



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) stosowany w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 22.03.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zmieniona 22 marca 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.4.2024.2.DR. Pierwotnie analiza w wersji 1.0 została zakończona 30 października 2023 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opis przeglądu systematycznego • Kontrola obliczeń • Opis metodyki i wyników NMA • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Dyskusja • Opracowania wtórne • Analiza statystyczna • Zasady ekstrakcji • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa
	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opis przeglądu systematycznego • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opracowywanie wyników i wniosków badań pierwotnych • Ocena krytyczna badań włączonych do NMA • Podsumowanie wyników • Opis ograniczeń • Ocena jakości informacji • Opis definicji punktów końcowych • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa
	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do NMA
	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowywanie wyników i wniosków badań pierwotnych
	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań • Opis przeglądu systematycznego • Kontrola obliczeń • Opis metodyki i wyników NMA • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy • Opracowania wtórne • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

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

Konflikt interesów:

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

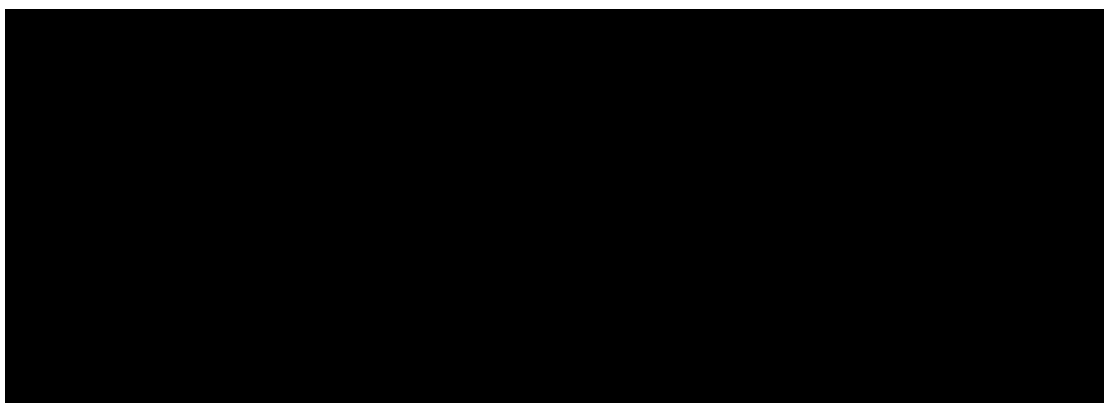
Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny – porównanie bezpośrednie.....	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	25
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	26
3.6. Badania włączone	29
3.6.1. Opracowania wtórne	33
3.6.2. Badania pierwotne	34
3.6.3. Dodatkowe publikacje	56
3.7. Ocena jakości informacji	56
3.8. Ekstrakcja danych	60
3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	62
4. Przegląd systematyczny – NMA	66
4.1. Źródła danych	67
4.2. Selekcja odnalezionych badań.....	69

4.3. Ocena jakości badań.....	69
4.4. Strategia wyszukiwania.....	70
4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	72
4.6. Badania włączone.....	84
4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA.....	87
4.6.2. Punkty końcowe.....	92
4.7. Ocena jakości informacji	104
4.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	107
4.9. Ekstrakcja danych.....	110





6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem PLC	172
6.1. Ocena skuteczności bimekizumabu względem placebo na podstawie badań <i>BE MOBILE 2</i> oraz <i>BE AGILE</i>	174
6.1.1. ASAS	174
6.1.2. BASDAI	181
6.1.3. ASDAS	186
6.1.4. BASFI	192
6.1.5. Nocny ból kręgosłupa	193
6.1.6. Jakość życia – ASQoL	195
6.1.7. SF-36	196
6.1.8. BASMI	198
6.1.9. PtGADA	200
6.1.10. Całkowity ból kręgosłupa	201
6.1.11. hs-CRP	202
6.1.12. Wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ	204
6.1.13. Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin	208
6.1.14. MASES	211

6.1.15. SJC	214
6.1.16. TJC	218
6.1.17. Jakość snu	221
6.2. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem placebo na podstawie badań <i>BE MOBILE 2</i> oraz <i>BE AGILE</i>	223
6.2.1. Zgony	224
6.2.2. Działania niepożądane	225
6.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane	226
6.2.4. Zdarzenia niepożądane (TEAE)	233
7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	250
7.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	251
7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	251
7.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>FDA 2023</i>	257
7.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	259
8. Ograniczenia	261
9. Podsumowanie i wnioski końcowe	264
10. Dyskusja	271
11. Załączniki	286
11.1. Badanie <i>BE MOBILE 2</i> – odpowiedź ASAS40 w podgrupach	286
11.2. Badanie <i>BE AGILE</i> – pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności (dane dla 12 tygodni obserwacji)	287
11.3. Faza OLE w badaniu <i>BE AGILE</i>	289

11.4. Diagramy PRISMA – przegląd systematyczny do NMA.....	293
11.5. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne	296
11.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie	297
<hr style="border: 2px solid black;"/>	
11.8. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – aktualizacja NMA w marcu 2024 r.	306
11.9. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	309
11.10. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy...	310
11.11. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)	316
11.12. Charakterystyka badań włączonych do analizy	319
11.12.1. <i>BE MOBILE 2</i>	319
11.12.2. <i>BE AGILE</i>	326
11.12.3. Badania włączone do NMA	333
11.13. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów	389
11.13.1. Porównanie bezpośrednie.....	389
11.13.2. NMA.....	399
11.14. Skale oceny jakości badań	405
11.15. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych	410
11.16. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	411
12. Spis tabel	413
13. Spis rysunków	422
14. Bibliografia.....	424

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology Index</i> – wskaźnik Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. <i>adverse events of special interest</i> – zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – transaminaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
anty-TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis international Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASAS PR	ang. <i>ASAS partial remission</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii, częściowa remisja ASAS
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
ASDAS-CII	ang. <i>ASDAS clinically important improvement</i> – klinicznie istotna poprawa ASDAS
ASDAS-ID	ang. <i>ASDAS inactive disease</i> – choroba niesktywna ASDAS
ASDAS-MI	ang. <i>ASDAS Major Improvement</i> – znaczna poprawa ASDAS
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
ASQoL	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia u chorych z ZZSK
AS-WIS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Work Instability Scale</i> – skala niestabilności zawodowej u chorych z ZZSK
AU	ang. <i>anterior uveitis</i> – zapalenie przedniego błony naczyniowej oka
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BHPR	ang. <i>British Health Professionals in Rheumatology</i> – Brytyjscy pracownicy służby zdrowia w dziedzinie reumatologii
BID	ang. <i>twice daily</i> – dwa razy dziennie
BIM	bimekizumab

Skrót	Rozwinięcie
BIW	ang. <i>twice weekly</i> – dwa razy w tygodniu
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
C-SSRS	ang. <i>Columbia Suicide Severity Rating Scale</i> – skala oceny myśli i zachowań samobójczych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CAS	ang. <i>Chemical Abstracts Service</i> – oznaczenie numeryczne substancji chemicznej przypisane przez <i>Chemical Abstracts Service</i>
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. Centre for Reviews and Dissemination
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
EAIR	ang. <i>Exposure-Adjusted Incidence Rate</i> – współczynnik zapadalności skorygowany o ekspozycję;
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FAS	ang. <i>full analysis set</i> – pełna populacja
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GGN	górną granicą normy
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	ang. <i>intravenous</i> – podanie dożylnie
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit

Skrót	Rozwinięcie
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
IR	ang. <i>inadequate response</i> – niewystarczająca odpowiedź
IS	istotność statystyczna
ISPOR	Stowarzyszenie zawodowe zajmujące się ekonomią zdrowia i badaniami klinicznymi
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IWRS	ang. <i>interactive web-response system</i> – interaktywny system odpowiedzi głosowej
JAK	ang. <i>Janus kinase inhibitors</i> – inhibitory kinazy janusowej
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LDA	ang. <i>low active disease</i> – niska aktywność choroby
LSM	ang. <i>least square mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów
LSMD	ang. <i>least square mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
ŁZS	łuszcycowe zapalenie stawów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular events</i> – poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MCS	ang. <i>mental component summary</i> – komponent psychiczny
MDA	ang. <i>Minimal Disease Activity</i> – najmniejsza aktywność choroby
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MI	ang. <i>multiple imputation</i> – wielokrotna imputacja
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MMRM	ang. <i>mixed-effects model of repeated measures</i> – model efektów mieszanych powtarzanych pomiarów
MOS	ang. <i>Medical Outcomes Study</i> – badanie wyników medycznych
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – meta-analiza sieciowa

Skrót	Rozwinięcie
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>not otherwise specified</i> – nieokreślony
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – podstawienie danych dla chorych nie wykazujących odpowiedzi na leczenie
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NSP	ang. <i>nocturnal spinal pain</i> – nocny ból kręgosłupa
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
OBS	okres obserwacji
OLE	ang. <i>open-label extension</i> – otwarta faza przedłużona
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
p.o.	łac. per os – doustnie
PCS	ang. <i>physical component summary</i> – komponent fizyczny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PGA	ang. <i>Patient Global Assessment</i> – ogólna ocena według chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PP	ang. <i>per-protocol set</i> – populacja zgodna z protokołem
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
PtGADA	ang. <i>Patient's Global Assessment of Disease Activity</i> – ocena aktywności choroby wg chorego
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
PY	ang. <i>patient years</i> – pacjentolata
Q2W	ang. <i>every 2 weeks</i> – co 2 tygodnie
Q4W	ang. <i>every 4 weeks</i> – co 4 tygodnie
QD	ang. <i>once daily</i> – raz dziennie
QW	ang. <i>once weekly</i> – raz w tygodniu
r-axSpA	ZZSK, radiograficzna postać osiowej spondyloartropatii
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne

Skrót	Rozwinięcie
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SAA	ang. <i>Spondylitis Association of America</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Zapaleń Kręgosłupa
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form 36 Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SJC	ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzękniętych stawów
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SPARTAN	ang. <i>Spondyloarthritis Research and Treatment Network</i> – Sieć badań i leczenia choroby zwyrodnieniowej stawów
SUCRA	ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i> – pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankującą
TEAE	ang. <i>treatment emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane powstałe w czasie leczenia
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TJC	ang. <i>tender joint count</i> – liczba bolesnych stawów
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TOF	tofacytynib
UPA	upadacitinib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analog Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Upssala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upssali)
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
WZW	wirusowe zapalenie wątroby
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Bimzelx® (bimekizumab) z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4.

POPULACJA

Bimekizumab (BIM) zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx®*, jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na leczenie była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami *ChPL Bimzelx®*.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

ZZSK to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która charakteryzuje się m.in. zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych łączących podstawę kręgosłupa z miednicą. Kości kręgosłupa zaczynają się łączyć, powodując ograniczenie ruchomości, sztywność i ból kręgosłupa. Początek objawów ZZSK często występuje w młodym wieku, tj. przed 30 r.ż. To powoduje, że skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek chorych.

Choroba ma znaczący negatywny wpływ na życie chorych i ich rodzin. Chorzy doświadczają przewlekłego bólu i upośledzenia czynnościowego, co ma wpływ na sen, wykonywanie codziennych czynności i ogólną jakość życia. U chorych mogą również występować objawy obwodowe (np. zapalenie przyczepów ścięgniowych, zapalenie palców lub obwodowe zapalenie stawów) lub objawy pozamięśniowo-szkieletowe (takie jak łuszczyca, choroba zapalna jelit lub zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka).

Rozpoznanie ZZSK względem pierwszych objawów nierzadko bywa opóźnione nawet o 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej.

INTERWENCJA

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

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które w porównaniu do innych IL-17 (np. SEK), oprócz IL-17A selektywnie hamuje także IL-17F. Dowody przedkliniczne wykazały, że hamowanie obu cytokin hamuje ekspresję genów i wytwarzanie cytokin w większym stopniu niż hamowanie samej IL-17A. Oznacza to, że BIM może prowadzić do bardziej skutecznego ograniczenia nasilenia stanu zapalnego u chorych na ZZSK. Produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA.

W badaniach przedklinicznych zidentyfikowano także niezależną rolę IL-17A i IL-17F w patologicznym tworzeniu kości, co wskazuje, że podwójne hamowanie tych cytokin może modulować aktywność osteoblastów w większym stopniu niż samo hamowanie IL-17A.

BIM stanowi zatem opcję terapeutyczną, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na ZZSK o lek o innowacyjnym mechanizmie działania.

KOMPARATOR¹

Leki finansowane w ramach Programu lekowego *B.36* dotyczącego leczenia chorych na ZZSK, stosowane zgodnie z odpowiednimi *Charakterystykami Produktów Lecznicznych*:

- adalimumab;
- certolizumab pegol;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab;
- sekukinumab;
- iksekizumab;

- upadacytynib;
- tofacytynib.

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

BADANIA

Do analizy włączono 7 przeglądów systematycznych: *Deodhar 2023, Rudwaleit 2023, Azadeh 2022, Cao 2022, Webers 2022, He 2021 i Wang 2021* spełniających kryterium populacji i interwencji. W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w odnalezionych przeglądach nie później niż w styczniu 2023 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji.

Do analizy włączono również 2 randomizowane, podwójne zaślepienie badania: *BE MOBILE 2* i *BE AGILE*, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM (do analizy włączono ramię BIM 160 mg co 4 tygodnie) z grupą kontrolną (placebo, PLC). Dodatkowo w celach poglądowych uwzględniono także grupę, która zmieniła terapię PLC na BIM 160 mg Q4W po odpowiednio 16 i 12 tygodniach okresu obserwacji.

W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z aktywnymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej, w związku z czym zdecydowano o zaprezentowaniu wyników analizy porównawczej na podstawie NMA.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach *Analizy klinicznej* dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu ZZSK, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

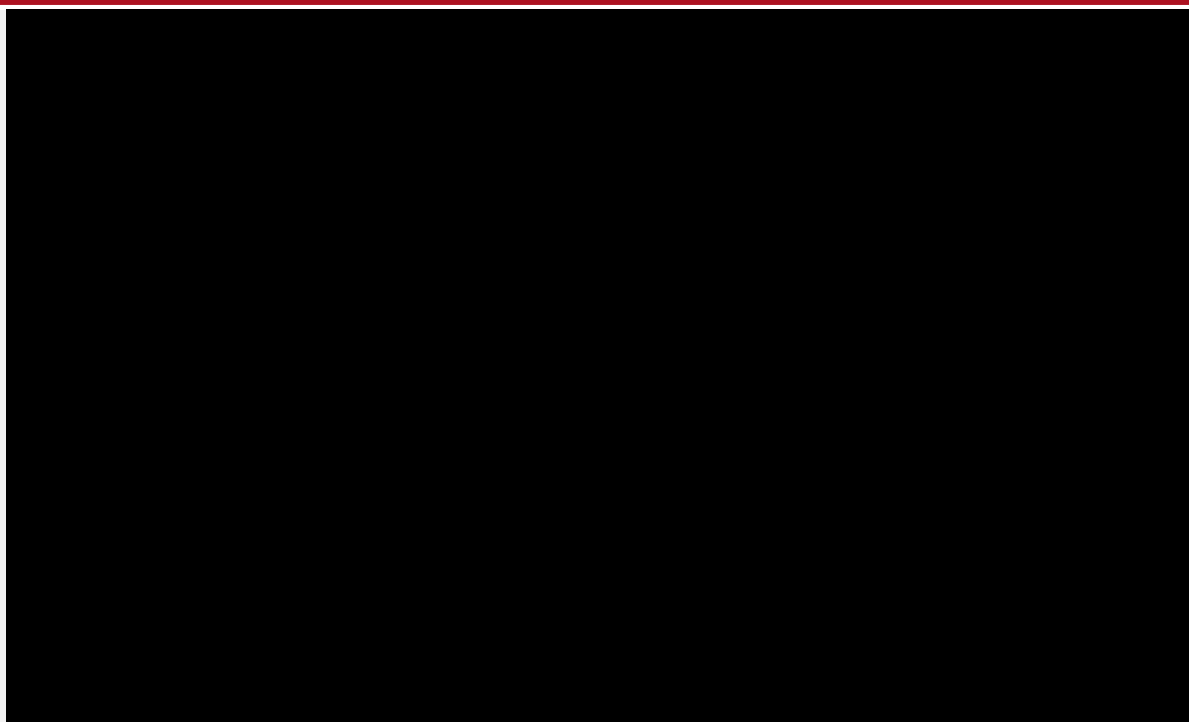
- odpowiedź kliniczna;
- ocena sprawności;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- aktywność choroby;
- objawy choroby;
- zmiany radiograficzne;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

- 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 interwencji²).
- Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.
- Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne³.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI SKUTECZNOŚCI



Porównanie bezpośrednie

Dane przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż hamowanie zarówno IL-17F, jak i IL-17A za pomocą BIM stosowanego podskórnie w dawce 160 mg co 4 tygodnie spowodowało szybką, istotną klinicznie poprawę wyników skuteczności w porównaniu z placebo, począwszy od 1.-2. tygodnia leczenia. Wyniki przedstawione w raporcie na podstawie badań *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* wskazują, że stosowanie BIM wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie odpowiedzią ASAS40 w 12-16. tygodniu w porównaniu z PLC. Co ważne, w badaniach odsetek odpowiedzi na leczenie wzrastał u chorych kontynuujących leczenie BIM. Warto jednak zauważyć, że chorzy ponownie randomizowani w 12.-16. tygodniu do grup BIM zareagowali szybko na leczenie i osiągnęli podobny odsetek odpowiedzi w czasie 48-52 tyg. jak chorzy otrzymujący bimekizumab od początku trwania badania.

Wynik pierwszorzędowego punktu końcowego został potwierdzony wynikami drugorzędowych punktów końcowych a także dodatkowymi wynikami zgłaszanymi przez chorych dotyczącymi funkcjonowania, tj. znacznej poprawy odpowiedzi ASAS, zmniejszenia aktywności choroby, poprawy sprawności fizycznej, zmniejszenia nasilenia bólu - uznawanego za jeden z najbardziej uciążliwych

² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

³ abstrakty konferencyjne będą włączane tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w głównych włączonych publikacjach pełnotekstowych

objawów ZZSK, poprawy jakości życia i ruchomości kręgosłupa w porównaniu z placebo u chorych z ZZSK. Wyniki przedstawione w AKL wskazują na korzystny i utrzymujący się w czasie wpływ BIM na zaburzenia snu i problemy z zasypianiem, zmniejszenie zmęczenia i poprawę fizycznych aspektów choroby (SF-36 PCS).

ASAS40 jest rygorystycznym wynikiem oceny skuteczności w badaniach klinicznych, podczas gdy w praktyce klinicznej nacisk kładzie się na osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby zgodnie ze wskaźnikiem ASDAS. W badaniu *BE MOBILE 2* odsetek chorych, u których uzyskano niską aktywność choroby lub brak aktywności choroby w skali ASDAS był wysoki w grupie BIM, co pokazuje, że lek może doprowadzić do osiągnięcia przez znaczną liczbę chorych klinicznie istotnych celów leczenia.

Ze względu na znaczny i trwały wpływ ZZSK na chorych istotna jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Należy zauważyć, iż w raporcie uwzględniono długookresowe dane dla BIM, które wskazują, iż terapia BIM powoduje długotrwałe ograniczenie nasilenia stanu zapalnego oraz poprawę funkcjonowania i jakości życia chorych. Do 156. tygodnia fazy OLE około połowa populacji chorych osiągnęła wyniki dotyczące niskiej aktywności choroby, a około jedna czwarta uzyskała wyniki w skali ASDAS wskazujące na brak aktywnej choroby i wyniki w skali ASAS wskazujące na częściową remisję, co świadczy o rygorystycznej kontroli choroby osiągniętej dzięki BIM.

WYNIKI BEZPIECZEŃSTWA

Porównanie bezpośrednie

Bimekizumab w analizowanych badaniach klinicznych był ogólnie dobrze tolerowany a profil bezpieczeństwa u chorych z aktywną ZZSK był zgodny z oczekiwaniami, biorąc pod uwagę wcześniejsze badania BIM u chorych z łuszczycą lub ŁZS. Wyniki nie wskazują także na wzrost ryzyka dotyczącego bezpieczeństwa terapii w przypadku dłuższej ekspozycji na bimekizumab w fazie OLE. TEAE najczęściej zgłaszane obejmowały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń w tym zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych i nadwrażliwości.

Zgodnie z wynikami innych badań klinicznych dla BIM i znaną rolą hamowania IL-17 w odniesieniu do podatności na zakażenia błony śluzowej wywołane przez gatunki *Candida*, kandydoza jamy ustnej występowała częściej w przypadku BIM niż w przypadku placebo. Większość zakażeń grzybiczych odnotowanych podczas stosowania BIM miała jednak charakter łagodny do umiarkowanego, a żadne z nich nie miało charakteru ogólnoustrojowego ani nie prowadziło do przerwania leczenia.

Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka, najczęstszej pozamięśniowo-szkieletowej manifestacji axSpA, była mniejsza w przypadku BIM w porównaniu z PLC w fazie podwójnie zaślepionej badania *BE MOBILE 2*. IBD jest znanym skutkiem hamowania IL-17A, ale jest także uznanym objawem pozamięśniowo-szkieletowym axSpA. Dokładny mechanizm, dzięki któremu hamowanie IL-17 może zaostrzać IBD, nie został wyjaśniony, a wyniki niektórych badań epidemiologicznych dotyczące bezwzględnego ryzyka są sprzeczne. Częstość występowania IBD w badaniach klinicznych przedstawionych w niniejszym raporcie była niska w przypadku grupy BIM, także w przypadku oceny długookresowej (ok. 3 lat) co sugeruje, że hamowanie IL-17F w połączeniu z IL-17A nie zaostrza objawów IBD w porównaniu z hamowaniem samej IL-17A.

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA oraz dane ze strony internetowej *ADRReports* i WHO UMC wskazują, że leczenie produktem leczniczym Bimzelx® może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- zakażeń, takich jak takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej;
- reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki reakcji anafilaktycznej;
- wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
- myśli i zachowań samobójczych;
- nieprawidłowości w badaniach wątrobowych.

Jak wskazano w dokumencie *EMA EPAR 2023*, wykazano istotny klinicznie korzystny wpływ BIM w leczeniu ZZSK zarówno w zakresie odpowiedzi na leczenie (ASAS40), jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniających różne aspekty choroby. Wnioski dotyczące oceny bezpieczeństwa w programie badawczym dla osiowej spondyloartropatii były zasadniczo zgodne z tymi uzyskanymi w programie badawczym dla łuszczycy plackowatej. Ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Bimzelx® jest pozytywny w leczeniu chorych z axSpA, w tym chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

WNIOSKI

W rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Chorzy na ZZSK powinni uzyskać dostęp do nowych opcji terapeutycznych z innowacyjnym mechanizmem działania (nawet jeśli jest to ta sama grupa terapeutyczna, ale inny mechanizm działania), ponieważ wielu chorych wykazuje niepowodzenie terapii z zastosowaniem dostępnych obecnie leków, nie osiągają oni celów leczenia (remisji choroby lub niskiej aktywności) lub odczuwają objawy resztkowe choroby. Pozwoli to na personalizację terapii jak również ułatwi leczenie trudnych przypadków, niedopowiadających na dotychczasowe leczenie. Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych może być objęcie finansowaniem w ramach Programu lekowego B.36 produktu leczniczego Bimzelx®.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii BIM u chorych na ZZSK. Lek ten poprawia ogólne funkcjonowanie chorych oraz wpływa korzystnie na raportowane przez chorych parametry dotyczące obciążenia chorobą tj. zmęczenie czy ból kręgosłupa. Dla wielu punktów końcowych korzystny wpływ BIM wykazano, bardzo szybko po rozpoczęciu terapii a dane długookresowe wskazują na utrzymywanie się efektów leczenia BIM w czasie. [REDACTED]

Należy zwrócić uwagę na innowacyjny, szeroki mechanizm działania BIM. W przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu (inhibitory IL-17A), bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A oraz IL-17F, przez co hamuje produkcję cytokin zapalnych, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A. Dane kliniczne przedstawione w raporcie wykazały, że podwójne hamowanie IL-17A i IL-17F za pomocą BIM powoduje szybką i trwałą odpowiedź kliniczną u chorych z ZZSK.

Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę fakt, że pomimo stosowania obecnie refundowanego leczenia wielu chorych nie osiąga remisji lub niskiej aktywności choroby, nowe opcje leczenia są szczególnie potrzebne. W związku z powyższym uznano, iż zasadnym jest stosowanie BIM w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych.

Spójne wyniki badań klinicznych dla BIM w ZZSK, jak i w innych wskazaniach, tj. nr-axSpA i łuszczycowym zapaleniu stawów podkreślają skuteczność BIM w pełnym spektrum axSpA. Z uwagi na pozostałe zarejestrowane wskazania kliniczne bimekizumabu obejmujące łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, lek ten może stanowić bardzo ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*) celem analizy klinicznej dla leku Bimzelx® (BIM, bimekizumab) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), 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, 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;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.4

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

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

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

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed),
- 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 zdarzeniach niepożądanych związanych z lekiem⁴ (ADRReports), FDA, WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem) oraz URPLWMiPB.

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

⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie 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 z trzech analityków [REDACTED] [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.

3.3. Ocena jakości badań

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

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

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

W załączniku 11.14 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania, zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (bimekizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto, w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa, a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskryptor pt – typ publikacji. W bazie Embase w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla bimekizumabu stosowanego w leczeniu populacji docelowej, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.6. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.9.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań pierwotnych włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwane są pod kątem uzupełniającej analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.36.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	<p>Nie zgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni</p>
Interwencja	<p><u>Bimekizumab</u></p> <p>Zgodnie z <i>ChPL Bimzlex</i>® zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie), co cztery tygodnie.</p> <p>Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy w czasie 16 tygodni leczenia.</p>	<p>Inna niż wymieniona.</p>
Komparatory⁵	<p>Leki finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) adalimumab; 2) certolizumab pegol; 3) etanercept; 4) golimumab; 5) infliksymab; 6) sekukinumab; 7) iksekizumab; 8) upadacytynib; 9) tofacytynib. <p><u>Dawkowanie leków wskazanych jako komparatory zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</u></p>	<p>Nie zgodny z założeniami</p>
	<p>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).</p>	<p>n/d</p>
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	<p>n/d</p>
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); 	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki</p>

⁵ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC dla stawów kręgosłupa); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
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.	
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty 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.	Niezgodne z założonymi
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

⁶ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.


3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 598 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową FDA, na której łącznie odnaleziono 14 publikacji;
- stronę internetową EMA, na której łącznie odnaleziono 21 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 rekord;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

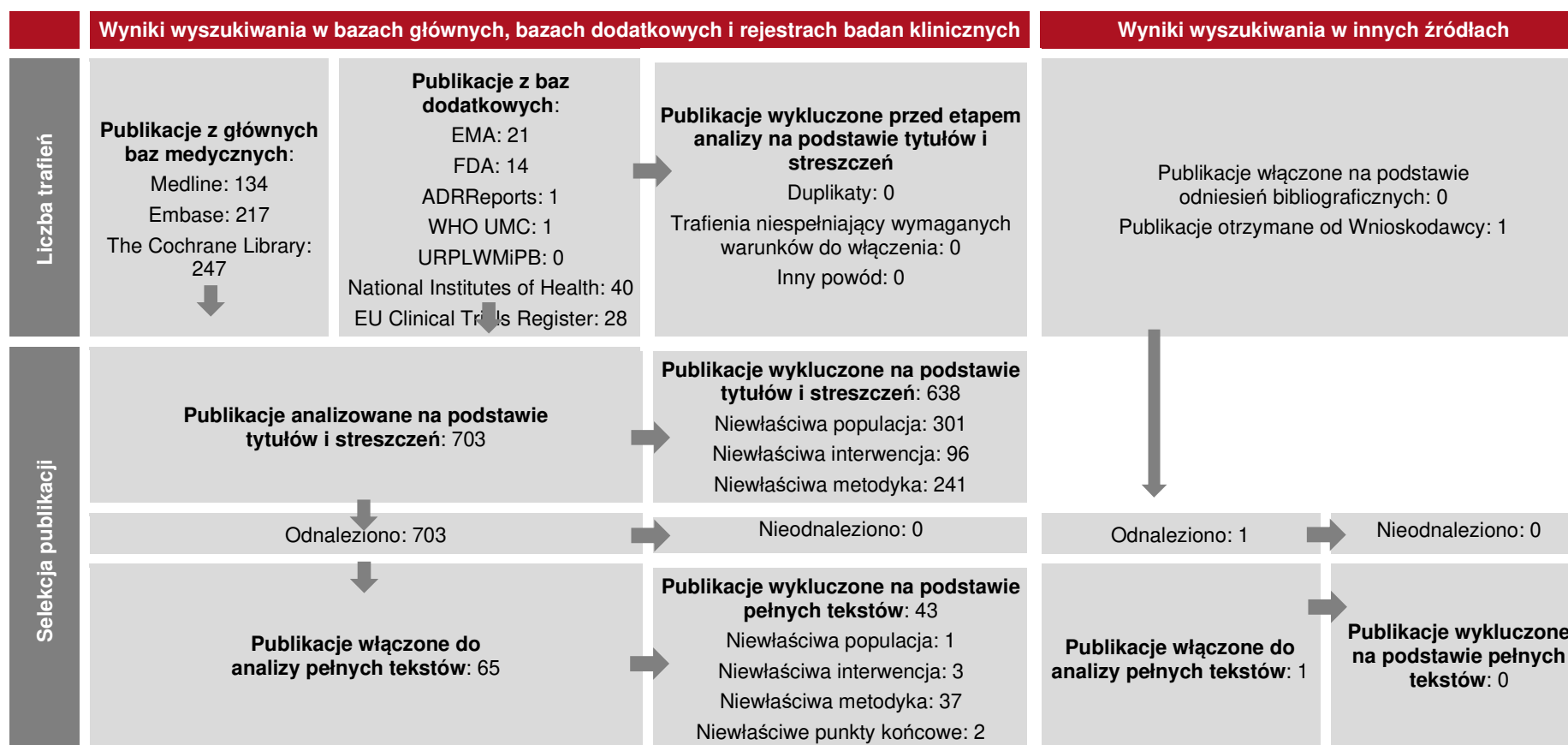
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 23 publikacje.

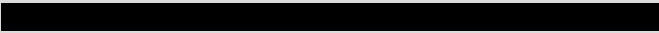
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁷ ().

⁷preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1 Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.12.3.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



	Wyniki wyszukiwania w bazach głównych, bazach dodatkowych i rejestrach badań klinicznych	Wyniki wyszukiwania w innych źródłach
Badania włączone	<p>Publikacje włączone do analizy: <u>23</u>⁸</p> <p>Badania wtórne: 7 przeglądów systematycznych (<i>Deodhar 2023, Rudwaleit 2023, Azadeh 2022, Cao 2022, Webers 2022, He 2021 i Wang 2021</i>), Badania pierwotne: 11 publikacji (<i>BE MOBILE 2: van der Heijde 2023, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023; BE AGILE: van der Heijde 2020 wraz z korektą van der Heijde 2020b, ab. konf. Navarro-Compán 2022</i>) Dodatkowa ocena bezpieczeństwa: 5 publikacji (<i>EMA EPAR 2023, ChPL Bimzelx®, FDA 2023, dane z bazy ADRRReports i dane z bazy WHO UMC</i>), </p>	

⁸dokument *EMA EPAR 2023* uwzględniono w opisie skuteczności i bezpieczeństwa i ocenie stosunku korzyści do ryzyka

⁹

3.6.1. Opracowania wtórne

Do analizy włączono 7 przeglądów systematycznych: *Deodhar 2023*, *Rudwaleit 2023*, *Azadeh 2022u*, *Cao 2022*, *Webers 2022*, *He 2021* i *Wang 2021*, spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Na podstawie klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, przeglądy zostały zakwalifikowane do kategorii IA (*Deodhar 2023*, *Rudwaleit 2023*, *Azadeh 2022*, *Cao 2022*, *He 2021* i *Wang 2021*) lub IB (*Webers 2022*), a na podstawie skali AMSTAR 2, w oparciu o którą przeprowadzono analizę jakości przeglądów, wykazano, że charakteryzują się one w większości bardzo niską jakością.

