaniach *BE HEARD I/II* w czasie 16 tygodni leczenia ciężkie TEAE wystąpiły u około 2-3% chorych w grupach BIM Q2W + SoC. Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u ok. 4% chorych w grupie BIM Q2W w obu badaniach. W grupie PLC + SoC nie odnotowano wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach *BE HEARD* i stwierdzono 1 przypadek TEAE prowadzącego do przerwania leczenia. W badaniu *BE HEARD II* częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną, a różnice były istotne statystycznie.

Do 16 tygodnia obserwacji zdarzenia o ciężkim stopniu nasilenia raportowano u 3-4% w grupach BIM Q2W + SoC oraz u mniej niż 3% chorych w grupach PLC + SoC.

W badaniu *Glatt 2021* w czasie 12 tygodni ciężkie TEAE raportowano u ok. 4% chorych a w grupie PLC + SoC u 9,5% chorych. Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły tylko u 1 chorego w grupie BIM Q2W + SoC, a w grupie kontrolnej nie raportowano żadnego. Różnice między grupami BIM + SoC vs PLC + SoC nie były istotne statystycznie.

Podczas całego okresu obserwacji w badaniach *BE HEARD I/II* (tj. 48 tygodni) ciężkie TEAE, TEAE o ciężkim stopniu nasilenia oraz TEAE prowadzące do przerwania leczenia zaobserwowano u niewielkiego odsetka chorych (ok. 3-7%) leczonych BIM Q2W→Q4W + SoC, co świadczy o korzystnym profilu bezpieczeństwa bimekizumabu w dłuższym okresie obserwacji.

W badaniach *BE HEARD* do 16. tyg. obserwacji TEAE związane z leczeniem były obserwowane istotnie statystycznie częściej u chorych stosujących BIM 320 mg Q2W + SoC (ok. 30-36% chorych) w porównaniu do PLC + SoC (ok. 11-17% chorych). Podczas 48 tyg. obserwacji TEAE związane z leczeniem wystąpiły u 50-53% chorych z grupy BIM 320 mg Q2W→Q4W + SoC.

Do najczęściej zgłaszanych TEAE specjalnego zainteresowania u chorych leczonych BIM + SoC w całym okresie badania *BE HEARD I/II* należały: zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem, w tym zakażenia grzybicze oraz zakażenia *Candida spp.* i reakcje nadwrażliwości. Zdarzenia te w okresie pierwszych 16 tygodni występowały istotnie częściej w porównaniu z grupą PLC + SoC.

Powyższe wyniki wskazują, że zdarzenia specjalnego zainteresowania, a w szczególności zdarzenia z grupy zakażeń powinny być ściśle monitorowane u chorych stosujących BIM, przy czym należy pamiętać, że jest to zagrożenie znane, ujęte w ChPL Bimzelx® i charakterystyczne nie tylko dla BIM, ale również dla innych leków biologicznych stosowanych w chorobach autoimmunologicznych.

W badaniach *BE HEARD I/II* TEAE ogółem w czasie pierwszych 16 tygodni leczenia wystąpiły u większości chorych niezależnie od zastosowanej interwencji (65-67% w grupach BIM Q2W + SoC oraz 57-67% w grupach kontrolnych). Różnice między grupami BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC nie były znamienne statystycznie. W czasie 48 tygodni leczenia TEAE raportowano u około 86-88% chorych stosujących BIM Q2W→Q4W + SoC. Najczęściej zgłaszanymi TEAE u chorych leczonych BIM 320 mg Q2W→Q4W + SoC były: ból głowy, zaostrenie zapalenia gruczołów potowych, biegunka, oraz kandydoza jamy ustnej.

Leczenie ratunkowe w badaniu *Glatt 2021* zastosowano u niewielkiego odsetka chorych wynoszącego ok. 4-5% chorych w czasie 12 tygodni leczenia, niezależnie od przypisanej interwencji.

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa BIM+SoC

Ocenę długoterminowego bezpieczeństwa BIM + SoC w badaniu *BE HEARD EXT* przeprowadzono w populacji 995 chorych (tj. wszystkich chorych, którzy od rozpoczęcia leczenia otrzymali ≥1 dawkę BIM).

Wyniki badania *BE HEARD EXT* wskazują na utrzymujący się akceptowalny profil bezpieczeństwa bimekizumabu w populacji chorych na HS. Częstość występowania TEAE

ogółem zmniejszyła się w 2-letnim okresie obserwacji i wyniosła 248,9 EAIR/100 PY w porównaniu z pierwszym rokiem okresu obserwacji – 287,0 EAIR/100 PY.

W czasie 2 lat okresu obserwacji stwierdzono zmniejszenie częstości występowania ciężkich TEAE oraz TEAE o ciężkim nasileniu, a także najczęściej raportowanych zdarzeń, tj. zaostrzenia HS oraz kandydoza jamy ustnej. Również w ocenie zdarzeń specjalnego zainteresowania 96-tygodniowy profil bezpieczeństwa był spójny z 48-tygodniowym profilem bezpieczeństwa.

Bezpieczeństwo BIM + SoC w praktyce klinicznej (badanie RWE)

W ramach obserwacyjnego badania *Mansilla-Polo 2024*, w czasie 16 tygodni leczenia, najczęstszym zdarzeniem niepożądanym była kandydoza jamy ustnej, która wystąpiła u 8,8% chorych. Autorzy publikacji zwrócili uwagę, iż BIM w czasie leczenia był dobrze tolerowany i co ważne nie odnotowano przerwania stosowania leczenia oraz nowych sygnałów dot. bezpieczeństwa terapii.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Zgodnie z opinią EMA z 2024 roku, ogólny stosunek korzyści do ryzyka BIM w leczeniu dorosłych chorych na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na konwencjonalne systemowe terapie w leczeniu HS **oceniono jako pozytywny**.

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa bimekizumabu przedstawiono na podstawie ChPL Bimzelx®, dokumentu FDA 2024 oraz danych ze stron obejmujących bazy zgłoszeń ADRReports oraz WHO UMC.

W ChPL Bimzelx® jako działania niepożądane zgłaszane bardzo często wymieniono grupę zakażeń górnych dróg oddechowych, a zgłaszane często: inne zakażenia (m.in. kandydozę, opryszczkę), ból głowy, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, zapalenie skóry i wyprysk oraz trądzik) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia i zmęczenie. W dokumencie wydanym przez FDA zwrócono uwagę na następujące obszary ryzyka: myśli i zachowania samobójcze, zakażenia (w tym gruźlica), zaburzenia biochemiczne wątroby oraz nieswoiste zapalenia jelit.

Skutkuje to wysoką skutecznością eliminowania przewlekłego procesu zapalnego występującego w przebiegu HS.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie bimekizumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii dorosłych chorych na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych.

12. Dyskusja

Czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych jest jedną z najbardziej obciążających, przewlekłych, nawracających, ogólnoustrojowych, zapalnych chorób skóry, która znacząco wpływa na obniżenie jakości życia chorych. Najczęściej występuje u młodych dorosłych. W przebiegu choroby dochodzi do wystąpienia nawracających guzków i ropni, które są objęte stanem zapalnym i prowadzą do postępującego uszkodzenia tkanek. Ból jest jednym z najbardziej wyniszczających i najczęstszych objawów zgłaszanych przez chorych z HS. Może powodować ograniczenie w ruchomości kończyn i ma największy wpływ na jakość życia. Do pozostałych objawów HS zalicza się też nieprzyjemny zapach, swędzenie i zakażenia zmian. Nasilenie objawów może być różne i rośnie wraz z ciężkością choroby. Najczęstszymi obszarami ciała dotkniętymi chorobą są pachy, pachwiny, pośladki, genitalia/okolice łonowe, piersi/klatka piersiowa, wewnętrzna strona ud, odbyt/skóra krocza, szyja, plecy i brzuch [Alikhan 2019, Ingram 2022, Kimball 2020, Lewandowski 2022].

Do obecnie stosowanej opcji leczenia umiarkowanego lub ciężkiego HS należy przede wszystkim sekukinumab, jako jedyne finansowane leczenie modyfikujące przebieg choroby. Sekukinumab finansowany jest w ramach Programu lekowego B.161 „Leczenie chorych z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych (HS) (ICD-10: L 73.2)” od lipca 2024 r. Sekukinumab jest więc jedyną opcją leczenia biologicznego stosowaną w analizowanej populacji chorych w tym samym miejscu na ścieżce terapeutycznej co bimekizumab, stanowiący przedmiot niniejszej analizy.

Należy podkreślić, że znaczna część chorych nie reaguje na leczenie sekukinumabem lub z czasem traci uzyskaną odpowiedź na leczenie [Kimball 2023]. Co więcej, u chorych, którzy odpowiadają na leczenie, w dalszym ciągu może nie zostać osiągnięta optymalna kontrola choroby. Jednak nawet mimo osiągnięcia poprawy o 50% w odniesieniu do tego punktu końcowego, choroba nadal stanowi znaczne obciążenie, ponieważ objawy ustępują w niewystarczającym stopniu [Snyder 2023]. Jest to kluczowe tym bardziej, że w uzyskanych wynikach dla BIM (badania *BE HEARD I/II*), wykazano wysoką skuteczność BIM do 48. tygodnia obserwacji, niezależnie od wcześniejszego stosowania leków biologicznych. Dodatkowo w badaniu *BE HEARD EXT* potwierdzono utrzymującą się skuteczność przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa w 96-tygodniowym okresie obserwacji.

U chorych na HS stosowane są również antybiotyki podawane ogólnoustrojowo. Antybiotyki są uważane za terapię pierwszej linii mimo faktu, że HS nie jest bezpośrednio powodowany

przez zakażenia bakteryjne. W wielu przypadkach obserwuje się niewielki odsetek chorych odpowiadających na leczenie przy użyciu antybiotyków, a także zwiększoną częstość nawrotów choroby [Alikhan 2019, Molinelli 2022, Scala 2021, EADV 2015]. Co więcej, należy zwrócić szczególną uwagę na narastający problem pojawiania się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe u chorych z HS. Wynika to z nadmiernego stosowania antybiotyków w leczeniu tej choroby, co sprzyja rozwojowi bakterii opornych na ich działanie [Ocker 2022, Tzellos 2019]. Antybiotykoterapia (określana w badaniach jako SoC) powinna być stosowana przede wszystkim wtórnie, z uwagi na rozwijające się nadkażenia bakteryjne w powstających zmianach skórnych i może być stosowana również w czasie leczenia biologicznego.

W wyniku przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano 3 wysokiej jakości pierwotne badania kliniczne oceniające jej skuteczność i bezpieczeństwo. Na podstawie badań *BE HEARD I*, *BE HEARD II* oraz *Glatt 2021* dokonano oceny skuteczności klinicznej BIM względem terapii standardowej – SoC. Odnaleziono również badanie *BE HEARD EXT* stanowiące długoterminowe przedłużenie badań *BE HEARD I* i *BE HEARD II*. Nie odnaleziono jednakże badań bezpośrednio porównujących BIM względem SEK.

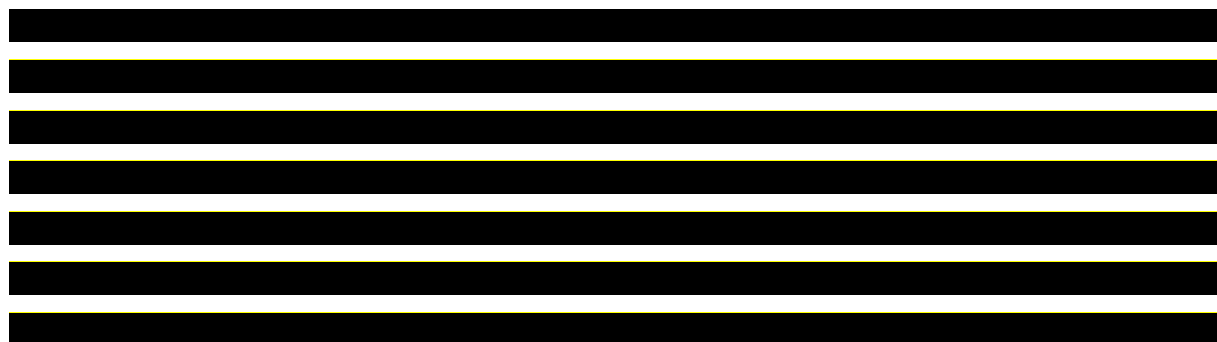
Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Ocenę efektywności klinicznej oparto na 3 randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach. Ryzyko błędu systematycznego określono dla tych badań jako niskie (zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook). Ponadto, wszystkie badania uzyskały maksymalną liczbą punktów w skali Jadad.

Co więcej, w ramach analizy badań pierwotnych przedstawiono wyniki otrzymane różnymi metodami imputacji danych (m.in. OC, mNRI, MI, mNRI HS-ABX), na podstawie których otrzymano spójne wnioski we wszystkich przeprowadzonych porównaniach. Do analizy włączono także jedno badanie długoterminowe oraz jedno badanie RWE, których jakość oceniono odpowiednio na 15,5/20 punktów oraz 14/18 punktów w skali IHE. Wyniki uzyskane z badania obserwacyjnego potwierdzają wyniki otrzymane z badań randomizowanych. Biorąc pod uwagę powyższe wiarygodność wewnętrzną analizy określono jako wysoką.

Wiarygodność zewnętrzna analizy również została oceniona jako wysoka. Na podstawie przeprowadzonych przeglądów włączono zarówno badania eksperymentalne, jak i badanie obserwacyjne. Dodatkowo przedstawiono wyniki długoterminowego przedłużenia badań randomizowanych (*BE HEARD EXT*).

. Warto również podkreślić, że populacja z włączonych badań jest reprezentatywna dla populacji docelowej (chorzy na HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, uprzednio leczeni antybiotykoterapią o działaniu układowym) i może stanowić odzwierciedlenie populacji chorych mogących kwalifikować się do Programu lekowego w Polsce.

Należy odnieść się natomiast do ograniczeń związanych z interwencją badań włączonych do analizy. Ograniczeniem badania RWE stanowił brak informacji jaki odsetek chorych otrzymywał BIM w dawce Q2W, tj. w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL. Dodatkowo jako ograniczenie w badaniach randomizowanych stwierdzono stosunkowo niewielki odsetek chorych przyjmujący antybiotykoterapię o działaniu ogólnoustrojowym (określaną jako SoC). Niemniej jednak nie powinno to istotnie wpływać na wyniki ponieważ odsetki te były zbliżone w grupach BIM oraz w grupach PLC (od około 6% do około 10%), zatem efekt terapeutyczny powinien być porównywalny. Co więcej, w analizie badań RCT autorzy zastosowali metody imputacji uwzględniające zastosowanie leczenia ratunkowego (antybiotykoterapii) u chorych. W ramach długoterminowego przedłużenia badań *BE HEARD* chorzy otrzymywali BIM w różnych schematach dawkowania Q2W oraz Q4W, a wyniki przedstawiono łącznie.



Analiza bezpośrednia BIM + SoC względem PLC + SoC ma charakter uzupełniający, potwierdzający wysoką skuteczność leczenia bimekizumabem, a także umożliwia ocenę bezpieczeństwa tego leczenia. Istotne jest, że w badaniach klinicznych, a także w badaniu obserwacyjnym otrzymane spójne wyniki i nie zidentyfikowano nowych niepokojących zdarzeń niepożądanych, mogących wpływać na profil bezpieczeństwa bimekizumabu.

Wysoka skuteczność bimekizumabu związana jest z jego unikalnym i szerokim mechanizmem działania. Wiąże się on wybiórczo i z wysokim powinowactwem zarówno z cytokinami IL-17A, jak i z cytokinami IL-17F. Efekt synergistyczny wynikający z takiego mechanizmu działania wiąże się z dużą skutecznością eliminowania przewlekłego procesu zapalnego występującego w przebiegu HS [Glatt 2018, Kimball 2024]. Dodatkowo, produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23, co pozwala na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych. Jest to mechanizm o szerszym zakresie od mechanizmu działania sekukinumabu (wiążącego się wyłącznie z cytokinami IL-17A).

Do analizy włączono także 8 opracowań wtórnych spełniających kryteria systematyczności Cook, których jakość oceniono na niską lub bardzo niską (zgodnie z oceną w skali AMSTAR 2). Wyniki zaprezentowane przez autorów przeglądów wskazywały na wysoką skuteczność bimekizumabu, a porównania względem innych terapii biologicznych zależały od przyjętych założeń analiz przeprowadzonych w przeglądach. Niemniej jednak BIM w rankingu SUCRA, znajdował się na wyższych pozycjach w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, m.in. SEK.

Na podstawie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono żadnego badania klinicznego, które mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Kryteria programu lekowego, w ramach którego finansowany ma być bimekizumab, obejmują chorych nieskutecznie leczonych uprzednio antybiotykami, zatem lek ten będzie znajdował się

w tym samym miejscu na ścieżce terapeutycznej co sekukinumab. Pomimo finansowania SEK, istnieje niezaspokojona potrzeba w postaci objęcia refundacją kolejnego leku biologicznego, co umożliwiłoby zarówno chorym, jak i lekarzom wybór odpowiedniej metody terapii. Zasadność objęcia BIM finansowaniem ze środków publicznych wynika nie tylko z wysokiej skuteczności, ale i innowacyjnego mechanizmu działania. Należy również pamiętać, że skuteczność leczenia biologicznego uzależniona jest od czasu trwania choroby. Terapia lekiem biologicznym wiąże się z dużym prawdopodobieństwem uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby. Natomiast włączenie chorego do Programu lekowego zapewnia choremu poczucie bezpieczeństwa, m.in. z powodu wizyt oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. Nie bez znaczenia pozostaje możliwość zmiany leku na inny [Mirska 2024].

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych jest chorobą zapalną skóry, której mechanizm jest związany z wydzielaniem cytokin prozapalnych. Dodatkowym problemem podczas występowania procesu zapalnego w przebiegu HS jest ryzyko rozwoju chorób współistniejących. Dokładny związek między HS a rozwinieniem chorób współistniejących pozostaje niejasny, jednak wiele z tych schorzeń ma również charakter zapalny i może być powodowanych przez wspólne szlaki zapalne [Goldburg 2019]. Obserwuje się, że chorobami, które współistnieją z HS są m.in.: spondyloartropatia osiowa, łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, zespoły autozapalne, piodermia zgorzelinowa czy choroby zapalne jelit. Co więcej, razem z HS mogą wystąpić nowotwory skóry [Matusiak 2024]. Warto podkreślić, iż bimekizumab jest zarejestrowany i objęty refundacją również w innych chorobach o podłożu zapalnym, takich jak choroby łuszczycowe (łuszczyca i łuszczycowe zapalenie stawów), zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i spondyloartropatia bez zmian radiograficznych. Potwierdza to wysoką skuteczność analizowanej interwencji i wraz z dowodami klinicznymi na skuteczność BIM również w leczeniu HS stanowi silny argument za objęciem go finansowaniem również w tej populacji chorych.

Należy także podkreślić, że choroby współistniejące, które powszechnie występują w przypadku osób z HS mogą również przyczyniać się do skrócenia oczekiwanej długości życia – choroby sercowo-naczyniowe, nowotwory skóry czy zespół metaboliczny. Wiele chorób współistniejących ma charakter ogólnoustrojowy. Istnieje zależność, zgodnie z którą cięższa postać HS skorelowana jest ze zwiększonym obciążeniem chorobami współistniejącymi [Ingram 2022].