W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w odnalezionych przeglądach nie później niż w styczniu 2023 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji. Należy zauważyć, iż we wszystkich włączonych przeglądach uwzględniono dla BIM stosowanego w leczeniu chorych na ZZSK tylko 1 badanie II fazy (*BE AGILE*, *NCT02963506*) [van der Heijde 2020]. Jedynie w 2 przeglądach włączono badanie III fazy, tj. *BE MOBILE 2* [Baraliakos 2023, van der Heijde 2023], gdyż badanie to opublikowano dopiero w 2023 r.

W odnalezionych przeglądach potwierdzono skuteczność inhibitorów IL-17 (w tym BIM) u chorych na ZZSK, podczas gdy dla inhibitorów IL-23, IL-6 i/lub IL-12/23 nie wykazano znaczących korzyści w leczeniu ZZSK. Wyniki metaanaliz wykazały, że inhibitory IL-17 istotnie wpływają na poprawę klinicznych oznak i objawów ZZSK oraz zwiększają kontrolę aktywności choroby mierzoną na podstawie wskaźnika BASDAI¹⁰. W przeglądzie systematycznym *Cao 2022* autorzy wskazują, iż nowy inhibitor IL-17A i IL-17F, tj. bimekizumab wykazuje największy potencjał, aby być najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem w leczeniu ZZSK. Jest on obiecującą nową terapią z wyboru dla chorych na ZZSK. Dane z przeglądu *Deodhar 2023* potwierdzają, że bimekizumab jest skuteczną opcją w leczeniu chorych na axSpA zarówno niestosujących, jak i stosujących uprzednio b/cs LMPCh.

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa wyniki metaanalizy przedstawionej w publikacji *Azadeh 2022* wskazują, że u chorych na ZZSK stosujących inhibitory IL-17

¹⁰ wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń, w tym infekcji górnych dróg oddechowych czy kandydozy. Należy jednak podkreślić, iż dzięki obiecującym efektom działania, przy lepszym leczeniu zakażeń i kontroli neutropenii, inhibitory IL-17 mogą stanowić skuteczne i całkowicie bezpieczne leki w terapii ZZSK. Bezpieczeństwo inhibitorów IL-17 powinno być nadal oceniane w badaniach o większej liczebności i z dłuższym okresem obserwacji.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna została przedstawiona w rozdziałach 11.10 i 11.11.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 2 randomizowane, podwójne zaślepienie badania:

- 1) *BE MOBILE 2* [publikacje van der Heijde 2023, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023] oraz
- 2) *BE AGILE* [publikacja van der Heijde 2020 wraz z korektą van der Heijde 2020b, ab. konf. Navarro-Compán 2022].

Są to badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo BIM (do analizy włączono ramię BIM 160 mg co 4 tygodnie) z grupą kontrolną (placebo, PLC). Dodatkowo w celach poglądowych uwzględniono także grupę, która zmieniła terapię PLC na BIM 160 mg Q4W. W Załączniku 11.3 przedstawiono ponadto dane z otwartej fazy przedłużonej (OLE) badania *BE AGILE* w której wszyscy chorzy przyjmowali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie¹¹.

Oba badania zaklasyfikowano do kategorii IIA według oceny AOTMiT. W skali Jadad badania oceniono na 5 punktów.

W badaniu *BE MOBILE 2* uczestniczyli chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową definiowaną jako wynik BASDAI ≥ 4 i wynikiem całkowitego bólu pleców (BASADAI pyt. 2) ≥ 4 , z ZZSK spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie i kryteria klasyfikacji ASAS oraz chorzy z wcześniejszym niepowodzeniem terapii ≥ 2 lekami z grupy NLPZ¹² lub z nietolerancją bądź przeciwwskazaniem do stosowania NLPZ.

¹¹ Z publikacji *Baraliakos 2022* w Załączniku przedstawiono główne wyniki oraz uwzględniono najważniejsze dane dotyczące metodyki. Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, dane przedstawiono jedynie poglądowo w celach prezentacji danych długookresowych

¹² niesteroidowe leki przeciwzapalne

Z kolei w badaniu *BE AGILE* uczestniczyli chorzy z ZZSK określonym na podstawie udokumentowanych radiologicznych cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i spełnionymi zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi, z aktywną spondyloartropatią osiową definiowaną jako wynik BASDAI ≥ 4 i wynikiem całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2) ≥ 4 na skali numerycznej, chorzy z co najmniej jednym z następujących kryteriów: niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ (zdefiniowaną jako brak odpowiedzi przez ≥ 4 tyg. ciągłej terapii NLPZ lub brak odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez ≥ 4 tyg.), brakiem tolerancji ≥ 1 NLPZ bądź przeciwwskazaniem do stosowania NLPZ.

W badaniu *BE MOBILE 2* w większości brali udział mężczyźni (72,4% chorych w grupie BIM 160 mg Q4W i 72,1% w PLC). Średni wiek chorych wynosił 41,0 lat dla BIM 160 mg Q4W i 39,2 lata dla PLC. Większość chorych biorących udział w badaniu pochodziła z regionu Europy Wschodniej (48,9% BIM 160 mg Q4W i 49,5% PLC). Stosowanie inhibitorów TNF-alfa¹³ w wywiadzie odnotowano u 16,7% chorych z grupy BIM 160 mg Q4W i 15,3% z grupy PLC. Czas od wystąpienia pierwszych objawów axSpA wynosił średnio 14,2 lat dla BIM 160 mg Q4W i 11,9 lat dla PLC. Średni czas od pierwszego rozpoznania axSpA wynosił 6,7 lat dla BIM 160 mg Q4W i 5,7 lat dla PLC. Średni wynik ASDAS-CRP zarówno dla BIM, jak i PLC wynosił 3,7 pkt.

W badaniu *BE AGILE* większość chorych było płci męskiej (86,7% chorych w grupie BIM 160 mg Q4W, 81,7% w PLC). Średni wiek chorych wynosił 42,4 lata dla BIM 160 mg Q4W i 39,7 lat dla PLC. Większość chorych biorących udział w badaniu była rasy białej (98,3% dla BIM 160 mg Q4W, 100% dla PLC). Średni czas od wystąpienia pierwszych objawów axSpA wynosił 14,8 lat dla BIM 160 mg Q4W i 14,1 lat dla PLC. Czas od pierwszego rozpoznania axSpA wynosił średnio 8,8 lat dla BIM 160 mg Q4W i 6,6 lat dla PLC. Stosowanie inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie odnotowano u 11,7% chorych z grupy BIM 160 mg Q4W i 11,7% z grupy PLC. Średni wynik ASDAS wynosił 3,9 pkt dla BIM i 3,8 pkt dla PLC.

Czas obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* wynosił odpowiednio 52 tygodnie i 48 tygodni. Oba badania posiadały fazę przedłużoną, której głównym celem była długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia bimekizumabem¹⁴.

¹³ czynnik martwicy nowotworów

¹⁴ Badanie *BE MOVING* (NCT04436640) stanowi fazę przedłużoną badania *BE MOBILE 2*. Badanie to obecnie posiada status aktywnego, bez prowadzenia rekrutacji chorych, a czas jego zakończenia planowany jest na sierpień 2026 r. W przypadku badania *BE AGILE* w publikacji *Baraliakos 2022*

Zarówno w badaniu *BE MOBILE 2*, jak i *BE AGILE* zastosowano m.in. leczenie analizowaną w niniejszym raporcie interwencją, w postaci BIM w dawce 160 mg podawanego podskórnie co 4 tygodnie. W obu badaniach chorzy mogli stosować leczenie wspomagające.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.12.

przedstawiono dane dla maksymalnie 156 tygodni otwartej fazy przedłużonej (OLE). Dane te zaprezentowano w Załączniku 11.3

Tabela 2.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023) ¹⁵	RCT ¹⁶ , podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Klasyfikacja AOTMIT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>	Jadad: 5/5	52 tyg.	Chorzy w wieku ≥18 r.ż., z aktywną spondyloartropatią osiową definiowaną jako wynik BASDAI ≥4 i wynik całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2) ≥4 na skali numerycznej oraz z ZZSK ze spełnionymi zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi i kryteriami klasyfikacji ASAS. Kryteria włączenia obejmowały wcześniejsze niepowodzenie terapii ≥2 lekami z grupy NLPZ lub nietolerancję bądź przeciwwskazanie do stosowania NLPZ	Grupa badana (BIM): N= 221 Grupa kontrolna (PLC): N= 111	BIM 160 mg Q4W przez 52 tyg.	PLC Q4W przez 16 tyg., następnie BIM 160 mg Q4W w tygodniach od 16. do 52.
						Uwagi: chorzy mogli stosować inne niż biologiczne leczenie ratunkowe od 20. tyg. badania, według decyzji badacza, kontynuując jednocześnie stosowanie BIM.	
BE AGILE (van der Heijde 2020,	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie dawki, fazy IIb	Jadad: 5/5	272 tyg. ¹⁸	Chorzy w wieku ≥18 r.ż., z aktywną spondyloartropatią osiową definiowaną jako wynik BASDAI ≥4 i wynik całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2) ≥4 na skali numerycznej (NRS) 0-10, z ZZSK spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie. Kryteria włączenia	BE AGILE Grupa badana (BIM 160 mg Q4W): N= 60 Grupa kontrolna (PLC): N= 60	BE AGILE <u>BIM</u> Do 12. tyg. badania: BIM 16 mg, 64 mg, 160 mg lub 320 mg Q4W;	BE AGILE <u>PLC</u> Do 12. tyg. badania: PLC Q4W; <u>PLC → BIM</u> Do 48. tyg. badania: chorzy początkowo

¹⁵ zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono z publikacji van der Heijde 2023 i Baraliakos 2023 dane tylko z badania BE MOBILE 2 przedstawione dla grupy PLC i BIM 160 mg Q4W. W celach poglądowych uwzględniono także grupę PLC→BIM 160 mg Q4W

¹⁶ Badanie randomizowane

¹⁸ w tym 48 tyg. faza randomizowana (12 tyg. faza podwójnie zaślepiona a następnie faza zaślepiona pod kątem dawki) oraz następująca po tym okresie otwarta przedłużona faza OLE; w publikacji van der Heijde 2020 przedstawiono wyniki dla maksymalnie 48 tyg. badania BE AGILE, w publikacji Baraliakos 2022 dla maksymalnie 156 tyg. obserwacji w badaniu OLE [analiza pośrednia, ang. *interim analysis*]

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
<i>Baraliakos 2022</i> ¹⁷	Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i>			obejmowały także: niewystarczająca odpowiedź na NLPZ (zdefiniowana jako brak odpowiedzi przez ≥4 tyg. ciągłej terapii NLPZ lub brak odpowiedzi na ≥2 NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez ≥4 tyg.), brak tolerancji ≥1 NLPZ bądź przeciwwskazania do stosowania NLPZ	Grupa badana (BIM 16 mg Q4W): N= 61 Grupa badana (BIM 64 mg Q4W): N= 61 Grupa badana (BIM 320 mg Q4W): N= 61 OLE (BIM 160 mg): N= 255	Do 48. tyg. badania: chorzy początkowo otrzymujący BIM w dawce 16 mg lub 64 mg → BIM w dawce 160 mg lub 320 mg Q4W. Chorzy w grupach otrzymujących BIM w dawce 160 mg i 320 mg kontynuowali ten sam schemat leczenia; <i>Faza OLE</i> do 252 tyg. badania: BIM 160 mg Q4W;	otrzymujący PLC → BIM w dawce 160 mg lub 320 mg Q4W;
<p>Uwagi: w 16., 24. i 36. tyg. badania, chorzy z odpowiedzią <10% w stosunku do wartości początkowej, zarówno w ocenie wg chorego, jak i w numerycznej skali oceny bólu kręgosłupa, kwalifikowali się do leczenia ratunkowego za pomocą NLPZ i/lub stosowania iniekcji dostawowych w postaci kortykosteroidów, podawanych wg uznania badacza, kontynuując jednocześnie przydzieloną losowo dawkę BIM. Chorzy przegrali udział w badaniu, jeśli nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi po leczeniu ratunkowym stosowanym podczas leczenia BIM i/lub badacz uznał, że uzasadnione jest</p>							

¹⁷ zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono dane przedstawione dla grupy PLC i BIM 160 mg Q4W do 12 tyg. badania oraz grupę leczoną BIM 160 mg i PLC→ BIM 160 mg Q4W od 12 tyg. do 48 tyg. badania. W celach poglądowych w Załączniku 11.3 przedstawiono ponadto dane z otwartej fazy przedłużonej (OLE) badania *BE AGILE* w której wszyscy chorzy przyjmowali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						zastosowanie biologicznego.	alternatywnego leku

3.6.2.1. Punkty końcowe

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

W analizie uwzględniono następujące punkty końcowe oceniane w badaniach włączonych do analizy, tj.:

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

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

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 11.12. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8

W poniżej tabeli przedstawiono definicje, interpretację i określenie istotności klinicznej punktów końcowych ocenianych w badaniach włączonych do analizy.

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

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Skuteczność				
ASAS	<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i>	<p>Odsetek chorych, którzy osiągnęli 40% poprawę w aktywności choroby wyrażoną w wyniku wskaźnika ASAS (ASAS40) w 16. tygodniu był głównym pierwszorzędowym rankingowanym punktem końcowym badania <i>BE MOBILE 2</i>.</p> <p>Odpowiedź ASAS40 u chorych niestosujących TNF-alfa w wywiadzie, ASAS20, ASAS PR i ASAS 5/6 stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Odpowiedź ASAS40 u chorych z leczeniem TNF-alfa w wywiadzie stanowiła eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Do drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w rankingu hierarchicznym należały następujące punkty końcowe ASAS: odpowiedź ASAS40 w 16. tyg., odpowiedź ASAS40 w 16. tyg. w podgrupie chorych nie stosujących inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie, odpowiedź ASAS20 w 16. tyg., częściowa remisja ASAS w 16. tyg., odpowiedź ASAS 5/6 w 16. tyg.</p> <p>Każdy punkt końcowy ASAS oceniany był przy użyciu skali numerycznej NRS, z zakresem od 0 do 10, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlały większą ciężkość nasilenia choroby.</p> <p>ASAS40 definiowano jako odsetek chorych, którzy uzyskali $\geq 40\%$ poprawę i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o ≥ 2 jednostki na skali NRS (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen, bez pogorszenia w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.</p> <p>ASAS20 definiowano jako odsetek chorych uzyskujących poprawę o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę względem wartości początkowej o ≥ 1 jednostkę na skali NRS (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia o $\geq 20\%$</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi ASAS tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>W celu oceny odpowiedzi na leczenie stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [CADTH 2020].</p> <p>Kryteria odpowiedzi ASAS40 są preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym. Wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi [EMA 2017].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>i ≥ 1 jednostkę w pozostałych domenach, zgodnie z kryteriami ASAS.</p> <p>Częściową remisję ASAS definiowano jako wynik ≤ 2 jednostki dla każdej z 4 domen.</p> <p>Odpowiedź ASAS 5/6 została zdefiniowana jako $\geq 20\%$ poprawa w 5 z 6 domen.</p>		
	<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności był odsetek chorych z odpowiedzią ASAS 40 w 12. tygodniu.</p> <p>Drugorzędowymi punktami końcowymi skuteczności były: odpowiedź ASAS20 i ASAS5/6.</p> <p>W fazie OLE odpowiedź ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS PR stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.</p>		
BASDAI (w tym ocena zmęczenia i poranna sztywność stawów)	<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i>	<p>Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku BASDAI po 16 tyg. względem wartości początkowej.</p> <p>Wynik zmęczenia (pytanie BASDAI 1) stanowił eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Pytanie 1 w ramach oceny BASDAI służyło do oceny zmęczenia.</p> <p>Zmęczenie nie było z góry określonym punktem końcowym, ale należało do zestawu podstawowych domen ASAS-OMERACT dla ZZSK.</p> <p>Wynik porannej sztywności (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6) stanowił eksploracyjny punkt końcowy.</p>	<p>Im większa redukcja wyniku BASDAI tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im mniejsze nasilenie zmęczenia tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im mniejsze nasilenie porannej sztywności tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zwalidowaną miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Najmniejsza istotna zmiana (MID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) BASDAI [CADTH 2020].</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i></p>	<p>Drugorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana w stosunku do wartości początkowej wyniku BASDAI w 12. tygodniu.</p> <p>Analizy <i>post-hoc</i> obejmowały chorych, u których uzyskano poprawę odpowiedzi BASDAI o $\geq 50\%$ (BASDAI 50).</p> <p>W fazie OLE odpowiedź BASDAI i BASDAI50 stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>Analizy <i>post-hoc</i> obejmowały chorych, u których uzyskano poprawę zmęczenia w stosunku do wartości początkowej (pytanie BASDAI 1).</p> <p>W fazie OLE wynik dot. zmęczenia (pytanie BASDAI 1) stanowił dodatkowy punkt końcowy badania.</p> <p>Wynik porannej sztywności (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6) także stanowił dodatkowy punkt końcowy.</p>		<p>Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzoną jako poprawa o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w skali BASDAI uważany jest za przydatny do oceny korzyści klinicznych z leczenia [EMA 2017].</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku dot. zmęczenia.</p> <p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku dot. sztywności porannej stawów</p>
<p>ASDAS</p>	<p><i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Zmiana wyniku ASDAS-MI względem wartości początkowej stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła odpowiedź ASDAS-MI w 16. tyg. leczenia.</p> <p>Choroba nieaktywna (ASDAS $< 1,3$), niska aktywność choroby (ASDAS $\geq 1,3$ do $< 2,1$), wysoka aktywność choroby (ASDAS $\geq 2,1$ do $\leq 3,5$) i bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS $> 3,5$) stanowiły eksploracyjne punkty końcowe w badaniu.</p> <p>Wskaźnik ASDAS był z góry określonym punktem końcowym o kluczowym znaczeniu klinicznym i jest złożoną miarą stosowaną do oceny aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa składającą się z 5 domen: całkowity ból pleców (BASDAI pytanie 2), PtGADA, ból i obrzęk obwodowy (BASDAI pytanie 3), czas trwania sztywności porannej (BASDAI</p>	<p>Im niższa wartość w skali ASDAS tym skuteczniejsze leczenie.</p>	<p>Skala ASDAS jest zwalidowaną i zatwierdzoną skalą oceny aktywności choroby [EMA 2017].</p> <p>Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, a znaczna poprawa jest definiowana jako zmiana o 2,0 lub więcej jednostek lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS wyniku 0,6361 podczas wizyty po wizycie początkowej.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		pytanie 6), przy czym każda domena oceniana jest na podstawie skali NRS (0–10 jednostek) i logarytmu naturalnego hs-CRP (mg/l) +1, wszystkie pomnożone przez ich wagę zgodnie z ustalonym wzorem.		Klinicznie istotne pogorszenie definiowano jako wzrost wyniku ASDAS o co najmniej 0,9 punktu [CADTH 2020]
	<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	Drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiła odpowiedź ASDAS-CRP w 12. tygodniu. Dodatkowe punkty końcowe skuteczności obejmowały ASDAS < 1,3 (choroba nieaktywna), niską aktywność choroby (ASDAS ≥ 1,3 do < 2,1), znaczną poprawę ASDAS (redukcja ≥ 2,0 w porównaniu do wartości początkowej). W fazie OLE odpowiedzi ASDAS-CRP, znaczna poprawa odpowiedzi ASDAS, klinicznie istotna poprawa ASDAS (ASDAS-CII) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.		
BASFI	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	Wskaźnik czynnościowego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (BASFI) służył do oceny sprawności fizycznej. Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku BASFI po 16 tyg. względem wartości początkowej.	Im większa redukcja wyniku BASFI tym większa skuteczność leczenia.	Wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. BASFI to zwalidowany najpowszechniej stosowany, złożony instrument służący do samodzielnego stosowania przez chorego, szeroko wykorzystywany w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa do oceny sprawności fizycznej [CADTH 2020, EMA 2017]. Minimalna istotna różnica (MID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali [CADTH 2020].
	<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	Drugorzędowym punktem końcowym skuteczności była zmiana wyniku BASFI.		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Nocny ból kręgosłupa	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa po 16 tyg. względem wartości początkowej. Ocena bólu kręgosłupa mierzona była na podstawie kwestionariusza mierzącego nocny ból kręgosłupa.	Im większa redukcja wyniku nocnego bólu kręgosłupa tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
ASQoL	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku ASQoL po 16 tyg. względem wartości początkowej. Wskaźnik ASQoL służy do oceny jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. ASQoL zawiera 18 domen, przy czym każda domena oceniana jest jako 1 („tak”) lub 0 („nie”), a łączny wynik waha się w zakresie od 0 do 18. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.	Im większa redukcja wyniku ASQoL tym większa skuteczność leczenia.	Opublikowane badania wykazały, że różnice w wynikach ASQoL wynoszące 1–2 punkty są istotne klinicznie [Pike 2021]. Wskaźnik ASQoL jest zalecaną miarą oceny jakości życia wśród chorych ze spondyloartropatią osiową [EMA 2017].
	<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	Zmiana wyniku ASQoL zgłaszana przez chorych w porównaniu z wartością początkową stanowiła dodatkowy punkt końcowy.		
SF-36 PCS	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	Kwestionariusz SF-36 PCS służy do oceny zdrowia fizycznego. Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku SF-36 PCS po 16 tyg. względem wartości początkowej. SF-36 PCS stanowi skróconą wersję kwestionariusza <i>Physical Component Summary T-score</i> obliczoną na podstawie wyników z 8 domen SF-36 (funkcjonowanie fizyczne (10 domen), rola fizyczna (4 domen), ból ciała (2 domen), zdrowie ogólne (5 domen), witalność (4 domen), funkcjonowanie społeczne (2 domen), rola emocjonalna (3 domen), zdrowie psychiczne (5 domen)), gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają lepsze zdrowie fizyczne i samopoczucie.	Im wyższy wynik SF-36 PCS tym większa skuteczność leczenia.	Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36. Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych. Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	Wyniki zgłaszane przez chorych, w tym wskaźniki SF-36 PCS (podsumowanie komponentu fizycznego) i MCS (podsumowanie komponentu psychicznego), w porównaniu do wartości początkowej stanowiły dodatkowe punkty końcowe.		komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach dla poszczególnej domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI [CADTH 2020].
BASMI	<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i>	Drugorzędowy punkt końcowy oceniany w rankingu hierarchicznym stanowiła zmiana wyniku BASMI po 16 tyg. względem wartości początkowej. Wskaźnik BASMI służy do oceny ruchomości kręgosłupa.	Im niższy wynik w skali BASMI tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. W skali BASMI oceniana jest ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych, a zatem zdolność do swobodnego poruszania się chorego. W związku z tym, w opinii analityków, punkty końcowe oceniane w tej skali można uznać za istotne klinicznie.
	<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	Dodatkowy punkt końcowy skuteczności obejmował zmianę wyniku BASMI w porównaniu do wartości początkowej. W fazie OLE zmiana wyniku BASMI stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.		
PtGADA	<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i>	Składowe obejmujące ASAS40, ASAS20 i ASAS PR były częścią globalnej oceny aktywności choroby (PtGADA).	Im niższy wynik PtGADA tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	Wskaźnik PtGADA stanowił dodatkowy punkt końcowy badania.		
Całkowity ból kręgosłupa	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	Ocenę bólu kręgosłupa wykonano na podstawie całkowitego bólu kręgosłupa, za pomocą pytania 1. z kwestionariusza całkowitego i nocnego bólu kręgosłupa.	Im niższy wynik całkowitego bólu kręgosłupa tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
	<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	Wskaźnik całkowitego bólu kręgosłupa, szyi, pleców lub bioder mierzony za pomocą pytania BASDAI 2 stanowił dodatkowy punkt końcowy fazy OLE.		
hs-CRP	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	Wynik dotyczący stanu zapalnego hs-CRP stanowił eksploracyjny punkt końcowy i był z góry określonym punktem końcowym o kluczowym znaczeniu klinicznym. Wysokoczulý wskaźnik hs-CRP służy do obiektywnej oceny stanu zapalnego. W badaniu oceniono wynik hs-CRP w stosunku do wartości początkowych.	Im niższy wynik hs-CRP tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku. Wskaźnik hs-CRP uznany jest za ważną miarę oceny stanu zapalnego [EMA 2017].
	<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	Dodatkowe wyniki skuteczności obejmowały pomiar hs-CRP w próbkach krwi w celu oceny wpływu bimekizumabu na obiektywne objawy stanu zapalnego. Wskaźniki hs-CRP i podwyższony hs-CRP (>5 mg/litr), stanowiły dodatkowe punkty końcowe fazy OLE.		
Wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	Wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ stanowił eksploracyjny punkt końcowy. Wyniki MRI SPARCC SIJ mieszczą się w zakresie od 0 do 72. Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny SIJ, a zmiany ujemne oznaczają poprawę. Punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych uczestniczących w badaniach cząstkowych MRI w 16. tygodniu, ocenianych na podstawie centralnego	Im niższy wynik MRI SPARCC SIJ tym większa skuteczność leczenia.	Punktacja SPARCC MRI dla SIJ (staw krzyżowobiodrowy) jest metodą punktacji opartą na ocenie zwiększonego sygnału oznaczającego obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>odczytu. Wszystkie wyniki MRI zostały odczytane niezależnie przez dwóch centralnych ekspertów. W analizie wykorzystano średnią z wyników uzyskanych od dwóch badaczy. Tam, gdzie rozbieżności między ocenami były zbyt duże (MRI SPARCC SIJ: różnica ≥ 13 pkt, MRI Berlin: różnica ≥ 9 pkt) oceny dokonał trzeci badacz orzekający. Odnotowano średnią z dwóch najbliższych zmian wyników.</p>		<p>ważonych T2. Wykazano, że wynik SPARCC MRI dla SIJ jest skorelowany ze wskaźnikiem ASDAS. Stwierdzono wartość najmniejszej istotnej zmiany jako 2,5 jednostki [CADTH 2020].</p> <p>Wskaźnik MRI SPARCC SIJ stanowi zalecany i zatwierdzony pomiar MRI [EMA 2017].</p>
	<p><i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)</p>	<p>Wynik dotyczący stanu zapalnego stawów oceniono za pomocą wskaźnika MRI SPARCC SIJ.</p> <p>Dane dotyczące badania MRI obejmowały tylko tych chorych, u których wynik badania MRI był dodatni na początku badania, ponieważ była to analiza eksploracyjna w ramach badania fazy 2b i nie obejmowała wszystkich ośrodków badawczych. Wyjściowe MRI stawów krzyżowobiodrowych wykonano po badaniu przesiewowym i przed pierwszym wstrzyknięciem bimekizumabu. Chorzy z pozytywnym wynikiem MRI na podstawie kryteriów ASAS zostali poddani badaniu MRI stawów i kręgosłupa w 12. i 48. tygodniu.</p> <p>Wszystkie wyniki dla chorych włączonych do badania zostały ocenione podczas jednej sesji przez dwóch niezależnych badaczy, którzy nie znali kolejności czasowej, grupy leczenia i informacji dot. chorego. W analizach wykorzystano średni wynik badaczy.</p>		
<p>Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin</p>	<p><i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</p>	<p>Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin stanowił eksploracyjny punkt końcowy.</p> <p>Wyniki MRI Berlin mieszczą się w zakresie od 0 do 69. Niższe wyniki wskazują na mniejszy stan zapalny kręgosłupa, a zmiany ujemne oznaczają poprawę. Punkty końcowe MRI przedstawiono dla podgrupy chorych uczestniczących w badaniach cząstkowych MRI w 16. tygodniu, ocenianych na podstawie centralnego odczytu. Wszystkie wyniki MRI zostały odczytane niezależnie przez dwóch centralnych ekspertów. W analizie wykorzystano średnią z wyników uzyskanych od dwóch badaczy. Tam, gdzie rozbieżności między ocenami były zbyt</p>	<p>Im niższy wynik MRI Berlin tym większa skuteczność leczenia (mniejszy stan zapalny kręgosłupa).</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p>

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>duże (MRI SPARCC SIJ: różnica ≥ 13 pkt, MRI Berlin: różnica ≥ 9 pkt) oceny dokonał trzeci badacz orzekający. Odnotowano średnią z dwóch najbliższych zmian wyników.</p>		
	<p><i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i></p>	<p>Wynik dotyczący stanu zapalnego kręgosłupa oceniono za pomocą wskaźnika MRI Berlin.</p> <p>Badanie MRI obejmowało tylko tych chorych, u których wynik badania MRI był dodatni na początku badania, ponieważ była to analiza eksploracyjna w ramach badania fazy 2b i nie obejmowała wszystkich ośrodków badawczych. Wyjściowe MRI kręgosłupa wykonano po badaniu przesiewowym i przed pierwszym wstrzyknięciem bimekizumabu. Chorzy z pozytywnym wynikiem MRI na podstawie kryteriów ASAS zostali poddani badaniu MRI kręgosłupa w 12. i 48. tygodniu.</p> <p>Wszystkie wyniki MRI chorych włączonych do badania zostały ocenione podczas jednej sesji przez dwóch niezależnych badaczy, którzy nie znali kolejności czasowej, grupy leczenia i informacji dot. chorego. W analizach wykorzystano średni wynik badaczy.</p>		
<p>MASES</p>	<p><i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</i></p>	<p>Wynik wskaźnika MASES stanowił eksploracyjny punkt końcowy i był z góry określonym punktem końcowym o kluczowym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Wskaźnik MASES służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych, przy czym wynik MASES>0 oznacza występowanie zapalenia przyczepów ścięgniastych, a MASES=0 jego brak. W badaniu oceniano zmianę wyniku MASES względem wartości początkowych oraz całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0) u chorych z wynikiem MASES >0 w chwili rozpoczęcia badania.</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi MASAS=0 tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania odpowiedzi MASAS>0 tym większa skuteczność leczenia.</p>	<p>Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.</p> <p>MASES stanowi akceptowalny wskaźnik oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych [EMA 2017].</p>
	<p><i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i></p>	<p>Dodatkowe punkty końcowe skuteczności obejmowały zmianę wyniku MASES, w porównaniu do wartości początkowych.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		W fazie OLE odpowiedź MASES oraz całkowite ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.		
SJC i TJC	<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)	<p>Wyniki dla wskaźników SIJ i TJC stanowiły eksploracyjne punkty końcowe i były z góry określonymi punktami końcowymi o kluczowym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Wskaźnik SJC służy do oceny liczby obrzękniętych stawów, a TJC liczby tkliwych stawów.</p> <p>SJC i TJC oceniono za pomocą zbadania 44 stawów pod kątem obrzęku i tkliwości górnej części ciała (4 stawy), kończyny górnej (26 stawów) i kończyny dolnej (14 stawów), z oceną równą 0 (SJC=0: brak obrzęku; TJC=0: brak tkliwości) lub 1 (SJC>0: wykrywalne zgrubienie błony maziowej; TJC>0: tkliwość).</p>	<p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi SIJ=0 lub TJC=0 tym większa skuteczność leczenia.</p> <p>Im mniejsza częstość występowania odpowiedzi SIJ>0 lub TJC>0 tym większa skuteczność leczenia.</p>	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
Jakość snu	<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	Wyniki zgłaszane przez chorych w badaniu podstawowym obejmowały jakość snu (badanie wyników medycznych (MOS) – 12 pozycji na skali) w porównaniu do wartości początkowych.	Im niższy wynik w skali MOS dot. jakości snu tym większa skuteczność leczenia.	Nie odnaleziono danych dotyczących najmniejszej istotnej klinicznie zmiany wyniku.
Profil bezpieczeństwa				
Bezpieczeństwo	Ogółem	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; 	Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.	Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<ul style="list-style-type: none"> • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p style="text-align: center;">Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. <p style="text-align: center;"><u>Ocena bezpieczeństwa w badaniu <i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023, Baraliakos 2023)</u></p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Częstość występowania TEAE, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz TEAE prowadzących do przerwania stosowania badanego leku były z góry określonymi drugorzędowymi punktami końcowymi.</p> <p>W badaniu zdarzenia przydzielono do poszczególnych kategorii zgodnie z MedDRA v19.0.</p> <p>Łączna liczba zdarzeń niepożądanych od 0. do 24. tygodni obejmowała zdarzenia niepożądane występujące u chorych, którzy otrzymali w tym czasie ≥ 1 dawkę bimekizumabu.</p> <p>TEAE podczas przyjmowania placebo nie były uwzględnione w danych z tygodni 0.–24.</p> <p>TEAE definiowano jako zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w dniu lub po pierwszej dawce badanego leku i w ciągu 20 tyg. od ostatniej dawki.</p> <p>SAE powstałe w czasie leczenia definiowano jako TEAE spełniające co najmniej jedno z następujących kryteriów: zgon, choroba zagrażająca życiu, medycznie istotna lub trwała niepełnosprawność lub niesprawność, wada wrodzona lub wada, która powstała podczas porodu (w tym występująca u płodu), istotne zdarzenie medyczne oraz początkowa hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji.</p> <p>Predefiniowane punkty końcowe dot. bezpieczeństwa będące przedmiotem zainteresowania w badaniu obejmowały: zakażenia (ciężkie, grzybicze, oportunistyczne i gruźlicę), neutropenię, nadwrażliwość (zidentyfikowaną za pomocą standardowego zapytania MedDRA dotyczącego nadwrażliwości), myśli i zachowania samobójcze, istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), zmiany w testach czynnościowych wątroby lub podwyższenie poziomu enzymów, nowotwory złośliwe i IBD.</p> <p>Zakażenia oportunistyczne definiowano na podstawie kryteriów wyszukiwania określonych wcześniej przez UCB. Kryteria te zidentyfikowały preferowane terminy z MedDRA, które wzięto pod uwagę przy identyfikacji zakażeń oportunistycznych.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>Niektóre preferowane terminy wymagały indywidualnej oceny przez lekarza prowadzącego badanie.</p> <p>Chorzy mogli zgłaszać zdarzenia niepożądane spontanicznie, postępując zgodnie z instrukcjami badaczy podczas każdej wizyty w badaniu lub za pomocą materiałów do samooceny, w tym ciągłego pomiaru zdrowia psychicznego pod kątem depresji i/lub myśli samobójczych.</p> <p>Niezależny Komitet Monitorujący Dane oraz niezależne Komitety Orzekające ds. Układu Krążenia, Przewodu Pokarmowego, Wątroby i Neuropsychiatrii regularnie monitorowały dane dotyczące bezpieczeństwa. Wszystkie potencjalne zdarzenia niepożądane IBD zostały ocenione i sklasyfikowane przez niezależną Komisję Orzekającą ds. Przewodu Pokarmowego.</p> <p>Częstość występowania danych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa przedstawiono również w postaci wskaźnika zachorowalności skorygowanego o narażenie (EAIR/100PY).</p> <p><u>Ocena bezpieczeństwa w badaniu BE AGILE (van der Heijde 2020)</u></p> <p>Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa obejmowały: zdarzenia niepożądane, SAE, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu i zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.</p> <p>Zdarzenia niepożądane zidentyfikowane w celu dodatkowego monitorowania bezpieczeństwa obejmowały: ciężkie zakażenia, w tym zakażenia oportunistyczne i gruźlicę, cytopenię, ciężkie reakcje nadwrażliwości, nieswoiste zapalenie jelit, myśli lub zachowania samobójcze, depresję i lęk, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE), nowotwory złośliwe i zmiany w wynikach testów czynnościowych wątroby.</p> <p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w fazie OLE stanowiły pierwszorzędowy punkt końcowy.</p>		

Punkt końcowy	Badanie	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
		<p>W badaniu zdarzenia przydzielono do poszczególnych kategorii zgodnie z MedDRA v19.0.</p> <p>Punkty końcowe w fazie OLE obejmowały: częstość występowania TEAE, ciężkich TEAE (główne zmienne dotyczące bezpieczeństwa), TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu (drugorzędowa zmienna dotycząca bezpieczeństwa).</p> <p>Ponadto w analizie bezpieczeństwa oceniono zdarzenia niepożądane będące przedmiotem zainteresowania, w tym: zakażenia (ciężkie, oportunistyczne lub grzybicze (w tym <i>Candida</i>) i gruźlicę), neutropenię, nadwrażliwość, myśli i zachowania samobójcze, depresję, istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe, zmiany w testach czynnościowych wątroby/podwyższenie aktywności enzymów i nowotwory złośliwe. TEAE dot. IBD, w tym wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna i niesklasyfikowane nieswoiste zapalenie jelita grubego oraz zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, również zgłaszano jako objawy pozamięśniowo-szkieletowe i przedstawiono w historii zdarzeń chorego.</p>		

3.6.3. Dodatkowe publikacje

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

- *Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®*;
- *FDA 2023*;
- dane z bazy ADRReports;
- dane z bazy WHO UMC.