Cechą charakterystyczną choroby są cykle nawrotów i remisji. Głęboki stan zapalny skóry i utrzymujące się przetoki mogą z czasem łączyć się ze sobą, tworząc podskórny labirynt przetok z możliwością przedostania się do głębszych, otaczających struktur. Przewlekłe HS może prowadzić do owrzodzenia skóry. Sam proces gojenia prowadzi do zniszczenia i trwałych zmian w skórze właściwej, ponieważ w przetokach powstają uszczelniające pasma tkanki bliznowatej i zwłóknienia, co ostatecznie prowadzi do krzyżowania się zmian i przykurczów skóry. Powyższe zmiany skutkują nieodwracalnymi reperkusjami zdrowotnymi, wpływającymi jednoznacznie na funkcjonowanie oraz jakość życia chorych [Preda-Naumescu 2021].

Wczesne wdrożenie odpowiedniego leczenia u osób z rozpoznaniem HS, podobnie jak w przypadku innych chorób o podłożu zapalnym, skutkuje zatem nie tylko poprawą objawów leczonej choroby, ale także może zapobiec dalszemu procesowi zapalnemu w całym organizmie, zatrzymując tym samym rozwój innych chorób. Wpływa również na zapobieganie rozwojowi nieodwracalnych powikłań i poprawie jakości życia u chorych.

Podsumowując, wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na znaczną przewagę skuteczności bimekizumabu względem [REDACTED] terapii standardowej (SoC). Wyniki zostały poparte kompleksową analizą opartą o porównania [REDACTED] bezpośrednie. Częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo bimekizumabu jest porównywalne z bezpieczeństwem innych interwencji stosowanych w tym wskazaniu. Istotnym aspektem jest również uzyskanie przez chorych leczonych bimekizumabem istotnej klinicznie poprawy jakości życia, a także utrzymującego się efektu terapeutycznego w dłuższym okresie obserwacji.

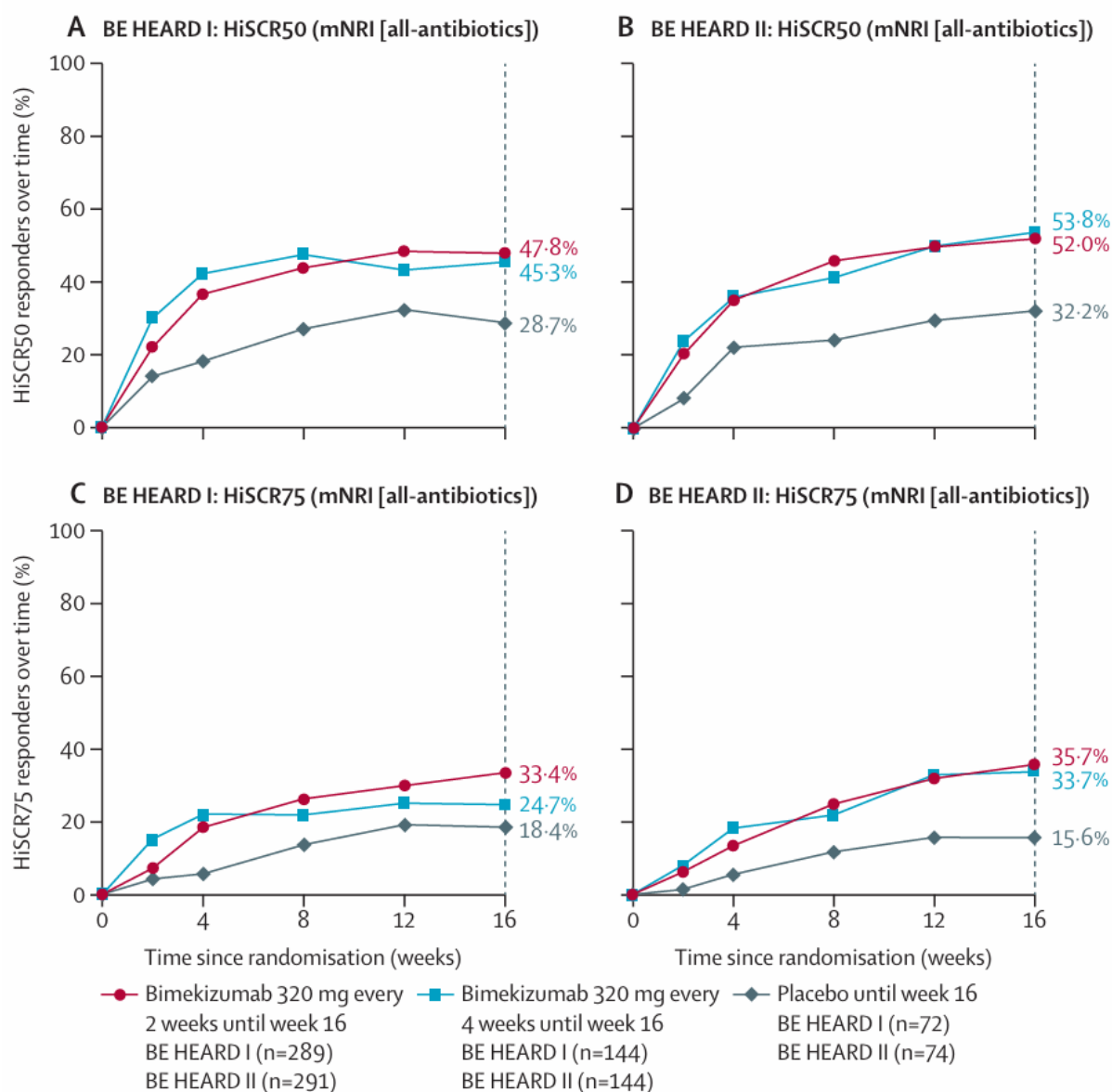
W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Bimzelx® w leczeniu populacji docelowej.

13. Załączniki

13.1. Dodatkowe wykresy do badań BE HEARD I/II

Rysunek 33.

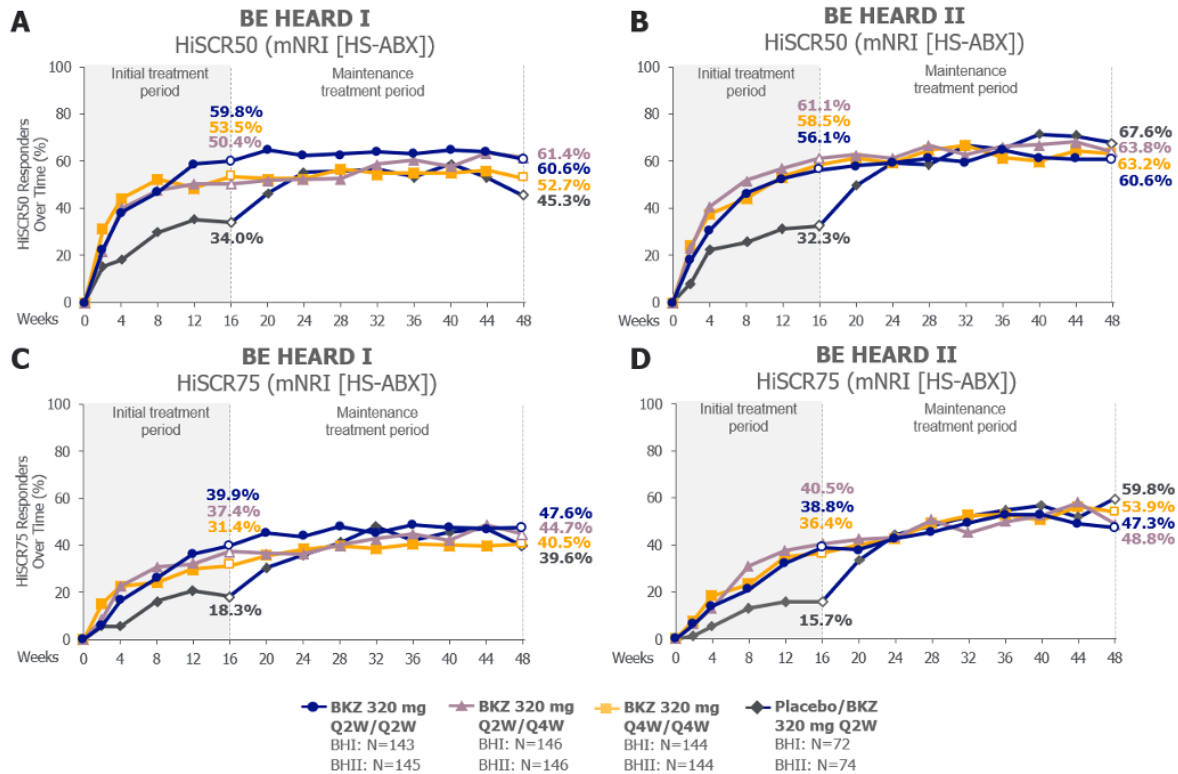
Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 (A i B) oraz HiSCR75 (C i D) w badaniach BE HEARD I/II w czasie 16 tygodni obserwacji – metoda imputacji mNRI



Źródło: Kimball 2024

Rysunek 34.

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 (A i B) oraz HiSCR75 (C i D) w badaniach *BE HEARD I/II* w czasie 48 tygodni obserwacji – metoda imputacji mNRI HS-ABX



Źródło: Kimball 2024

Rysunek 35

Średnia (SE) liczba ropni i guzków zapalnych (AN) oraz sączących ię przetok (DT) w badaniach *BE HEARD I/II* na początku badania oraz w punktach czasowych 16. i 48. tyg. – metoda imputacji MI HS-ABX

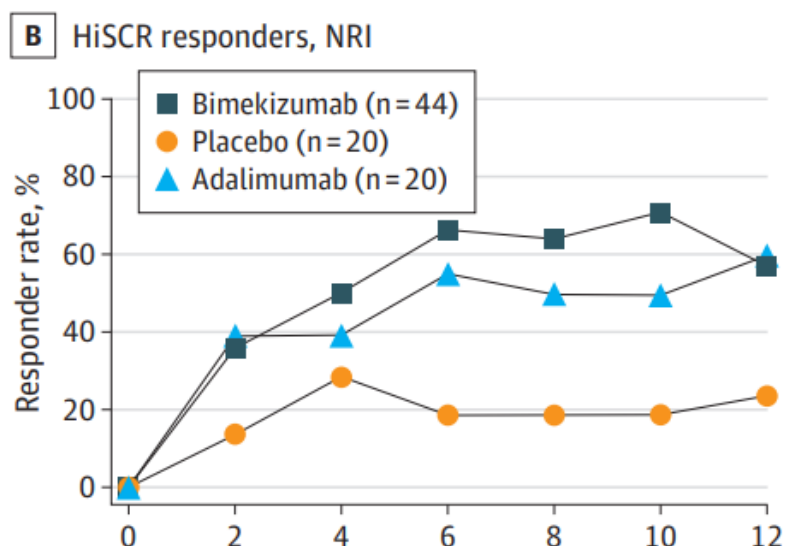
Absolute value (Mean ± SE)	BE HEARD I				BE HEARD II			
	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W (N=143)	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q4W (N=146)	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W (N=144)	Placebo/ Bimekizumab 320 mg Q2W (N=72)	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W (N=145)	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q4W (N=146)	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W (N=144)	Placebo/ Bimekizumab 320 mg Q2W (N=74)
AN count								
Baseline	13.7 ± 0.8	16.9 ± 1.3	17.8 ± 2.1	15.0 ± 1.4	15.8 ± 1.1	17.5 ± 1.4	17.6 ± 1.3	13.9 ± 0.9
Week 16	6.0 ± 0.6	9.1 ± 1.1	8.7 ± 1.0	12.0 ± 1.7	7.8 ± 1.0	7.5 ± 1.1	9.0 ± 1.2	9.5 ± 1.0
Week 48	4.1 ± 0.5	4.8 ± 0.5	6.1 ± 0.8	3.9 ± 0.7	4.4 ± 0.6	4.1 ± 0.7	5.9 ± 1.1	2.9 ± 0.5
DT count								
Baseline	4.0 ± 0.4	4.0 ± 0.4	3.8 ± 0.4	3.2 ± 0.5	3.6 ± 0.3	3.6 ± 0.3	2.8 ± 0.3	3.5 ± 0.4
Week 16	2.0 ± 0.3	2.7 ± 0.4	2.2 ± 0.3	2.8 ± 0.5	2.1 ± 0.3	1.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2	3.1 ± 0.4
Week 48	1.5 ± 0.2	2.0 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.7 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.6 ± 0.3

Źródło: Kimball 2024

13.2. Dodatkowa analiza do badania *Glatt 2021*

Rysunek 36.

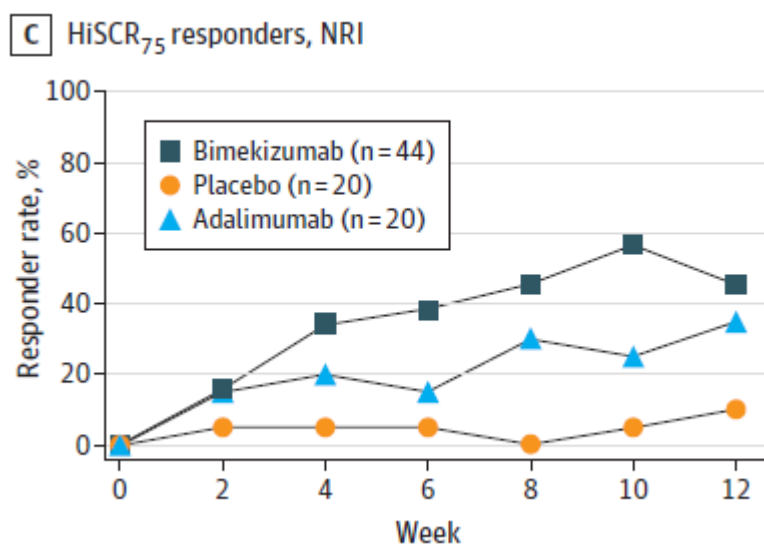
Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie podczas 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*



Źródło: *Glatt 2021*

Rysunek 37

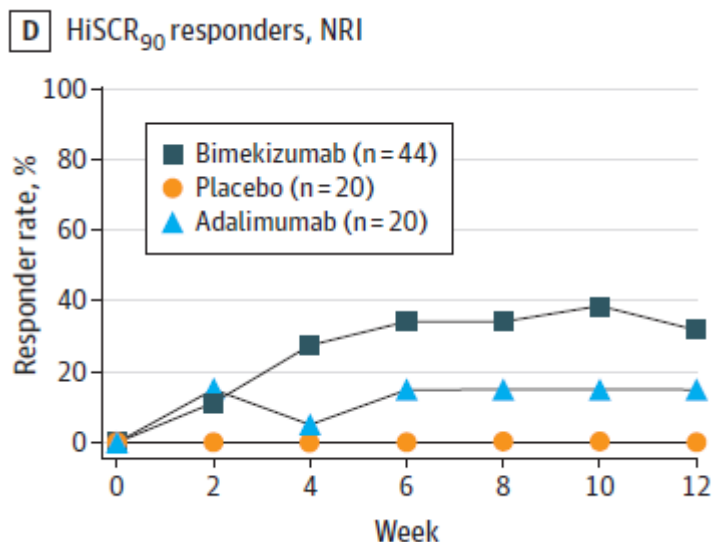
Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie podczas 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*



Źródło: *Glatt 2021*

Rysunek 38

Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie podczas 12 tygodni obserwacji
w badaniu *Glatt 2021*



Źródło: *Glatt 2021*

Tabela 86.

Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji FAS – dodatkowa analiza
bayesowska w badaniu *Glatt 2021*

Posterior response rate		Placebo	Bimekizumab
N	Observed	19	42
	NRI	2	4
Mean (standard deviation)		25.5 (6.7)	54.6 (7.4)
Median		25.0	54.6
95% credible interval		13.5, 39.6	40.1, 68.8
) Posterior difference from placebo (%)			
Mean (standard deviation)		29.1 (9.9)	
95% credible interval		9.2, 48.1	
Probability [Difference >0%] (%)		99.8	

The posterior difference from placebo is based upon 30000 posterior samples. The informative prior used for the placebo arm added 20 effective subjects. Results were based on a Bayesian logistic regression model where the number of responders was assumed to follow a binomial distribution; treatment and baseline Hurley Stage were included as predictors in the model; probability [Difference >0%] (%)=probability that the bimekizumab response rate was greater than the placebo response rate. HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRI: non-responder imputation; FAS: full analysis set.

Zastosowano metodę imputacji danych NRI

Źródło: *Glatt 2021*

Tabela 87.

Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji PPS z wykorzystaniem zmiennych dla BIM i PLC (ang. *vague priors*) – dodatkowa analiza bayesowska w badaniu *Glatt 2021*

Posterior response rate		Placebo	Bimekizumab
N	Observed	18	40
	NRI	2	4
Mean (standard deviation)		25.6 (9.3)	57.3 (7.4)
Median		24.8	57.4
95% credible interval		9.8, 45.9	42.5, 71.6
Posterior difference from placebo (%)			
Mean (standard deviation)		31.7 (11.9)	
95% credible interval		7.0, 53.4	
Probability [Difference >0%] (%)		99.3	

The posterior difference from placebo is based upon 30000 posterior samples. Results were based on a Bayesian logistic regression model where the number of responders was assumed to follow a binomial distribution; treatment and Baseline Hurley Stage were included as predictors in the model; probability [Difference >0%] (%)=probability that the bimekizumab response rate was greater than the placebo response rate; patients with missing data at Week 12 (due to early discontinuation or other reason) were considered as non-responders for the analysis.

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRI: non-responder imputation; PPS: per-protocol set.

Zastosowano metodę imputacji danych NRI

Źródło: *Glatt 2021*

Tabela 88.

Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji FAS z wykorzystaniem zmiennych dla BIM i PLC (ang. *vague priors*) – dodatkowa analiza bayesowska w badaniu *Glatt 2021*

Posterior response rate		Placebo	Bimekizumab
N	Observed	19	42
	NRI	2	4
Mean (standard deviation)		24.5 (9.0)	54.6 (7.3)
Median		23.7	54.6
95% credible interval		9.3, 43.8	40.3, 68.7
Posterior difference from placebo (%)			
Mean (standard deviation)		30.2 (11.6)	
95% credible interval		6.3, 51.6	
Probability [Difference >0%] (%)		99.3	

The posterior difference from placebo is based upon 30000 posterior samples. Results were based on a Bayesian logistic regression model where the number of responders was assumed to follow a binomial distribution; treatment and Baseline Hurley Stage were included as predictors in the model; probability [Difference >0%] (%)=probability that the bimekizumab response rate was greater than the placebo response rate; patients with missing data at Week 12 (due to early discontinuation or other reason) were considered as non-responders for the analysis.

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRI: non-responder imputation; FAS: full analysis set.

Zastosowano metodę imputacji danych NRI

Źródło: *Glatt 2021*

Tabela 89.

Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji PPS z wykorzystaniem rozkładów priorytetu informacyjnego w badaniu Glatt 2021

Posterior response rate		Placebo	Bimekizumab
N	Observed	18	40
	NRI	n/a	n/a
Mean (standard deviation)		27.3 (7.2)	63.1 (7.7)
Median		26.9	63.3
95% credible interval		14.4, 42.3	47.6, 77.4
Posterior difference from placebo (%)			
Mean (standard deviation)		35.8 (10.5)	
95% credible interval		14.6, 55.6	
Probability [Difference >0%] (%)		99.9	

The posterior difference from placebo is based upon 30000 posterior samples. The informative prior used for the placebo arm added 20 effective subjects. Results were based on a Bayesian logistic regression model where the number of responders was assumed to follow a binomial distribution; treatment and Baseline Hurley Stage were included as predictors in the model; probability [Difference >0%] (%)=probability that the bimekizumab response rate was greater than the placebo response rate; patients with missing data at Week 12 (due to early discontinuation or other reason) were considered as non-responders for the analysis. HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRI: non-responder imputation; PPS: per-protocol set.

Zastosowano metodę imputacji danych OC

Źródło: Glatt 2021

Tabela 90.

Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji FAS z wykorzystaniem rozkładów priorytetu informacyjnego w badaniu Glatt 2021

Posterior response rate		Placebo	Bimekizumab
N	Observed	19	42
	NRI	n/a	n/a
Mean (standard deviation)		26.7 (7.1)	59.9 (7.6)
Median		26.3	60.0
95% credible interval		14.1, 41.7	44.5, 74.2
Posterior difference from placebo (%)			
Mean (standard deviation)		33.1 (10.3)	
95% credible interval		12.3, 52.6	
Probability [Difference >0%] (%)		99.9	

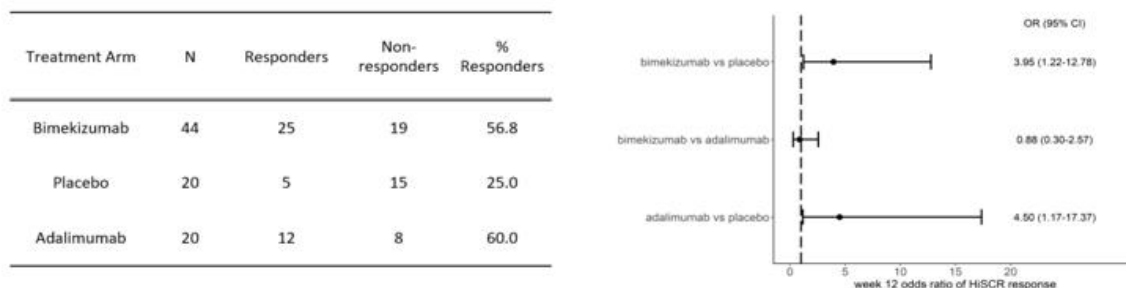
The posterior difference from placebo is based upon 30000 posterior samples. The informative prior used for the placebo arm added 20 effective subjects. Results were based on a Bayesian logistic regression model where the number of responders was assumed to follow a binomial distribution; treatment and Baseline Hurley Stage were included as predictors in the model; probability [Difference >0%] (%)=probability that the bimekizumab response rate was greater than the placebo response rate; patients with missing data at Week 12 (due to early discontinuation or other reason) were considered as non-responders for the analysis. HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; NRI: non-responder imputation; FAS: full analysis set.

Zastosowano metodę imputacji danych OC

Źródło: Glatt 2021

Rysunek 39.

Niebayesowska analiza wrażliwości HiSCR₅₀ w badaniu *Glatt 2021* – populacja FAS, metoda imputacji danych OC



eFigure 2: The lower limit of the 95% CI for the OR of HiSCR response between BKZ vs. PBO and ADA vs. PBO excludes 1; indicating a treatment superiority for BKZ and ADA as compared with PBO. By contrast, the CI of response between BKZ and ADA does not exclude 1 (i.e. no treatment difference in probability of response). ADA: adalimumab; BKZ: bimekizumab; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; OR: odds ratio; PBO: placebo

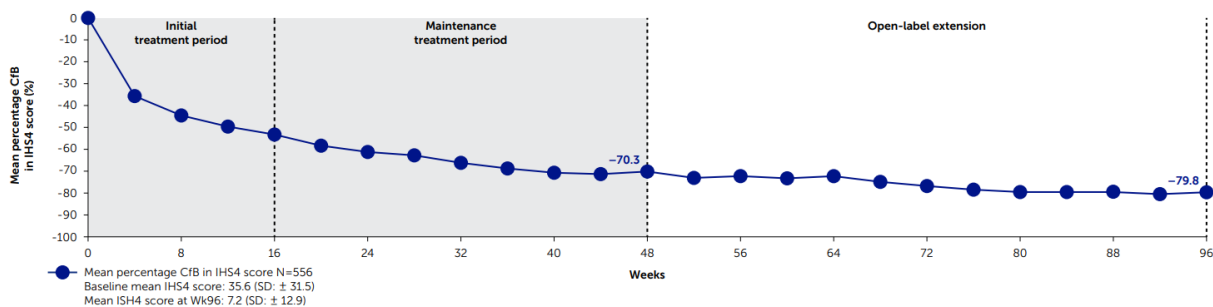
Źródło: *Glatt 2021*

13.3. Dodatkowe wykresy do badania *BE HEARD EXT*

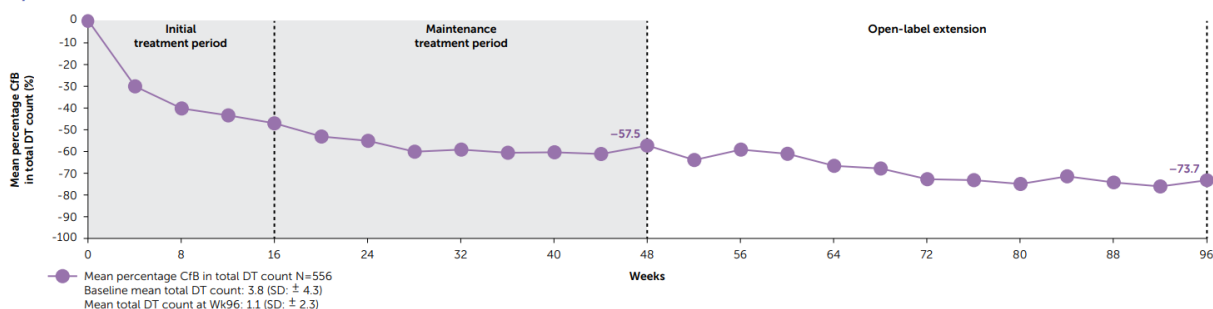
Rysunek 40.

A) Zmiana wyniku IHS-4 względem wartości początkowych; B) zmiana liczby sączących przetok względem wartości początkowych; C) wynik DLQI 0/1, w czasie 96 tygodni leczenia BIM + SoC – badanie *BE HEARD EXT*

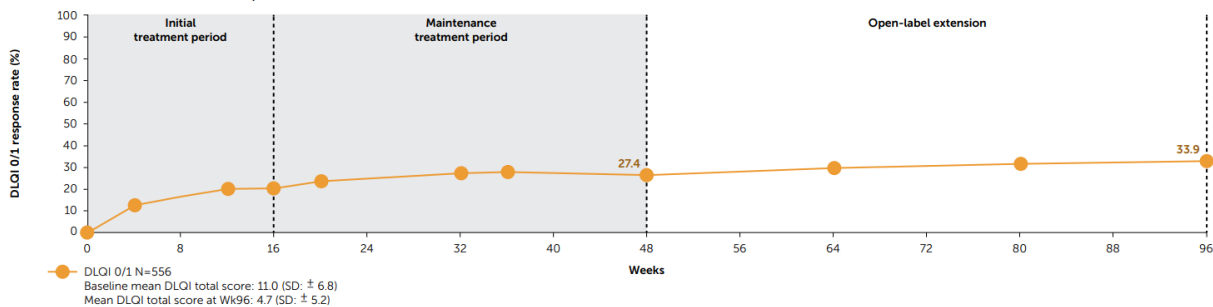
A) IHS4 score over time^a



B) Total DT count over time^b



C) DLQI total score 0/1 response rates over time^c



Źródło: Zouboulis 2024b_poster

13.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

13.4.1. Wyszukiwanie dla interwencji

Tabela 91.

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

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	Bimekizumab OR Bimzelx OR "UCB4940" OR "UCB-4940" OR "ucb 4940" OR "cdp 4940" OR "cdp4940" OR "cdp-4940"	283	776 [^]	254
#2	"HS" OR "hidradenitis suppurativa" OR "Suppurative Hidradenitis" OR "Suppurative Hidradenitides" OR "Acne Inversa" OR "Acne Inversas"	194 904	96 716	137 779
#3	#1 AND #2	27*	98	28
#4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	44	n/d

*w tym w bazie CENTRAL 27 , Cochrane Reviews 0, Clinical Answers 0

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 15.10.2024 r.



13.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 93.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza		
EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu/en	Bimekizumab	10
	Bimzelx	12
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) https://www.fda.gov/	Bimekizumab	14
	Bimzelx	10
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Bimekizumab OR Bimzelx	44
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Bimekizumab OR Bimzelx	28
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Bimekizumab	1
	Bimzelx	0

[^]w bazie WHO UMC wskazanym jest podanie nazwy handlowej leku

* zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa

Data wyszukiwania: 10.10.2024 r.

13.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 94.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Calabrese 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości	Baza Embase; Baza Medline; Data przeszukania baz (przez Ovid): 18 czerwca 2023 r.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego HS poprzez uwzględnienie danych z badań klinicznych RCT fazy III.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 6 badań (w tym 2 badania fazy III dla BIM). Bimekizumab wykazał dobrą skuteczność w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego HS – był skuteczniejszy niż placebo i porównywalny z SEK. Choć ADA osiągnął najwyższą skuteczność w uzyskaniu odpowiedzi HiSCR50, różnice między ADA a BIM nie były istotne statystycznie, co wskazuje na zbliżony potencjał terapeutyczny. Profil bezpieczeństwa BIM był akceptowalny – odnotowano nieco więcej zdarzeń niepożądanych niż w przypadku ADA, ale różnice te nie były istotne statystycznie. BIM, jako jeden z trzech leków ocenianych w dużych badaniach III fazy, stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w HS.
<i>Heidari 2025</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline; Baza Web of Science; Baza Scopus, clinicaltrials.gov Data przeszukania baz: 2 września 2024 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów IL w leczeniu HS.	Do przeglądu systematycznego włączono 24 badania (w tym 2 badania RCT dla BIM). BIM, jako inhibitor interleukiny 17A i 17F, należy do grupy nowoczesnych immunomodulatorów zatwierdzonych do leczenia HS obok ADA (przeciwciało monoklonalne przeciw TNF-α) i SEK (przeciwciało monoklonalne przeciw interleukinie 17A). Leczenie BIM skutkowało wyższymi wskaźnikami odpowiedzi HiSCR w tygodniach od 2. do 12. w porównaniu z PLC i zbliżonymi do ADA. Wyższe odsetki odpowiedzi HiSCR75 i HiSCR90 zaobserwowano u chorych otrzymujących BIM już w 2.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				tygodniu oraz podczas wszystkich wizyt do 12. tygodnia. W porównaniu zarówno z PLC, jak i ADA, BIM osiągał podobną lub wyższą skuteczność w zakresie poprawy jakości życia i objawów skórnych. Bimekizumab jako jedyny z leków blokuje jednocześnie interleukinę 17A i 17F, co może przekładać się na szersze spektrum działania tego leku. Leczenie BIM cechuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, a zdarzenia niepożądane o ciężkim stopniu nasilenia występowały rzadko. Wskazano, że odpowiedź na terapię może być lepsza u chorych wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. Choć wykazano nie gorszą skuteczność BIM względem ADA, bezpośrednich badań porównawczych między inhibitorami TNF- α a inhibitorami interleukiny 17 jest nadal niewiele. W przeglądzie nie analizowano wyników dla porównania BIM vs SEK.
<i>Haris 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości	Baza Cochrane Central; Baza Medline; Baza Google Scholar; Data przeszukania baz: czerwiec 2024 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwo inhibitorów IL-17 w leczeniu HS.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 6 badań RCT (w tym 3 badania dla BIM). Leczenie inhibitorami IL-17, szczególnie BIM i SEK wiązało się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem chorych osiągających HiSCR50 i HiSCR75 w porównaniu z PLC. BIM uzyskał wysoki współczynnik skuteczności w zakresie HiSCR50 (RR = 1,66) i HiSCR75 (RR = 2,03), niezależnie od częstości podawania (co 2 vs co 4 tygodnie). W zakresie redukcji zaostrzeń nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie BIM w porównaniu z grupą PLC. Pomimo ograniczeń, takich jak mała liczba włączonych badań, nie zaobserwowano zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych.
<i>Husein-ElAhmed 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2:	Baza Embase; Baza PubMed; Baza Scopus; clinicalTrials.gov;	Określenie względnej skuteczności leków biologicznych w leczeniu HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 13 badań RCT dotyczących 14 interwencji (w tym 1 badanie dla BIM). W badaniach łącznie wzięło 2 748. BIM wykazał podobne wyniki kliniczne do CJM112, innego przeciwciała monoklonalnego anty-IL-17. W badaniu

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Przegląd o bardzo niskiej jakości	Data przeszukania baz: luty 2023 r.		porównującym BIM z aktywnym komparatorem (ADA) BIM uzyskał wyższe wyniki HiSCR w porównaniu z ADA. W rankingu SUCRA BIM zajął 5. miejsce pod względem prawdopodobieństwa bycia najlepszym lekiem do osiągnięcia odpowiedzi klinicznej w HS. Pasuje go to przed innymi lekami biologicznymi, takimi jak SEK i RIS. Wyniki dla BIM są obiecujące, jednak aby zalecić BIM do stosowania jako leczenie biologiczne drugiej linii, konieczne są dalsze badania.
<i>Lazaridou 2024</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Embase; Baza Pubmed; Data przeszukania baz: 1 lutego 2023 r.	Dostarczenie szczegółowego i aktualnego przeglądu częstości występowania oraz nasilenia powikłań zakażeń u chorych z HS otrzymujących leczenie biologiczne lub inne terapie immunomodulujące, w celu zapewnienia wiarygodnych oszacowań i wsparcia podejmowania decyzji klinicznych.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 24 publikacje (w tym 1 badanie dla BIM – <i>Glatt 2021</i>). W analizie inhibitorów IL-17, obejmującej łącznie m.in. BIM, SEK i CJM112, odsetek wszystkich zakażeń wynosił 33,6%, jednak nie stwierdzono istotnie statystycznie zwiększonego ryzyka zakażeń w porównaniu z placebo (RR = 0,99; 95% CI: 0,86; 1,14). Częstość ciężkich zakażeń oraz zakażeń oportunistycznych w u chorych poddanych terapii inhibitorami IL-17 pozostawała niska (0,39%). Na podstawie wyników badania <i>Glatt 2021</i> wskazano, iż parametr RR występowania zakażeń w grupie BIM w porównaniu z PLC wyniósł 2,28 (95% CI: 0,89; 5,85). Wyniki sugerują, że choć leczenie inhibitorami IL-17 wiąże się z wyższą bezwzględną częstością zakażeń niż w przypadku innych terapii biologicznych, ryzyko względne wobec placebo pozostaje niskie, a ogólny profil bezpieczeństwa – akceptowalny.
<i>Tsai 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza PubMed; clinicalTrials.gov; Cochrane Library Data przeszukania baz: 19 styczeń 2013 r.	Przedstawienie zaleceń dotyczących wyboru ukierunkowanych terapii HS poprzez jednoczesne porównanie więcej niż dwóch interwencji.	Do przeglądu z metaanalizą włączono 12 badań (w tym 1 badanie dla BIM). Bimekizumab, podobnie jak ADA i SEK, wykazał znaczną przewagę nad PLC pod względem uzyskania odpowiedzi HiSCR w okresie 12-16 tygodni.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				Bimekizumab był jedynym lekiem, który numerycznie i statystycznie nie wykazał się odpowiedzią w zakresie HiSCR gorszą niż ADA. Nie stwierdzono znaczącej różnicy między BIM a ADA w zakresie HiSCR (RR = 1,00; 95% CI: 0,66; 1,52) oraz DLQI 0/1 (RR = 2,40, 95% CI: 0,88; 6,50), co sugeruje, że oba leki są podobnie skuteczne. W rankingu prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi HiSCR po 12-16 tygodniach, ADA zajął pierwsze miejsce, a zaraz za nim znalazł się BIM, a następnie SEK 300 mg Q4W i SEK 300 mg Q2W. Wszystkie biologiczne leki, w tym BIM, nie różniły się pod względem częstości występowania działań niepożądanych (w tym dowolnych zdarzeń niepożądanych i efektów niepożądanych występujących w czasie leczenia) w porównaniu do placebo, co sugeruje, że są one bezpieczne w użyciu. Ranking prawdopodobieństwa sugeruje, że BIM spośród wszystkich leków jest najskuteczniejszy w poprawie jakości życia.
<i>Huang 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Embase; Baza Medline; Cochrane Library clinicalTrials.gov; Data przeszukania baz: 19 maj 2022 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych i drobnocząsteczkowych inhibitorów w leczeniu HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.	Do przeglądu z metaanalizą sieciową włączono 16 badań RCT (w tym 1 badanie dla BIM) z łączną liczbą 2 076 uczestników. Bimekizumab wykazał istotnie wyższą skuteczność w osiąganiu HiSCR w porównaniu z PLC po 12-16 tygodniach leczenia. Wykazano porównywalną, wyższą niż PLC skuteczność ADA i BIM w zakresie poprawy wyniku DLQI. Zarówno BIM, jak i ADA wykazały wyższą skuteczność w poprawie jakości życia chorych (mierzonej za pomocą DLQI) w porównaniu z PLC.
<i>Gupta 2022</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA	Baza PubMed; Baza Embase; Baza Scopus;	Ocena skuteczności technologii lekowych w leczeniu HS za pomocą rankingu SUCRA.	Do przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową włączono 10 badań (w tym 1 badanie dla BIM).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości	EU Clinical Trials Register; clinicalTrials.gov; Data przeszukania baz: 19 maj 2022 r.		Bimekizumab osiągnął najwyższy wynik SUCRA (67%) pod względem odpowiedzi klinicznej w porównaniu do ADA, anakinry i PLC.