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

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

Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bimekizumabu w leczeniu ZZSK przedstawiono w załączniku 0.

3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.14.

W związku z zastosowaniem randomizacji i zaślepienia, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* ryzyko błędów systematycznych wynikających z selekcji, związanych ze znajomością interwencji, oceną punktów końcowych, wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie. Nie stwierdzono innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE* wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>BE MOBILE 2</i>		<i>BE AGILE</i>	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)				
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Przydział chorych do grup w stosunku 2:1. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego zastosowania inhibitorów TNF-alfa (tak / nie) i regionu geograficznego (Azja, Europa Wschodnia, Europa Zachodnia, Ameryka Północna). Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi.	Niskie ryzyko błędu	Przydział chorych do grup w stosunku 1:1:1:1:1. Pod koniec podwójnie zaślepionej fazy badania w 12. tygodniu, przeprowadzono ponowną randomizację chorych do fazy badania z zaślepieniem dawki, w następujący sposób: chorych początkowo otrzymujących PLC i BIM w dawce 16 mg lub 64 mg losowo przydzielono w stosunku 1:1 do BIM w dawce 160 lub 320 mg co Q4W do tygodnia 48. Chorzy w grupach otrzymujących BIM w dawce 160 i 320 mg kontynuowali ten sam schemat leczenia do tygodnia 48. Randomizacja przydziału leczenia była stratyfikowana regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Europa Wschodnia i Ameryka Północna) oraz ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie. Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej.	Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu technologii interaktywnej odpowiedzi.	Niskie ryzyko błędu	Randomizacja grup terapeutycznych została przeprowadzona przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)				
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać	Wszyscy chorzy, personel ośrodka badawczego i operacyjny personel	Niskie ryzyko błędu	Chorzy oraz cały personel badawczy, z wyjątkiem personelu zaangażowanego	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	BE MOBILE 2		BE AGILE	
przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	zatrudniony przez sponsora pozostał zaślepiony pod kątem początkowo przydzielonego leczenia do czasu zakończenia fazy przedłużonej badania w 52. tygodniu. Personel sponsora badania, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania, pozostał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy w 24. tygodniu. Bimekizumab i PLC podskórnym za pomocą wcześniej wypełnionych strzykawk o pojemności 1 ml podawał niez zaślepiony personel badania niez zaangażowany w inne aspekty badania.		w przygotowywanie i podawanie zastrzyków PLC lub BIM był zaślepiony pod kątem podawanego leczenia i jego dawki. Interaktywny system odpowiedzi internetowej zapewniał unikalne numery zestawów badanego leku, które maskowały zawarte w nich leczenie. Zaślepienie chorych utrzymywano przy użyciu identycznych strzykawk/igieł oraz podawania wszystkim chorym dwóch wstrzyknięć, w przypadku wszystkich ramion badania.	
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)				
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Wszyscy chorzy, personel ośrodka badawczego i operacyjny personel zatrudniony przez sponsora pozostał zaślepiony pod kątem początkowo przydzielonego leczenia do czasu zakończenia fazy przedłużonej badania w 52. tygodniu. Personel sponsora badania, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania, pozostał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy w 24. tygodniu.	Niskie ryzyko błędu	Chorzy oraz cały personel badawczy, z wyjątkiem personelu zaangażowanego w przygotowywanie i podawanie zastrzyków PLC lub BIM był zaślepiony pod kątem podawanego leczenia i jego dawki.	Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)				
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Ocenę bezpieczeństwa w ramach fazy podwójnie zaślepionej (tygodnie 0.-16.) przedstawiono dla leczonych grup, tj. chorych którzy otrzymali ≥1 dawkę bimekizumab lub placebo (populacja bezpieczeństwa). Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych w tygodniach 0.-24.	Niskie ryzyko błędu	Wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę BIM lub PLC i mieli ważny pomiar komponentów odpowiedzi ASAS na początku badania; wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥1 dawkę BIM lub PLC. Utrata chorych z badania oraz jego	Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>BE MOBILE 2</i>		<i>BE AGILE</i>	
	obejmuje zdarzenia niepożądane występujące u chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę BIM w tym okresie. Utrata chorych z badania oraz jego przyczyny zostały przedstawiona w badaniu.		przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)				
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)				
Inne źródła błędów	BRAK	Niskie ryzyko błędu	BRAK	Niskie ryzyko błędu

3.8. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.15);
- z badania *BE MOBILE 2* uwzględniano wyniki z fazy randomizowanej badania (16 tyg.) i z fazy przedłużonej tylko dla 24 i 52 tyg. okresu obserwacji. W przypadku badania *BE AGILE* przedstawiono dane z fazy randomizowanej (12 tyg.) oraz dane dla 48 tyg. obserwacji. W Załączniku 11.3 przedstawiono ponadto dane z otwartej fazy przedłużonej (OLE) badania *BE AGILE* w której wszyscy chorzy przyjmowali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie¹⁹. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki leczenia należy poddać analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji;
- z badania *BE MOBILE 2* w raporcie dla grupy badanej uwzględniono tylko wyniki przedstawione dla chorych, którzy otrzymywali BIM 160 mg Q4W (dawkowanie zgodne z ChPL). W przypadku grupy kontrolnej w raporcie uwzględniono dane dla grupy PLC (do 16 tyg.) oraz jedynie w celach poglądowych dane dla grupy, która zmieniła terapię PLC na BIM 160 mg Q4W (24, 52 tyg. obserwacji);
- w przypadku badania *BE AGILE* uwzględniono dane przedstawione dla grupy PLC i BIM 160 mg Q4W do 12 tyg. badania oraz grupę kontynuującą leczenie BIM 160 mg i grupę PLC→BIM 160 mg Q4W od 12 tyg. do 48 tyg. badania;
- w przypadku badania *BE AGILE* w Tabeli 3. i 4. publikacji *van der Heijde 2020* autorzy publikacji zamieścili dla poszczególnych punktów końcowych również wyniki po 12 tygodniach obserwacji, ale odstąpiono od prezentacji tych danych w formie tabelarycznej, gdyż wyniki te przedstawiono dla innej liczby chorych (N) niż pozostałe wyniki dla 12 tygodni obserwacji. tzn. jedynie dla chorych którzy otrzymali ocenę także w tygodniu 48. Ponadto dane te dla grupy PLC przedstawiono dla 12 tygodni obserwacji jedynie w rozbiciu

¹⁹ Przedstawiono główne wyniki z publikacji *Baraliakos 2022* w Załączniku oraz uwzględniono najważniejsze dane dotyczące metodyki. Publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, dane przedstawiono jedynie poglądowo w celach prezentacji danych długookresowych

na podgrupy chorych którzy w tygodniach 12.-48. zmienili terapię PLC na BIM 160 mg lub 320 mg (przedstawiono je jedynie poglądowo w Załączniku);

- dodatkowe dane z dokumentu *EMA EPAR 2023* lub z włączonych do analizy abstraktów konferencyjnych ekstrahowano jedynie dla brakujących danych lub dłuższego okresu obserwacji, w porównaniu do głównej publikacji pełnotekstowej. W przypadku badania *BE MOBILE 2* wyniki dla 16 tygodni obserwacji dla danego punktu końcowego uzupełniano o dane na podstawie publikacji *Baraliakos 2023* zawierającej dane dla 52 tygodni obserwacji oraz dla brakujących wyników o dane z włączonych do analizy abstraktów konferencyjnych lub dokumentu *EMA EPAR 2023*, jeżeli było to wymagane w celu odniesienia ich do danych dla 52. tygodnia badania;
- nie ekstrahowano wyników z dokumentu *EMA EPAR 2023* z analizy zbiorczej (ang. *pooled*) z badania *BE MOBILE 2* i *BE MOBILE 1* (m.in. większość danych dot. analizy bezpieczeństwa) oraz danych podanych jedynie dla 16 tyg. bez danych dla 52 tyg. obserwacji;
- dla porównania grup stosujących BIM od początku badania i grup PLC→BIM nie obliczono parametrów OR, RD czy MD, gdyż dane te przedstawiono jedynie w sposób poglądowy by pokazać dane długookresowe dla BIM (grupa kontynuująca stosowanie BIM w badaniu) oraz jak szybko u chorych odnotowano skuteczność terapii po zmianie terapii z PLC na BIM (grupa PLC→BIM);
- z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji różnice średnich (MD) wraz z 95% przedziałami ufności (CI) oraz podane wraz z nimi wartości średnie i odchylenia lub błędu standardowego (SD lub SE). W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średnie (SE), samodzielnie obliczono wartość SD i MD, natomiast gdy wskazali jedynie średnie (SD) samodzielnie obliczono wartość MD. W takich przypadkach istotność statystyczną określono dla MD na podstawie samodzielnie obliczonej wartości 95% CI;
- w przypadku parametrów dychotomicznych samodzielnie obliczono OR (95% CI) oraz RD (95% CI) oraz tam gdzie to właściwe również parametr NNT/NNH. Informacje dotyczące istotności statystycznej pochodziły bezpośrednio z badania *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE*. Tam, gdzie autorzy badania nie wskazali istotności, była ona określana samodzielnie na podstawie parametru RD. Wartości RD były wskazane przez autorów badania, jednak w analizie przedstawiono wartości obliczane samodzielnie, które były spójne w zakresie istotności z wynikami uzyskanymi przez autorów publikacji. W przypadku rozbieżności przedstawiano w wynikach odpowiednią informację;

- w przypadku konieczności samodzielnego wyliczenia wartości n , dla punktów końcowych, dla których w publikacji podano jedynie dane w postaci odsetka chorych i wartości N gdy odnotowano rozbieżności w wynikach obliczonych samodzielnie odsetków w porównaniu z danymi z publikacji, wartość n uznano za niemożliwą do określenia. W ww. punktach końcowych nie było możliwe obliczenie parametrów OR (95% CI), RD (95% CI) oraz tam gdzie to właściwe parametru NNT/NNH;
- w przypadku punktów końcowych, dla których w publikacji podano jedynie dane w postaci pacjentolat i wartości N , wartość n była niemożliwa do określenia;
- w ramach oceny bezpieczeństwa z badania *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych i (jeśli podano) wskaźnik EAIR na 100 pacjento-lat;
- wyniki z odnalezionych badań pierwotnych (*BE AGILE* i *BE MOBILE 2*) dla okresu obserwacji wynoszącego 12-16 tygodni potencjalnie mogłyby być metaanalizowane. Odstąpiono jednak od tego gdyż wyniki dla BIM vs PLC przedstawiono jedynie w celach poglądowych – PLC nie stanowi właściwego komparatora dla BIM w rozpatrywanej populacji chorych. Ponadto należy zauważyć, iż badania te zostały już uwzględnione w metaanalizie sieciowej opisanej szczegółowo w Rozdziale 5.:
- w ramach oceny bezpieczeństwa nie ekstrahowano danych z publikacji do badań *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* dla zdarzeń, w których dla obu grup, tj. BIM i PLC nie odnotowano w badaniu żadnych przypadków.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie przedstawiono w rozdziale 11.12.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

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

Parametr **NNT** (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół [Jani 2004, Jani 2005].

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

Z uwagi na możliwą niepewność własnych oszacowań, w przypadku parametrów ciągłych z badań *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* przedstawiono w raporcie wskazane przez autorów publikacji wartości średniej i błędu standardowego (SE) oraz różnicy średnich wraz z 95% CI.

W części punktów końcowych dla których autorzy badania wskazali jedynie wartości średniej i odchyłeń standardowych (SD), a do porównań wykorzystywano samodzielnie obliczony w programie RevMan 5.3 wskaźnik różnicy średnich (**MD**) oraz 95% przedział ufności. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, samodzielnie obliczano wartość SD i MD. 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. Analizę statystyczną dla MD przeprowadzano na podstawie samodzielnie obliczonej wartości 95% CI.

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).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

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

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. wystąpienia odpowiedzi ASAS40), 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 odpowiedź ASAS40 w badaniu *BE MOBILE 2* parametr OR wyniósł 2,79 (95% CI 1,66; 4,69), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych ocenianą interwencją jest 2,79 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 dla tego punktu końcowego 0,22 (95% CI 0,12; 0,32), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 22% większe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 5 (95% CI: 4; 9), co oznacza, że należy poddać 5 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie

podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi ASAS40 w czasie 16 tygodni okresu obserwacji. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

W przypadku negatywnych punktów końcowych (np. wystąpienie działań niepożądanych) wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zakażenia górnych dróg oddechowych badaniu *BE MOBILE 2* parametr OR wyniósł 0,41 (0,14; 1,26), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 41% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest nieistotna statystycznie.

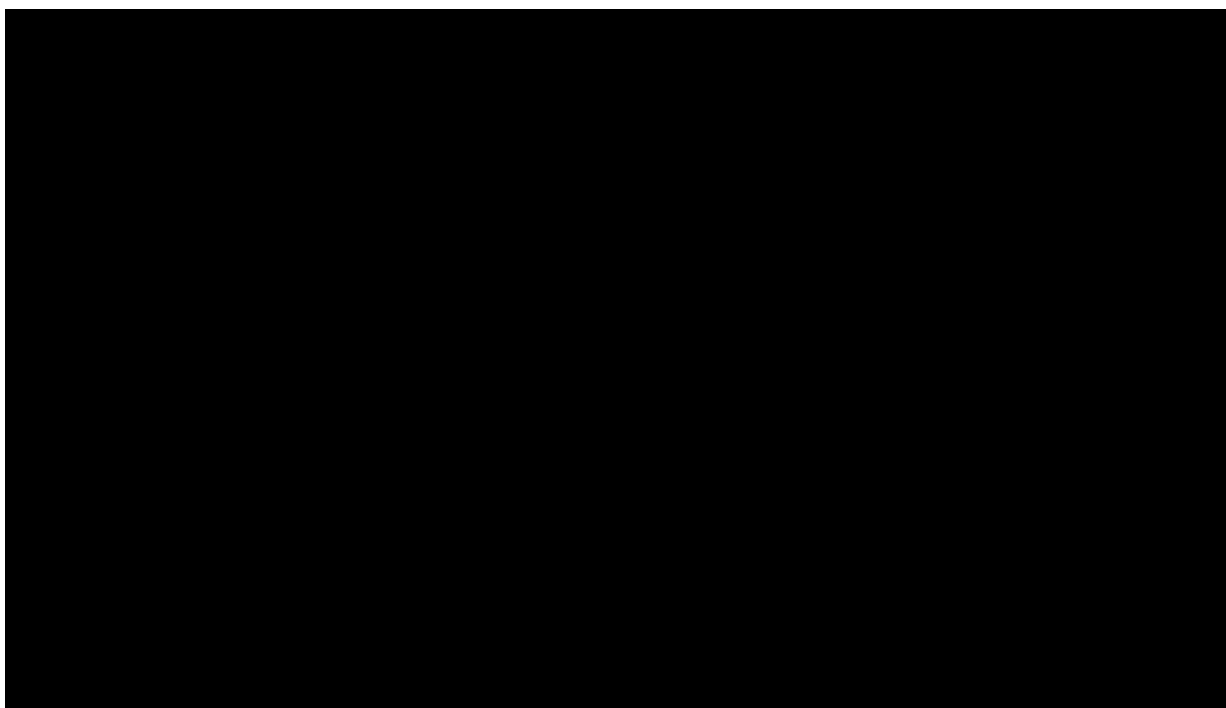
Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,04 (-0,09; 0,01), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 4% niższe w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest nieistotna statystycznie.

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

4. Przegląd systematyczny – NMA

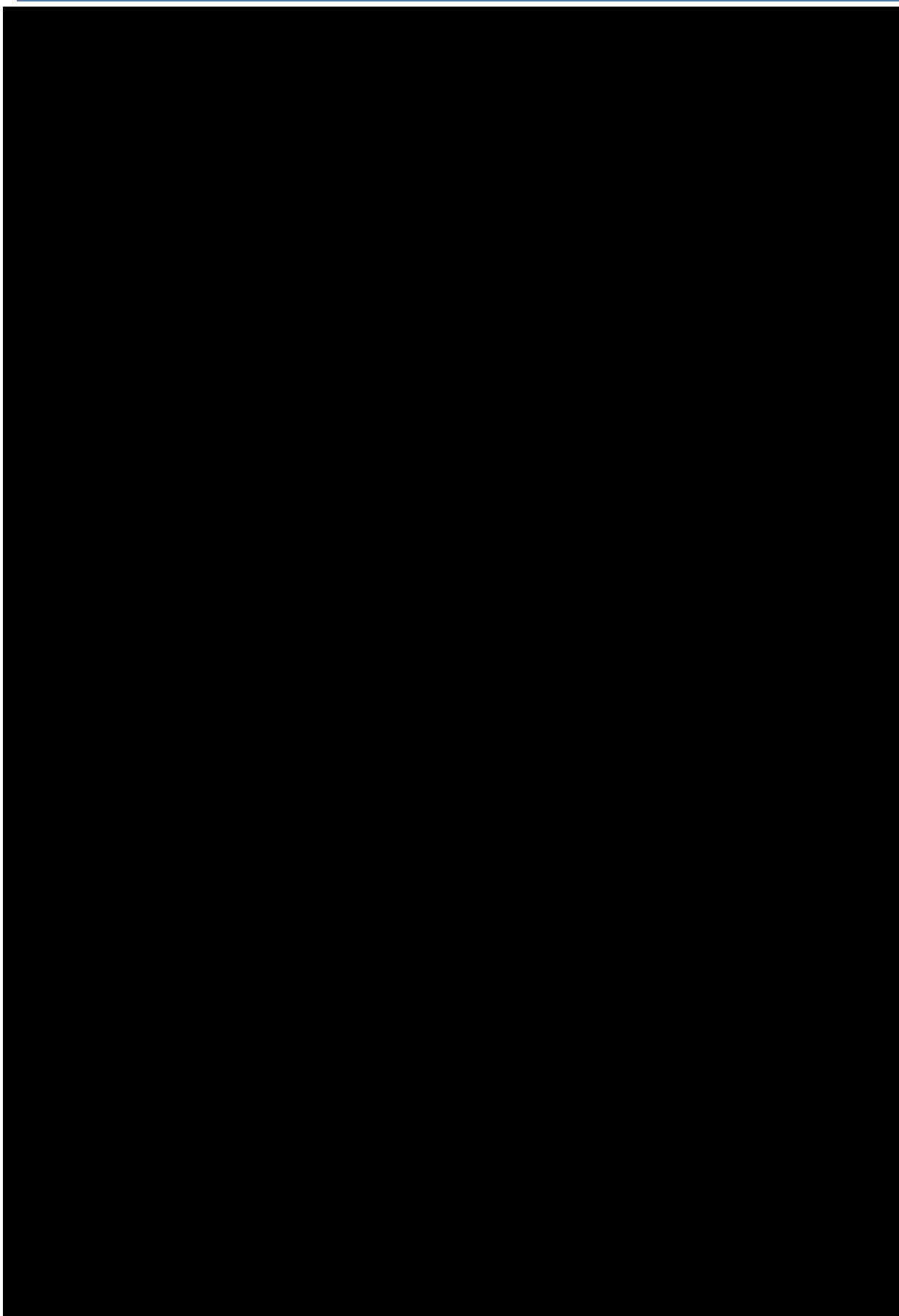
W wyniku przeszukiwania baz głównych nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencję badaną z wybranymi komparatorami w rozpatrywanej populacji docelowej. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. Koniecznym zatem było przeprowadzenie kolejnego przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrane komparatory względem wspólnej referencji (PLC).

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

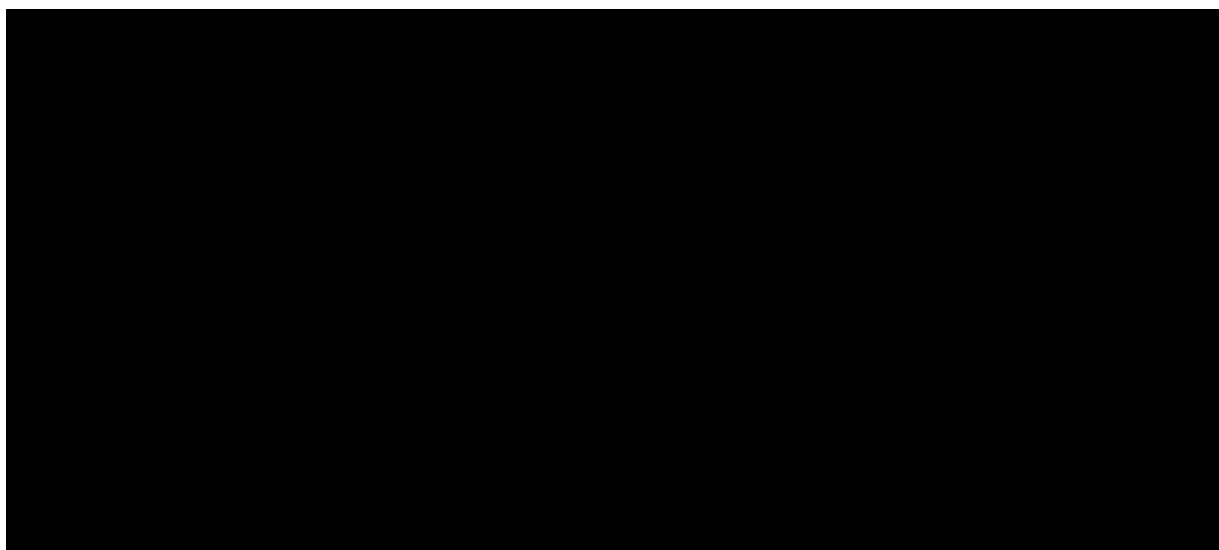


Należy zauważyć, że wyniki metaanalizy sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy i przeprowadzonej na podstawie badań zidentyfikowanych w wyniku przeglądu systematycznego zaktualizowanego 10 stycznia 2023 r. opisano w publikacji *Deodhar 2023* opublikowanej w 2023 roku w czasopiśmie *Rheumatology*. Publikację tą, jako opracowanie wtórne opisano w ramach niniejszej analizy w rozdziale 11.10

4.1. Źródła danych



4.2. Selekcja odnalezionych badań



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

4.3. Ocena jakości badań

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

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

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

W załączniku 11.14 przedstawiono wzory skal.

4.4. Strategia wyszukiwania

Aktualizacja przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w marcu 2024 r.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa, tn – nazwa handlowa oraz it – typ publikacji. Ze względu na fakt, że każdą z baz przeszukiwano osobno w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

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

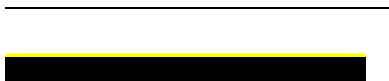
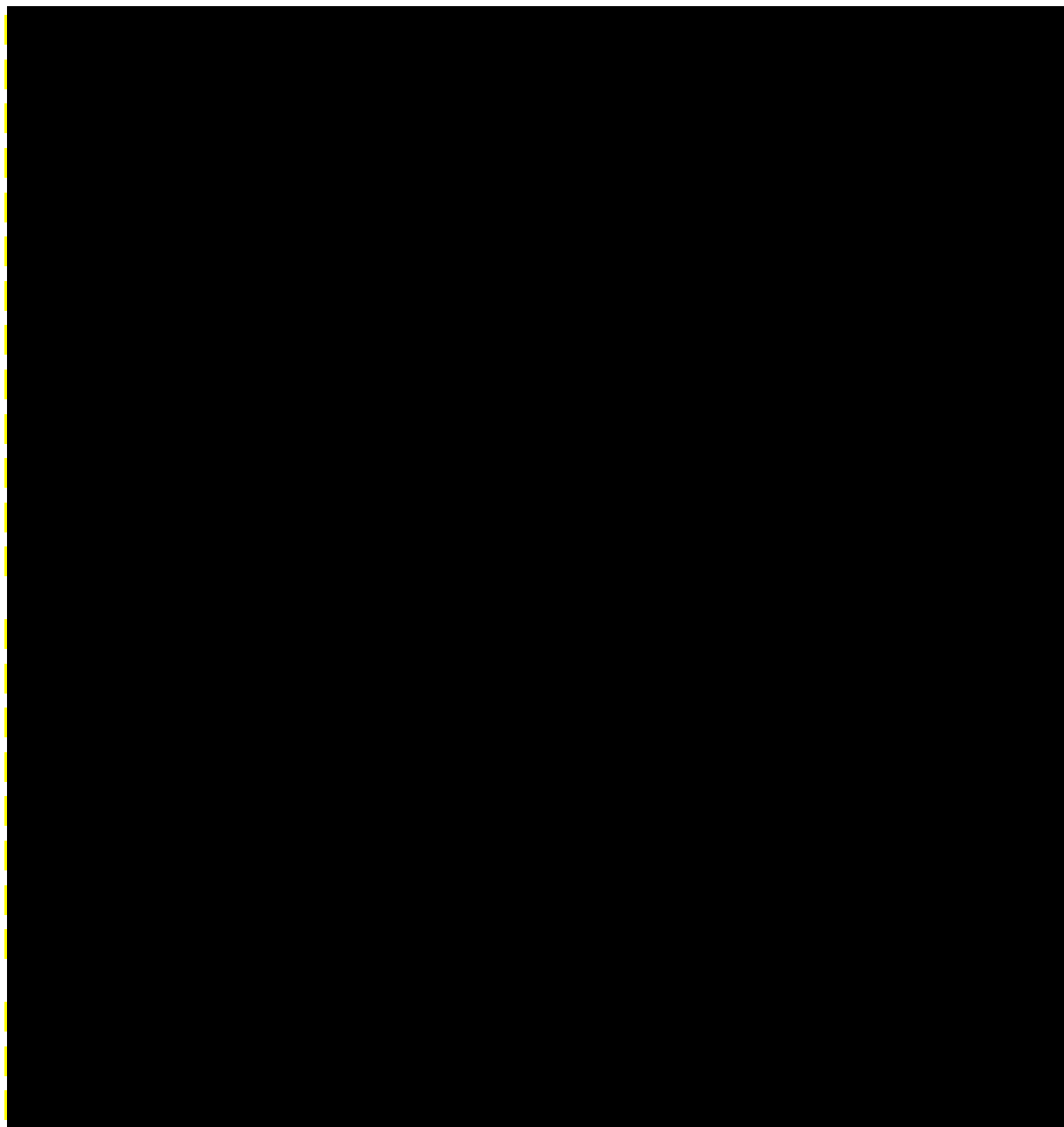
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych. Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć badania eksperymentalne na podstawie których zostanie oceniona skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

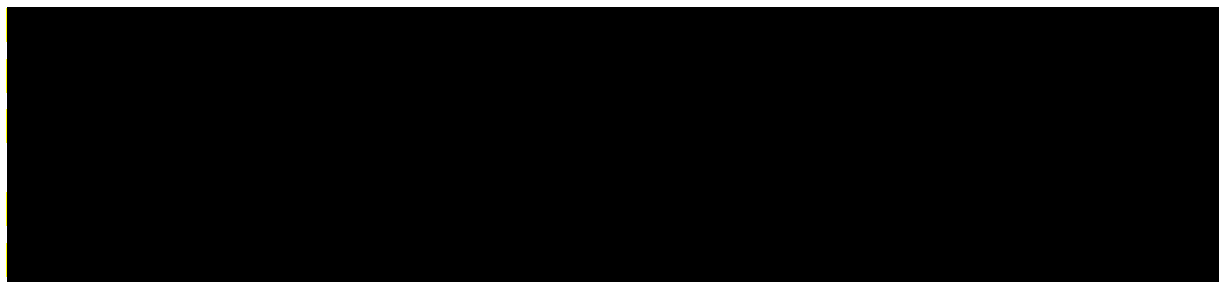
²³ Przegląd badań pierwotnych dla BIM opisano szczegółowo w rozdziale 3

²⁴ By zwiększyć czułość wyszukiwania nie zawężono zapytań wyłącznie do ZZSK

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.8.