13.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 95.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja							
		<i>Husein- ElAhmed 2024</i>	<i>Tsai 2023</i>	<i>Huang 2022</i>	<i>Gupta 2022</i>	<i>Calabrese 2025</i>	<i>Heidari 2025</i>	<i>Haris 2024</i>	<i>Lazaridou 2024</i>
1	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
2	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
3	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
4	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK	TAK	b/d	TAK	TAK	b/d	TAK
6	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	b/d	NIE	b/d	TAK	TAK	b/d	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja							
		<i>Husein- ElAhmed 2024</i>	<i>Tsai 2023</i>	<i>Huang 2022</i>	<i>Gupta 2022</i>	<i>Calabrese 2025</i>	<i>Heidari 2025</i>	<i>Haris 2024</i>	<i>Lazaridou 2024</i>
7	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
8	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
9	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
10	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
11	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	Nie ma zastosowania	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)	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	Nie ma zastosowania	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja							
		Husein-EIAhmed 2024	Tsai 2023	Huang 2022	Gupta 2022	Calabrese 2025	Heidari 2025	Haris 2024	Lazaridou 2024
1 3 .	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
1 4 .	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK
1 5 .	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	TAK
1 6 .	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Niska	Niska	Bardzo niska	Niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji Shee 2017 zaznaczono podkreśleniem

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

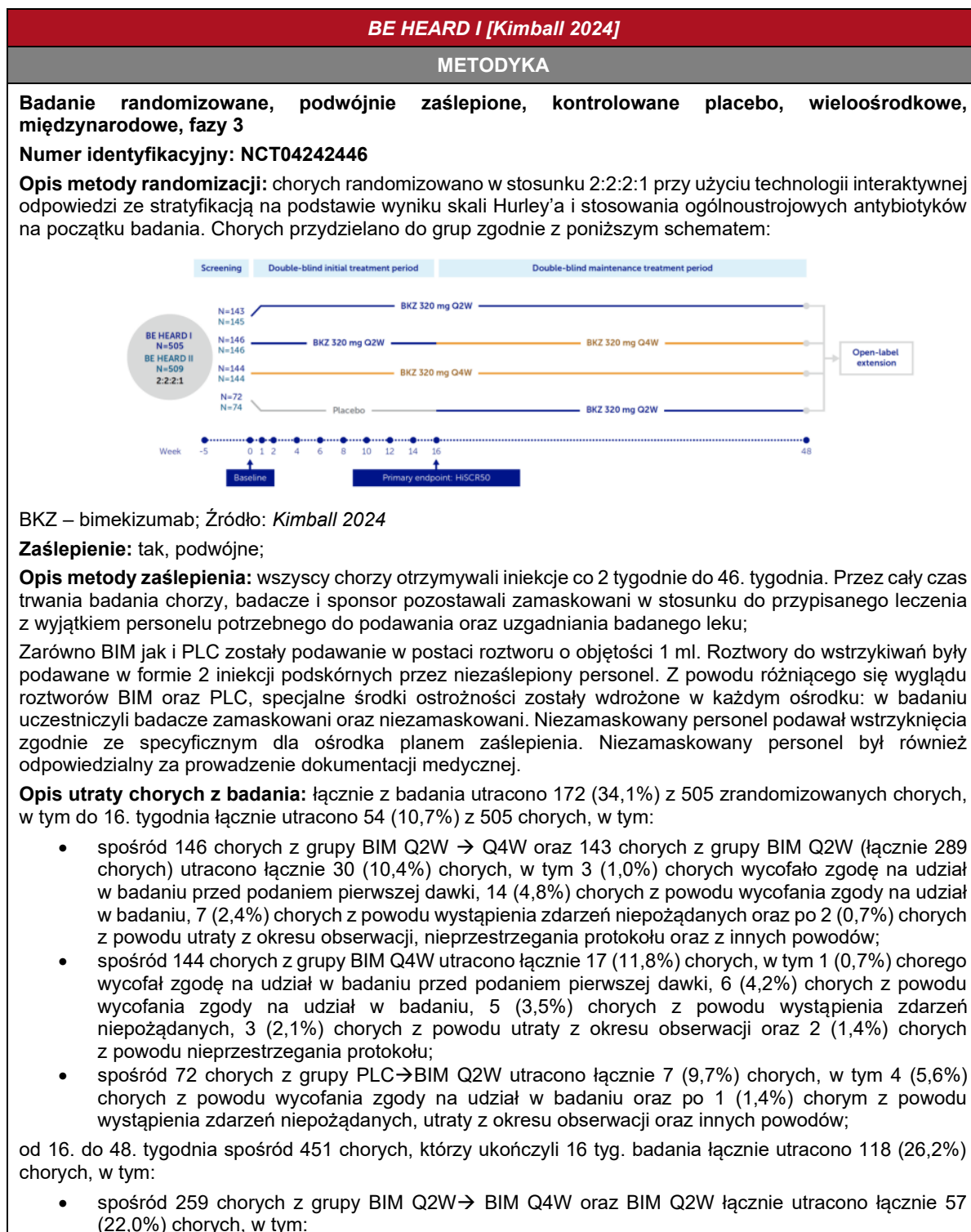
przegląd o umiarkowanej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżać jakość przeglądu – w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne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

13.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.8.1. BE HEARD I



BE HEARD I [Kimball 2024]

- w grupie BIM Q2W→BIM Q4W utracono 26 (10,0%) chorych, w tym 1 (0,4%) chory nie rozpoczął fazy podtrzymania leczenia, 11 (4,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 5 (1,9%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 3 (1,2%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz braku skuteczności, 2 (0,8%) chorych z innych powodów oraz 1 (0,4%) chorego z powodu nieprzestrzegania protokołu;
- w grupie BIM Q2W utracono 31 (12,0%) chorych, w tym: 14 (5,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 3 (1,2%) chorych z powodu braku skuteczności, utraty z okresu obserwacji oraz z innych powodów oraz 2 (0,8%) chorych z powodu nieprzestrzegania protokołu;
- spośród 127 chorych z grupy BIM Q4W utracono łącznie 40 (31,5%) chorych, w tym 2 (1,6%) chorych nie weszło do fazy podtrzymania leczenia, 12 (9,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 7 (5,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia, po 5 (3,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz innych powodów oraz 2 (1,6%) chorych z powodu nieprzestrzegania protokołu;
- spośród 65 chorych z grupy PLC→BIM Q2W utracono łącznie 21 (32,3%) chorych, w tym: 9 (13,8%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 7 (10,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 2 (3,1%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz po 1 (1,5%) chorym z powodu braku skuteczności, nieprzestrzegania protokołu oraz z innego powodu.

Skala Jadad: 5/5;

Ocena RoB 2.0: niskie ryzyko;

Wynik dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności, w tym dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną lub częściową dawkę leczenia w zestawie bezpieczeństwa i BIM w zestawie aktywnego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: UCB Pharma;

Liczba ośrodków: 86 (Europa, Stany Zjednoczone, Kanada, Azja, Australia);

Okres obserwacji: 48 tygodni,

- w tym 16 tyg. BIM vs PLC;

Analiza statystyczna: ocena istotności statystycznej dla każdego wyniku w sekwencji zależała od tego, czy poprzednie porównanie osiągnęło istotność statystyczną z dwustronnym poziomem α 0-025, dla którego dwa schematy dawkowania BIM były testowane niezależnie w porównaniu z PLC.

Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w rozdziale 3.10.2.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA²¹

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat;;
- rozpoznanie HS na podstawie wywiadu klinicznego i badania fizykalnego przez co najmniej 6 miesięcy przed wizytą początkową; rozpoznanie musi być możliwe do zweryfikowania na podstawie notatek i dokumentacji medycznej;
- HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowany jako łącznie ≥ 5 zmian zapalnych (tj. liczba ropni oraz liczba guzków zapalnych) obecne w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych (np. lewa i prawa pacha), z których jeden musi być w stadium co najmniej II/III Hurleya zarówno podczas wizyty przesiewowej, jak i wizyty początkowej;
- niewystarczającą odpowiedź na leczenie antybiotykami ogólnoustrojowymi (np. tetracykliny, klindamycyna, ryfampicyna) w leczeniu HS podczas wizyty przesiewowej, zgodnie z oceną przeprowadzoną przez badacza;

Kryteria wykluczenia:

- liczba sączących przetok > 20 podczas wizyty początkowej;
- jakiegokolwiek inna aktywna choroba lub stan skóry które w opinii badacza mogą zakłócać ocenę HS;

²¹ Wymienione zostały kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania, pozostałe dostępne są w suplemencie do publikacji

BE HEARD I [Kimball 2024]				
- otrzymywanie inhibitorów TNFα w czasie 12 tygodni lub IL-17 w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; - otrzymywanie leków miejscowych w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania lub ogólnoustrojowej terapii HS w wywiadzie.				
Dane demograficzne				
Parametr		BIM 320 mg Q2W ²²	BIM 320 mg Q4W	PLC
Liczba chorych		289	144	72
Mężczyźni, n (%)		113 (39,1)	46 (31,9)	28 (38,9)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		36,0 (26,0; 46,0)	35,0 (27,0; 45,0)	33,5 (26,0; 46,0)
Grupa wiekowa, n (%)	<40 r.ż.	174 (60,2)	93 (64,6)	45 (62,5)
	40 - <65 r.ż.	109 (37,7)	50 (34,7)	26 (36,1)
	≥65 r.ż.	6 (2,1)	1 (0,7)	1 (1,4)
Rasa, n (%)	Biała	233 (80,6)	105 (72,9)	55 (76,4)
	Czarna	41 (14,2)	21 (14,6)	8 (11,1)
	Azjaci	2 (0,7)	3 (2,1)	3 (4,2)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		97,2 (25,4)	102,7 (24,7)	94,6 (24,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		33,4 (8,3)	35,4 (8,1)	32,4 (7,8)
Status osoby palącej, n (%)	Obecny	127 (43,9)	53 (36,8)	37 (51,4)
	Były	43 (14,9)	28 (19,4)	7 (9,7)
Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie terapii biologicznej, n (%)		76 (26,3)	31 (21,5)	19 (26,4)
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]		5,7 (3,1; 12,0)	5,6 (2,6; 11,9)	8,7 (4,5; 15,4)
Liczba ropni i guzków zapalnych ogółem, średnia (SD)		15,3 (13,5)	17,8 (25,3)	15,0 (11,9)
Liczba ropni, średnia (SD)		3,7 (6,1)	4,5 (8,4)	2,9 (6,6)
Liczba guzków zapalnych, średnia (SD)		11,6 (11,4)	13,3 (22,4)	12,2 (10,0)
Liczba sączących przetok, średnia (SD)		4,0 (4,9)	3,8 (4,9)	3,2 (4,0)
Nasilenie choroby w skali Hurley'a, n (%)	II	149 (51,6)	71 (49,3)	34 (47,2)
	III	140 (48,4)	73 (50,7)	38 (52,8)
Wynik DLQI, średnia (SD)		11,5 (6,6)	12,8 (7,6)	12,4 (8,0)
Jednoczesne stosowanie antybiotyków, n (%)		27 (9,3)	8 (5,6)	5 (6,9)
Najgorszy wynik bólu skóry wg HSSDD, średnia (SD)		5,5 (2,5)	5,9 (2,6)	6,0 (2,5)

²² Łącznie wszyscy chorzy, którzy otrzymywali BIM Q2W przez pierwsze 16 tyg. (ang. *pooled*)

BE HEARD I [Kimball 2024]
INTERWENCJA
Interwencja badana: BIM 320 mg Q2W lub BIM 320 mg Q4W s.c. Interwencja kontrolna: PLC s.c. Leczenie wspomagające: zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia ropnego zapalenia skóry dozwolone było stosowanie terapii ratunkowej w przypadku zaostrzenia choroby; Dozwolone było stosowanie dostosowanych dawek antybiotyków (z wykluczeniem podawania według potrzeb) doksycykliny, monocykliny lub ekwiwalentu ogólnoustrojowych tetracyklin, jeżeli były stosowane przez 28 dni przed rozpoczęciem badania. Mediana (IQR) czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 334 dni (252; 336) u chorych w grupie BIM Q2W; 335 dni (272; 336) u chorych w grupie BIM Q2W → BIM Q4W, 333 dni (194; 336) u chorych w grupie BIM Q4W oraz 336 dni (280; 336) u chorych w grupie PLC → BIM Q2W
PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • odpowiedź HiSCR (HISCR50/75/90/100); • zaostrzenie objawów choroby; • wynik DLQI; • wynik HSSDD; • wynik w skali HSSQ; • wynik w skali PGI-S-SP i PGI-C-SP; • wynik w skali IHS-4; • profil bezpieczeństwa. Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • wyniki dla grup otrzymujących BIM w dawce niezgodnej z ChPL (tj. Q4W przez pierwsze 16 tyg. i/lub Q2W po 16 tyg.); • z posteru <i>Zouboulis 2024_poster</i> nie ekstrahowano bezwzględnej i procentowej zmiany liczby sączących przetok, ponieważ w publikacji pełnotekstowej przedstawiono już zmianę w postaci średniej, więc zgodnie z PICOS ekstrahowanie tego punktu końcowego byłoby niezasadne; • przedstawiono zmianę liczby ropni i guzków zapalnych oraz sączących przetok z publikacji pełnotekstowej, dlatego nie przedstawiano tej liczby z posteru <i>Zouboulis 2024_poster</i>.

13.8.2. BE HEARD II

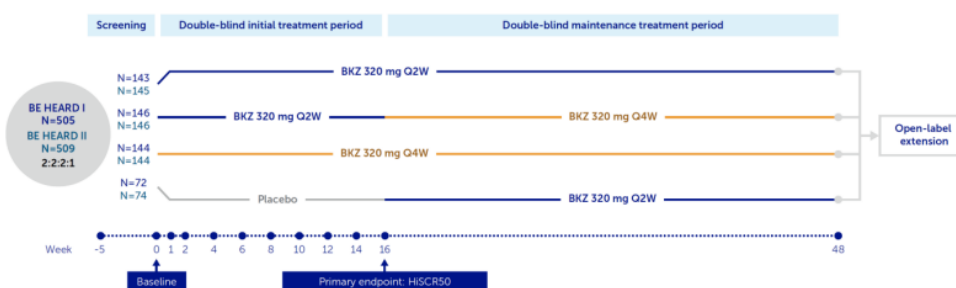
BE HEARD II [Kimball 2024]

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 3

Numer identyfikacyjny: NCT04242498

Opis metody randomizacji: chorych randomizowano w stosunku 2:2:2:1 przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi ze stratyfikacją na podstawie wyniku skali Hurley'a i stosowania ogólnoustrojowych antybiotyków na początku badania. Chorych przydzielano do grup zgodnie z poniższym schematem:



BKZ – bimekizumab; Źródło: Kimball 2024

Zaślepienie: tak, podwójne;

Opis metody zaślepienia: wszyscy chorzy otrzymywali iniekcje co 2 tygodnie do 46. tygodnia. Przez cały czas trwania badania chorzy, badacze i sponsor pozostawali zamaskowani w stosunku do przypisanego do leczenia z wyjątkiem personelu potrzebnego do podawania oraz uzgadniania badanego leku;

Zarówno BIM jak i PLC zostały podawane w postaci roztworu o objętości 1 ml. Roztwory do wstrzykiwań były podawane w formie 2 iniekcji podskórnych przez niezależny personel. Z powodu różniącego się wyglądu roztworów BIM oraz PLC, specjalne środki ostrożności zostały wdrożone w każdym ośrodku: w badaniu uczestniczyli badacze zamaskowani oraz niezamaskowani. Niezamaskowany personel podawał wstrzyknięcia zgodnie ze specyficznym dla ośrodka planem zaślepienia. Niezamaskowany personel był również odpowiedzialny za prowadzenie dokumentacji medycznej.

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 122 (24,1%) z 509 zrandomizowanych chorych, w tym do 16. tygodnia łącznie utracono 45 (8,8%) z 509 chorych, w tym:

- spośród 146 chorych z grupy BIM Q2W → Q4W oraz 145 chorych z grupy BIM Q2W (łącznie 291 chorych) utracono łącznie 29 (10,0%) chorych, w tym 1 (0,3%) chorego utracono z badania przed podaniem pierwszej dawki, 12 (4,1%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 9 (3,1%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 3 (1,0%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (0,7%) chorych z innego powodu oraz po 1 (0,3%) chorym z powodu braku skuteczności oraz nieprzestrzegania protokołu;
- spośród 144 chorych z grupy BIM Q4W utracono łącznie 11 (7,6%) chorych, w tym: 2 (1,4%) chorych utracono z badania przed podaniem pierwszej dawki, 8 (5,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,7%) chorego z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych;
- spośród 74 chorych z grupy PLC→BIM Q4W utracono łącznie 5 (6,8%) chorych, w tym 2 (2,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz po 1 (1,4%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji, nieprzestrzegania protokołu oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych;

od 16. do 48. tygodnia utracono łącznie 77 (16,6%) spośród 464 chorych, w tym:

- spośród 262 chorych w grupie BIM Q2W→BIM Q4W oraz BIM Q2W łącznie utracono 45 (17,2%) chorych, w tym:
 - w grupie BIM Q2W→ BIM Q4W utracono 23 (8,8%) chorych, w tym: 10 (3,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 6 (2,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 2 (0,8%) chorych z powodu braku skuteczności, nieprzestrzegania protokołu i innych powodów oraz 1 (0,4%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
 - w grupie BIM Q2W utracono 22 (8,4%) chorych, w tym 1 (0,4%) nie rozpoczął fazy podtrzymania leczenia, 11 (4,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 4 (1,5%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, po 2 (0,8%) chorych

BE HEARD II [Kimball 2024]

z powodu utraty z okresu obserwacji oraz braku skuteczności oraz po 1 (0,4%) chorym z powodu nieprzestrzegania protokołu oraz z innego powodu;

- spośród 133 chorych z grupy BIM Q4W utracono łącznie 24 (18,0%) chorych, w tym 9 (6,8%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 7 (5,3%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 4 (3,0%) chorych z powodu braku skuteczności, 3 (2,3%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,8%) chorego z innego powodu;
- spośród 69 chorych z grupy PLC→BIM Q2W utracono łącznie 8 (11,6%) chorych, w tym 6 (8,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 2 (2,9%) chorych z powodu utraty z okresu obserwacji;

Skala Jadad: 5/5;

Ocena RoB 2.0: niskie ryzyko;

Wynik dla populacji ITT: tak, analizy skuteczności, w tym dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono z wykorzystaniem populacji ITT. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną pełną lub częściową dawkę leczenia w zestawie bezpieczeństwa i BIM w zestawie aktywnego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: UCB Pharma.;

Liczba ośrodków: 90 (Europa, Stany Zjednoczone, Kanada, Azja, Australia);

Okres obserwacji: 48 tygodni;

- w tym 16 tyg. BIM vs PLC;

Analiza statystyczna: ocena istotności statystycznej dla każdego wyniku w sekwencji zależała od tego, czy poprzednie porównanie osiągnęło istotność statystyczną z dwustronnym poziomem α 0-025, dla którego dwa schematy dawkowania BIM były testowane niezależnie w porównaniu z PLC.

Szczegółowa analiza statystyczna została przedstawiona w rozdziale 3.10.2.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA²³

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat;
- rozpoznanie HS na podstawie wywiadu klinicznego i badania fizykalnego przez co najmniej 6 miesięcy przed wizytą początkową; rozpoznanie musi być możliwe do zweryfikowania na podstawie notatek i dokumentacji medycznej;
- HS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowany jako łącznie ≥ 5 zmian zapalnych (tj. liczba ropni oraz liczba guzków zapalnych) obecne w co najmniej dwóch różnych obszarach anatomicznych (np. lewa i prawa pachy), z których jeden musi być w stadium co najmniej II/III Hurleya zarówno podczas wizyty przesiewowej, jak i wizyty początkowej;
- niewystarczającą odpowiedź na leczenie antybiotykami ogólnoustrojowymi (np. tetracykliny, klindamycyna, ryfampicyna) w leczeniu HS podczas wizyty przesiewowej, zgodnie z oceną przeprowadzoną przez badacza;

Kryteria wykluczenia:

- liczba sączących przetok > 20 podczas wizyty początkowej;
- jakiegokolwiek inna aktywna choroba lub stan skóry które w opinii badacza mogą zakłócać ocenę HS;
- otrzymywanie inhibitorów TNF α W czasie 12 tygodni lub IL-17 w czasie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- otrzymywanie leków miejscowych w czasie 14 dni przed rozpoczęciem badania lub ogólnoustrojowej terapii HS w wywiadzie.

²³ Wymienione zostały kluczowe kryteria włączenia i wykluczenia do badania, pozostałe dostępne są w suplemencie do publikacji

BE HEARD II [Kimball 2024]				
Dane demograficzne				
Parametr		BIM 320 mg Q2W²⁴	BIM 320 mg Q4W	PLC
Liczba chorych		291	144	74
Mężczyźni, n (%)		141 (48,5)	67 (46,5)	43 (58,1)
Wiek, mediana (IQR) [lata]		35,0 (27,0; 45,0)	33,0 (26,0; 42,5)	37,0 (28,0; 47,0)
Grupa wiekowa, n (%)	<40 r.ż.	180 (61,9)	97 (67,4)	46 (62,2)
	40 - <65 r.ż.	107 (36,8)	45 (31,3)	24 (32,4)
	≥65 r.ż.	4 (1,4)	2 (1,4)	4 (5,4)
Rasa, n (%)	Biała	232 (79,7)	119 (82,6)	64 (86,5)
	Czarna	22 (7,6)	13 (9,0)	5 (6,8)
	Azjaci	22 (7,6)	7 (4,9)	5 (6,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		95,4 (24,2)	95,3 (22,0)	100,3 (23,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m²]		32,0 (8,0)	32,2 (7,5)	33,8 (8,7)
Status osoby palącej, n (%)	Obecny	134 (46,0)	73 (50,7)	38 (51,4)
	Były	49 (16,8)	14 (9,7)	10 (13,5)
Jakiegokolwiek wcześniejsze stosowanie terapii biologicznej, n (%)		41 (14,1)	16 (11,1)	10 (13,5)
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]		4,9 (2,1; 10,4)	4,2 (1,9; 7,8)	4,8 (1,3; 12,3)
Liczba ropni i guzków zapalnych ogółem, średnia (SD)		16,7 (15,5)	17,6 (15,4)	13,9 (7,8)
Liczba ropni, średnia (SD)		3,3 (5,9)	3,5 (5,0)	2,4 (2,8)
Liczba guzków zapalnych, średnia (SD)		13,4 (12,2)	14,1 (13,3)	11,4 (6,7)
Liczba sączących przetok, średnia (SD)		3,6 (4,0)	2,8 (3,1)	3,5 (3,7)
Nasilenie choroby w skali Hurley'a, n (%)	II	177 (60,8)	89 (61,8)	45 (60,8)
	III	114 (39,2)	55 (38,2)	29 (39,2)
Wynik DLQI, średnia (SD)		10,6 (6,5)	10,5 (7,0)	11,9 (6,1)
Jednoczesne stosowanie antybiotyków, n (%)		30 (10,3)	10 (6,9)	6 (8,1)
Najgorszy wynik bólu skóry wg HSSDD, średnia (SD)		5,3 (2,4)	5,3 (2,5)	5,0 (2,4)

²⁴ Łącznie wszyscy chorzy, którzy otrzymywali BIM Q2W przez pierwsze 16 tyg. (ang. *pooled*)

BE HEARD II [Kimball 2024]

INTERWENCJA

Interwencja badana: BIM 320 mg Q2W lub BIM 320 mg Q4W s.c.