Przegląd systematyczny przedstawiony w dokumencie *NMA 2024*





4.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

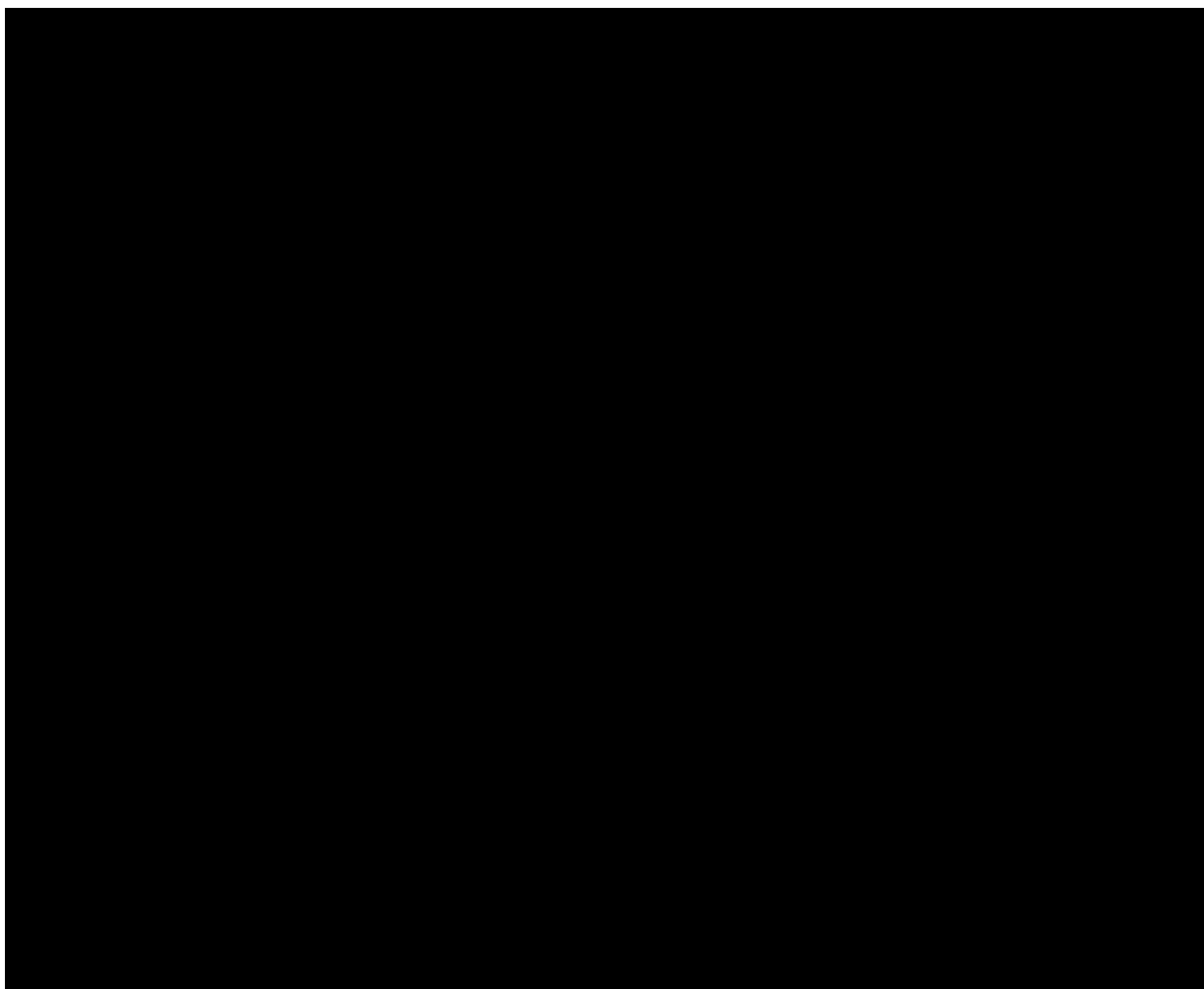
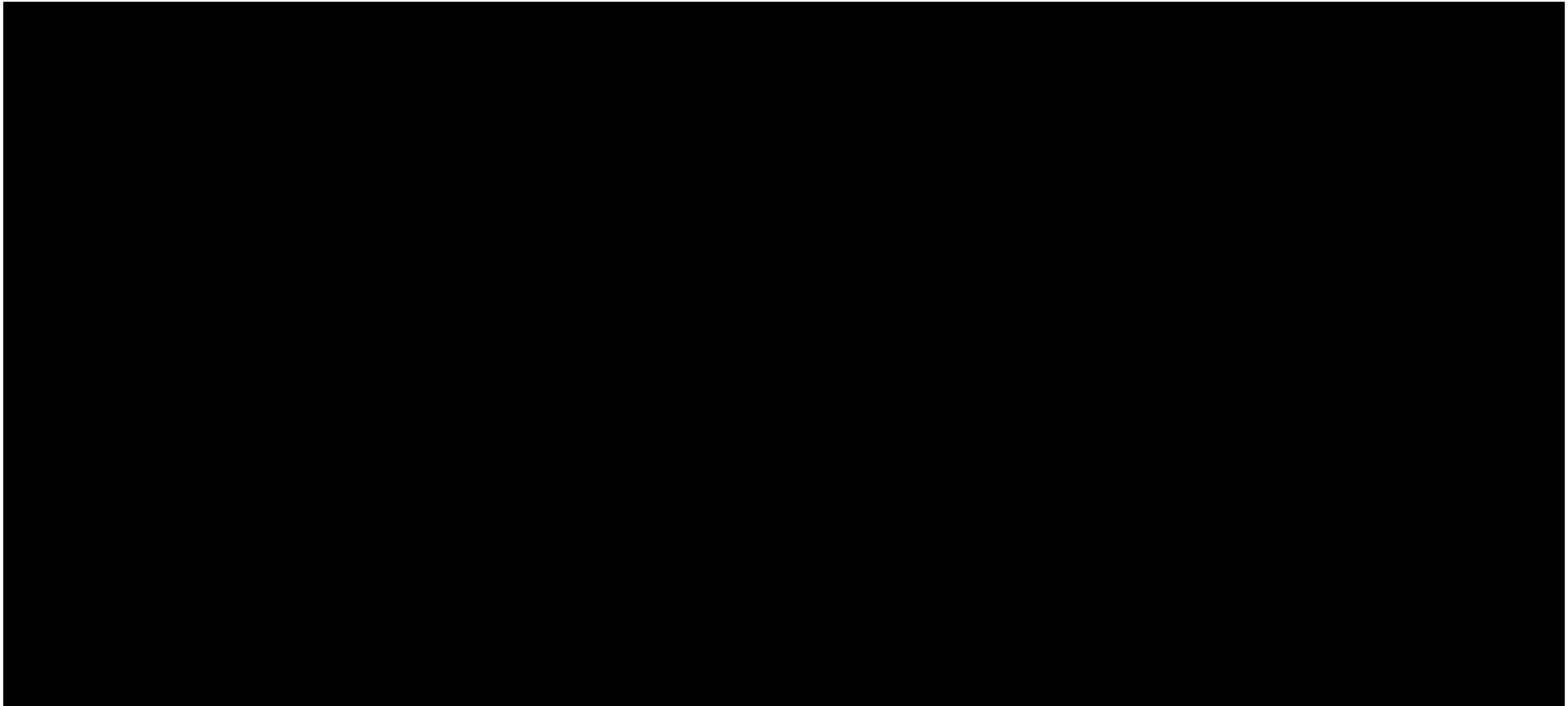
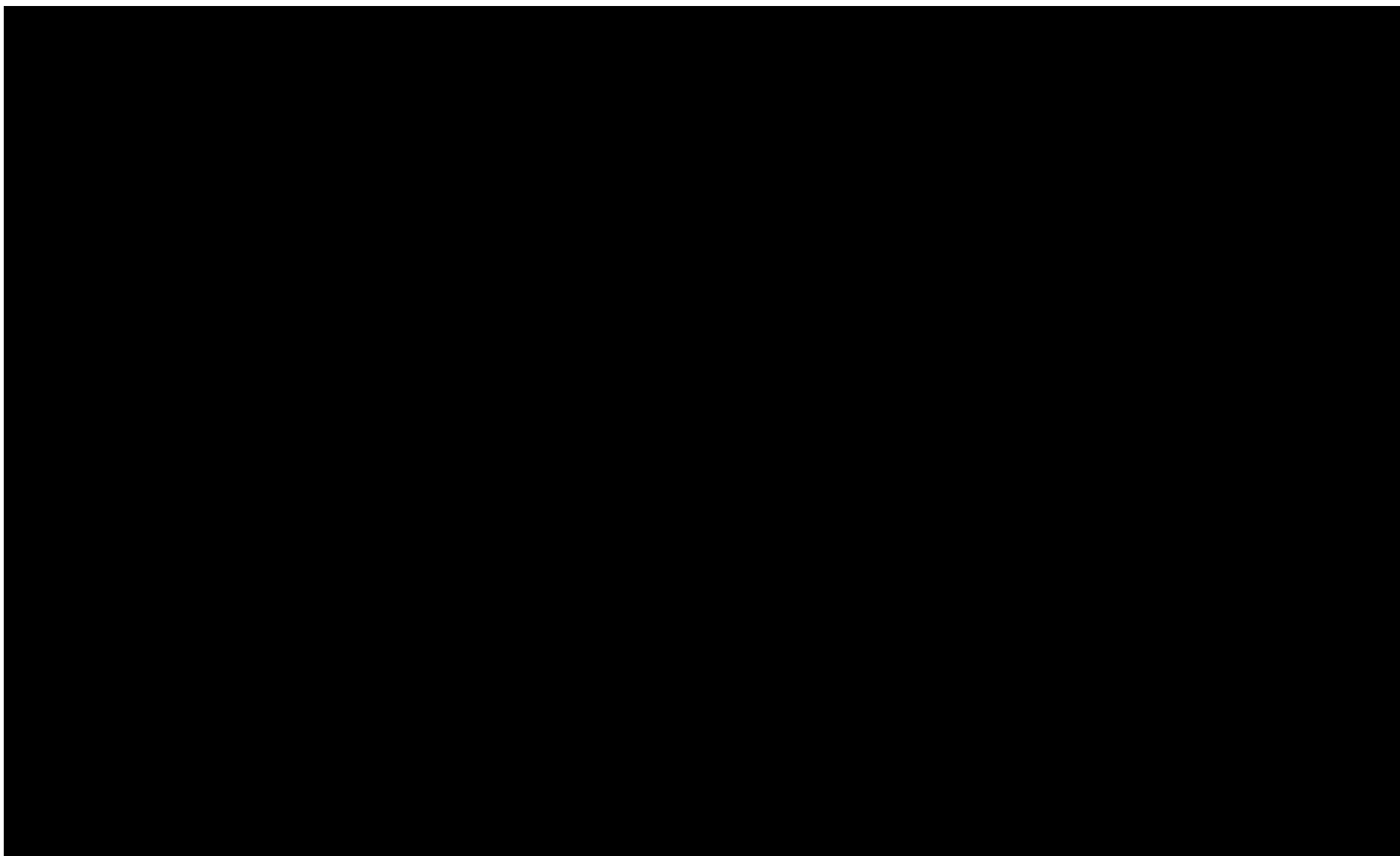
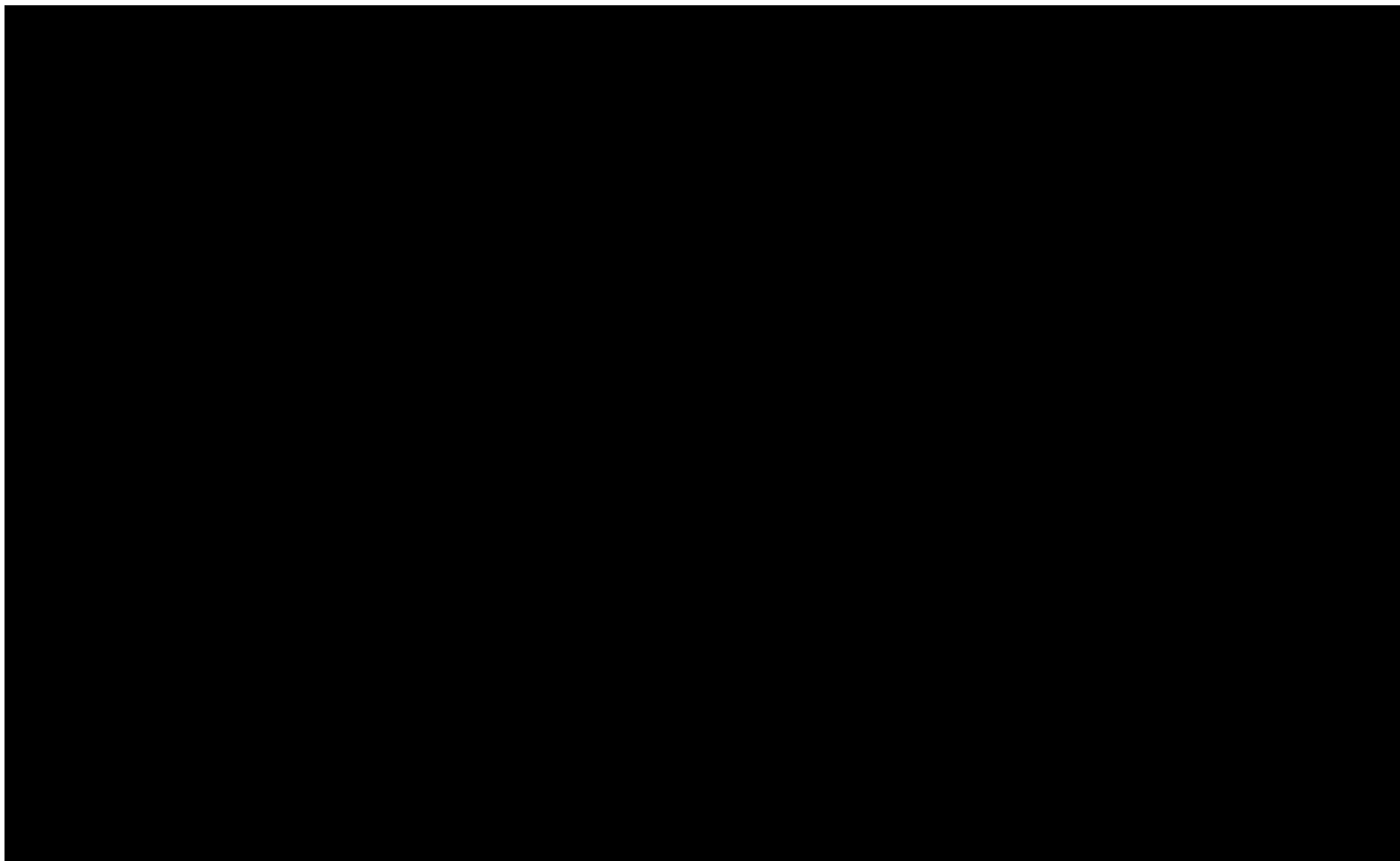
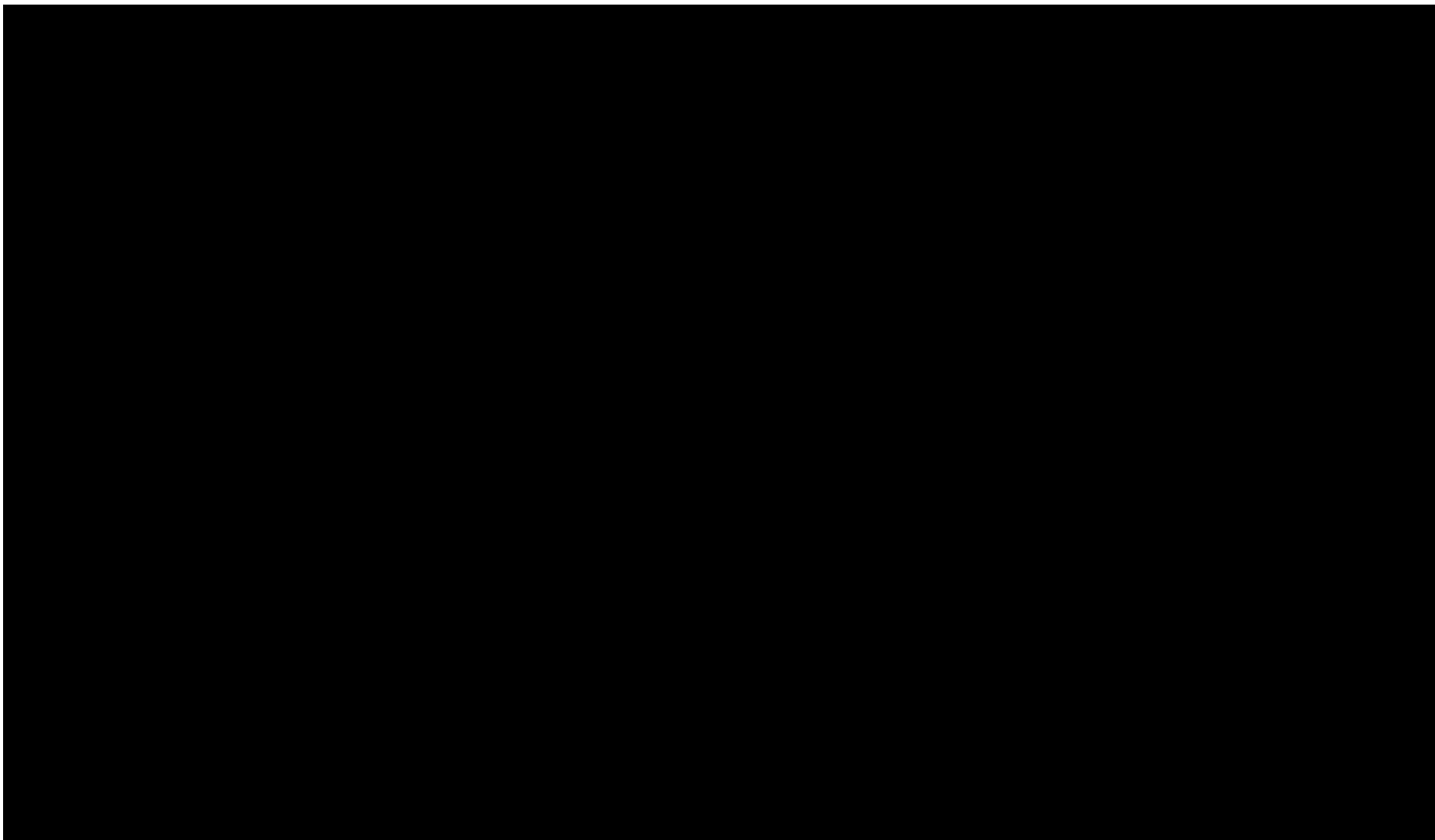


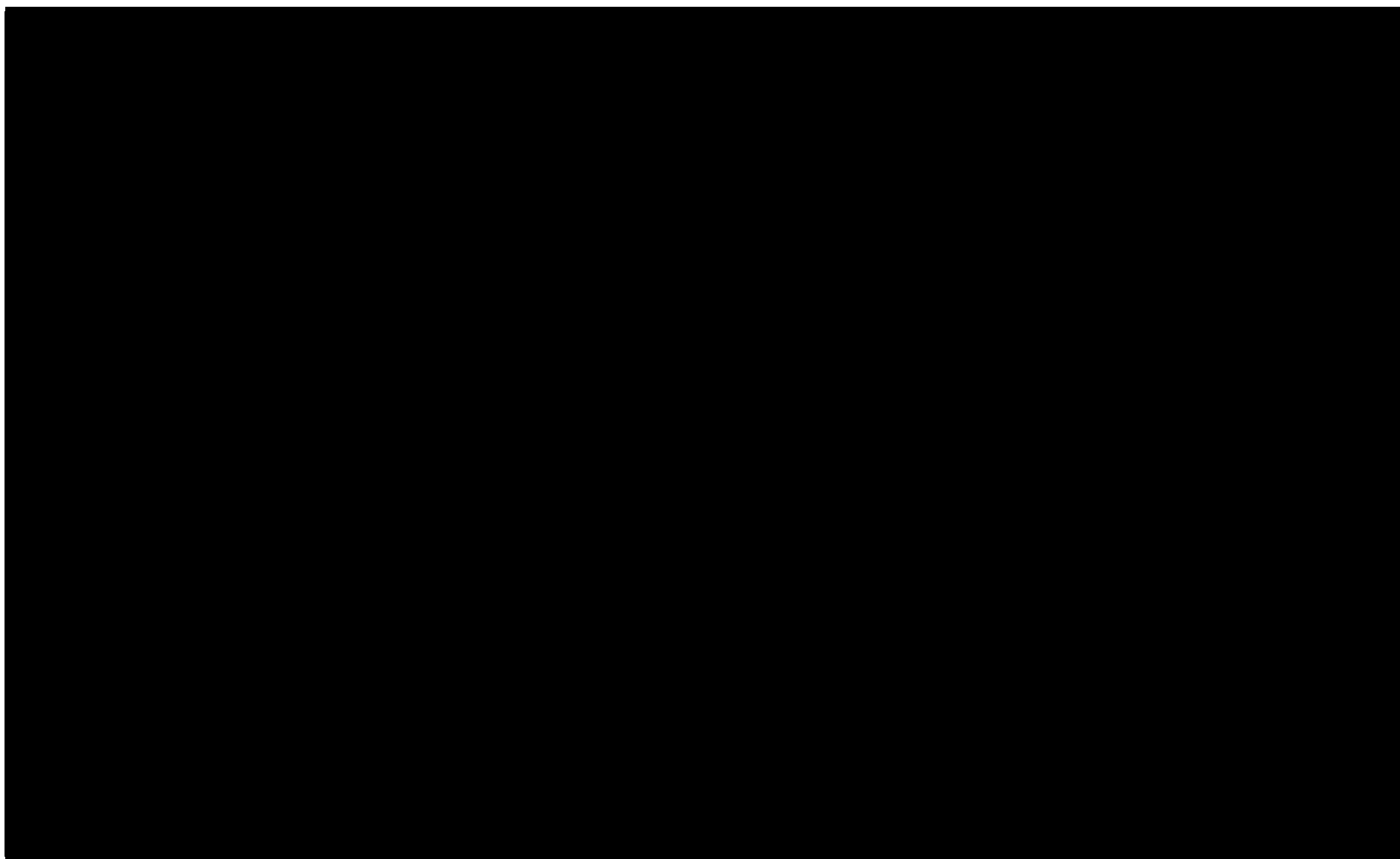
Tabela 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego i NMA