Interwencja kontrolna: PLC s.c.

Leczenie wspomagające: zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia ropnego zapalenia skóry dozwolone było stosowanie terapii ratunkowej w przypadku zaostrzenia choroby;

Dozwolone było stosowanie dostosowanych dawek antybiotyków (z wykluczeniem podawania według potrzeb) doksycykliny, monocykliny lub ekwiwalentu ogólnoustrojowych tetracyklin, jeżeli były stosowane przez 28 dni przed rozpoczęciem badania.

Mediana (IQR) czasu przyjmowania badanego leku wynosiła 334 dni (314; 336) u chorych w grupie BIM Q2W; 334 dni (267; 336) u chorych w grupie BIM Q2W → BIM Q4W, 335 dni (306; 336) u chorych w grupie BIM Q4W oraz 336 dni (334; 336) u chorych w grupie PLC → BIM Q2W

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- odpowiedź HiSCR (HISCR50/75/90/100);
- zaostrzenie objawów choroby;
- wynik DLQI;
- wynik HSSDD;
- wynik w skali HSSQ;
- wynik w skali PGI-S-SP i PGI-C-SP;
- wynik w skali IHS-4;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- wyniki dla grup otrzymujących BIM w dawce niezgodnej z ChPL (tj. Q4W przez pierwsze 16 tyg. i/lub Q2W po 16 tyg.);
- z posteru *Zouboulis 2024_poster* nie ekstrahowano bezwzględnej i procentowej zmiany liczby sączących przetok, ponieważ w publikacji pełnotekstowej przedstawiono już zmianę w postaci średniej, więc zgodnie z PICOS ekstrahowanie tego PK byłoby niezasadne;
- przedstawiono zmianę liczby ropni i guzków zapalnych oraz sączących przetok z publikacji pełnotekstowej, dlatego nie przedstawiano tej liczby z posteru *Zouboulis 2024_poster*.

13.8.3. Glatt 2021

Badanie Glatt 2021 (Glatt 2021)	
METODYKA	
Badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy 2, z aktywną grupą referencyjną²⁵ Numer Identyfikacyjny: NCT03248531 Opis metody randomizacji: uczestników randomizowano w stosunku 2:1:1 za pomocą systemu interaktywnej technologii odpowiedzi ze stratyfikacją na podstawie wyniku skali Hurley'a. Chorych przydzielano do grup zgodnie z poniższym schematem:	
Zaślepienie: tak, podwójne; Opis metody zaślepienia: wstrzyknięcia placebo podawano wraz z aktywnym leczeniem w tygodniach 5., 7. i 9. w celu zachowania zaślepienia. Ze względu na różnice w prezentacji między BIM a ADA, niezaślepiiony personel badawczy przygotowywał i podawał badany lek. Niezaślepiiony personel badawczy nie był w żaden inny sposób zaangażowany w badanie, a oceny chorych były przeprowadzane przez zaślepiiony personel badawczy; Skala Jadad: 5/5; Ocena RoB-2: niskie ryzyko; Opis utraty chorych z badania: spośród 90 zrandomizowanych chorych do 20. tygodnia badania łącznie utracono 17 (18,9%) chorych, w tym: • spośród 46 chorych w grupie BIM Q2W utracono łącznie 8 (17,4%) chorych, w tym 5 (10,9%) z powodu utraty z okresu obserwacji, 2 (4,3%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i 1 (2,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych; • spośród 22 chorych w grupie PLC utracono łącznie 4 (18,2%) chorych, w tym 3 (13,6%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji; Wynik dla populacji ITT: analizę skuteczności przeprowadzono dla populacji FAS tj. dla pełnego zestawu analizy (ang. <i>full analysis set</i>) oraz dla populacji PPS (zestawu <i>per protocol</i>), który jest podzbiorem zestawu pełnej analizy, składającym się z tych uczestników, którzy nie wykazywali istotnych odchyień od protokołu wpływających na pierwotną zmienną skuteczności, co zostało potwierdzone podczas przeglądu przed analizą przed końcem zaślepienia danych. Analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji SS (populacja bezpieczeństwa) obejmującej wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Sponsor: UCB Pharma; Liczba ośrodków: b/d (Ameryka Północna, Europa, Azja Pacyficzna); Okres obserwacji: maksymalnie 34 tygodnie: pierwszorzędowy punkt końcowy – 12 tygodni. od 22 września 2017 r. do 21 lutego 2019 r. i obejmował 2- lub 4-tygodniowe badanie przesiewowe, 12-tygodniowe leczenie i 20-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa po ostatniej dawce leczenia.; Analiza statystyczna: Podstawowym porównaniem leczenia dla wszystkich formalnych analiz statystycznych skuteczności było porównanie między BIM i PLC. Wskaźniki odpowiedzi w każdej grupie terapeutycznej podawano z 95% przedziałami ufności. Szczegółową analizę statystyczną przedstawiono w rozdziale 3.10.2. Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.	

Badanie <i>Glatt 2021</i> (<i>Glatt 2021</i>)			
POPULACJA			
Kryteria włączenia: - wiek od 18. do 70. r.ż.; - rozpoznanie HS co najmniej rok przed rozpoczęciem badania; - zmiany chorobowe w przebiegu HS o umiarkowanym do ciężkiego nasilenia: obecne w ≥ 2 odrębnych obszarach anatomicznych, z których 1 musi być w co najmniej II lub III stadium w skali Hurleya; - całkowita liczba ropni i guzków zapalnych ≥ 3 podczas wizyty początkowej; - wynik CRP $>0,30$ mg/dl; - stabilna choroba przez ≥ 2 miesiące przed badaniem przesiewowym, a także podczas wizyty początkowej; - niewystarczająca odpowiedź na ≥ 3-miesięczne stosowanie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania doustnego antybiotyku w leczeniu HS (lub nawrót po odstawieniu), zgodnie z oceną badacza na podstawie wywiadu i przeglądu historii medycznej;			
Kryteria wykluczenia: - początkowa liczba sączących przetok >20; - leczenie jakimkolwiek lekiem anti-IL-17 lub czynnikiem martwicy nowotworów w wywiadzie; - nadwrażliwość na bimekizumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie; - rozpoznane stany zapalne inne niż HS; - przewlekłe lub nawracające zakażenia lub nowotwory złośliwe w wywiadzie.			
Dane demograficzne ²⁶			
Parametr		BIM 320 mg Q2W	PLC
Liczba chorych		46	21
Mężczyźni, n (%)		16 (34,8)	7 (33,3)
Wiek, średnia (SD) [lata]		37,4 (11,9)	40,7 (12,8)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		34,5 (8,2)	33,2 (5,8)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]		9,0 (8,8)	9,5 (8,4)
hsCRP, średnia (SD) [mg/dl]		1,53 (1,86)	1,69 (1,38)
Wynik w skali IHS4, średnia (SD)		40,5 (29,8)	49,8 (34,7)
Ogólna ocena bólu skóry przez chorego (PtGA), średnia (SD)	Średnia z ostatnich 24 godzin	3,7 (2,4)/ N=46	4,0 (2,5)/ N=20
	Najgorsza z ostatnich 24 godzin	4,7 (2,8) N =46	5,6 (2,7)/ N=20
Nasilenie choroby w skali Hurley'a, n (%)	II	23 (50,0)	10 (47,6)
	III	23 (50,0)	11 (52,4)
Wynik DLQI, średnia (SD)		11,7 (8,0)	12,7 (5,7)
Liczba ropni i guzków zapalnych, średnia (SD)		14,5 (11,9)	22,1 (21,2)
Wynik w skali HS-PGA bardzo ciężki, n (%)		28 (60,9)	15 (71,4)

²⁵ W badaniu *Glatt 2021* aktywną grupę referencyjną stanowili chorzy przyjmujący ADA. W niniejszej analizie ADA nie stanowi komparatora dla wnioskowanej interwencji, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania informacji dla chorych stosujących ADA

²⁶ W niniejszej analizie ADA nie stanowi komparatora, w związku z czym nie został on przedstawiony

Badanie Glatt 2021 (Glatt 2021)			
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, n (%)	Ogółem	6 (13,0)	3 (14,3)
	Bóle stawów	2 (4,3)	2 (9,5)
	Zapalenie stawów	1 (2,2)	0 (0,0)
	Zespół nadmiernej ruchliwości	1 (2,2)	0 (0,0)
	Choroba zwyrodnieniowa stawów	1 (2,2)	0 (0,0)
	Osteochondroza	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zapalenie stawów kręgosłupa	0 (0,0)	1 (4,8)
	Zwyrodnienie kręgosłupa	1 (2,2)	0 (0,0)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: BIM Q2W 320 mg s.c. przez 12 tyg. po dawce nasycającej 640 mg na początku badania. Interwencja kontrolna: PLC Q4W (z dawkami początkowymi na początku badania i w 2. tygodniu w celu zachowania zaślepienia). Leczenie wspomagające: Dozwolone podczas badania leki towarzyszące: terapia antyseptyczna, pielęgnacja ran, terapia przeciwbólowa²⁷ oraz antybiotykoterapia. Dozwolone leki przeciwbólowe po zakończeniu badania obejmowały ibuprofen, acetaminofen/paracetamol lub tramadol, jeśli ból był nadal niekontrolowany. Dozwolone było leczenie ratunkowe (leki przeciwbólowe, nacięcie/drenowanie ropnia, wstrzyknięcia doogniskowe triamcynolonu), jeśli uczestnik wymagał leczenia ratunkowego z powodu niekontrolowanego zaostrzenia (wzrost o $\geq 25\%$ i bezwzględny wzrost o ≥ 2 całkowitej liczby ropni i guzków zapalnych w stosunku do wartości początkowej).			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • odpowiedź HiSCR (HISCR50/75/90); • wynik w skali IHS-4; • wynik w skali PtGA; • wynik DLQI; • profil bezpieczeństwa Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: • punkty końcowe dla ADA, ponieważ nie stanowił on komparatora w niniejszej analizie; • nie ekstrahowano rodzajów stosowanej terapii ratunkowej, ponieważ podano dane ogółem.			

²⁷niedozwolone było jednoczesne stosowanie doustnych leków przeciwbólowych lub opioidów w czasie 14 dni od wizyty początkowej (z wyłączeniem tramadolu lub stabilnych dawek nieopiodowych leków przeciwbólowych)

13.8.4. Mansilla-Polo 2024

Mansilla-Polo 2024 (Mansilla-Polo 2024)		
METODYKA		
Badanie jednoramienne, obserwacyjne, ambispektywne (ang. <i>ambispective</i>, z elementami retrospektywnymi i prospektywnymi), wieloośrodkowe Przydział chorych do grupy: do badania włączano kolejno dorosłych chorych na HS, leczonych BIM w rutynowej praktyce klinicznej. Chorzy byli włączani do badania od grudnia 2022 r. do października 2023 r.; Skala IHE: 14/18 pkt.; Opis utraty chorych z badania: spośród 40 chorych włączonych do badania, kompletne dane dla okresu obserwacji do 16. tyg. nie były dostępne dla 6 chorych (15,0%) – nie podano powodu utraty chorych z obserwacji; Klasyfikacja AOTMiT: IVA; Sponsor: badanie niesponsorowane; Liczba ośrodków: 13 (Hiszpania); Okres obserwacji: 16 tygodni; Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: b/d		
POPULACJA		
Kryteria włączenia: dorośli chorzy na HS, leczeni BIM.		
Dane demograficzne ²⁸		
Parametr	BIM 320 mg Q2W lub Q4W	
Liczba chorych	40	
Wiek, średnia (SD) [lata]	48,3 (12,6)	
Mężczyźni, n (%)	21 (52,5)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	31,3 (9,3)	
Nasilenie choroby w skali Hurley'a, n (%)	II	9 (22,5)
	III	31 (77,5)
Fenotyp HS, n (%)	Zapalny	26 (65,0)
	Pęcherzykowy	1 (2,5)
	Mieszany	13 (32,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	13,9 (10,7)	
Zaostrzenia, średnia (SD) [n/rok]	13,0 (8,3)	
Operacja w wywiadzie, n (%)	28 (70,0)	
Stosowanie leku biologicznego w wywiadzie, n (%)	36 (90,0)	
Liczba stosowanych leków biologicznych w wywiadzie, średnia (SD)	2,0 (1,3)	
Palenie tytoniu, n (%)	30 (75,0)	
Choroby współistniejące, n (%)	Łuszczykowe zapalenie stawów	5 (12,5)
	Łuszczyca	8 (20,0)

²⁸ Dane demograficzne oraz kliniczne pozyskiwano z dokumentacji klinicznej

<i>Mansilla-Polo 2024 (Mansilla-Polo 2024)</i>		
	Zespół metaboliczny	13 (32,5)
	Lęk/depresja	27 (67,5)
INTERWENCJA		
Interwencja badana: BIM 320 mg Q2W lub Q4W; Leczenie wspomagające: 53%* chorych otrzymywało leki towarzyszące, a najczęściej stosowano miejscową klindamycynę (10% chorych), a następnie doustną klindamycynę (8% chorych).		
PUNKTY KOŃCOWE		
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: - wynik w skali IHS-4; - wynik w skali HS-PGA; - ból mierzony na skali VAS; - wynik DLQI; - profil bezpieczeństwa Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d		

*nie podano całkowitej liczby chorych, dla których obliczony został odsetek. Do badania włączonych zostało 40 chorych, a wyniki w punkcie czasowym 16 tygodni były raportowane dla 34 chorych

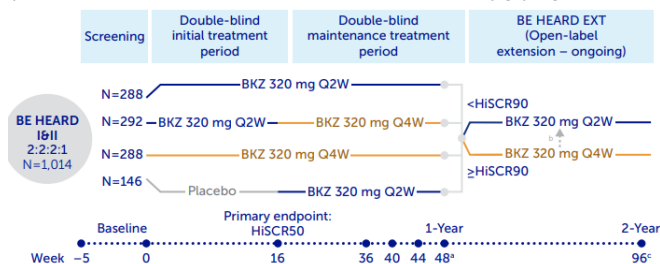
13.8.5. BE HEARD EXT

BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)

METODYKA

Badanie jednoramienne, otwarte przedłużenie badań BE HEARD I i BE HEARD II, wieloośrodkowe

Przydział chorych do grupy: włączano chorych, którzy ukończyli 48 tygodni badania BE HEARD I lub BE HEARD II. Chorych przydzielono do grup BIM Q2W lub BIM Q4W na podstawie uzyskania odpowiedzi $\geq$ HiSCR90 (średnia wartość z pomiarów w 36., 40. i 44. tyg.) zgodnie z poniższym schematem:



Skala IHE: 15,5/20 pkt.;

Opis utraty chorych z badania: od 48 tyg. (rozpoczęcie badania BE HEARD EXT) do 96 tyg. trwania badania utracono łącznie 110 (19,8%) z 556 chorych rozpoczynających badanie BE HEARD EXT (nie podano powodów utraty chorych z badania);

Wynik dla populacji ITT:

- do analizy skuteczności włączono wszystkich chorych, którzy zostali zrandomizowani po zakończeniu 48 tyg. leczenia BIM w ramach badań BE HEARD I/II;
- do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich chorych, którzy przez 96 tyg. leczenia w ramach badań BE HEARD I/II/EXT otrzymali co najmniej 1 dawkę BIM (włączając chorych, którzy zostali zrandomizowani po 16 tyg. otrzymywania PLC w badaniach BE HEARD I/II).

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: UCB Pharma;

Liczba ośrodków: b/d (w badaniu uczestniczyli chorzy, którzy zakończyli wieloośrodkowe badania BE HEARD I i BE HEARD II);

Okres obserwacji: 96 tyg.:

- 48 tyg. leczenia BIM w ramach badań BE HEARD I/II;
- 48 tyg. leczenia BIM w ramach badania BE HEARD EXT.

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: analiza OC.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

Do badania włączano chorych uczestniczących w badaniach BE HEARD I i BE HEARD II. Kryteria włączenia i wykluczenia zostały szczegółowo przedstawiono w podrozdziale 13.8.1 i 13.8.2.