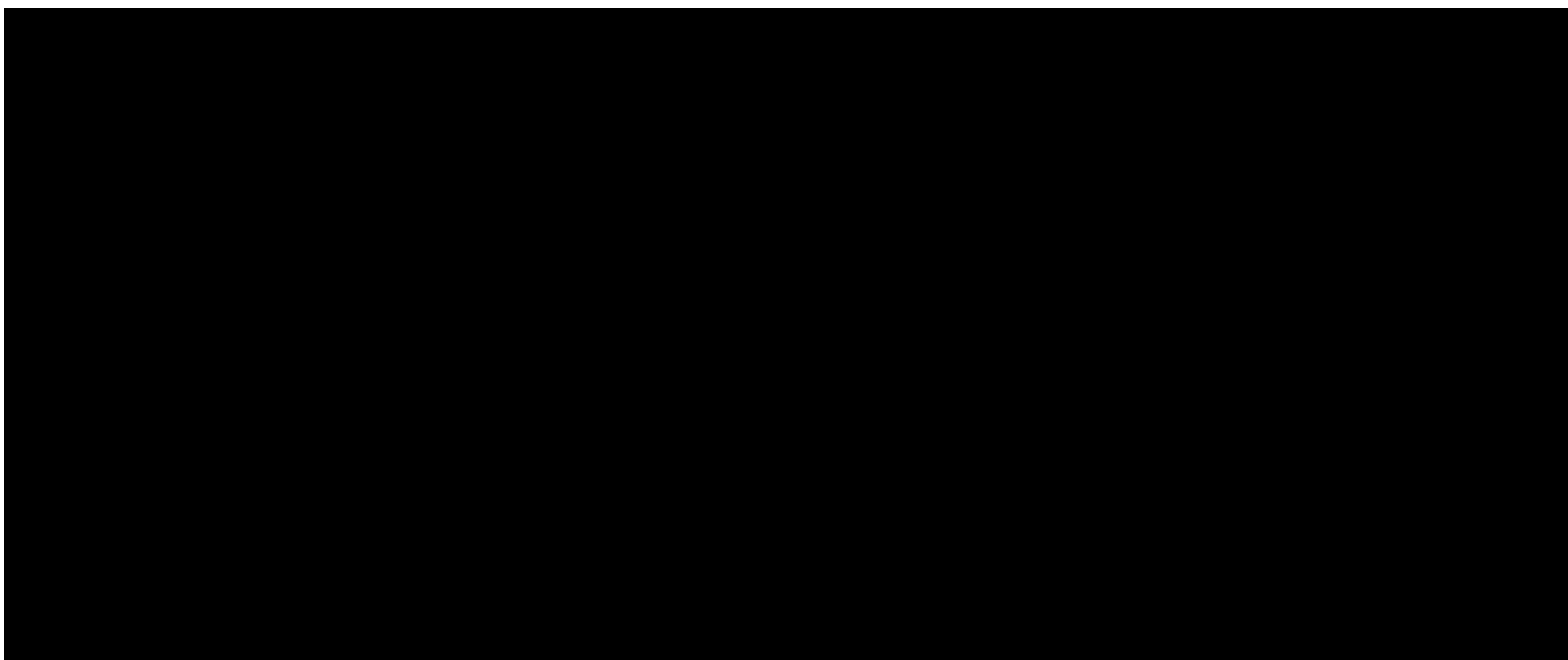


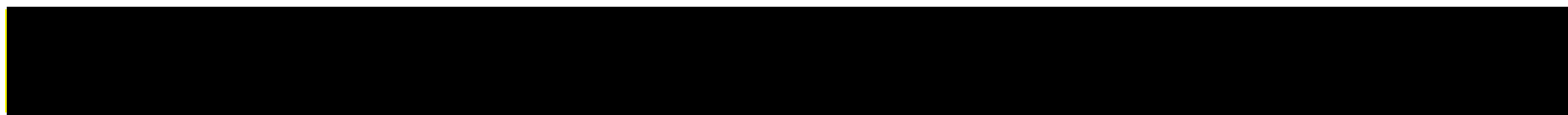


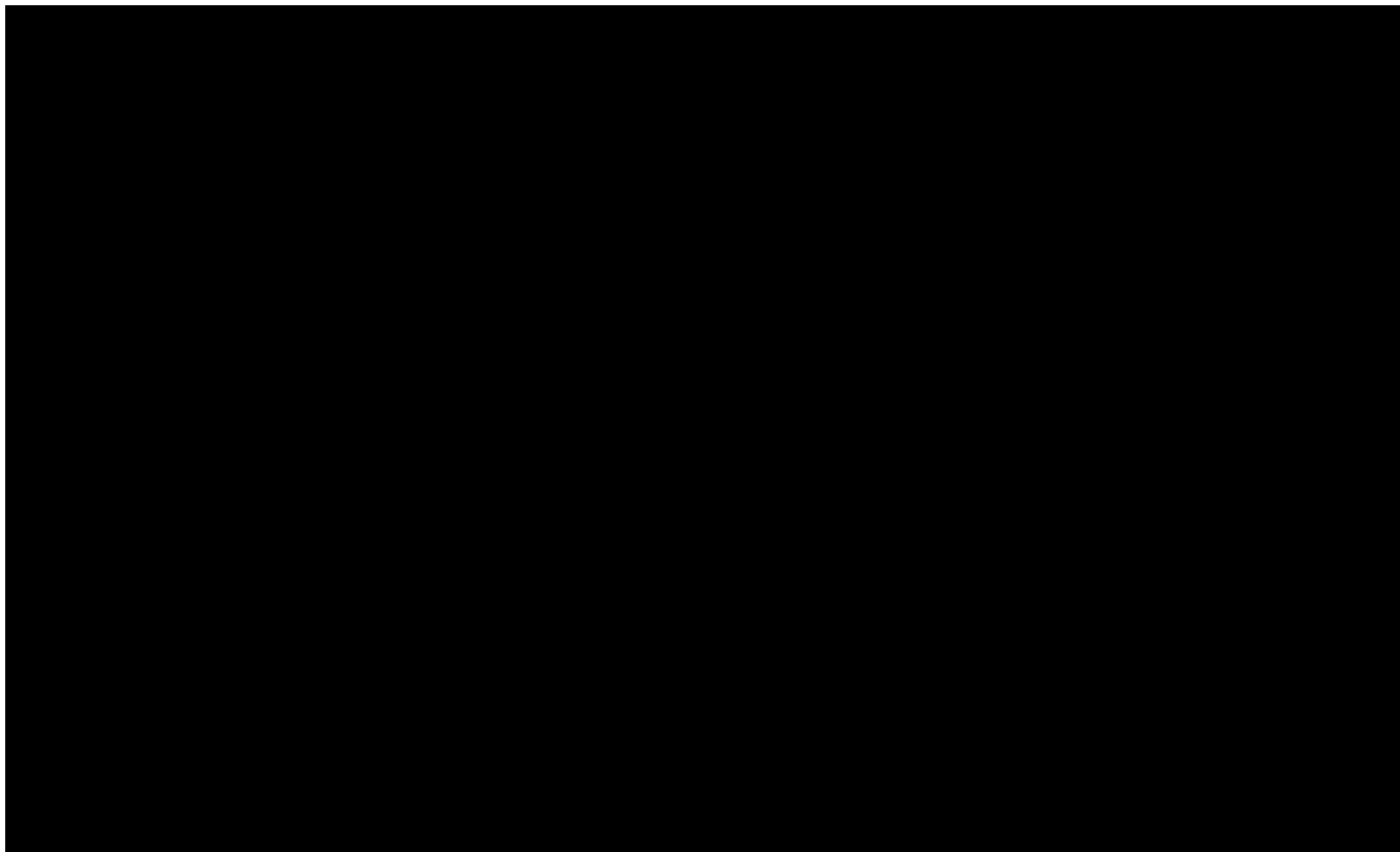


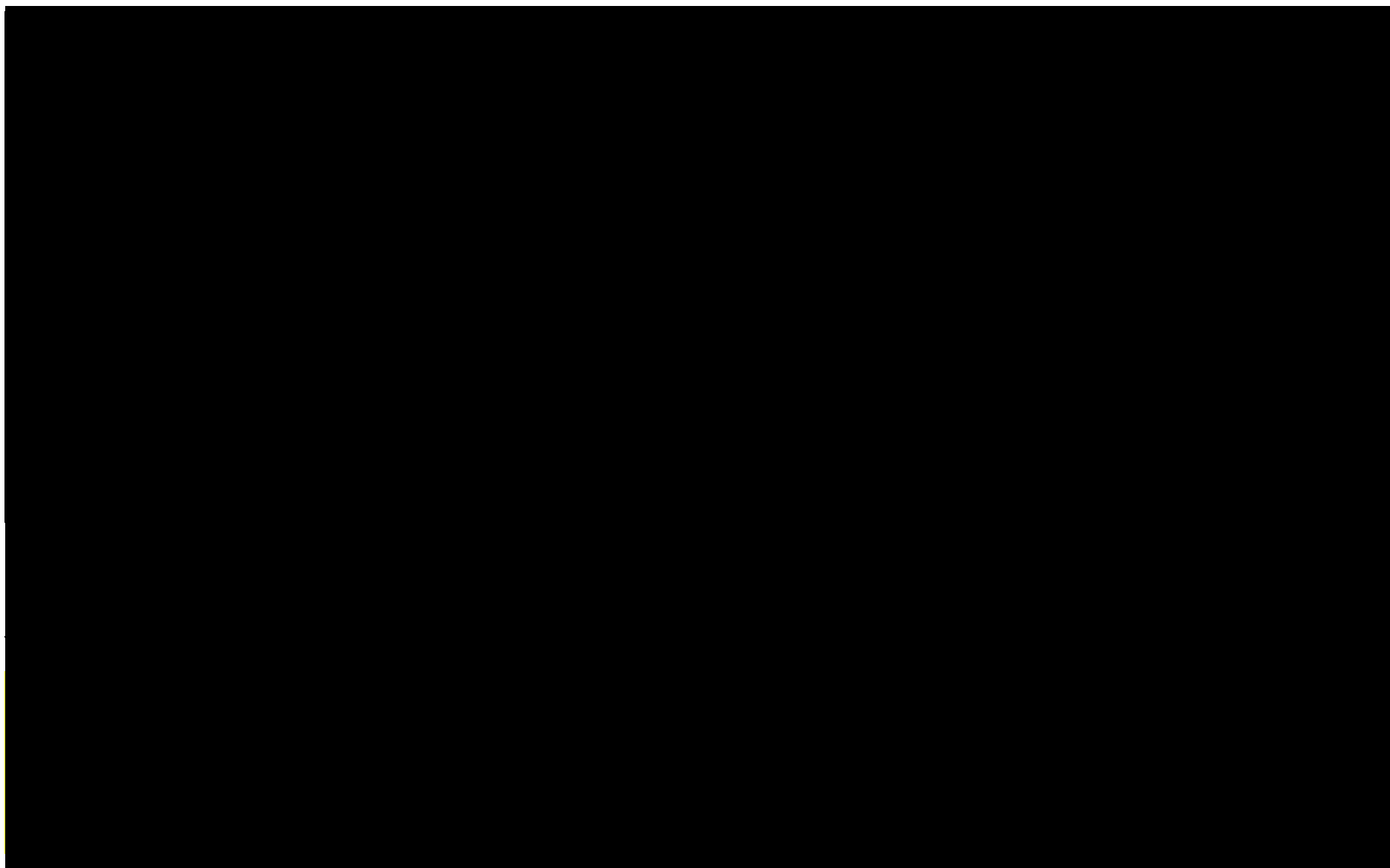


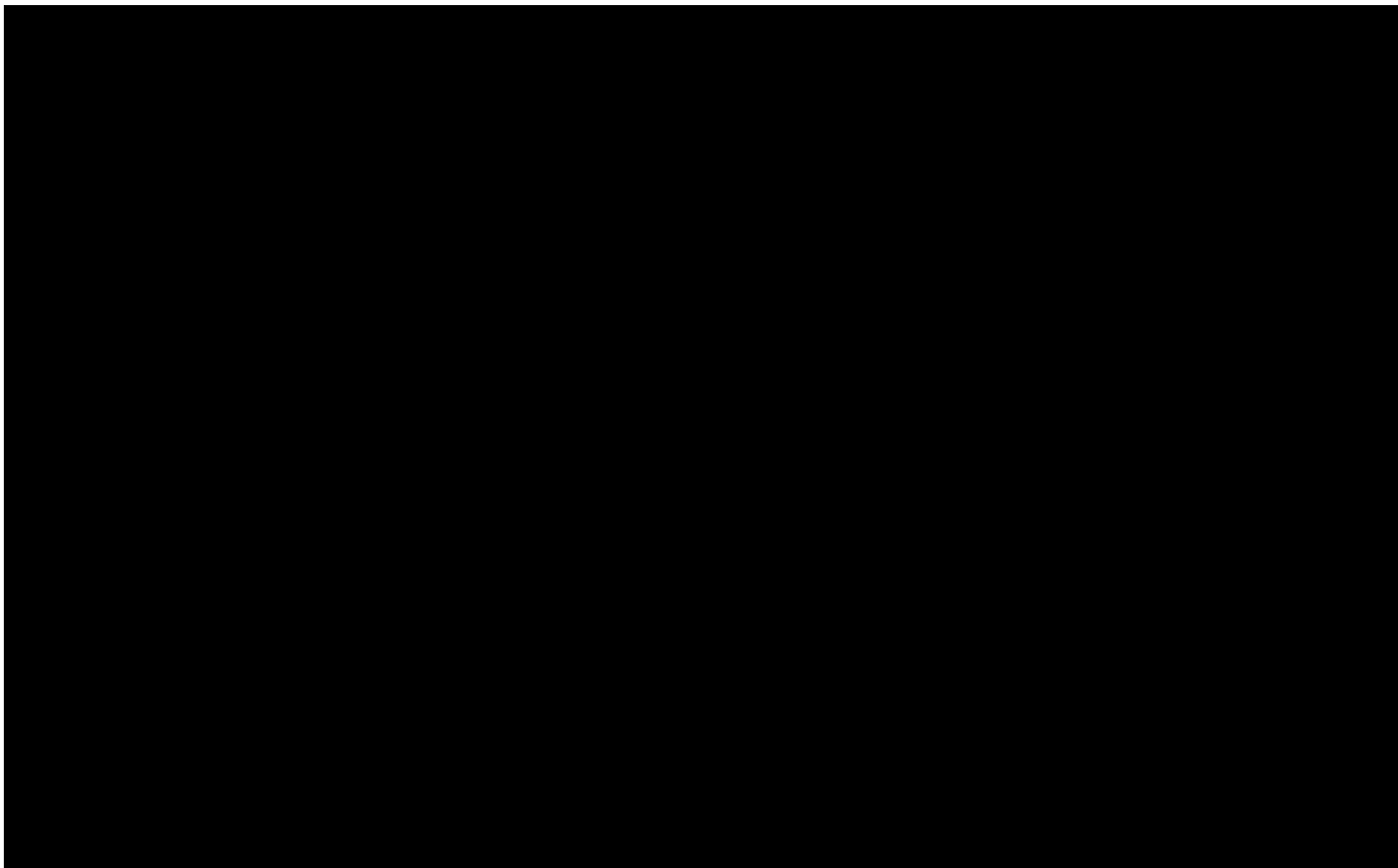


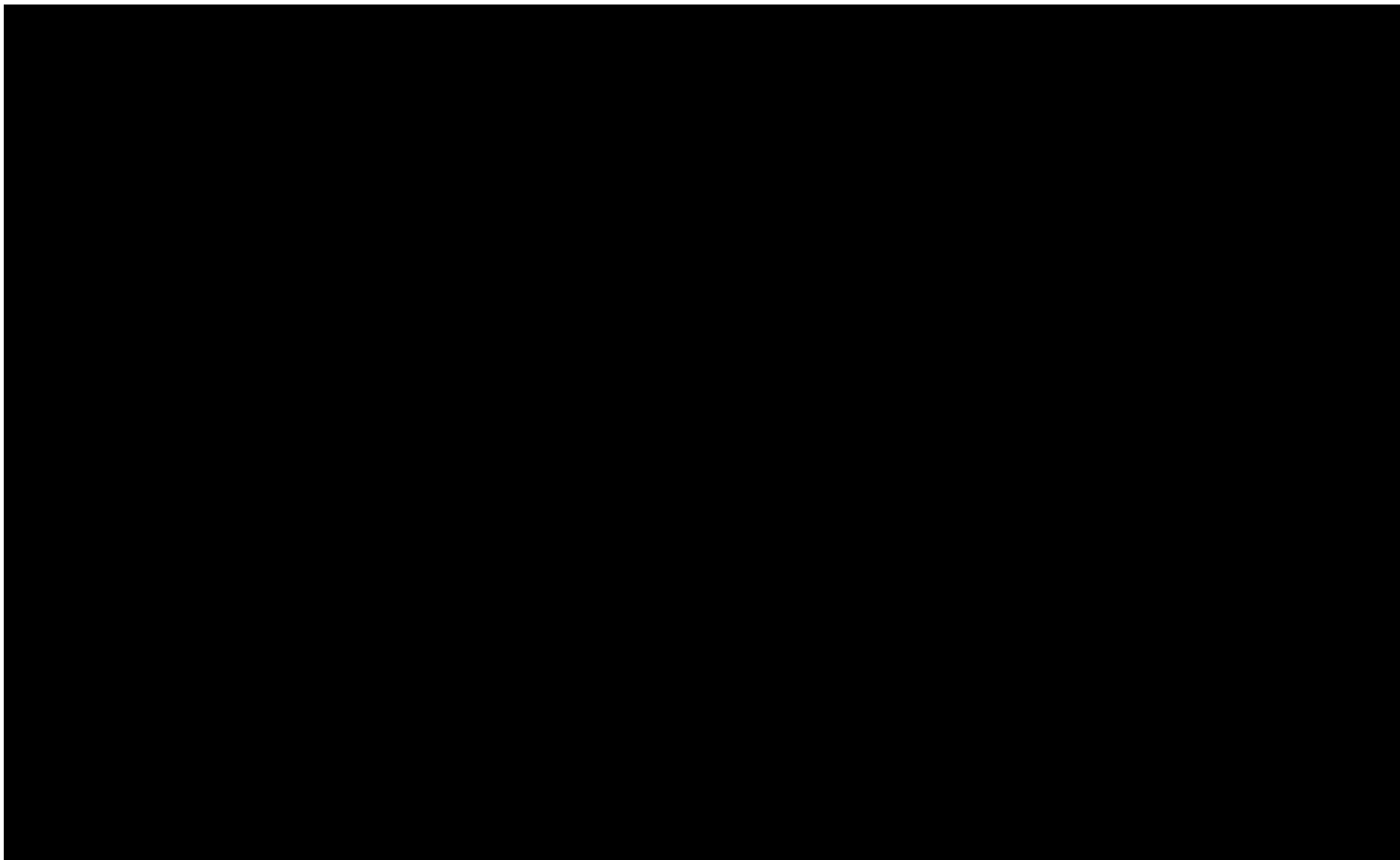


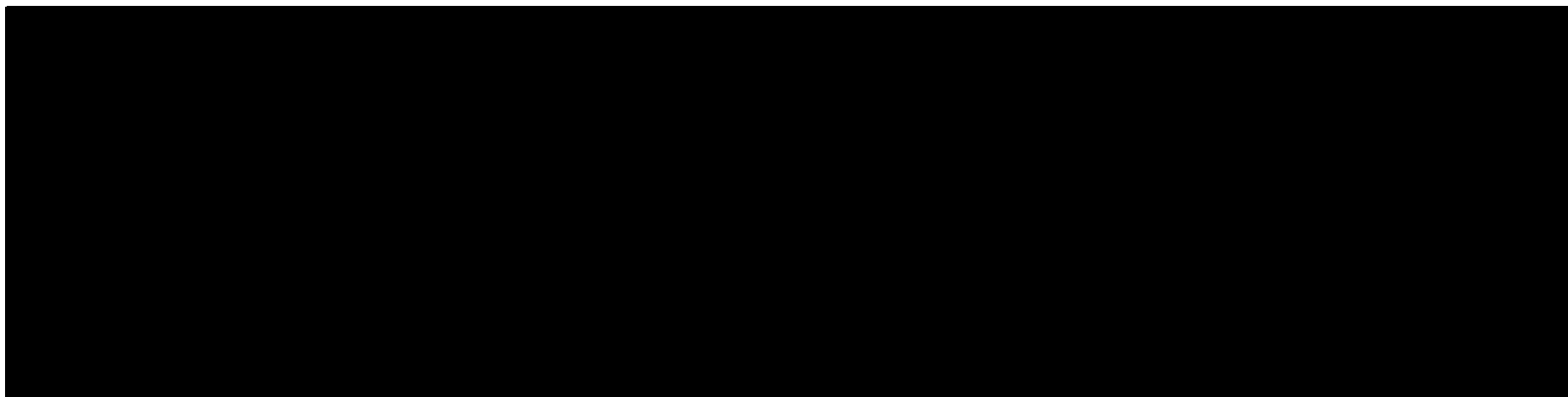






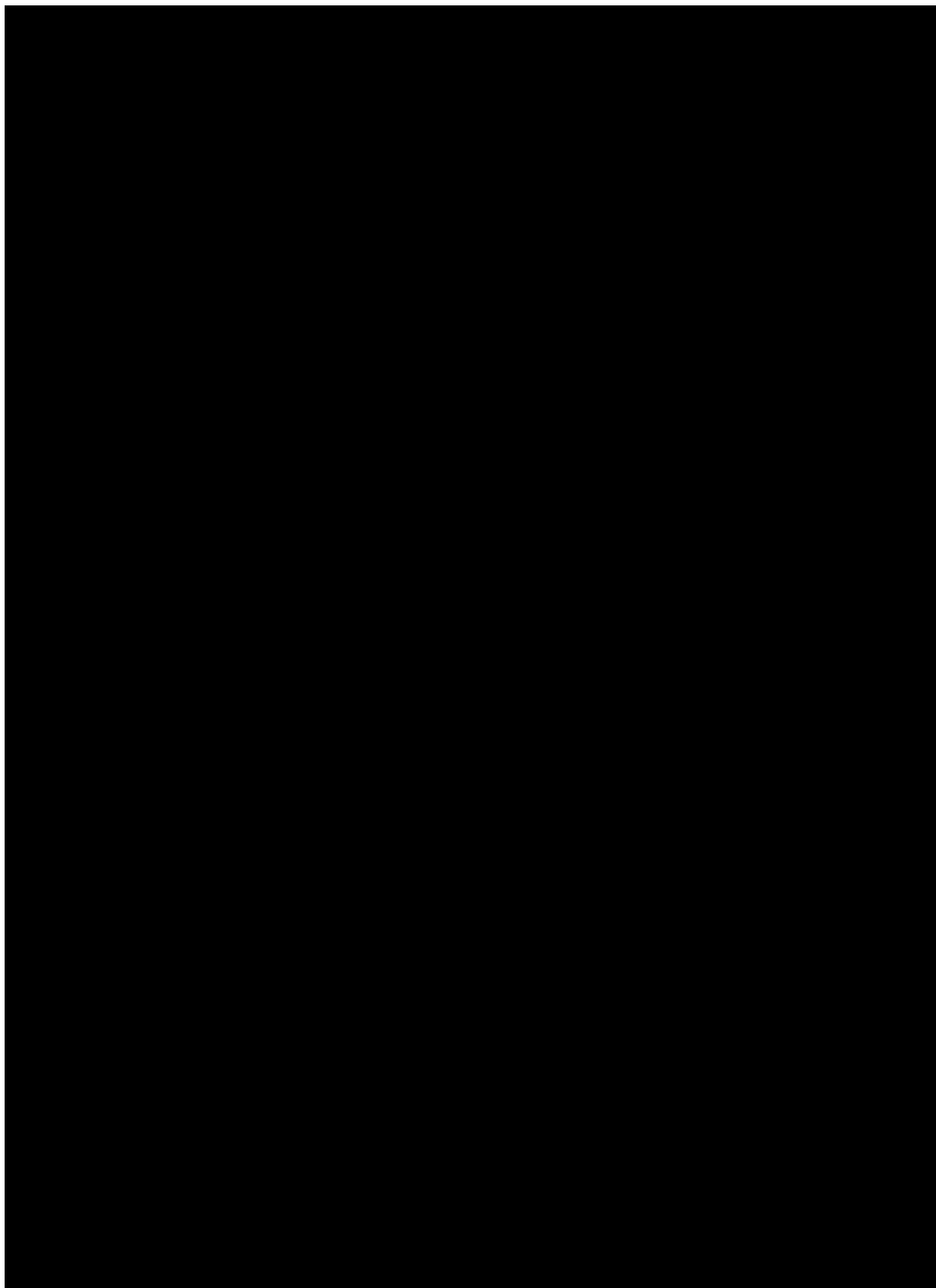


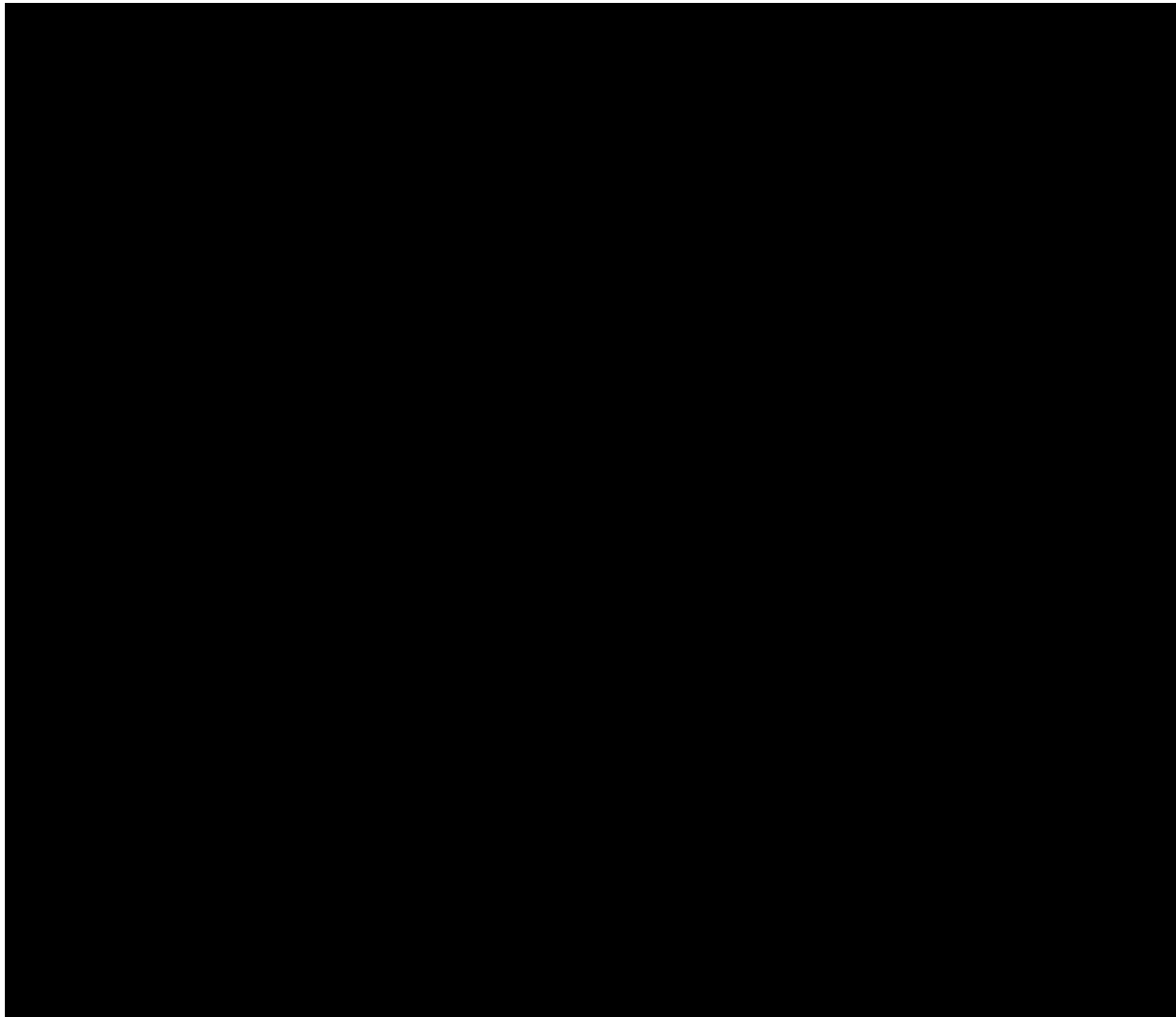




Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu *NMA 2024*

4.6. Badania włączone



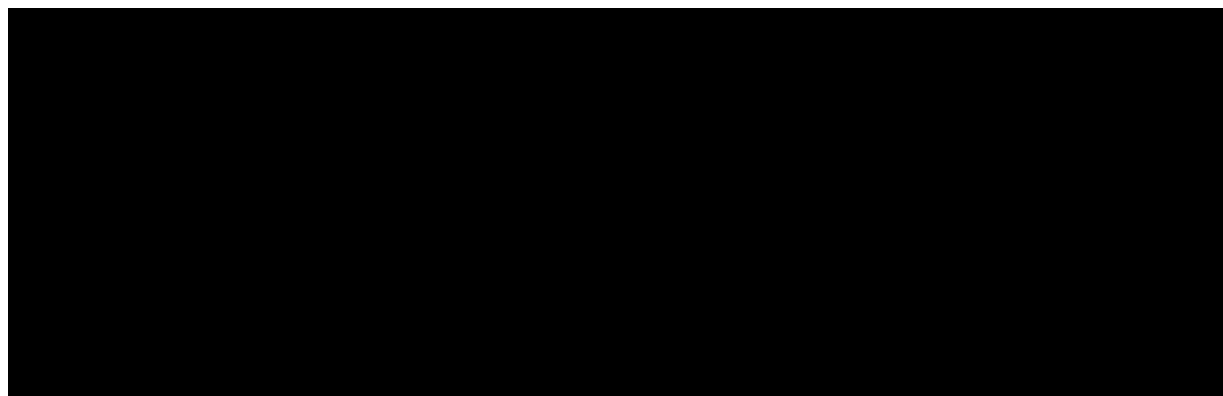


Szczegółową charakterystykę badań włączonych do metaanalizy sieciowej przedstawiono w rozdziale 4.6.1. i 11.12.3.

Poszczególne etapy wyboru publikacji wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w Załączniku 11.4, na diagramach PRISMA. Powody wykluczenia poszczególnych badań z NMA na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.13.2.

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

Aktualizacja przeglądu systematycznego Wnioskodawcy w marcu 2024 r.



Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione na diagramie PRISMA (**Rysunek 19**). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.13.2.

4.6.1. Charakterystyka oraz ocena homogeniczności badań pierwotnych włączonych do NMA

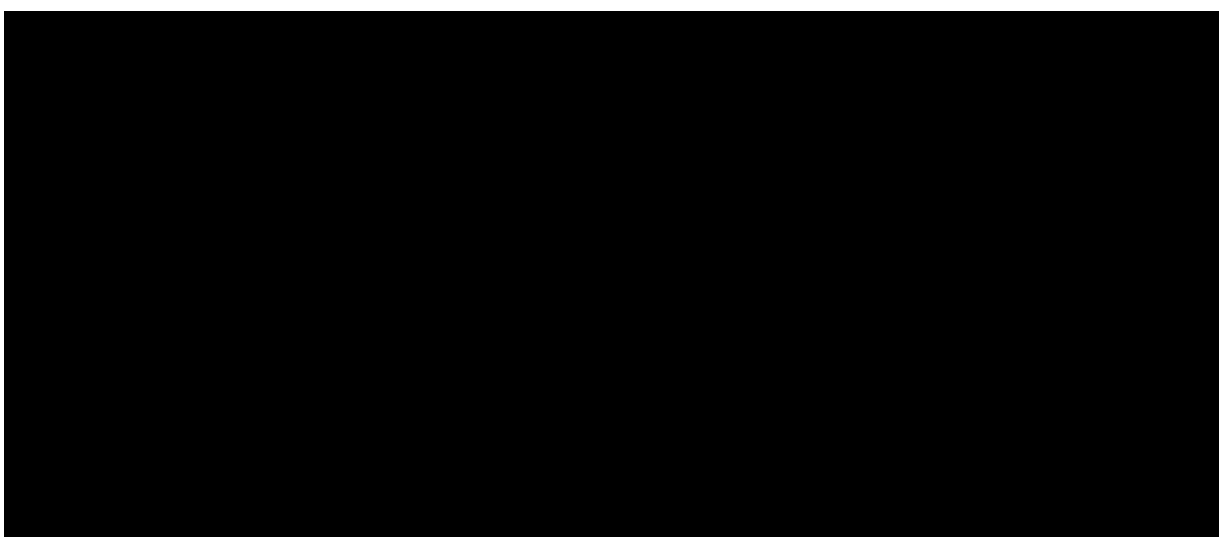
W niniejszej analizie na podstawie metaanalizy sieciowej zaprezentowana została porównawcza ocena skuteczności leczenia BIM względem wskazanych komparatorów leczenia ZZSK. [REDACTED]

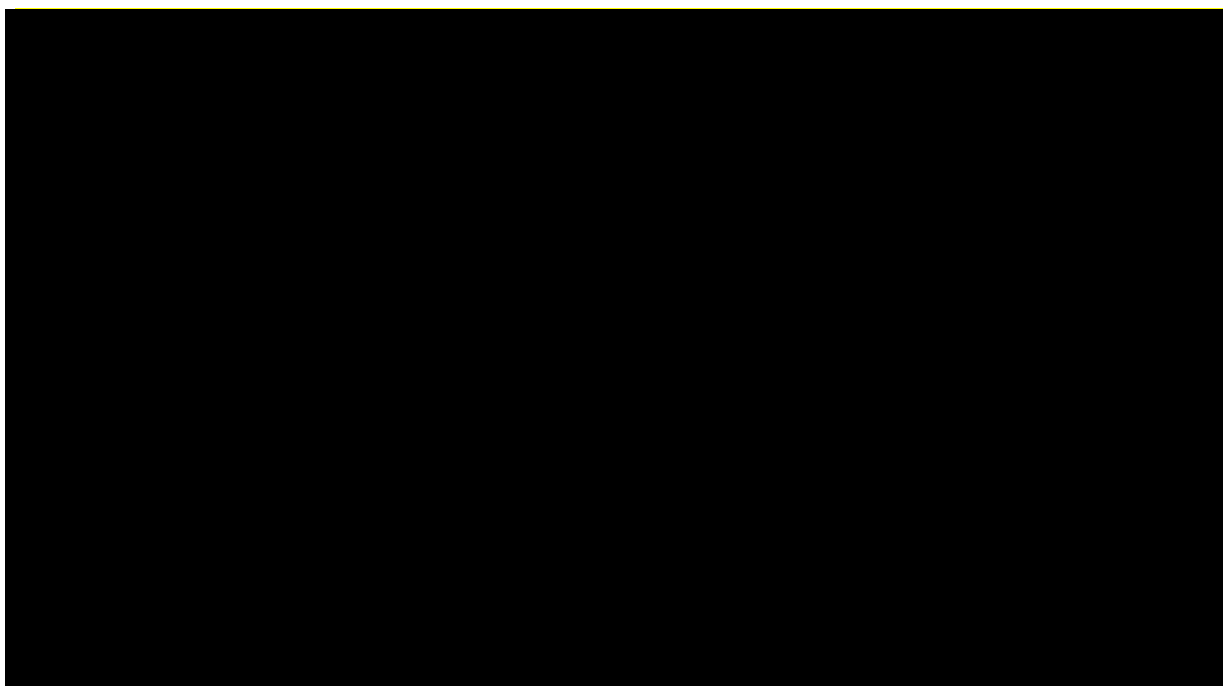
W przypadku NMA jedną z kluczowych kwestii decydujących o wiarygodności uzyskanych wyników jest homogeniczność badań włączonych do analizy. Metodyka NMA wymaga włączenia do sieci badań zbieżnych pod względem populacji, komparatora (referencji), metodyki, punktów końcowych i okresów obserwacji. Szczególnie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

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

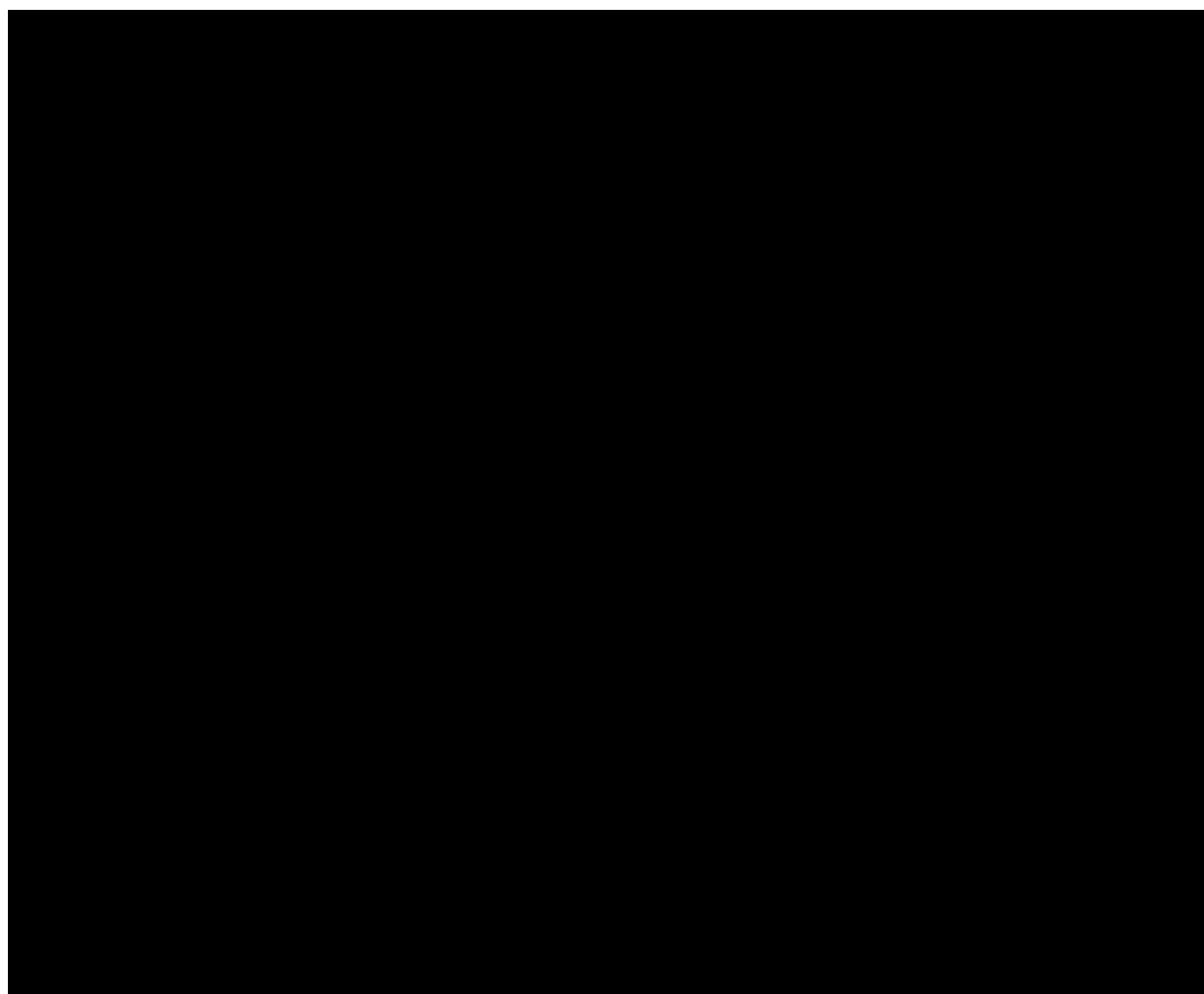
Metodyka

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

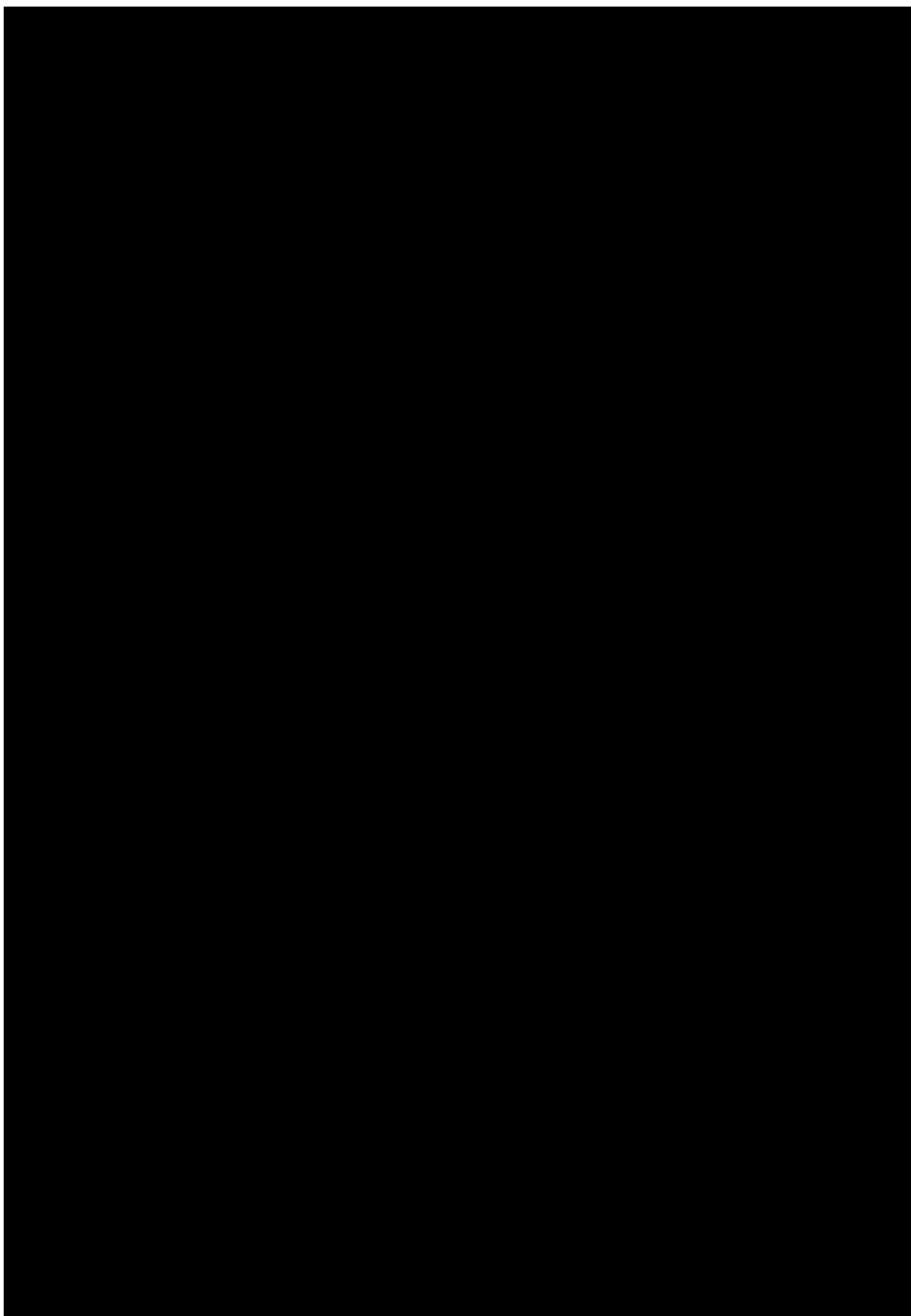




Populacja



W związku z powyższym populacje chorych uczestniczące w badaniach włączonych do NMA są wystarczająco zbliżone, aby umożliwić ich porównanie w ramach NMA.