Dane demograficzne

Parametr	BIM 320 mg Q2W lub Q4W	
Liczba chorych	556	
Wiek, średnia (SD) [lata]	36,3 (12,2)	
Mężczyźni, n (%)	257 (46,2)	
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]	32,5 (7,8)	
Rasa biała, n (%)	448 (80,6)	
Nasilenie choroby w skali Hurley'a, n (%)	II	303 (54,5)
	III	253 (45,5)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	7,4 (7,1)	

BE HEARD EXT (Zouboulis 2024b_poster)	
Liczba ropni i guzków zapalnych, średnia (SD)	16,9 (18,5)
Liczba sączących przetok, średnia (SD)	3,8 (4,3)
Wynik DLQI, średnia (SD)	11,0 (6,8)
Stosowanie leku biologicznego w wywiadzie*, n (%)	112 (20,1)
Jednoczesne stosowanie antybiotyków, n (%)	54 (9,7)
INTERWENCJA	
Interwencja badana: BIM 320 mg Q2W lub Q4W; Leczenie wspomagające: b/d.	
PUNKTY KOŃCOWE	
Punkty końcowe uwzględnione w analizie: • Odpowiedź HiSCR; • wynik w skali IHS-4; • liczba sączących przetok; • wynik DLQI; • profil bezpieczeństwa Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie: n/d	

*w ramach jakiegokolwiek wskazania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

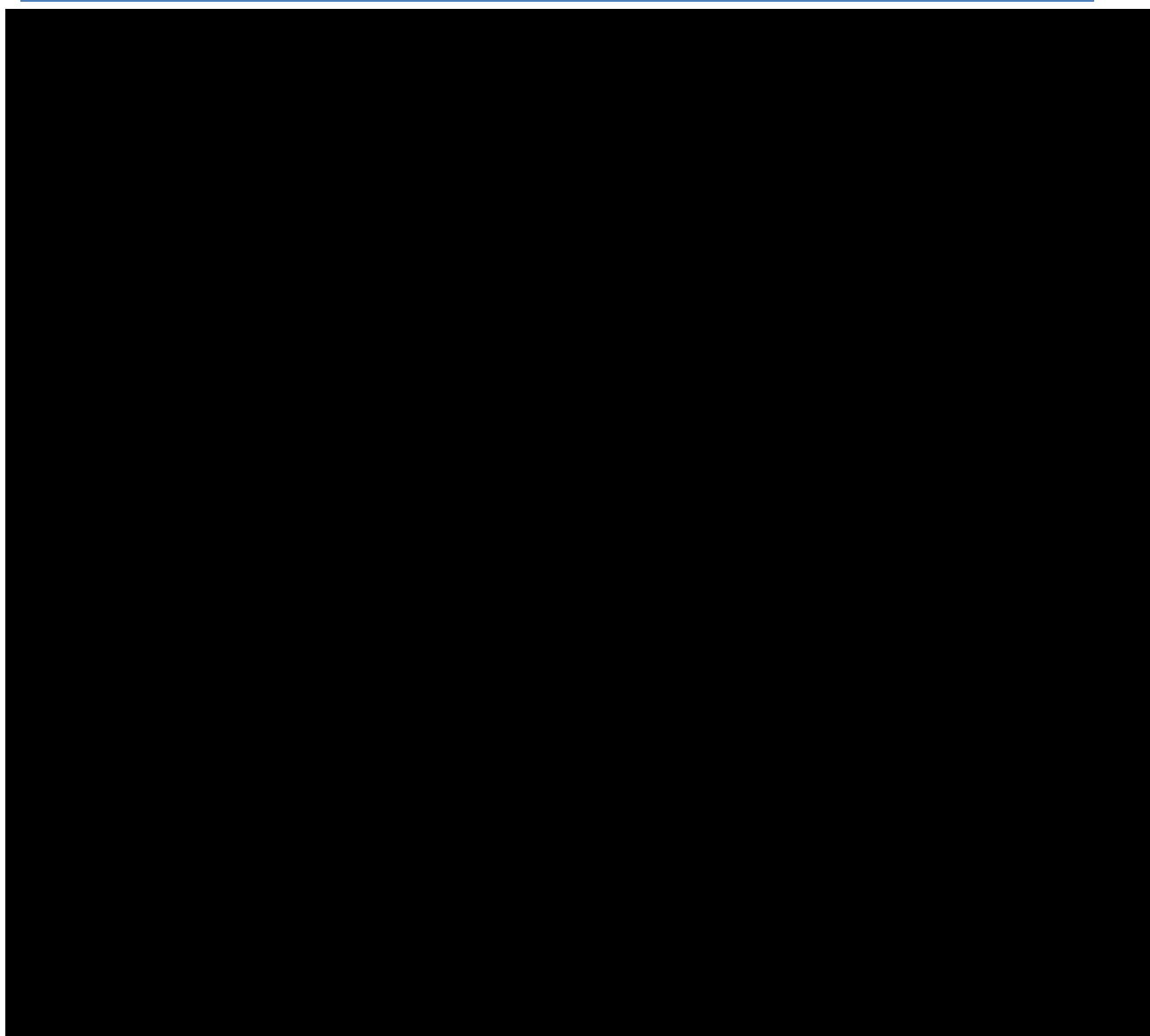
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

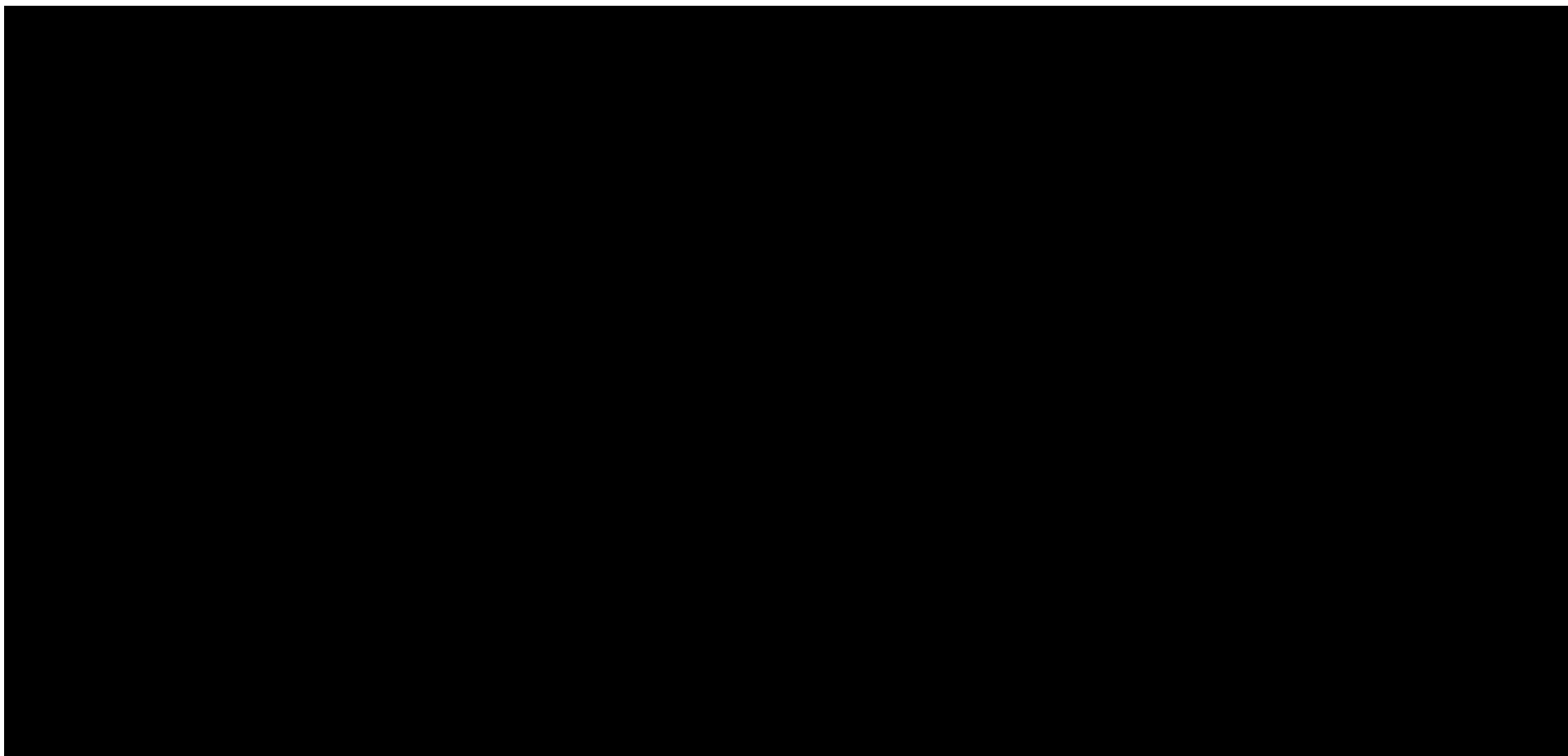
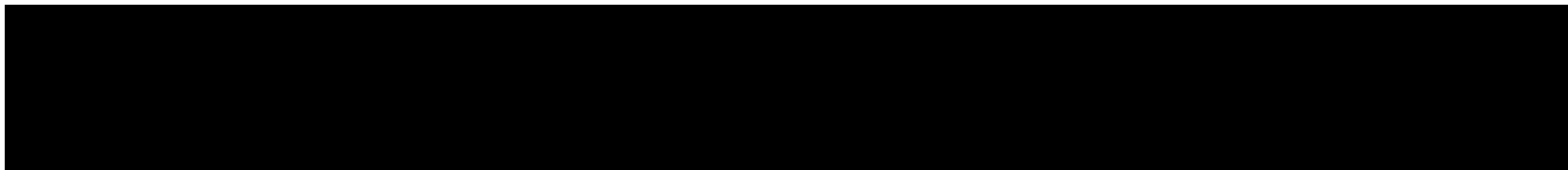
[REDACTED]

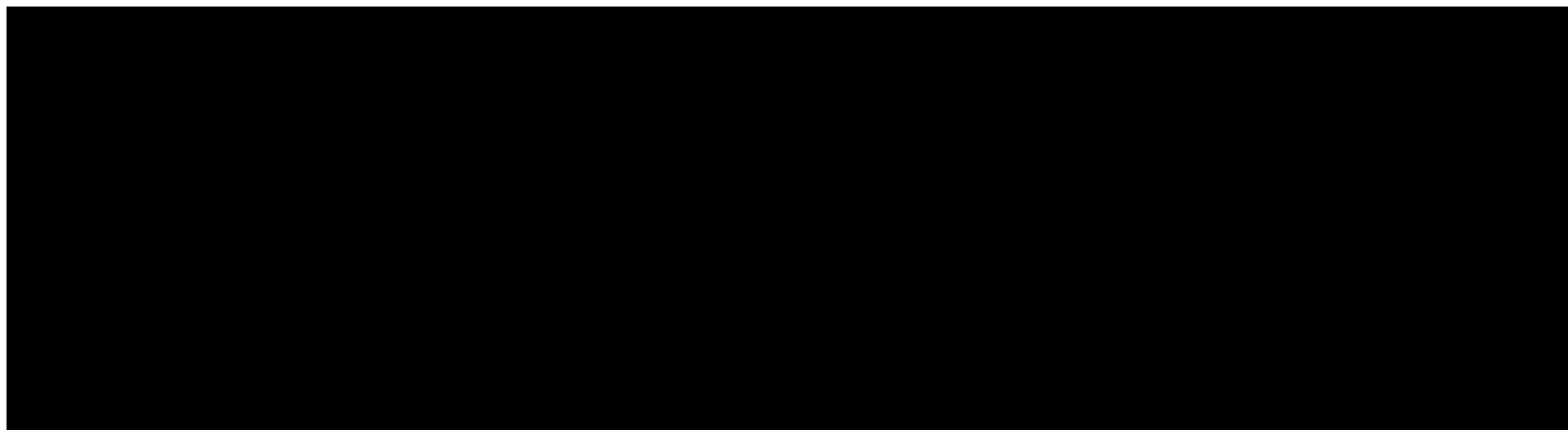
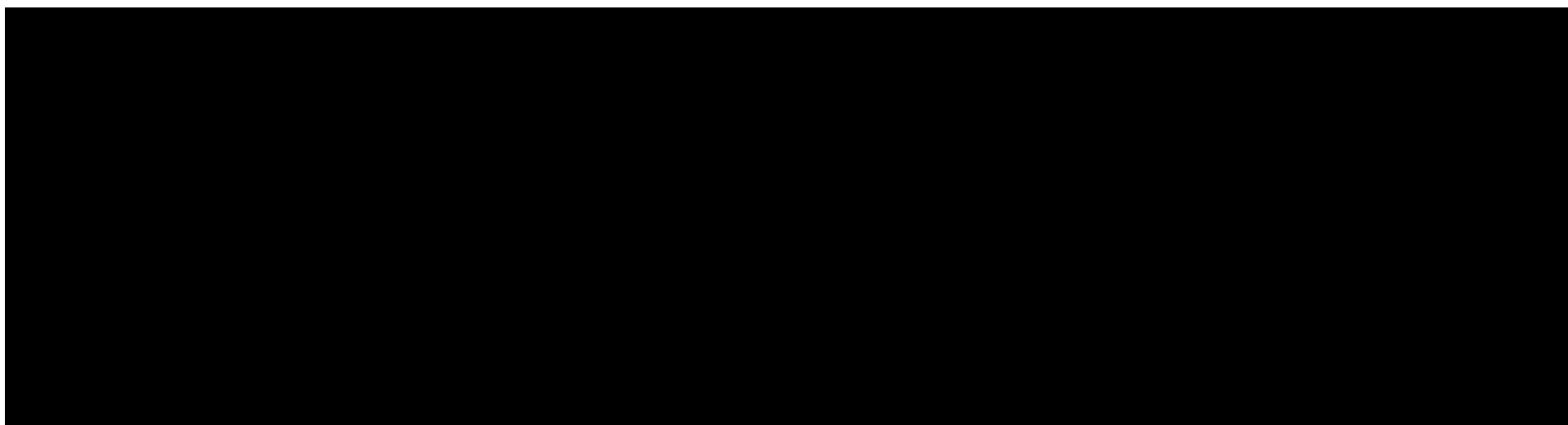
[REDACTED]

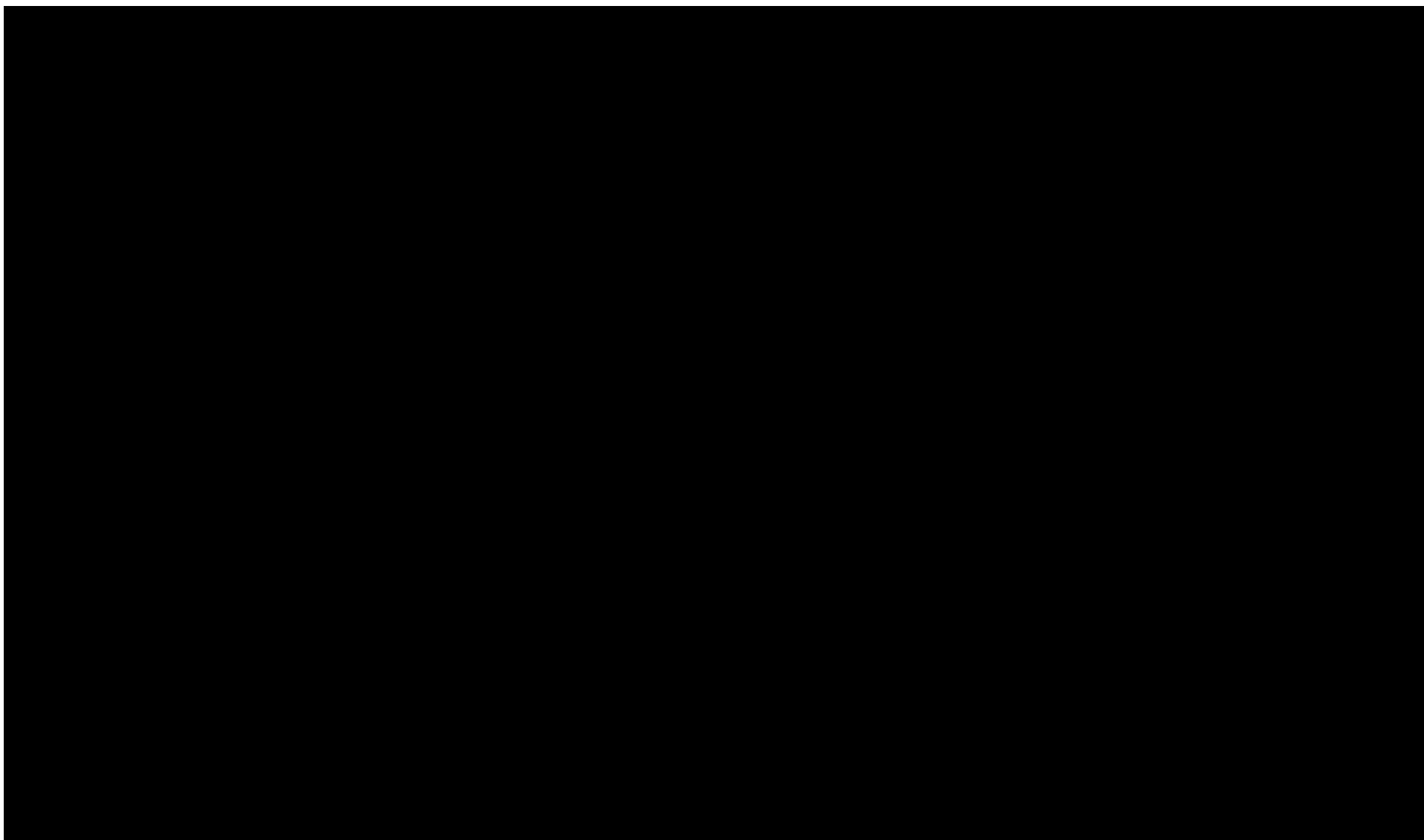
[REDACTED]

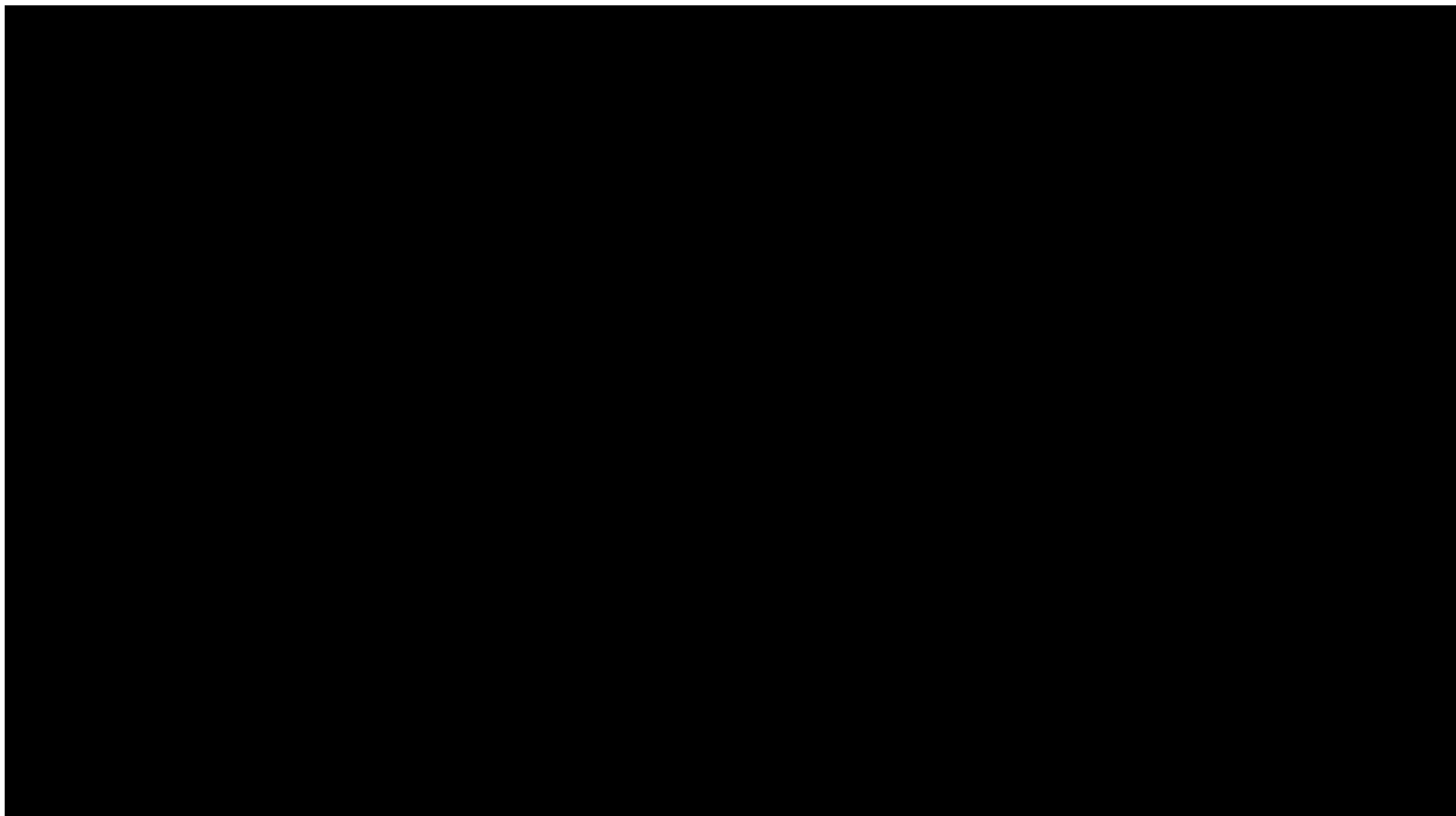
[REDACTED]

[REDACTED]









13.11. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 99.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Becherel 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania RWE.	Becherel P., Gougerousse A., Maccari F., Reguiai Z. Effectiveness of bimekizumab (BMZ, double Anti-IL-17 MAb blocker) in Hidradenitis Suppurativa : a real life study (44 cases). EADV Congress 2023: 5925
<i>ab. konf. Bechara 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> , w którym przedstawiono skumulowane dane niezależnie od dawkowania BIM Q2W lub Q4W po 16 tygodniach indukcji.	Bechara F.G., Hamazavi I., Anadkat M., i in. Bimekizumab safety in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Analysis of pooled data from the BE HEARD I and II phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. EADV Congress 2023: 3294
<i>ab. konf. Garg 2023</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny do badań <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> , w ramach przedstawiono wyniki dla 16 tyg. obserwacji w odniesieniu do osiągania odpowiedzi HiSCR w podziale na wagę i BMI chorych.	Garg A., Lev-Tov H., Naik H., i in. Bimekizumab efficacy across weight and BMI based subgroups in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: 48-week pooled results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre BE HEARD I and II phase 3 trials. EADV Congress 2023: 5342
<i>ab. konf. Jemec 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>Glatt 2021</i> . Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Jemec G.B.E., Sayed C., Schmieder G., i in. Efficacy and safety of bimekizumab, a dual interleukin (IL)-17A and IL-17F inhibitor, for the treatment of moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (HS): a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 study, Experimental dermatology, 2020, 29(SUPPL 1), 31-32
<i>ab. konf. Torregrosa 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania RWE obejmującego 4 chorych.	Torregrosa D.M., Manisilla-Polo M., Ecutia-Munoz B., i in. Effectiveness of bimekizumab for the treatment of hidradenitis suppurativa in real-world clinical practice. EADV Congress 2023: 3420
<i>ab. konf. Zouboulis 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badań <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> . Brak dodatkowych danych względem publikacji pełnotekstowej.	Zouboulis C., Gottlieb A.B., Forman S., i in. Bimekizumab efficacy and safety in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Analysis of pooled data from BE HEARD I and II phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. EADV Congress 2023: 3262
<i>Bechara 2024_poster</i>	Niewłaściwa metodyka	Poster konferencyjny niezawierający dodatkowych wyników do badań włączonych do analizy dla dłuższego	Bechara F.G., Sayed C.J., Goldberg S., i in. Bimekizumab impact on concomitant rescue interventions in patients with moderate to

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		okresu obserwacji niż przedstawiony we włączonych głównych publikacjach pełnotekstowych do danego badania.	severe hidradenitis suppurativa in BE HEARD I & II. AAD Posters 2024; ID: 52726
<i>Cagalj 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.	Cagalj M.A., Marinovic B., Bukvic Mokos Z. New and Emerging Targeted Therapies for Hidradenitis Suppurativa, Int J Mol Sci. 2022. 23(7):3753
<i>Gao 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.	Gao J.L., Otto T.S., Porter M.L., Kimball A.B., Hidradenitis Suppurativa: New Targets and Emerging Treatments, „American Journal of Clinical Dermatology” t. 25 nr 5 (2024)
<i>Garg 2024_poster</i>	Niewłaściwa metodyka	Poster do opracowania wtórnego.	Garg A., Davis L., Taieb V., i in. Bimekizumab and secukinumab comparative effectiveness in hidradenitis suppurativa: Indirect treatment comparisons at Week 16 and 1 Year. AAD Posters; ID:52797
<i>Lim 2019</i>	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla bimekizumabu.	Lim S.Y.D, Oon H.H. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa, Biologics 2019, 13:53-78
<i>Malvaso 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.	Malvaso D., Calabrese L., Chiricozzi A. IL-17 Inhibition: A Valid Therapeutic Strategy in the Management of Hidradenitis Suppurativa, Pharmaceutics 2023, 15:10
<i>Shams 2024</i>	Niewłaściwa metodyka	Opracowanie wtórne niespełniające kryteriów przeglądu systematycznego.	Shams R.B., Sayed C.J., Bimekizumab for the treatment of hidradenitis suppurativa, „Immunotherapy” (2024)

13.12. Skale oceny jakości badań

Tabela 100.
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 101.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 102.
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 103.
Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE

Pytanie	Odpowiedź**
Cel badania	
1. Czy hipoteza/cel badania był jasno określony? (Odpowiedź „częściowo tak”: hipoteza zawiera 1 lub 2 informacje z 3 wymaganych: populacja, interwencja, oceniany efekt)	Tak Częściowo tak Nie
Metodyka badania	
2. Czy badanie zostało przeprowadzono prospektywnie?	Tak Niejasne Nie
3. Czy przypadki były zbierane w więcej niż jednym ośrodku?	Tak Niejasne Nie
4. Czy chorzy byli rekrutowani kolejno (lub wszyscy chorzy kwalifikujący się do badania byli włączani)?	Tak Niejasne Nie
Populacja	
5. Czy opisano charakterystykę chorych objętych badaniem (tj. najbardziej istotne informacje, np. liczba chorych, wiek, pochodzenie etniczne, nasilenie choroby, choroby towarzyszące)? (Odpowiedź „częściowo tak”: opisano niektóre/wybrane dane demograficzne)	Tak Częściowo tak Nie
6. Czy kryteria włączenia i wykluczenia były jasno określone? (Odpowiedź „częściowo tak”: raportowano kryteria włączenia lub kryteria wykluczenia)	Tak Częściowo tak Nie
7. Czy chorzy byli włączani do badania na podobnym etapie choroby?	Tak Niejasne Nie
Interwencja i leczenie wspomagające	
8. Czy badana interwencja była jasno opisana (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie

Pytanie	Odpowiedź**
9. Czy dodatkowe interwencje (leczenie wspomagające) były jasno opisane (tj. dawkowanie, metoda podania)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie opisano wszystkich informacji na temat podania interwencji [np. sposób podania])	Tak Częściowo tak Nie
Pomiary punktów końcowych	
10. Czy istotne metody pomiarów punktów końcowych były ustalone <i>a priori</i> ? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe zostały opisane w części badania dot. metodyki)	Tak Częściowo tak Nie
11. Czy osoby oceniające punkty końcowe były zaślepiene na interwencję, którą otrzymywali chorzy?	Tak Niejasne Nie
12. Czy istotne punkty końcowe były zmierzone odpowiednimi metodami obiektywnymi/subiektywnymi#? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie wszystkie istotne punkty końcowe mierzone odpowiednimi metodami)	Tak Częściowo tak Nie
13. Czy istotne punkty końcowe zostały zmierzone przed i po zastosowaniu interwencji?	Tak Niejasne Nie
Analiza statystyczna	
14. Czy do oceny istotnych punktów końcowych użyto odpowiednich testów statystycznych (np. testy parametryczne dla danych o rozkładzie normalnym lub testy nieparametryczne przy braku rozkładu normalnego)?	Tak Niejasne Nie
Wyniki i wnioski	
15. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, aby wystąpiły ważne zdarzenia i punkty końcowe?	Tak Niejasne Nie
16. Czy raportowano utratę chorych z okresu obserwacji? (Odpowiedź „tak”: liczba chorych utraconych z okresu obserwacji jest jasno określona lub raportowano wyniki dla wszystkich włączonych chorych lub liczbę chorych utraconych z okresu obserwacji można obliczyć w oparciu o liczby chorych włączonych do badania i uwzględnionych w ostatecznej analizie)	Tak Niejasne Nie
17. Czy przedstawiono szacunki dot. przypadkowej zmienności w analizie danych dot. istotnych punktów końcowych (np. SE, SD, CI, zakres, IQR)? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie dla wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono miary rozrzutu)	Tak Częściowo tak Nie
18. Czy raportowano zdarzenia niepożądane? (Odpowiedź „częściowo tak”: nie przedstawiono wyników dla wszystkich istotnych zdarzeń niepożądanych)	Tak Częściowo tak Nie
19. Czy wnioski były poparte wynikami badania?	Tak Niejasne Nie
Konflikty interesów i źródła wsparcia	
20. Czy raportowano konflikty interesów i źródła wsparcia (np. finansowego) dla badania? (Odpowiedź „częściowo tak”: przedstawiono informację o konflikcie interesów lub o źródłach wsparcia)	Tak Częściowo tak Nie
Suma	
Badania eksperymentalne^^	20 pkt.
Badania obserwacyjne^^	18 pkt.

*oceniający może zdecydować o usunięciu pozycji, które nie mają zastosowania w analizowanym przypadku

**odpowiedź „tak” – 1 pkt; odpowiedź „częściowo tak” – 0,5 pkt.; odpowiedź „niejasne” – 0 pkt.; odpowiedź „nie” – 0 pkt. (punktacja przyjęta przez analityków)

^^wybór domen odpowiednich dla badań w zależności od ich metodyki został dobrany przez analityków (kolorem jasnoszarym wskazano domeny oceniane wyłącznie w badaniach eksperymentalnych)

#np. testy będące złotym standardem lub standaryzowane testy kliniczne dla metod obiektywnych oraz samodzielnie wypełniane kwestionariusze lub standaryzowane formularze dla metod subiektywnych

Tabela 104.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2.0)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)								
1.1	Czy przydział do grup (ang. <i>allocation sequence</i>) był losowy?							
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?							
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of assignment to intervention, 'intention to treat' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy wystąpiły odstępstwa od zamierzonej interwencji (chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana) w związku z kontekstem badania?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź T lub PT Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?							
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?							
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub zmodyfikowanej ITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?							
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy brak analizy chorych w grupie, do której byli przypisani może mieć istotny wpływ na wyniki?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przestrzegania interwencji)* (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions [effect of adhering to intervention, 'per protocol' effect]</i>)								
2.1	Czy chorzy wiedzieli, jaką interwencję przypisano im podczas badania?							
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli, jaką interwencję przypisano choremu?							
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy istotne interwencje poza protokołem były zrównoważone w grupach?							
2.4	Czy wystąpiły błędy we wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na wynik?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
2.5	Czy doszło do nieprzestrzegania przypisanego schematu interwencji, co mogło mieć wpływ na wyniki?							
2.6	Jeśli w 2,3 odpowiedź N, PN lub b/d lub jeśli w 2.4 albo 2.5 T, PT lub b/d Czy przeprowadzono odpowiednią analizę w celu oszacowania efektu stosowania się do interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)								
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?							
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?							
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź N lub PN Czy brak wyniku może zależać od jego prawdziwej wartości?							
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)								
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?							
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?							

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: T (tak), PT (prawdopodobnie tak), N (nie), PN (prawdopodobnie nie), b/d, n/d wraz z uzasadnieniem decyzji)	Badanie 1	Badanie 2	Badanie 3	Badanie 4	Badanie 5	Badanie 6	Badanie 7
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź N lub PN lub b/d Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?							
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź T lub PT lub b/d Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?							
Ocena RoB								
Błąd systematyczny związany ze stronicznym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)								
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezasłепionych danych końcowych?							
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?							
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu dostępnych analiz danych?							
Ocena RoB								
Ogólna ocena RoB								

*przed oceną błędu systematycznego wynikającego z odstępstwa od przypisanej interwencji należy podjąć decyzję, która domena będzie oceniana (domena przypisania do interwencji czy przestrzegania

interwencji) w zależności od celów przeglądu. Domena oceniająca efekt przestrzegania interwencji (ang. *adhering*) powinna zostać wybrana do oceny jedynie w przypadku zidentyfikowania co najmniej 1 z następujących błędów:

- zastosowanie interwencji niezgodnej z protokołem;
 - niepowodzenie w zastosowaniu przypisanej interwencji mogące mieć wpływ na wyniki;
 - nie przestrzeganie stosowania przypisanej interwencji przez chorych).
-

Tabela 105.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

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

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

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

³ Kontrolowana próba kliniczna;

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

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

13.13. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 106.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

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

Tabela 107.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

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

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

Tabela 108.

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: - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; - metodyki badań	TAK, Rozdział: 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział: 3.7.1, 13.6 i 13.7
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdział: 4, 5, 6
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział: 3.7.2 i 3.7.3
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział: 1.1, 13.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdział: 3, 13.11
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu <u>w postaci tabelarycznej</u> , z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział: 3.7.2, 13.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział: 3.7.2, 13.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział: 3.7.2, 13.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział: 3.7.2, 13.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział: 3.7.2, 13.8

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)
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział: 3.7.2, 13.8
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział: 3.7.2, 13.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział: 13.8
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, Rozdział: 4 i 7
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział: 8

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	26
.....	30
Tabela 3. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla bimekizumabu	45
Tabela 4. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy dla bimekizumabu.....	49
.....	60
Tabela 6. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>BE HEARD I</i> , <i>BE HEARD II</i> oraz <i>Galtt 2021</i> wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk- of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0).....	67
.....	74
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	76
Tabela 9. Metody imputacji danych zastosowane w badaniach <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i> i <i>Galtt 2021</i>	81
Tabela 10. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 12-16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	92
Tabela 11. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	96
Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie 12-16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	98
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	101

Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie 12-16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	103
Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	106
Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR100 w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	107
Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR100 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	109
Tabela 18. Częstość występowania zaostrzenia objawów choroby w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	110
Tabela 19. Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych oraz liczby sączących przetok w czasie 16 tygodni względem wartości początkowych – zestawienie wyników	112
Tabela 20. Zmiana liczby ropni i guzków zapalnych oraz liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni względem wartości początkowych – zestawienie wyników	112
Tabela 21. Zmiana liczby sączących przetok w czasie 16 tygodni względem wartości początkowych – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	113
Tabela 22. Częstość występowania liczby sączących przetok wynoszącej 0, oraz częstość występowania ≥ 3 punktowej redukcji liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	114
Tabela 23. Częstość występowania liczby ropni i guzków zapalnych wynoszącej 0, 1 lub 2 wśród chorych, którzy odpowiadali na leczenie w 16. tyg. terapii w czasie 48 tygodni obserwacji	115
Tabela 24. Częstość występowania liczby sączących przetok wynoszącej 0, ≥ 3 punktowej redukcji liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	115
Tabela 25. Zmiana wyniku DLQI w porównaniu z wartością początkową w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC ..	116

Tabela 26. Częstość występowania wyniku DLQI wynoszącego 0/1 w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i> –BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC, populacja FAS	118
Tabela 27. Zmiana wyniku wg HSSDD w porównaniu z wartością początkową w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC..	119
Tabela 28. Częstość występowania klinicznie istotnej zmiany wyniku wg HSSDD dotyczącej najgorszego bólu skóry w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC.....	120
Tabela 29. Częstość występowania poprawy w zakresie najgorszego bólu skóry wg HSSDD w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników*	121
Tabela 30. Procentowa i bezwzględna średnia zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 16. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników	122
Tabela 31. Procentowa i bezwzględna średnia zmiana wyniku w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 48. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników	123
Tabela 32. Wyniki w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 16. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników	124
Tabela 33. Wynik w skali HSSQ dotyczącej bólu skóry w 48. tygodniu obserwacji – zestawienie wyników	124
Tabela 34. Częstość występowania zmiany wyniku w skali PGI-C-SP dotyczącej nasilenia bólu skóry w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	126
Tabela 35. Częstość występowania zmiany wyniku w skali PGI-C-SP dotyczącej nasilenia bólu skóry w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	126
Tabela 36. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia bólu skóry w skali PGI-S-SP w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników.....	129
Tabela 37. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia bólu skóry w skali PGI-S-SP w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników.....	129

Tabela 38. Częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby w skali IHS-4 w czasie 16 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	131
Tabela 39. Częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby w skali IHS-4 w czasie 48 tygodni obserwacji – zestawienie wyników	132
Tabela 40. Zmiana wyniku w skali IHS-4 w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – zestawienie wyników	133
Tabela 41. Zmiana wyniku w skali IHS-4 w czasie 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych – zestawienie wyników	133
Tabela 42. Średni wynik w skali IHS-4 w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i>	134
Tabela 43. Średni wynik w skali IHS-4 w momencie rozpoczęcia badania i w 12. tygodniu obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i>	134
Tabela 44. Częstość występowania poprawy wyniku PtGA w stosunku do wartości początkowych w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i> – BIM 320 mg Q4W + SoC vs PLC + SoC, populacja FAS	136
Tabela 45. Częstość występowania zgonów w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	139
Tabela 46. Częstość występowania zgonów w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC.....	139
Tabela 47. Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 16 tygodni mg obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W+ SoC vs PLC + SoC	141
Tabela 48. Częstość występowania ciężkich TEAE w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC	141
Tabela 49. Częstość występowania TEAE o ciężkim stopniu nasilenia w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	143

Tabela 50. Częstość występowania TEAE o ciężkim stopniu nasilenia w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC.....	143
Tabela 51. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 16 tygodni obserwacji– porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	145
Tabela 52. Częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC	145
Tabela 53. Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	147
Tabela 54. Częstość występowania TEAE związanych z leczeniem w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC.....	147
Tabela 55. Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC..	149
Tabela 56. Częstość występowania TEAE specjalnego zainteresowania w czasie 48 tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC	151
Tabela 57. Częstość występowania TEAE w czasie 16 tygodni obserwacji – porównanie BIM 320 mg Q2W + SoC vs PLC + SoC	156
Tabela 58. Częstość występowania TEAE w czasie 48. tygodni obserwacji – wyniki dla BIM 320 mg Q2W +SoC → BIM Q4W + SoC.....	157
Tabela 59. Profil bezpieczeństwa ogółem w czasie 12. tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i> – porównanie BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC	160
Tabela 60. Częstość występowania najczęstszych ciężkich TEAE w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i> – BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC	162
Tabela 61. Częstość występowania najczęstszych TEAE w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i> – BIM Q2W + SoC vs PLC + SoC	164

Tabela 62. Konieczność stosowania terapii ratunkowej w badaniu *Glatt 2021* – BIM Q2W

+ SoC vs PLC + SoC	167
.....	171
.....	173
.....	174
.....	175
.....	176
.....	177
.....	178
.....	180
.....	182
.....	185
.....	187
.....	189
.....	191

Tabela 76. Wyniki skuteczności BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC po 16 tyg. stosowania w praktyce klinicznej	193
Tabela 77. Profil bezpieczeństwa BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC w czasie 16 tygodni obserwacji w badaniu RWE <i>Mansilla-Polo 2024</i>	194
Tabela 78. Wyniki skuteczności BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC po 96 tyg.	196
Tabela 79. Zmiana wyniku w skali IHS-4 i sączących przetok w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	197
Tabela 80. Wynik w skali IHS-4 oraz liczba sączących przetok w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	197
Tabela 81. Częstość występowania wyniku DLQI wynoszącego 0/1 w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych.....	198
Tabela 82. Wynik DLQI w czasie 96 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	198
Tabela 83. Częstość występowania TEAE w czasie 48 i 96 tygodni obserwacji*	199
Tabela 84. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem	208
Tabela 85. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bimekizumabem	211
Tabela 86. Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji FAS – dodatkowa analiza bayesowska w badaniu <i>Glatt 2021</i>	234
Tabela 87. Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji PPS z wykorzystaniem zmiennych dla BIM i PLC (ang. <i>vague priors</i>) – dodatkowa analiza bayesowska w badaniu <i>Glatt 2021</i>	235
Tabela 88. Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji FAS z wykorzystaniem zmiennych dla BIM i PLC (ang. <i>vague priors</i>) – dodatkowa analiza bayesowska w badaniu <i>Glatt 2021</i>	235

Tabela 89. Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji PPS z wykorzystaniem rozkładów priorytetu informacyjnego w badaniu <i>Glatt 2021</i>	236
Tabela 90. Częstość występowania HiSCR50 w 12 tyg. OBS w populacji FAS z wykorzystaniem rozkładów priorytetu informacyjnego w badaniu <i>Glatt 2021</i>	236
Tabela 91. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań....	239
.....	
.....	239
Tabela 93. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	240
Tabela 94. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	241
Tabela 95. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	246
.....	272
.....	
.....	273
.....	
.....	275
Tabela 99. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	276
Tabela 100. Kryteria Cook.....	278
Tabela 101. Skala AMSTAR 2.....	278
Tabela 102. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	280
Tabela 103. Ocena jakości stosowana do badań jednoramiennych wg skali IHE	280