Punkty końcowe

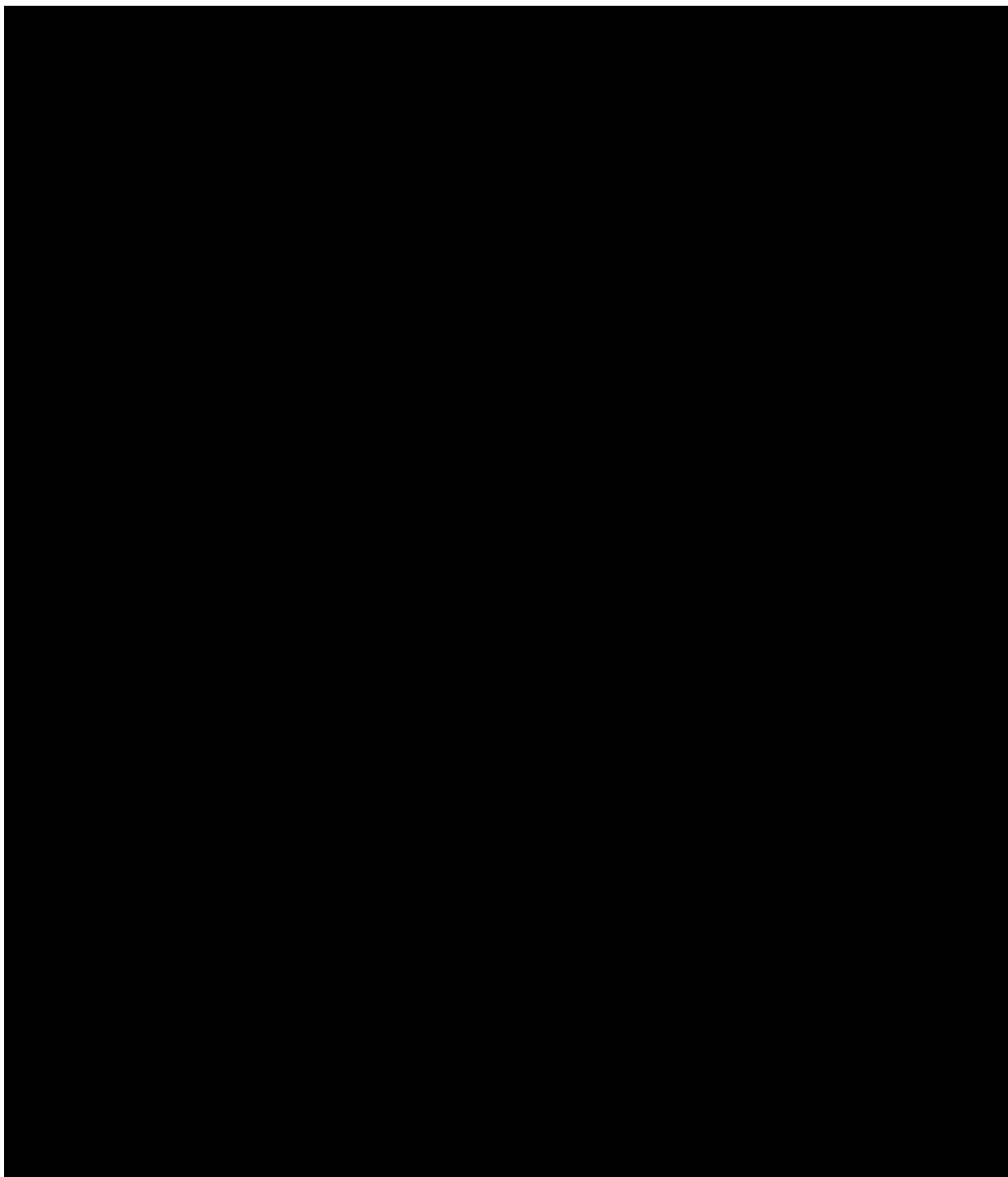
Podsumowując, należy wnioskować o stosunkowo wysokiej homogeniczności badań a zaobserwowane rozbieżności należy traktować wyłącznie jako ograniczenie analizy. Tym samym w opinii analityków nie ma przesłanek do odstąpienia od przeprowadzenia NMA.

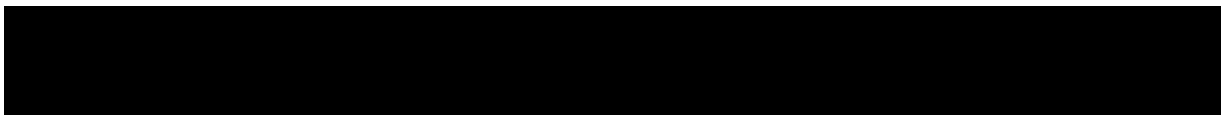
W Załączniku 11.12.3 przedstawiono charakterystykę badań włączonych do NMA⁴⁴.

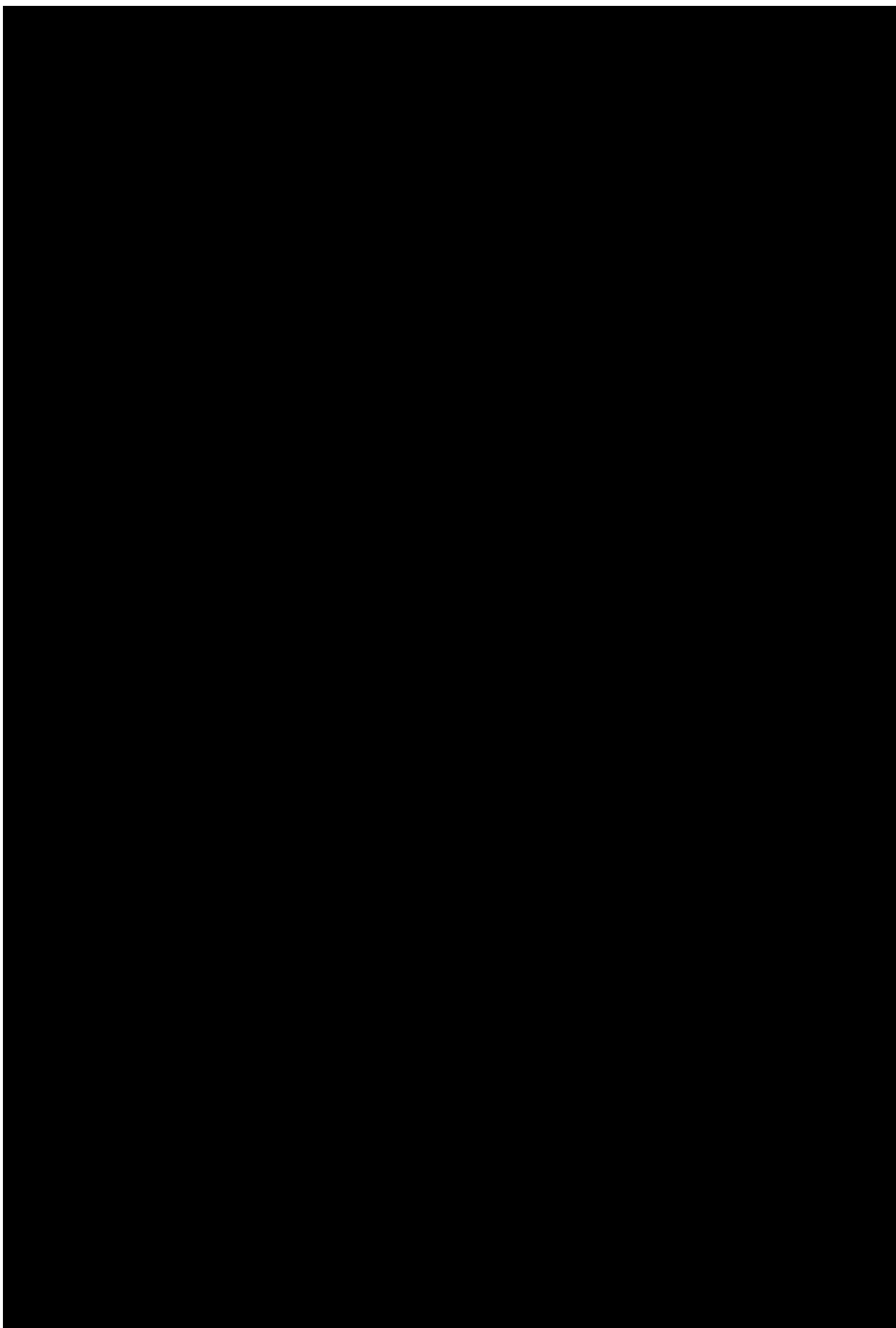
Szczegółowy opis definicji punktów końcowych analizowanych w badaniach włączonych do NMA przedstawiono w rozdziale 4.6.2.

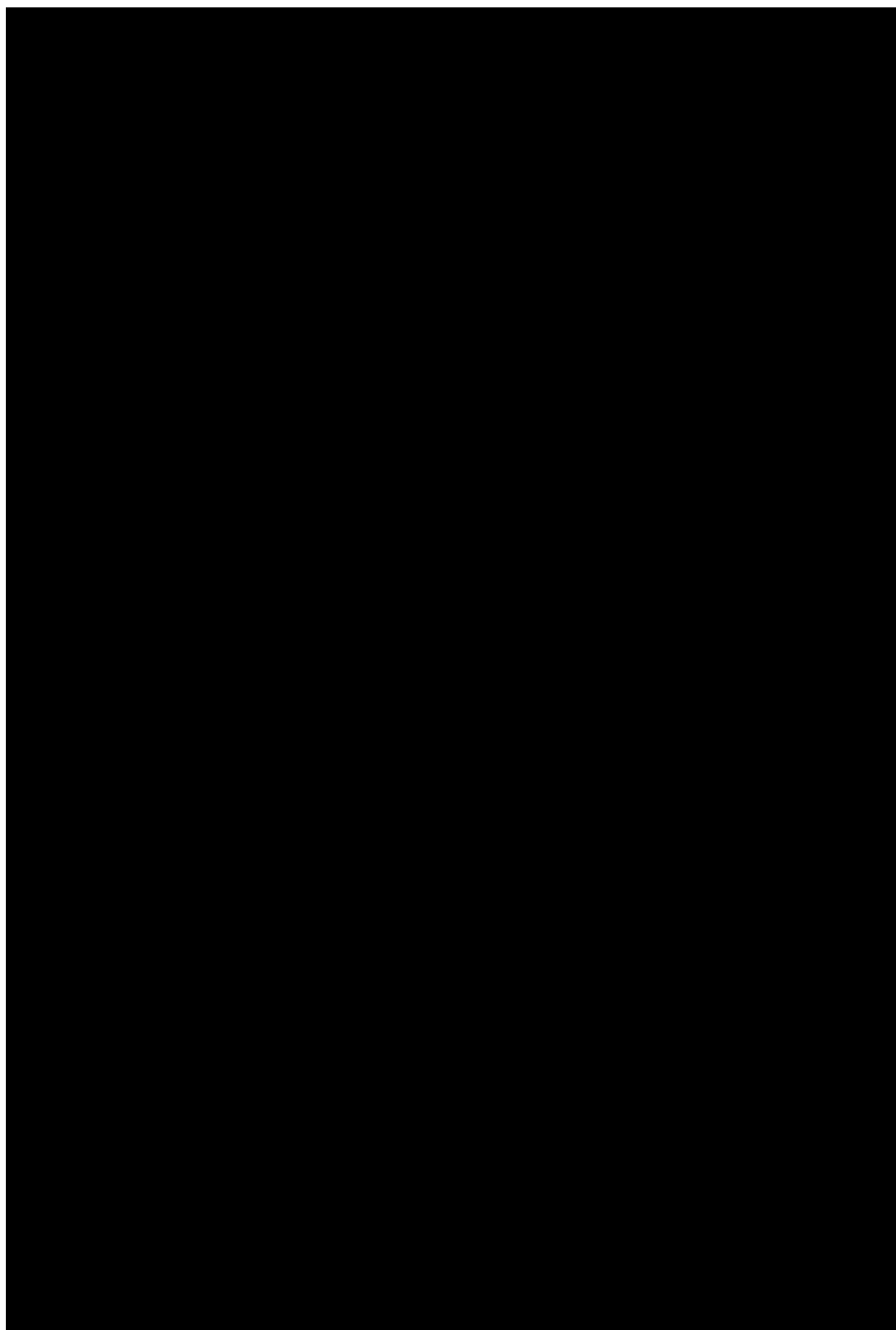
44

4.6.2. Punkty końcowe



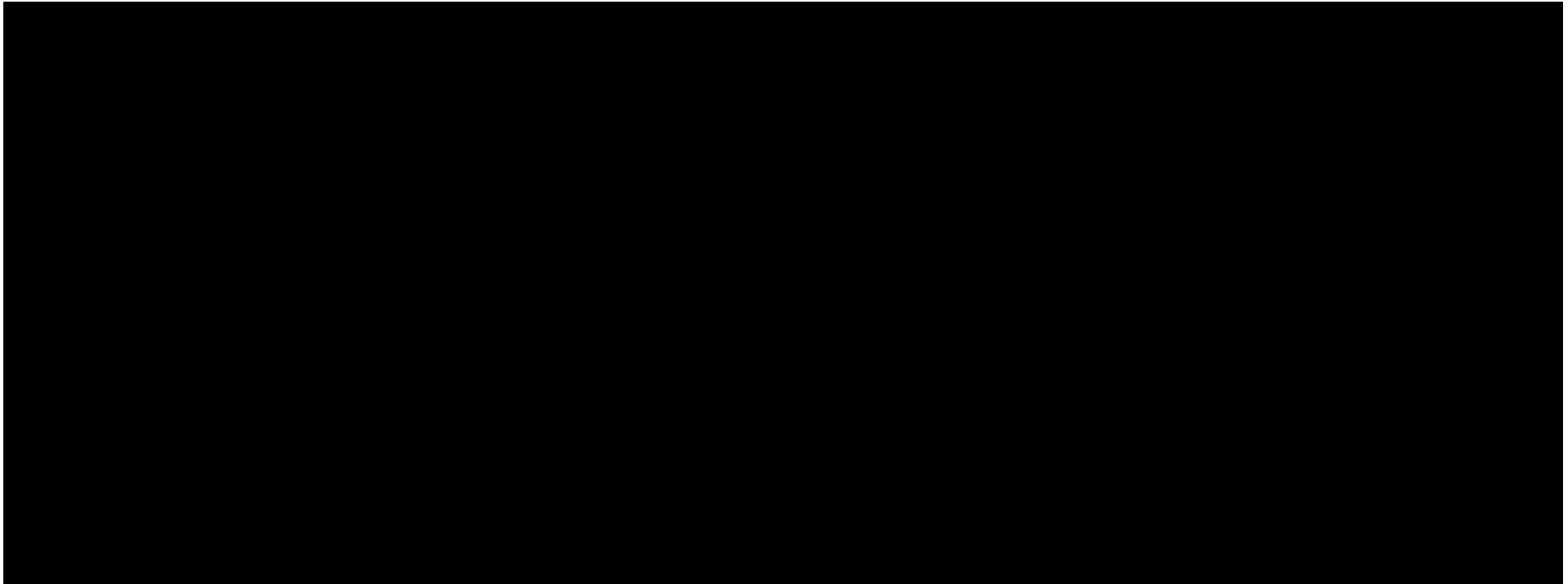


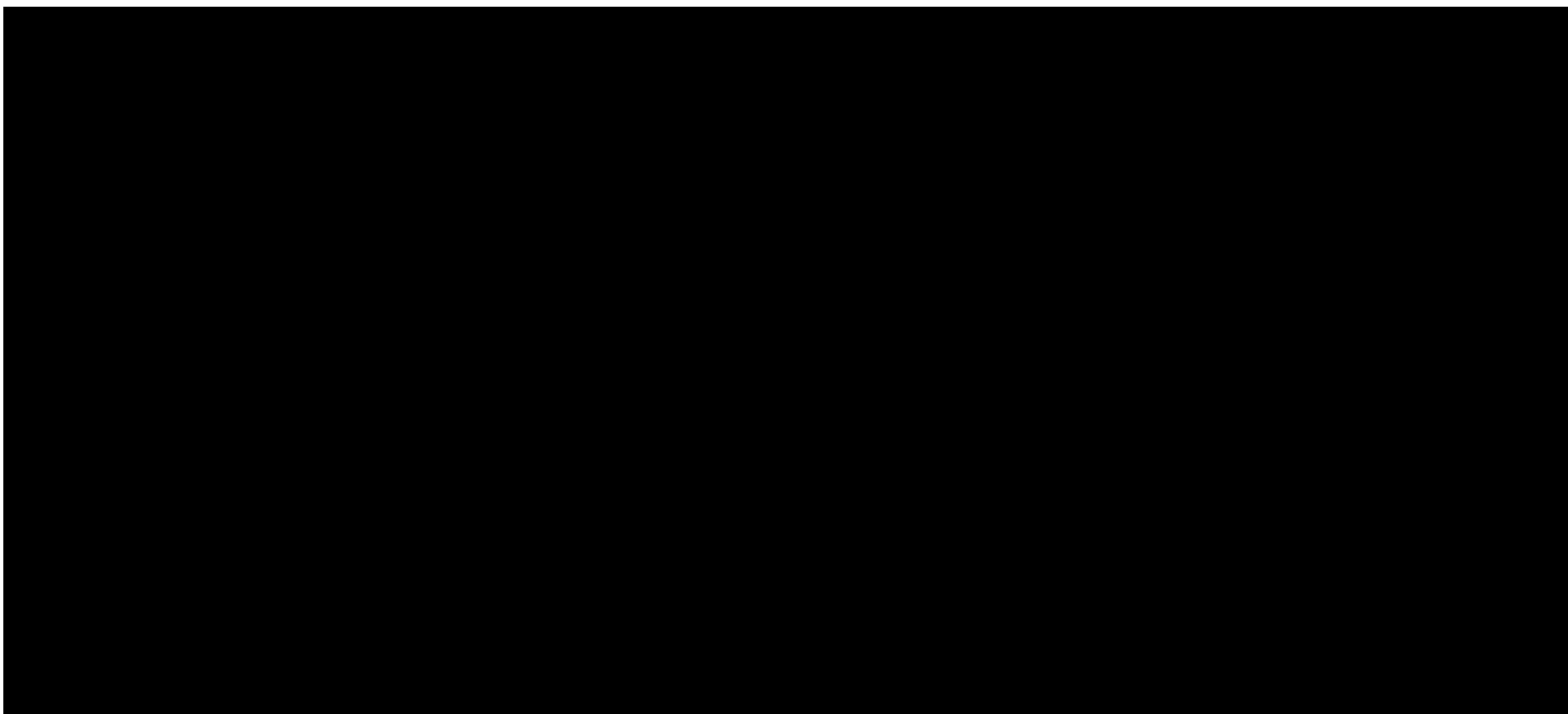


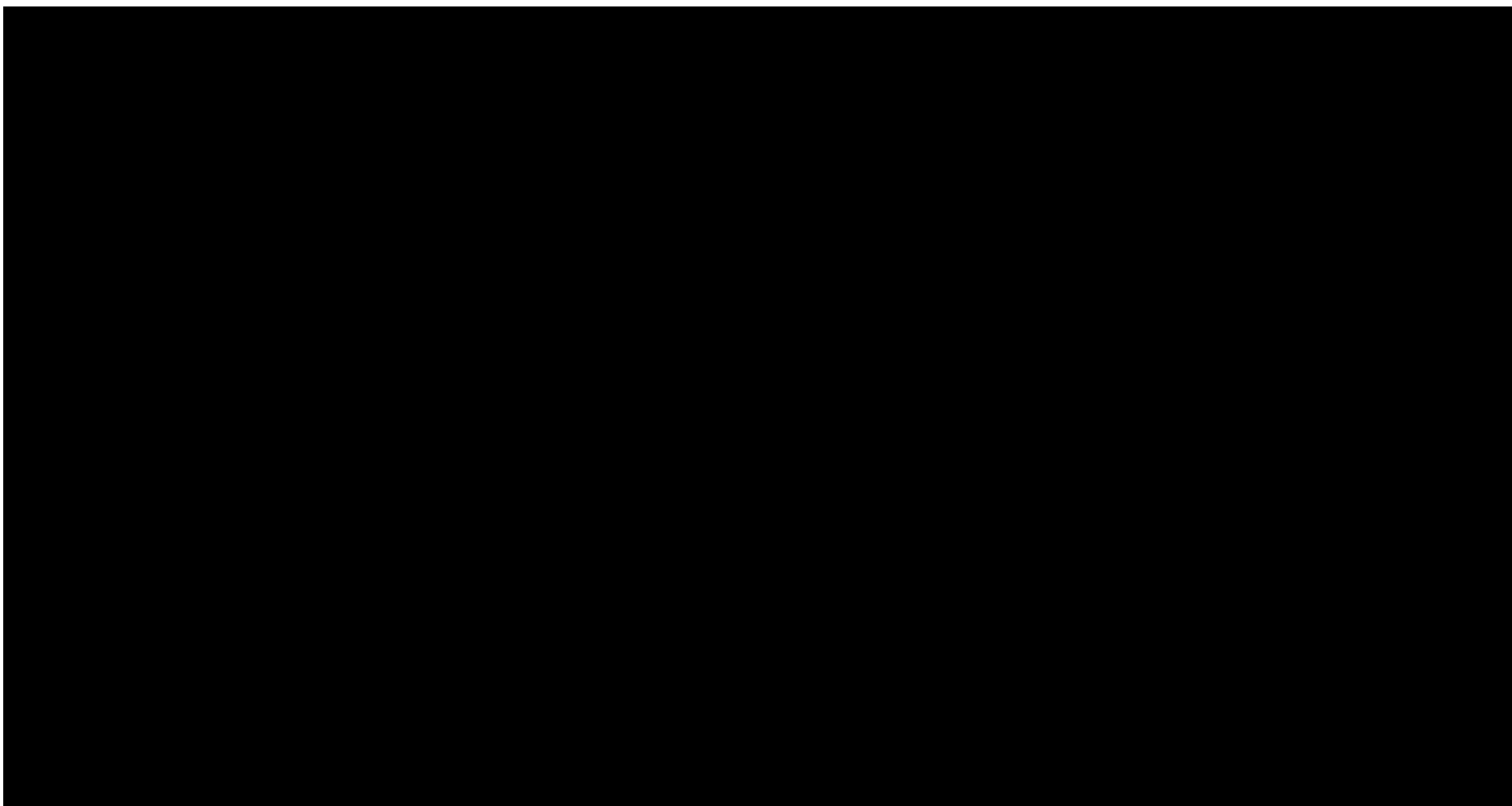


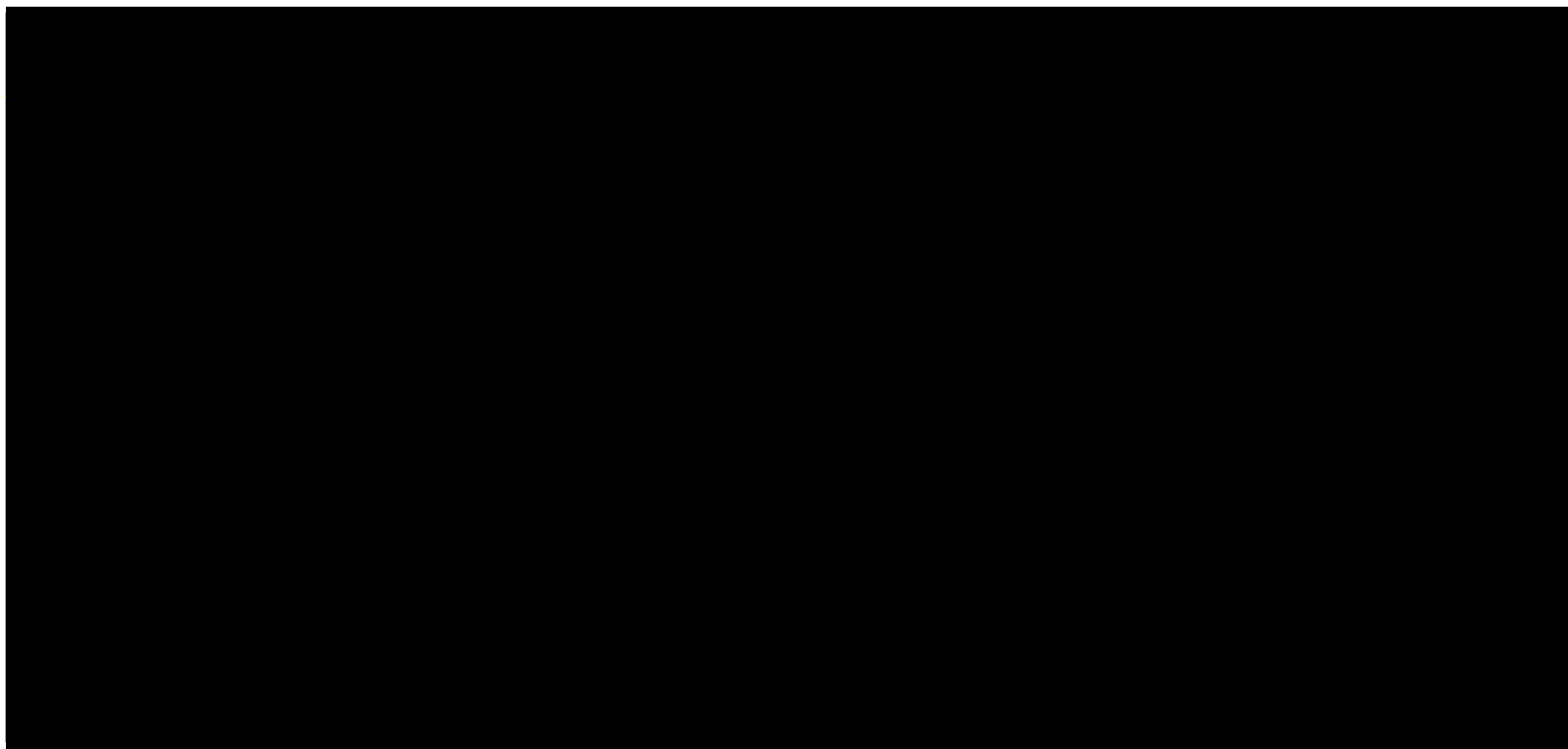
Informacje odnośnie sposobu ekstrakcji danych przedstawiono w rozdziale 4.9.