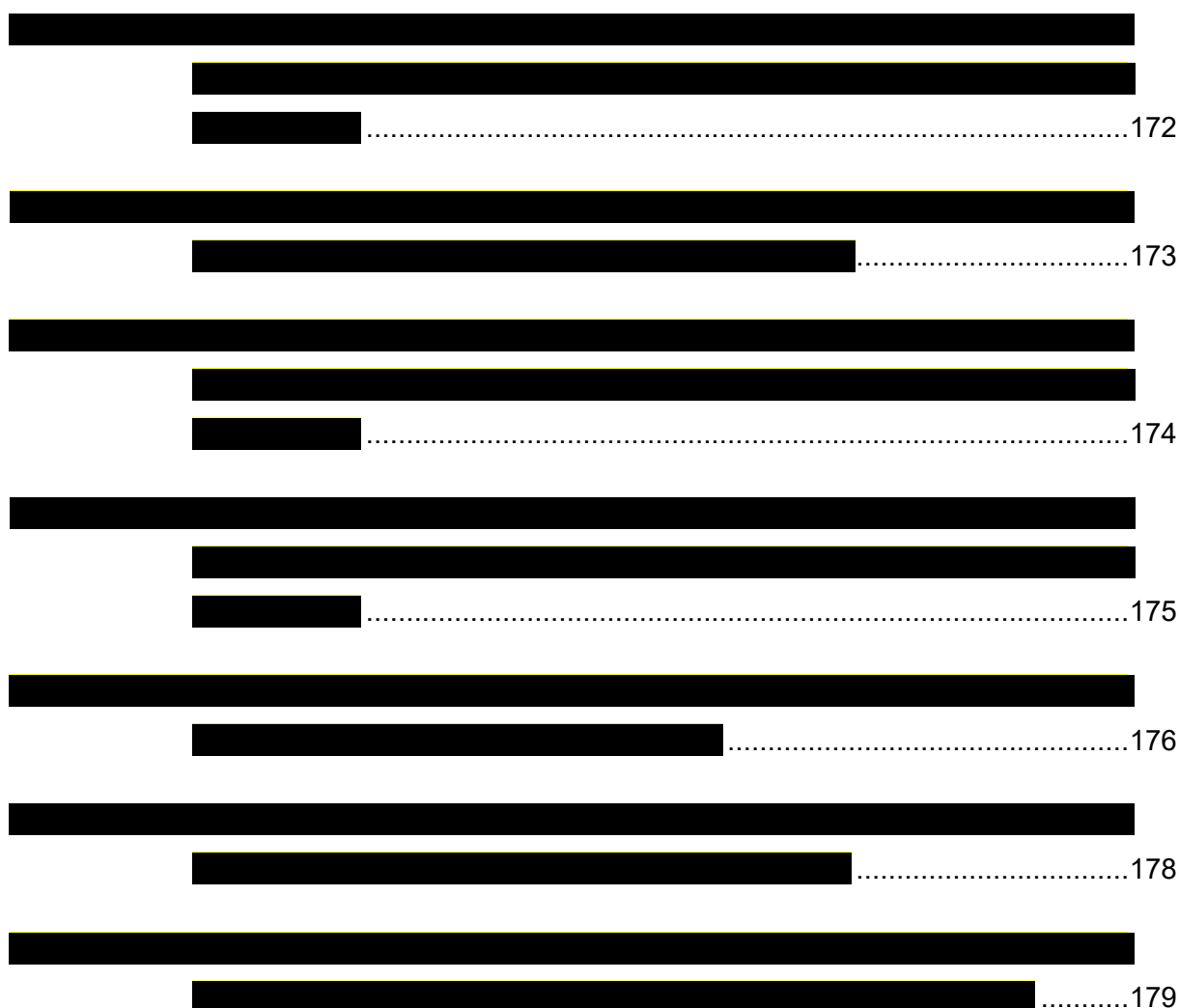
Tabela 104. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i> (RoB 2.0)	282
Tabela 105. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	287
Tabela 106. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	288
Tabela 107. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	288
Tabela 108. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	289

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla bimekizumabu	35
	37
Rysunek 3. Schemat badań <i>BE HEARD I</i> i <i>BE HEARD II</i>	41
Rysunek 4. Schemat badania <i>Glatt 2021</i>	42
Rysunek 5. Schemat włączania do badania <i>BE HEARD EXT</i>	44
Rysunek 6. Kolejność testowania hierarchicznego w badaniach A) <i>BE HEARD I</i> oraz B) <i>BE HEARD II</i>	88
Rysunek 7. Średni rozkład prawdopodobieństwa przewagi BIM + SoC vs PLC + SoC obserwowanego dla różnicy częstości występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i>	91
Rysunek 8. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) <i>BE HEARD I</i> oraz B) <i>BE HEARD II</i> – metoda imputacji OC	95
Rysunek 9. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) <i>BE HEARD I</i> oraz B) <i>BE HEARD II</i> – metoda imputacji OC	100
Rysunek 10. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) <i>BE HEARD I</i> oraz B) <i>BE HEARD II</i> – metoda imputacji HS-mNRI oraz OC	105
Rysunek 11. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR100 w czasie 48 tygodni obserwacji w badaniach A) <i>BE HEARD I</i> oraz B) <i>BE HEARD II</i>	108
Rysunek 12. Zmiana A) liczby ropni i guzków zapalnych oraz B) liczby sączących przetok w czasie 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniach <i>BE HEARD I</i> oraz <i>BE HEARD II</i>	111

Rysunek 13. Częstość występowania wyniku DLQI 0/1 (remisji) w czasie 12 tygodni obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i>	117
Rysunek 14. Częstość występowania poprawy w zakresie najgorszego bólu skóry wg HSSDD w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniach A) <i>BE HEARD I</i> oraz B) <i>BE HEARD II</i>	121
Rysunek 15. Częstość występowania zmiany wyniku w skali PGI-C-SP dotyczącej nasilenia bólu skóry w czasie 16 i 48 tygodnia obserwacji łącznie w badaniach <i>BE HEARD I</i> oraz <i>BE HEARD II</i>	125
Rysunek 16. Częstość występowania poszczególnych stopni nasilenia bólu skóry w skali PGI-S-SP w czasie 16 i 48 tygodnia obserwacji łącznie w badaniach <i>BE HEARD I</i> oraz <i>BE HEARD II</i>	128
Rysunek 17. Częstość występowania łagodnego, umiarkowanego i ciężkiego nasilenia choroby w skali IHS-4 w czasie 48 tygodni obserwacji łącznie w badaniach <i>BE HEARD I</i> oraz <i>BE HEARD II</i>	131
Rysunek 18. Średnia zmiana wyniku w skali IHS-4 względem wartości początkowych w czasie 48 tygodni obserwacji łącznie w badaniach <i>BE HEARD I</i> oraz <i>BE HEARD II</i>	133
Rysunek 19. Częstość występowania poprawy o $\geq 30\%$, poprawy o ≥ 1 jednostkę oraz poprawy o $\geq 30\%$ oraz ≥ 1 jednostkę wyniku w skali PtGA w czasie 12 tyg. obserwacji w badaniu <i>Glatt 2021</i>	135

.....	169
.....	170
.....	170
.....	171



Rysunek 31. Wyniki skuteczności BIM 320 mg Q2W lub Q4W + SoC po 16 tyg. stosowania w praktyce klinicznej. (a) Wynik w skali IHS-4, (b) wynik w skali HS-PGA, (c) ból w skali VAS, (d) wynik DLQI193

Rysunek 32. Odpowiedź HiSCR na podstawie badania *BE HEARD EXT* (analiza OC).....196

Rysunek 33. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 (A i B) oraz HiSCR75 (C i D) w badaniach *BE HEARD I/II* w czasie 16 tygodni obserwacji – metoda imputacji mNRI231

Rysunek 34. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 (A i B) oraz HiSCR75 (C i D) w badaniach *BE HEARD I/II* w czasie 48 tygodni obserwacji – metoda imputacji mNRI HS-ABX.....232

Rysunek 35 Średnia (SE) liczba ropni i guzków zapalnych (AN) oraz sączących ię przetok (DT) w badaniach *BE HEARD I/II* na początku badania oraz w punktach czasowych 16. i 48. tyg. – metoda imputacji MI HS-ABX232

Rysunek 36. Częstość występowania odpowiedzi HiSCR50 w czasie podczas 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*233

Rysunek 37 Częstość występowania odpowiedzi HiSCR75 w czasie podczas 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*233

Rysunek 38 Częstość występowania odpowiedzi HiSCR90 w czasie podczas 12 tygodni obserwacji w badaniu *Glatt 2021*234

Rysunek 39. Niebayesowska analiza wrażliwości HiSCR₅₀ w badaniu *Glatt 2021* – populacja FAS, metoda imputacji danych OC237

Rysunek 40. A) Zmiana wyniku IHS-4 względem wartości początkowych; B) zmiana liczby sączących przetok względem wartości początkowych; C) wynik DLQI 0/1, w czasie 96 tygodni leczenia BIM + SoC – badanie *BE HEARD EXT*238

.....267

.....268

.....270

16. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Alikhan 2019	Alikhan A., Sayed C., Alavi A. i in., North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management, J Am Acad Dermatol. 2019, 81(1):76-90
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
Basra 2015	Basra M.K.A., Salek M.S., Camilleri L., i in. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. Dermatology 2015;230:27–33
Blauvelt 2024	Blauvelt A., Armstrong A., Merola J. i in., Mental health outcomes in patients with moderate to severe psoriasis treated with bimekizumab: Analysis of phase 2/3 randomized trials, Journal of the American Academy of Dermatology, Volume 91, Issue 1, 72-81
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.10.2024 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
EADV 2015	Zouboulis C.C., Desai N., Emtestam L. i in., European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015, 29(4):619-44
Glatt 2018	Glatt S., Baeten D., Baker T., i in. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. Ann Rheum Dis, 2018. 77(4): p. 523-532
Goldburg 2019	Goldburg S.R., Strober B.E., Payette M.J., Hidradenitis suppurativa: Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis, J Am Acad Dermatol. 2020, 82(5):1045-1058
Higgins 2024	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated 2024). Cochrane, 2024. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 28.10.2024 r.)
IHE 2016	Institute of Health Economics (IHE). Quality Appraisal of Case Series Studies Checklist. Edmonton (AB): Institute of Health Economics; 2016. http://www.ihe.ca/research-programs/rmd/cssqac/cssqac-about (data dostępu: 23.10.2024 r.)
Ingram 2022	Ingram J.R., Bettoli V., Espy J.I. i in., Unmet clinical needs and burden of disease in hidradenitis suppurativa: real-world experience from EU5 and US, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022, 36(9):1597-1605
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, Control of Clinical Trials 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Sokoloff M., Shalhav A., Stadler W., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication-adjusted number needed to treat analysis. Urology. 2004 Nov;64(5): 976-81

Odwolanie	Opis bibliograficzny
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R., Hellman S., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2005 Mar 1;61(3):687-94
Kimball 2012	Kimball A.B., Kerdel F., Adams D., i in., Adalimumab for the Treatment of Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Parallel Randomized Trial, „ <i>Annals of Internal Medicine</i> ” t. 157 nr 12 (2012)
Kimball 2020	Kimball A.B., Crowley J.J., Papp K. i in., Baseline patient-reported outcomes from UNITE: an observational, international, multicentre registry to evaluate hidradenitis suppurativa in clinical practice., <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2020, 34(6):1302-1308
Kimball 2023	Kimball A.B., Jemec G.B.E., Alavi A., i in. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. <i>Lancet</i> , 2023. 401(10378): p. 747-761.
Kimball 2024	Kimball A.B., Jemec G.B.E., Sayed C.J. i in., Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials, <i>Lancet</i> . 2024, 403(10443):2504-2519
Kirby 2021	Kirby J.S., Hereford B., Thorlacius L., i in. Validation of global item for assessing impact on quality of life of patients with hidradenitis suppurativa. <i>Br J Dermatol.</i> 2021 Apr;184(4):681-687
Lewandowski 2022	Lewandowski M., Barańska-Rybak W., Świerczewska Z. Leczenie biologiczne w hidradenitis suppurativa — przegląd literatury. <i>Forum Dermatologicum</i> (2022)
Matusiak 2024	Matusiak Ł., Walecka I., Reich A., i in. Polskie wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia hidradenitis suppurativa. <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2024, 111, 1–20
Mirska 2024	Mirska D., Potrzebujemy większego dostępu do leków biologicznych, 2024 https://www.termedia.pl/wartowiedziec/Potrzebujemy-wiekszego-dostepu-do-lekow-biologicznych,55116.html (data dostępu: 21.10.2024 r.)
Molinelli 2022	Molinelli E., Brisigotti V., Simonetti O. i in., Efficacy and safety of topical resorcinol 15% versus topical clindamycin 1% in the management of mild-to-moderate hidradenitis suppurativa: A retrospective study, <i>Dermatol Ther.</i> 2022, 35(6):e15439
Ocker 2022	Ocker L., Abu Rached N., Seifert C. i in., Current Medical and Surgical Treatment of Hidradenitis Suppurativa-A Comprehensive Review, <i>J Clin Med.</i> 2022, 11(23):7240
NICE 2024	NICE. Developing NICE guidelines: the manual. NICE process and methods [PMG20]. Published: 31 October 2014, Last updated: 29 May 2024 (data dostępu: 28.10.2024 r.)
NICE DSU 2012	Dias S., Sutton A.J., Welton N.J., Ades A.E. NICE DSU Technical Support Document 3: NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. Available from http://www.nicedsu.org.uk Sept 2011 (updated Sept 2012)
NICE DSU 2016a	Dias S., Welton N.J., Sutton A.J., Ades A.E. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. 2011. Available from http://www.nicedsu.org.uk May 2011.
NICE DSU 2016b	Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S., Abrams KR, N.J. W. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016
NIMH 2024	National Institute of Mental Health (NIMH). Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S) https://eprovide.mapi-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity (data dostępu: 09.10.2024 r.)
Preda-Nemescu 2021	Preda-Naumescu A., Ahmed H.N., Mayo T.T., Yusuf N. Hidradenitis suppurativa: pathogenesis, clinical presentation, epidemiology, and comorbid associations. Int J Dermatol. 2021 Nov;60(11):e449-e458.
PRISMA 2020	Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., i in. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021:n71.
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	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
Scala 2021	Scala E., Cacciapuoli S., Garzorz-Stark N., i in. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. Cells 2021, 10, 2094
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, BMJ 2017;358:j4008
Snyder 2023	Snyder C.L., Chen S.X., Porter M.L. Obstacles to Early Diagnosis and Treatment of Hidradenitis Suppurativa: Current Perspectives on Improving Clinical Management. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2023. 16: p. 1833-1841
Tzellos 2019	Tzellos T., Yang H., Mu F. i in., Impact of hidradenitis suppurativa on work loss, indirect costs and income, Br J Dermatol. 2019, 181(1):147-154
Tzellos 2023	Tzellos T., van Straalen K.R., Kyrgiis A., i in. Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:395–401
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.)
Wordliczek 2017	Wordliczek J., Zajączkowska B., Leppert W. Farmakoterapia bólu neuropatycznego. Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017, tom 11, nr 2
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Zouboulis 2017	Zouboulis C.C., Tzellos T., Kyrgidis A., i in., Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS 4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity, „British Journal of Dermatology” t. 177 nr 5 (2017)
Badania włączone do analizy	
Calabrese 2025	Calabrese L., Cartocci A., Rubegni P., i in., Efficacy and safety of biologics for hidradenitis suppurativa: A network meta-analysis of phase III trials, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2025;00:1–9
Glatt 2021	Glatt S., Jemec G.B.E., Forman S. i in., Efficacy and Safety of Bimekizumab in Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: A Phase 2, Double-blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial, JAMA Dermatol. 2021, 157(11):1279-1288
Gupta 2022	Gupta A.K., Shear N.H., Piguet V. i in., Efficacy of non-surgical monotherapies for hidradenitis suppurativa: a systematic review and network meta-analyses of randomized trials, J Dermatolog Treat. 2022, 33(4):2149-2160
Haris 2024	Haris M., Mohiyuddin Z., Tareen M.K., i in., Safety and efficacy of IL-17 inhibitors in hidradenitis suppurativa: an updated systematic review and meta-analysis

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	including the BE-HEARD trials, Archives of Dermatological Research. 2025;317:12
Heidari 2025	Heidari N., Heidari A., Eghbali S., i in., The role of interleukin inhibitors in the treatment of hidradenitis suppurativa; a systematic review of clinical trials, Autoimmunity Reviews. 2025;24:103818
Huang 2022	Huang C.H., Huang I.H., Tai C.C., Chi C.C., Biologics and Small Molecule Inhibitors for Treating Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis, Biomedicines 2022, 10(6):1303
Husein-EIAhmed 2024	Husein-EIAhmed H., Husein-EIAhmed S., Comparative efficacy and therapeutic positioning of biologics in hidradenitis suppurativa: A systematic review with network meta-analysis of randomised trials, Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2024, 28:1-9.
ab. konf. Ingram 2023	Ingram J.R., Porter M.L., Chovatiya R., i in. Bimekizumab response maintenance to 48 weeks in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Pooled responder analysis from the phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trials BE HEARD I and II. EADV Congress 2023: 3290
Kimball 2024	Kimball A.B., Jemec G.B.E, Sayed C.J. i in., Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials, Lancet. 2024, 403(10443):2504-2519
Lazaridou 2024	Lazaridou I., Vassilopoulos A., Vassilopoulos S., i in., Risk of infection in patients with hidradenitis suppurativa on biologics or other immunomodulators: a systematic review and meta-analysis, International Journal of Dermatology. 2024;63:139–149
Mansilla-Polo 2024	Mansilla-Polo M., Pons-Benavent M., Fernández-Crehuet P., i in., Real-world effectiveness and safety of bimekizumab for hidradenitis suppurativa: An ambispective observational study, „Australasian Journal of Dermatology” (2024)
Ornstein 2024_poster	Ornstein L.A.V., Shi V., Lev-Tov H., i in. Bimekizumab impact on pain in moderate to severe hidradenitis suppurativa: Week 48 results from BE HEARD I & II. AAD Posters 2024; ID:52784
ab. konf. Sayed 2023	Sayed C., Shi V.Y., Hsiao J., i in. Bimekizumab efficacy by prior biologic treatment in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: 48-week pooled data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre BE HEARD I and II phase 3 trials. EADV Congress 2023: 5289
[REDACTED]	[REDACTED]
Tsai 2023	Tsai Y.C., Hung C.Y., Tsai T.F., Efficacy and Safety of Biologics and Small Molecules for Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, Pharmaceutics 2023, 15(5):1351
Zouboulis 2023_poster	Zouboulis C., Kirby J., Tzellos T., i in. IHS4 outcomes with bimekizumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Pooled results from the BE HEARD I and II phase 3 trials. EADV Congress 2023: 3512
Zouboulis 2024_poster	Zouboulis C.C., Hsiao J., Reguiat Z., i in. Bimekizumab impact on draining tunnels in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: Pooled 48-week data from BE HEARD I & II. AAD Posters 2024; ID: 52756
Zouboulis 2024b_poster	Zouboulis C.C., Garg A., Sayed C. J., I in., Bimekizumab Efficacy and Safety Through 2 years in Patients with Hidradenitis Suppurativa: Results from the Phase 3 BE HEARD I&II trials and Open-Label Extension BE HEARD EXT; SKIN The Journal of Cutaneous Medicine 2024, 8(6):s473

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2024	European database of suspected adverse drug reaction reports, bimekizumab, 2024, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 10.10.2024 r.)
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.10.2024 r.)
EMA 2024	European Medicines Agency, Assessment report Bimzelx® International non-proprietary name: Bimekizumab. Procedure No. EMEA/H/C/005316/II/0020. March 2024
EMA RMP 2024	European Medicines Agency, Risk Management Plan For Bimzelx® (bimekizumab). Version 1.12 01 Nov 2023
FDA 2024	Highlights of prescribing information, Bimzelx® (bimekizumab-bkzx) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2023. Revised 09/2024.
WHO UMC 2024	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 10.10.2024 r.)