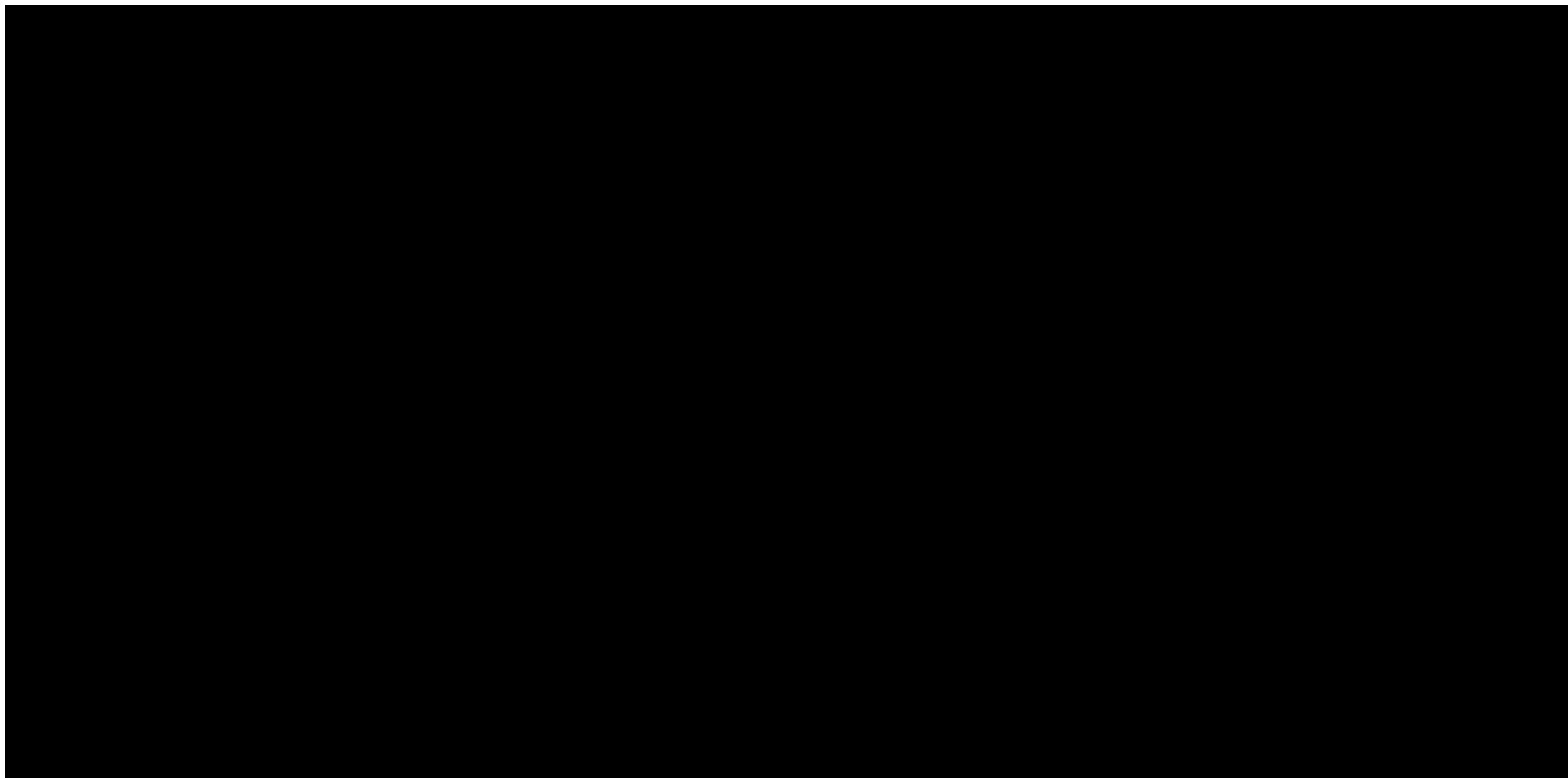
Tabela 8
Punkty końcowe analizowane w ramach NMA na podstawie randomizowanych badań klinicznych

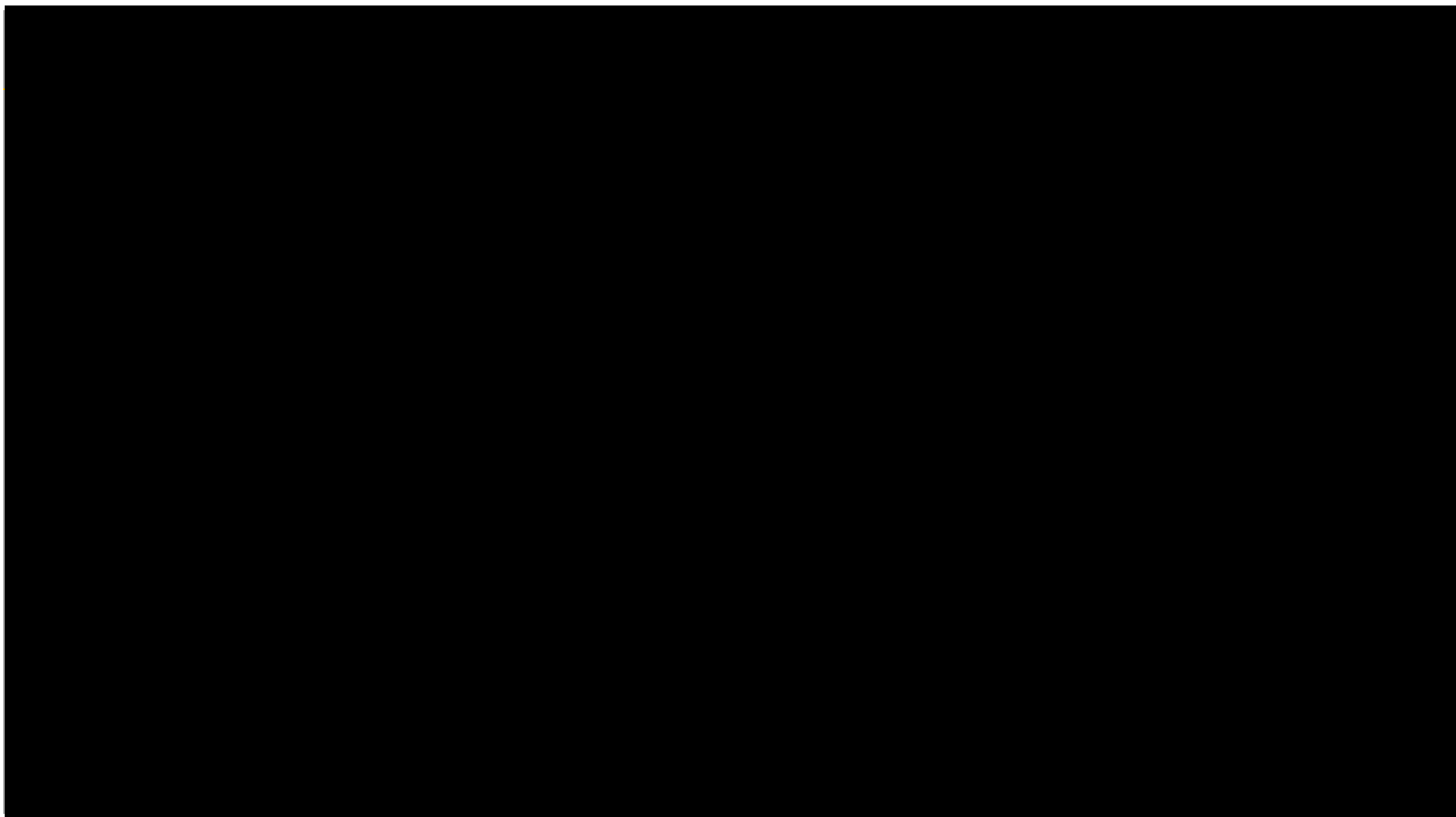


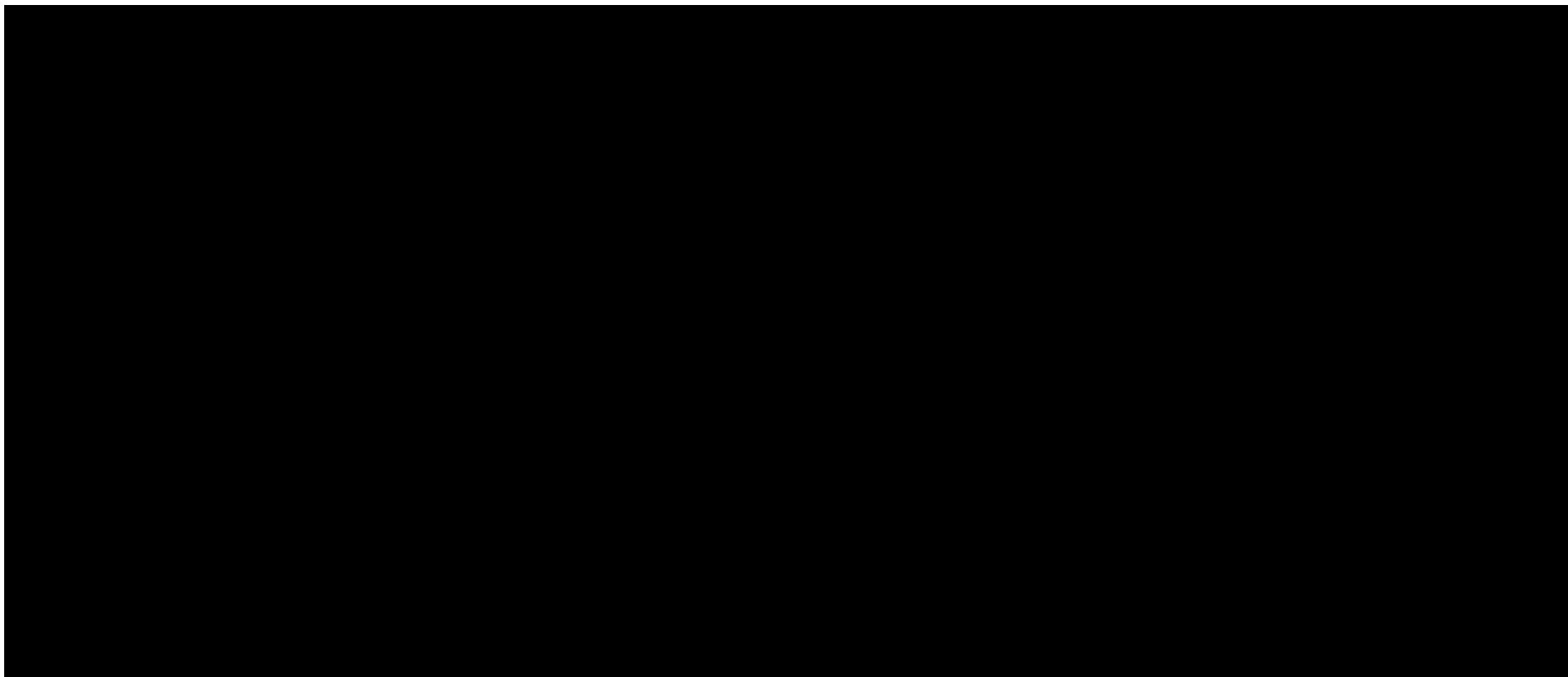


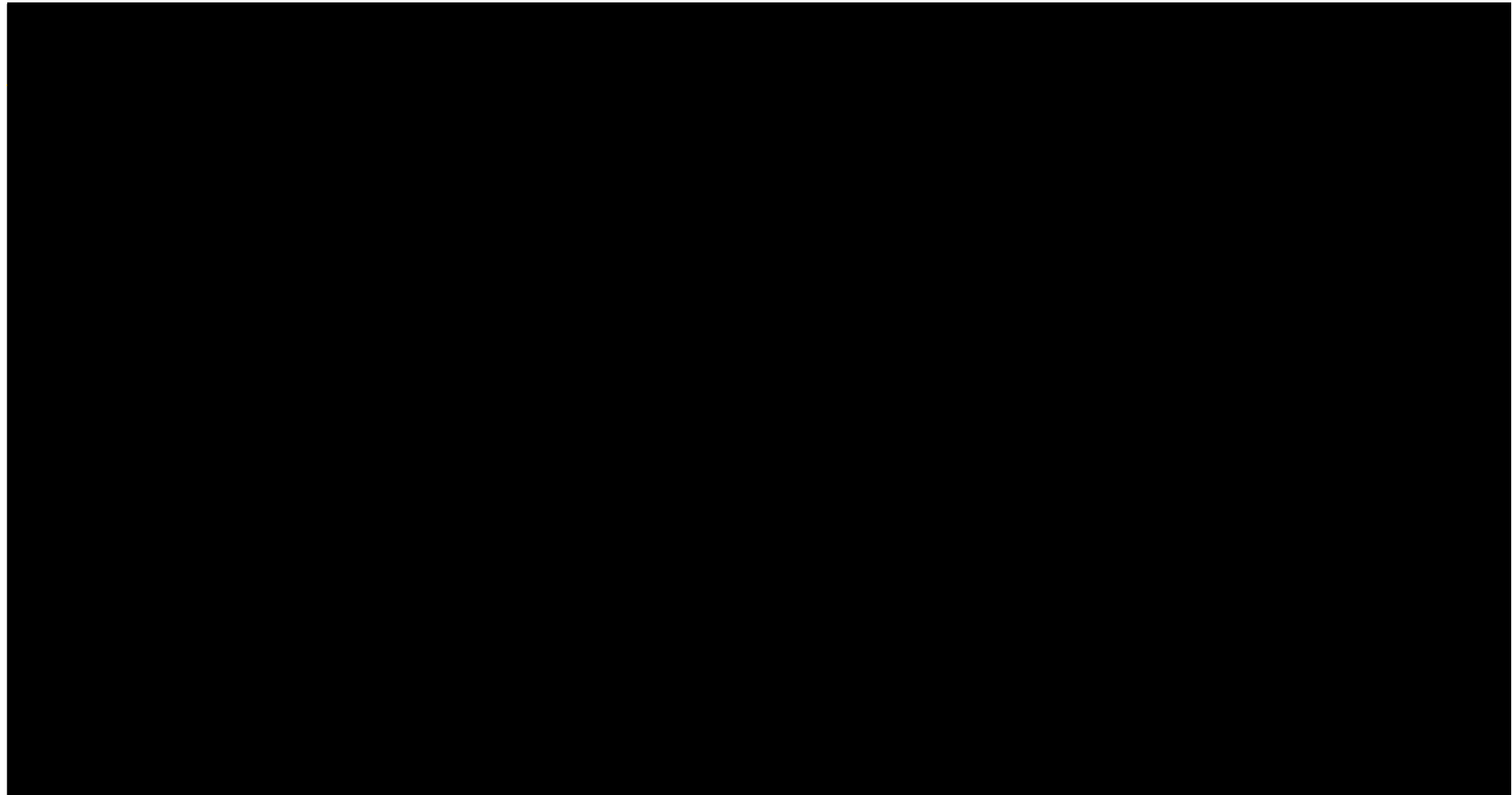










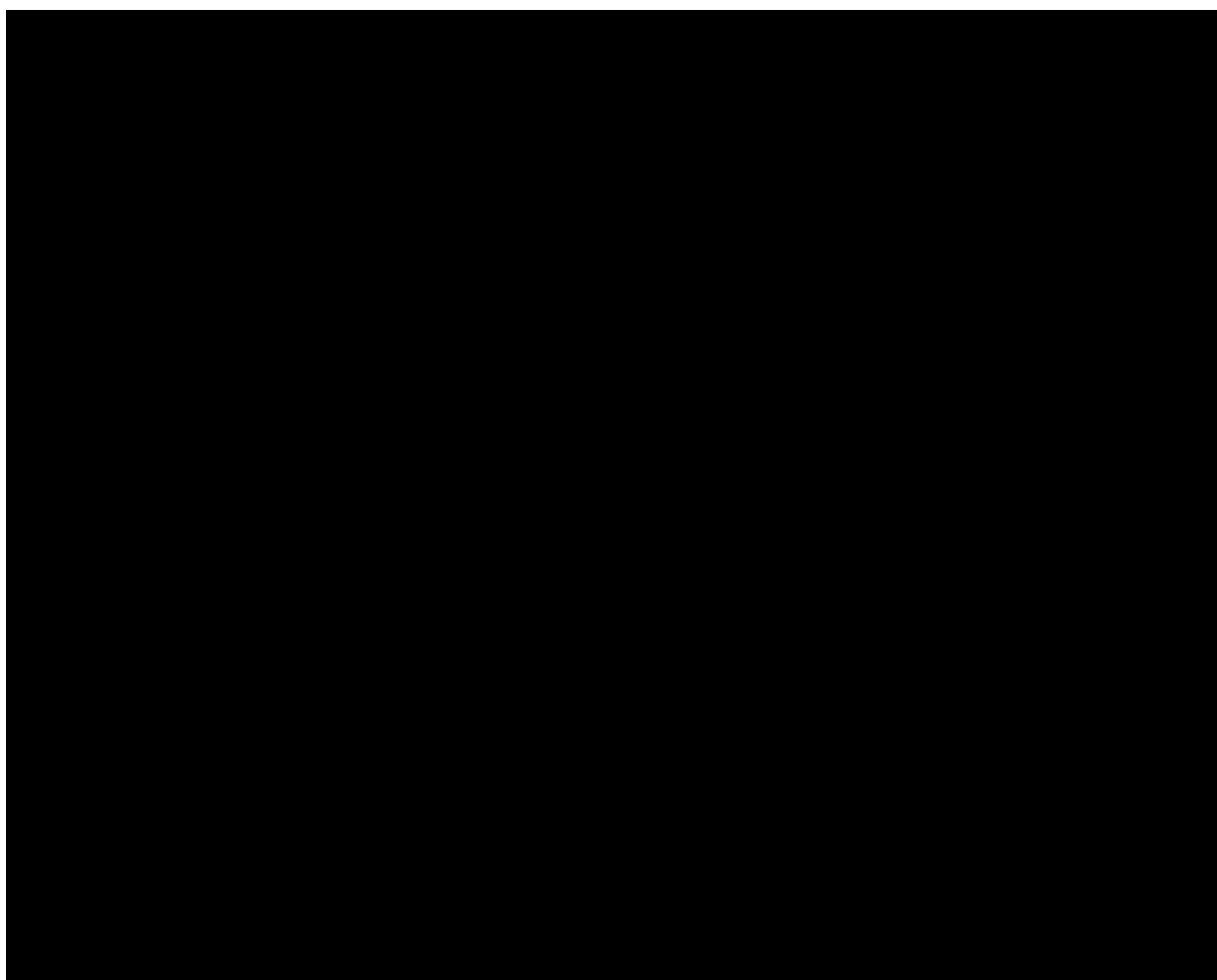


Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu *NMA 2024*

4.7. Ocena jakości informacji

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

Oceniono je przy użyciu 7-punktowej listy kontrolnej York CRD dla RCT, obecnie zalecanej przez NICE [NMA 2024].



Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9
Ocena ryzyka błędu systematycznego RCT włączonych do NMA wg 7-punktowej listy kontrolnej York CRD

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

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

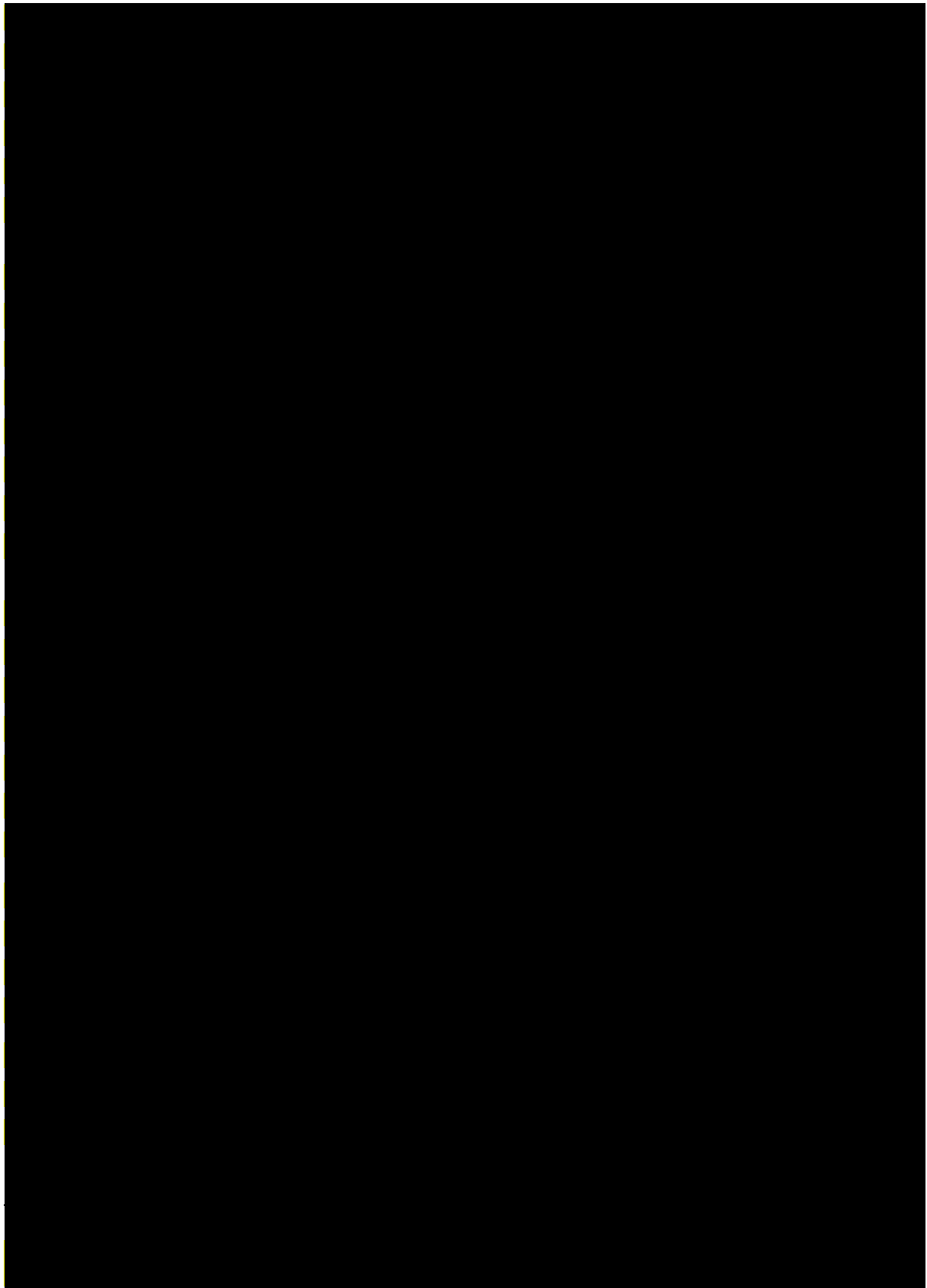
Źródło: opracowanie własne na podstawie dokumentu *NMA 2024*

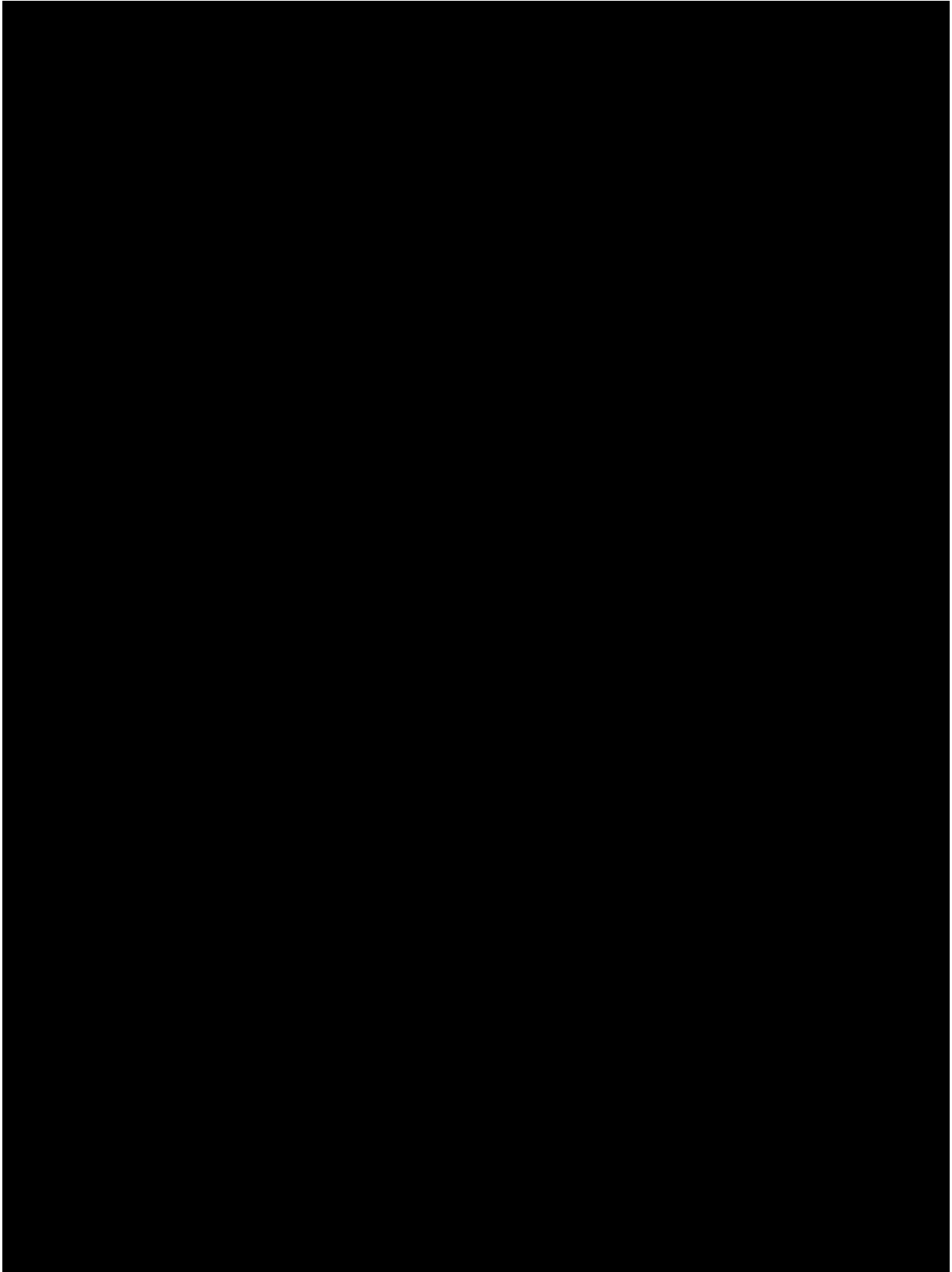
Kolor zielony – ryzyko niskie

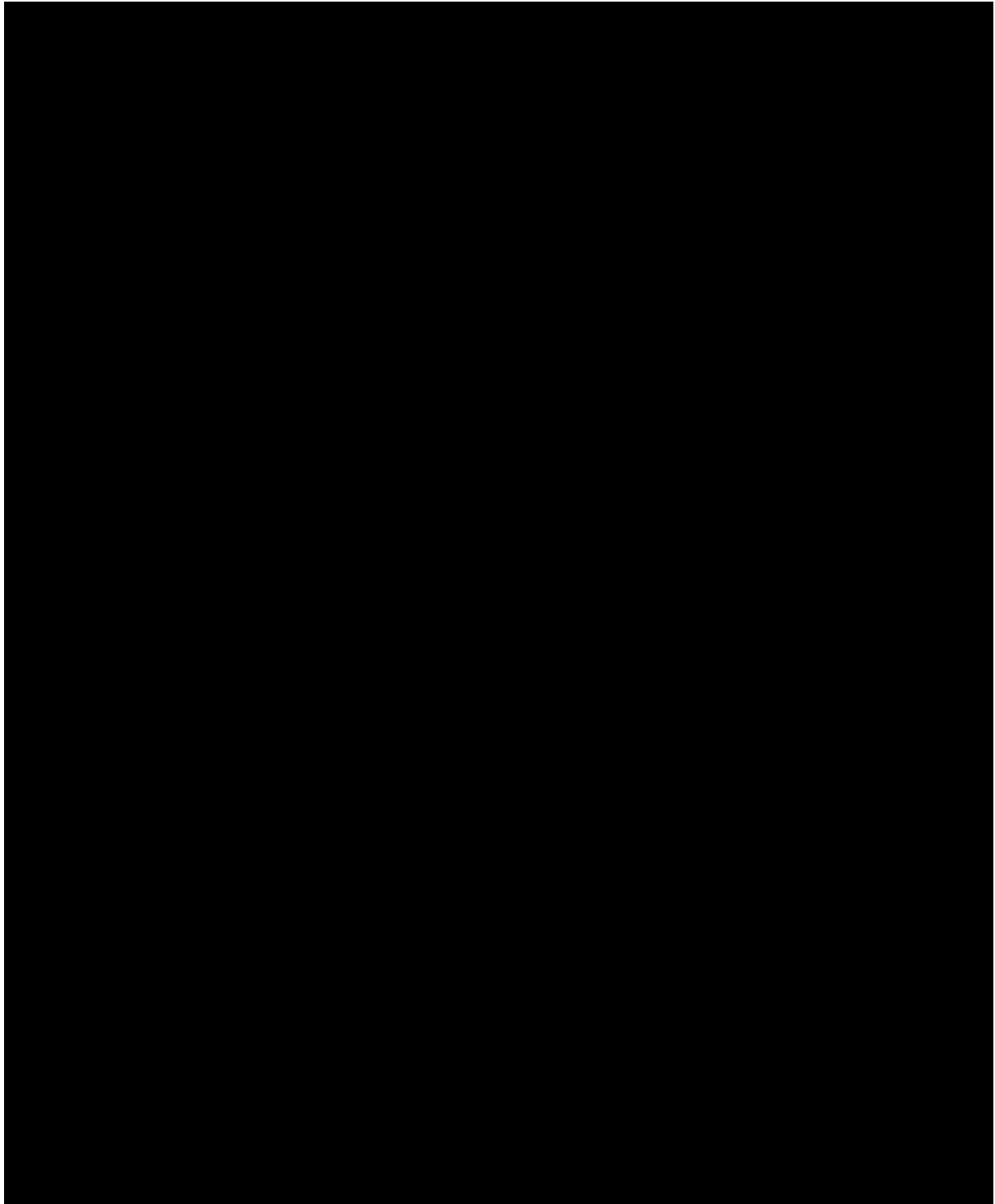
Kolor jasnoczerwony – ryzyko umiarkowane

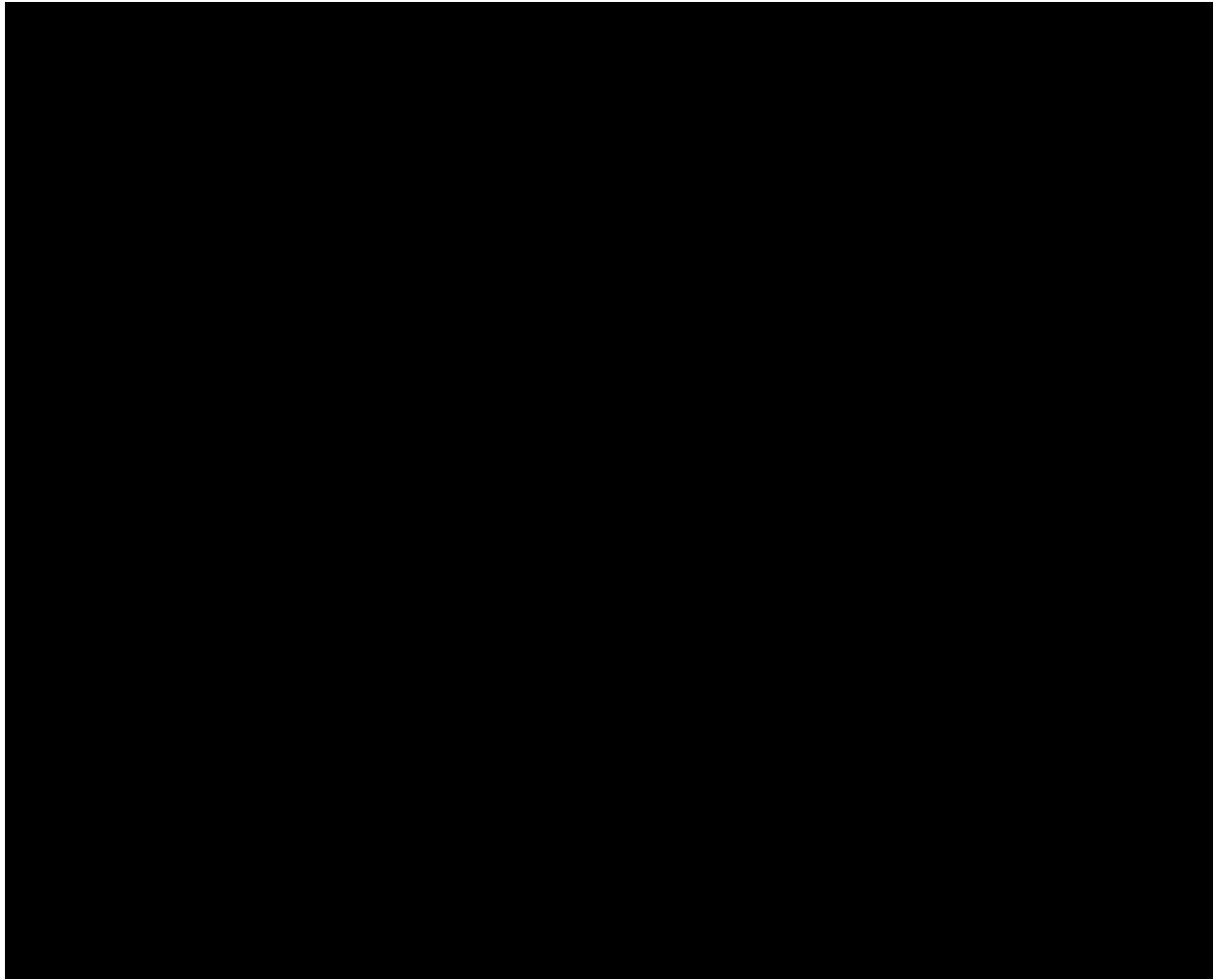
Kolor czerwony – ryzyko wysokie

4.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

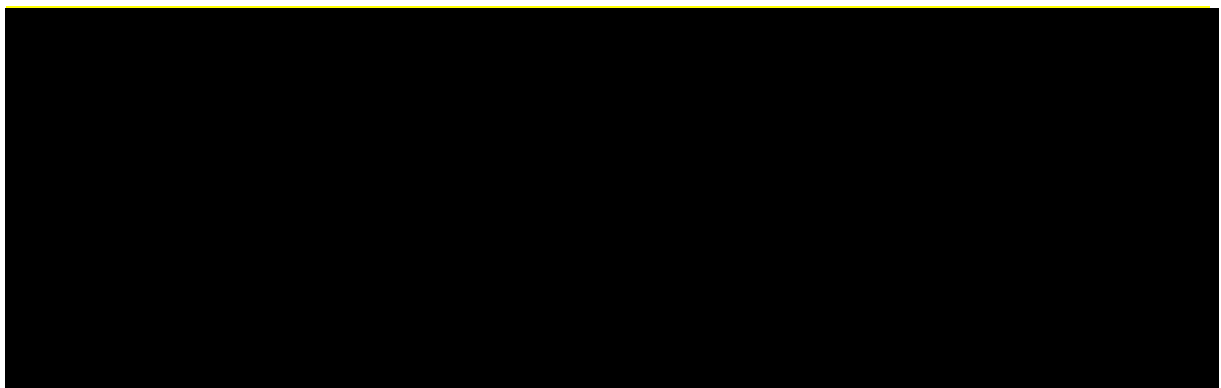






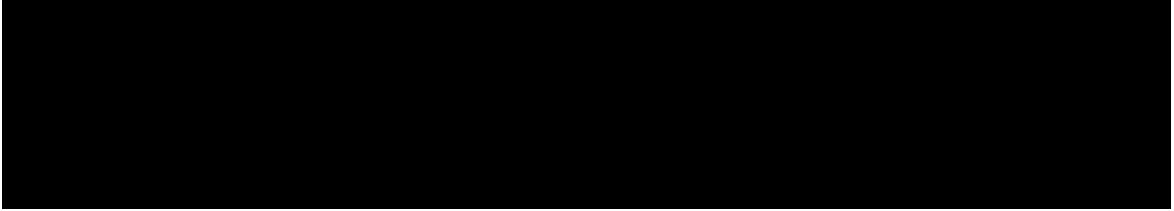


4.9. Ekstrakcja danych

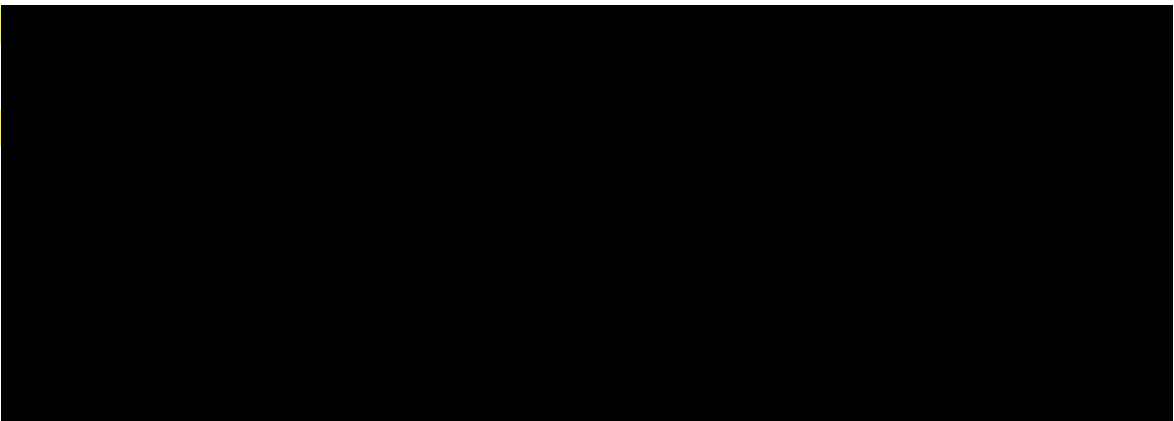


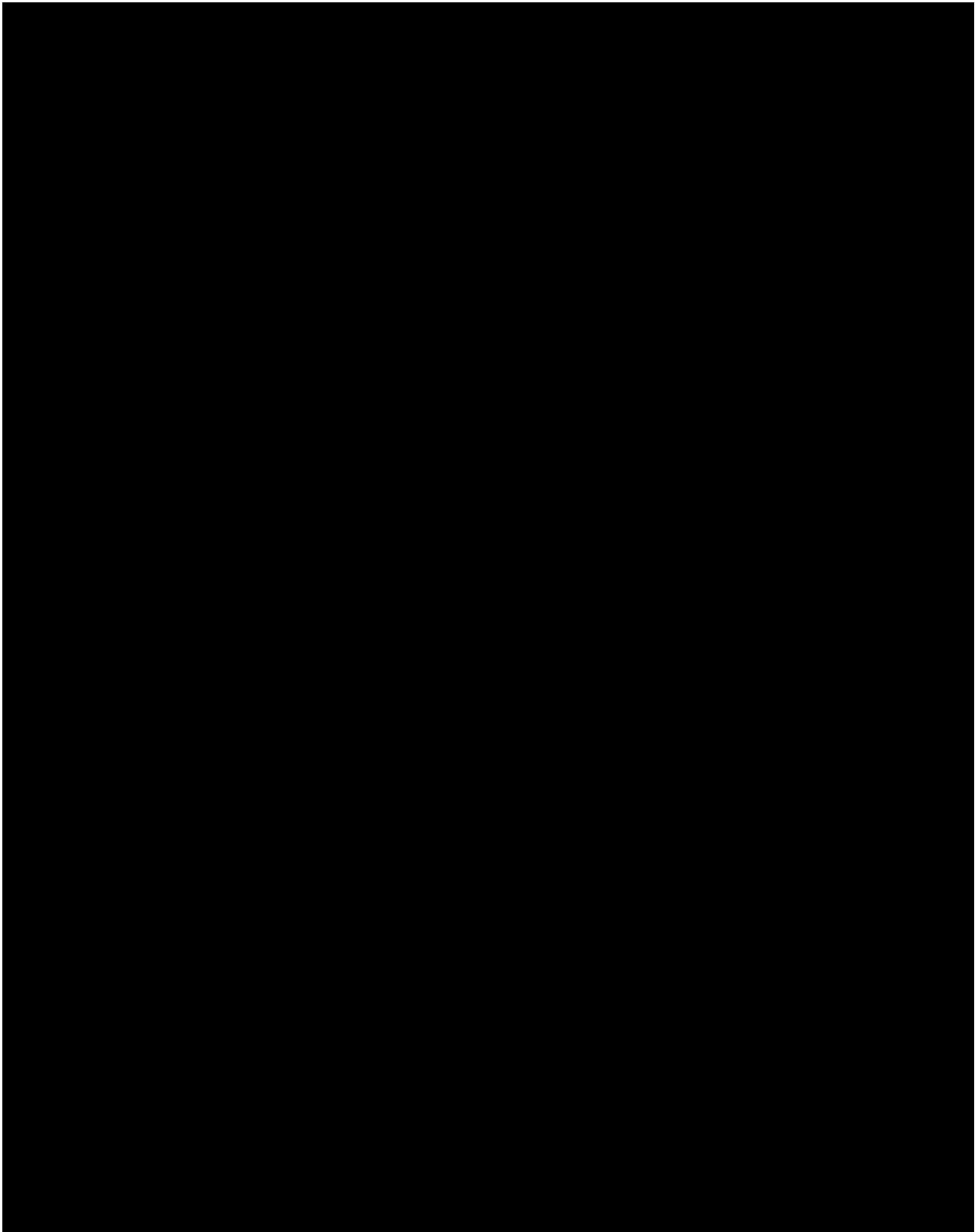
Wyniki z dokumentu *NMA 2024*, w ramach niniejszego raportu zostały opracowane przez 2 z 3 analityków [REDACTED] według następujących zasad:

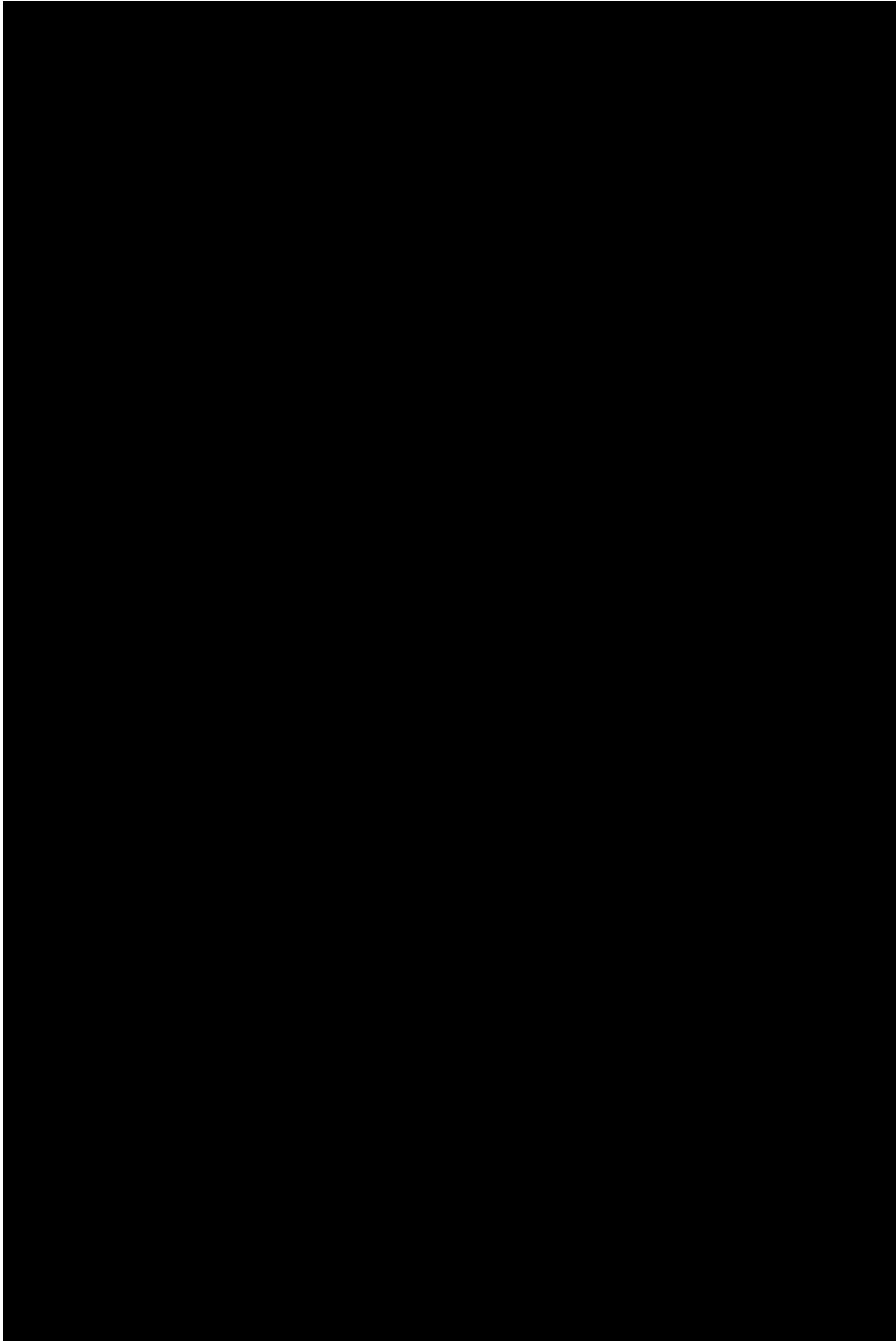
- przedstawiono wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Bimzelx®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;

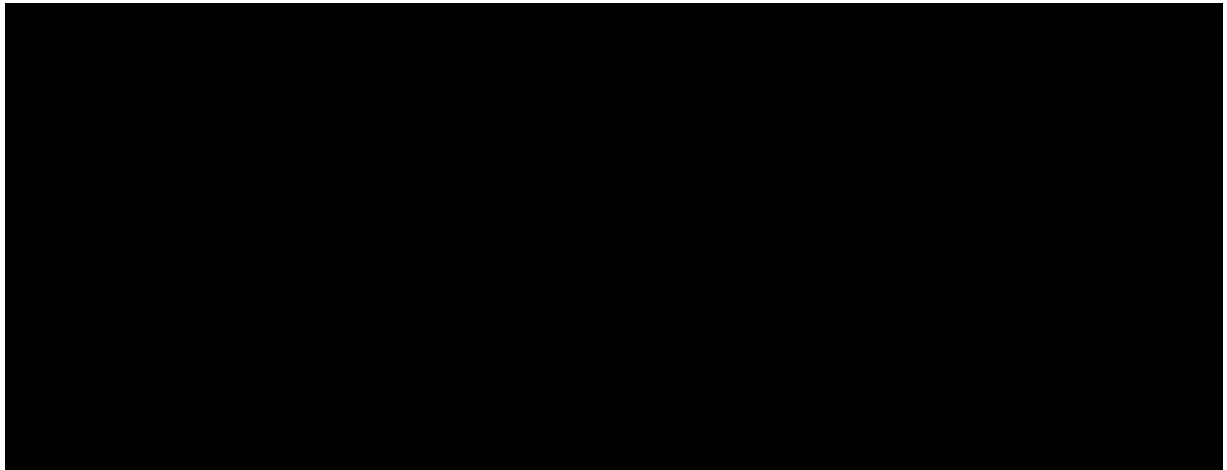


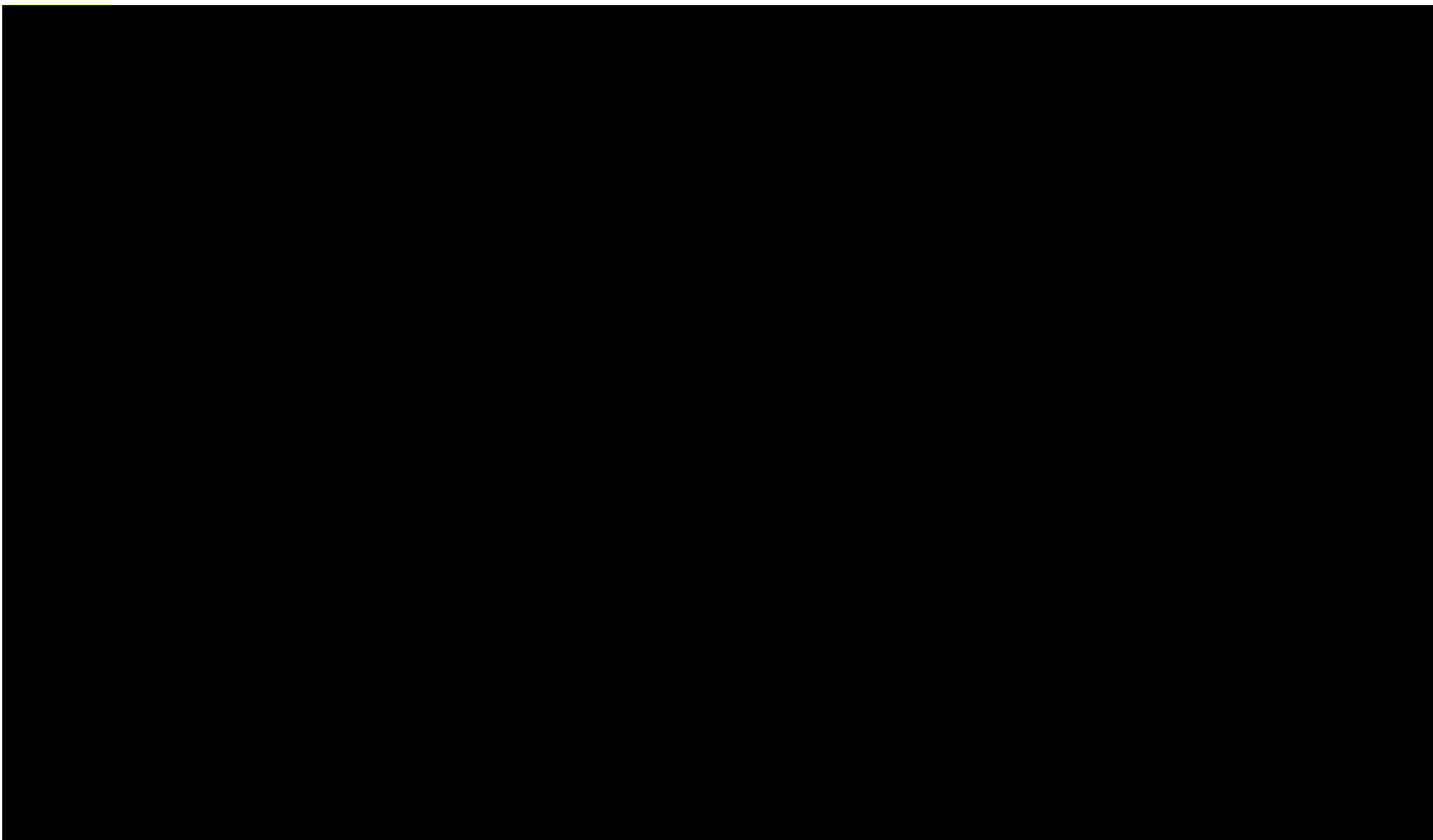
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych;

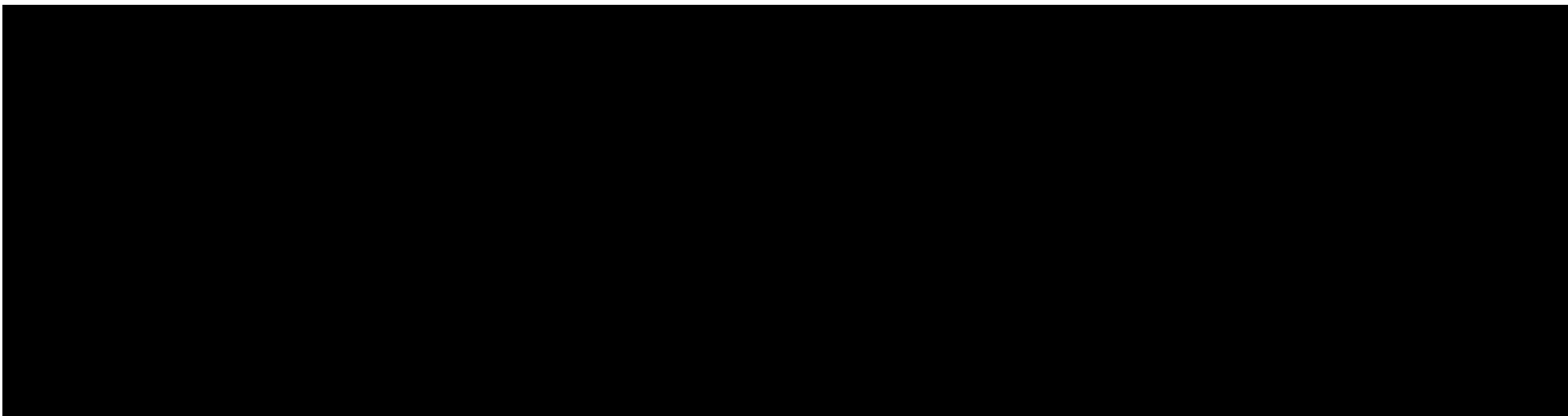




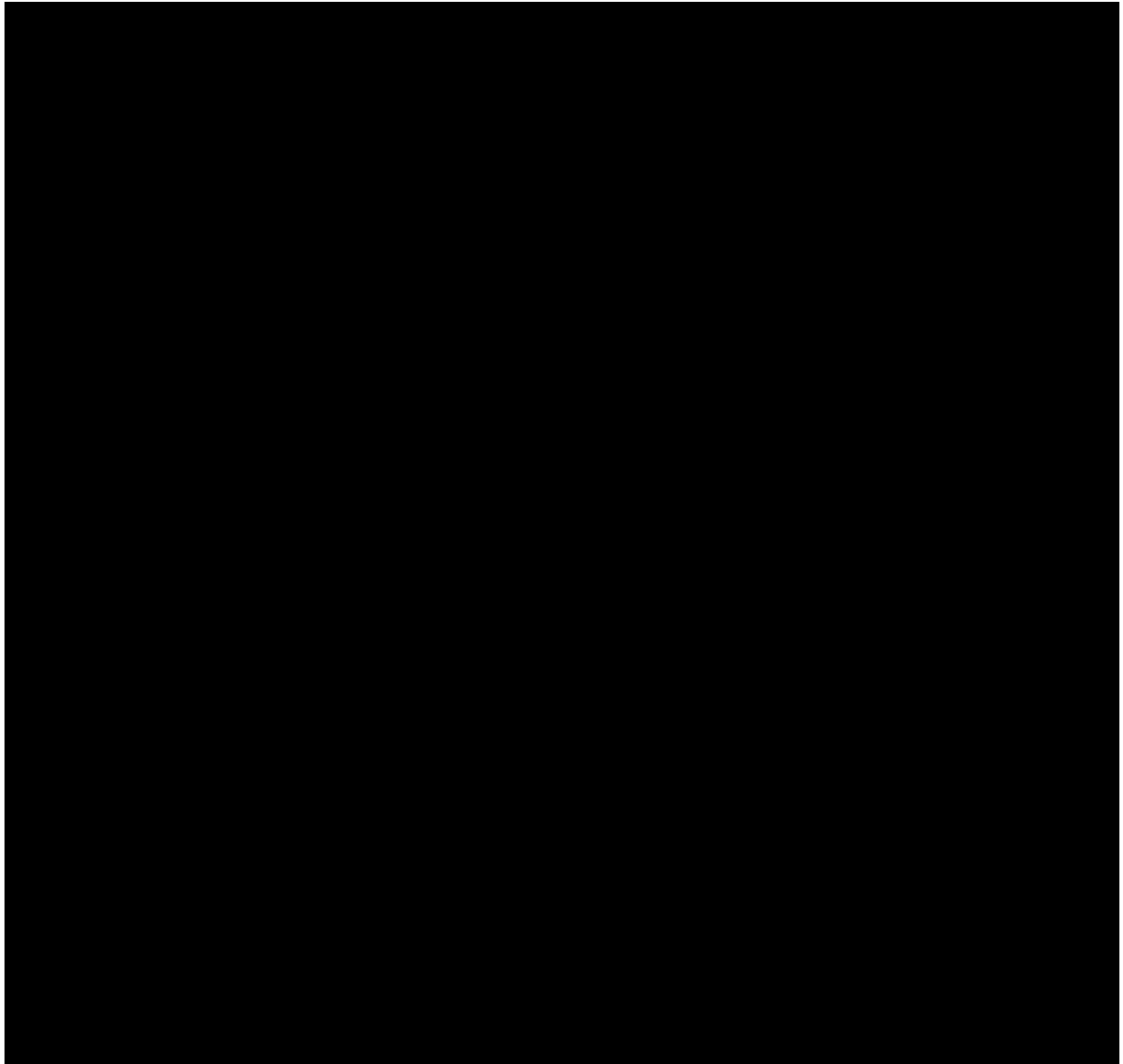


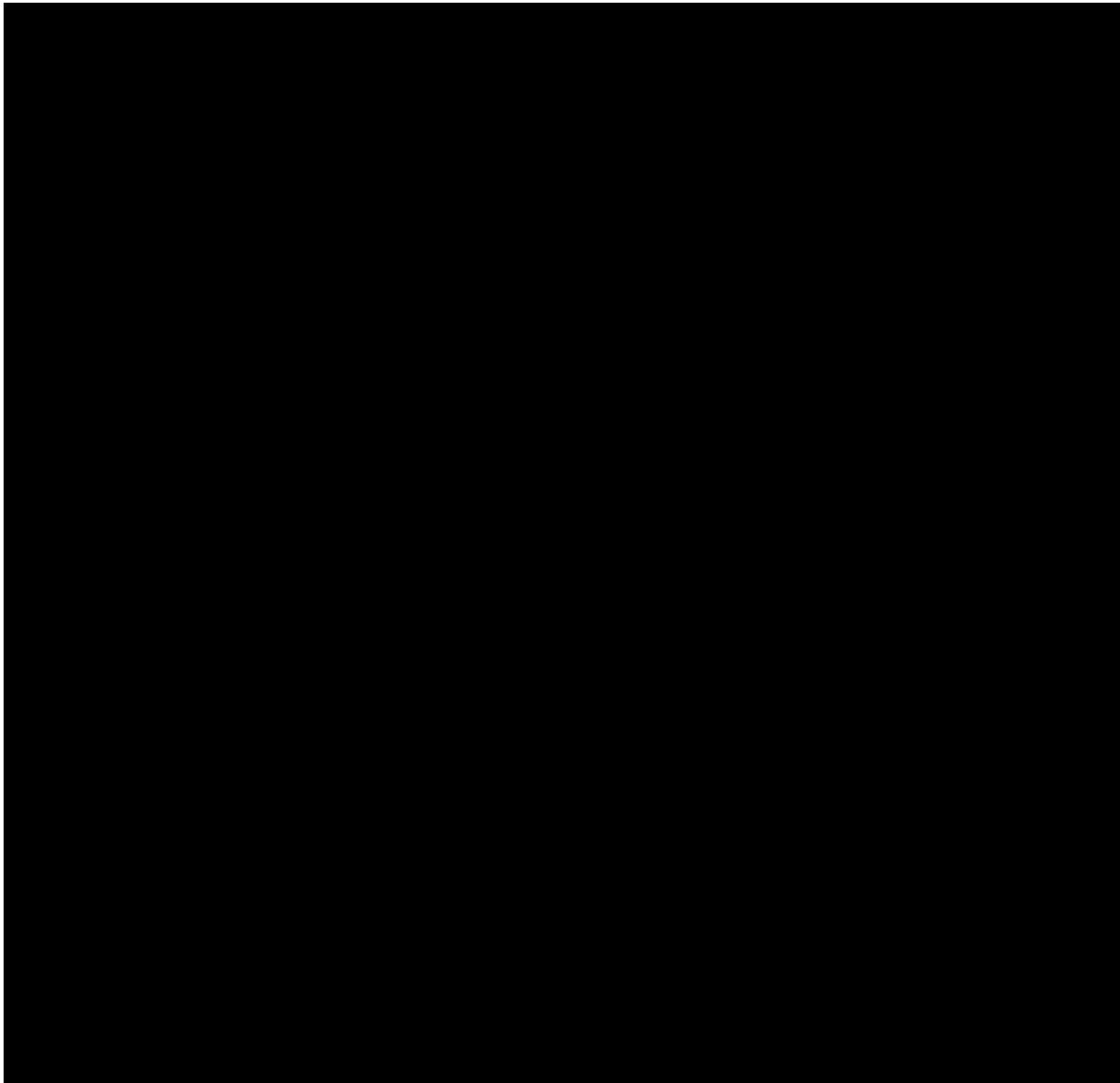


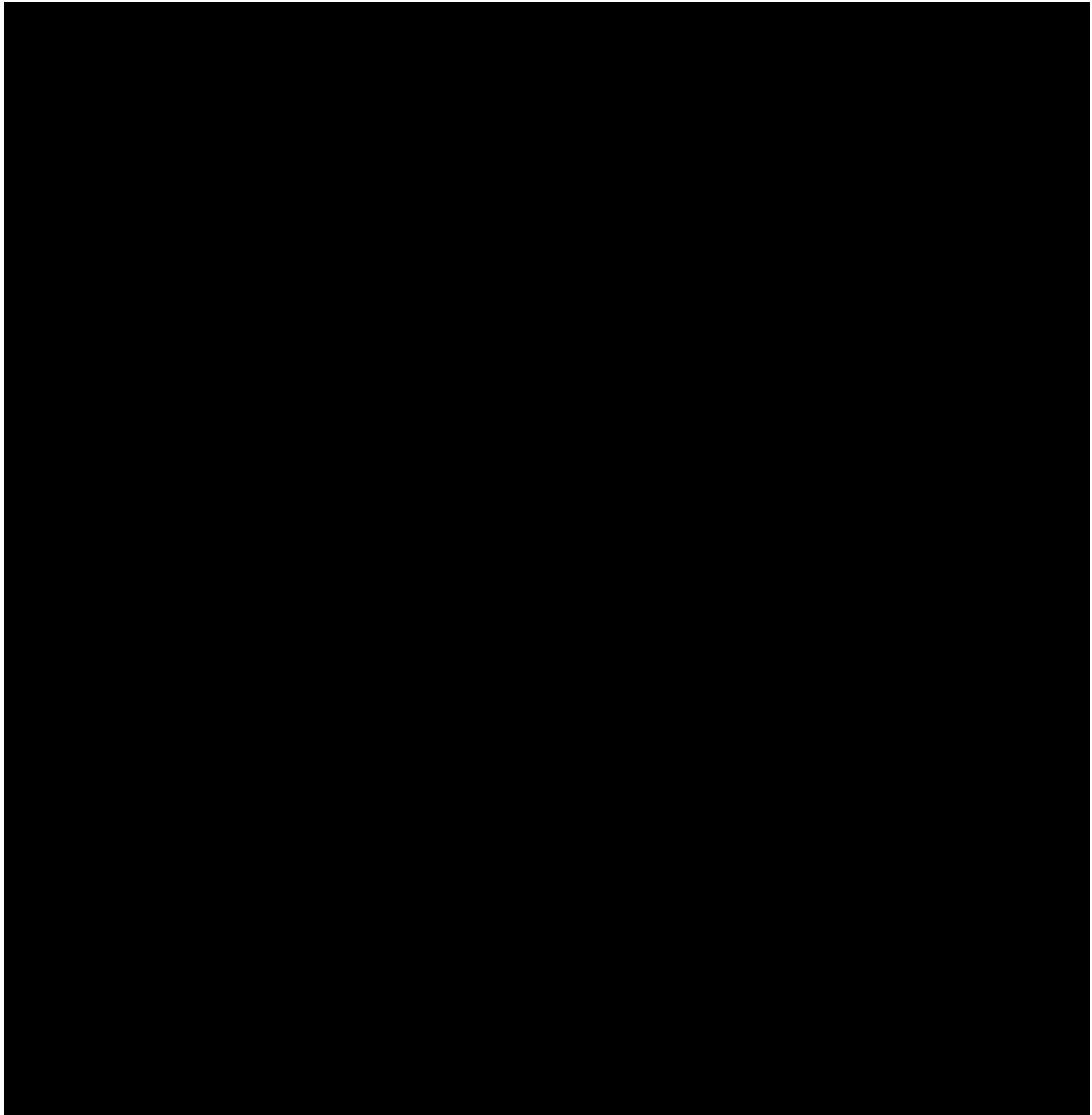




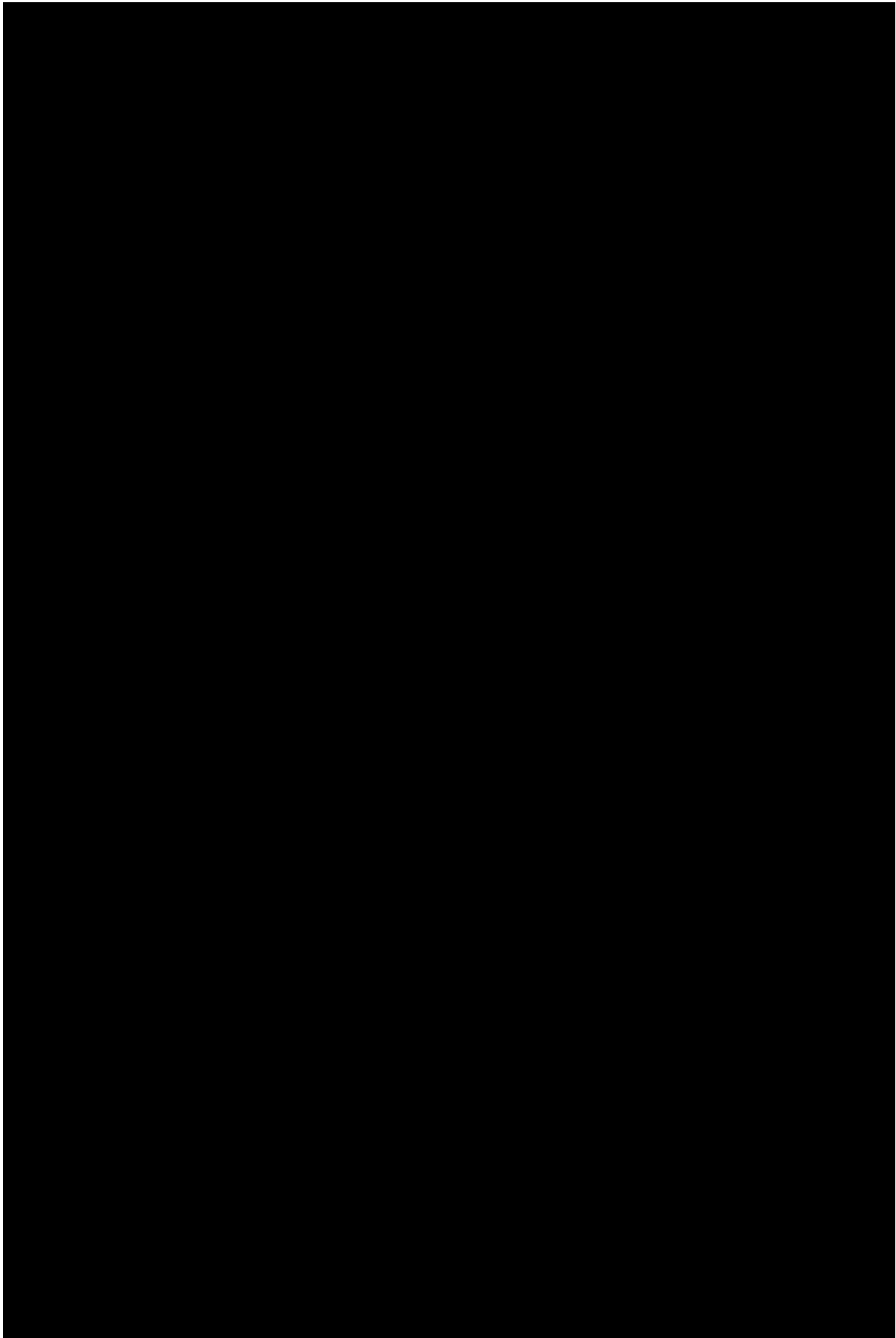
[Redacted text]

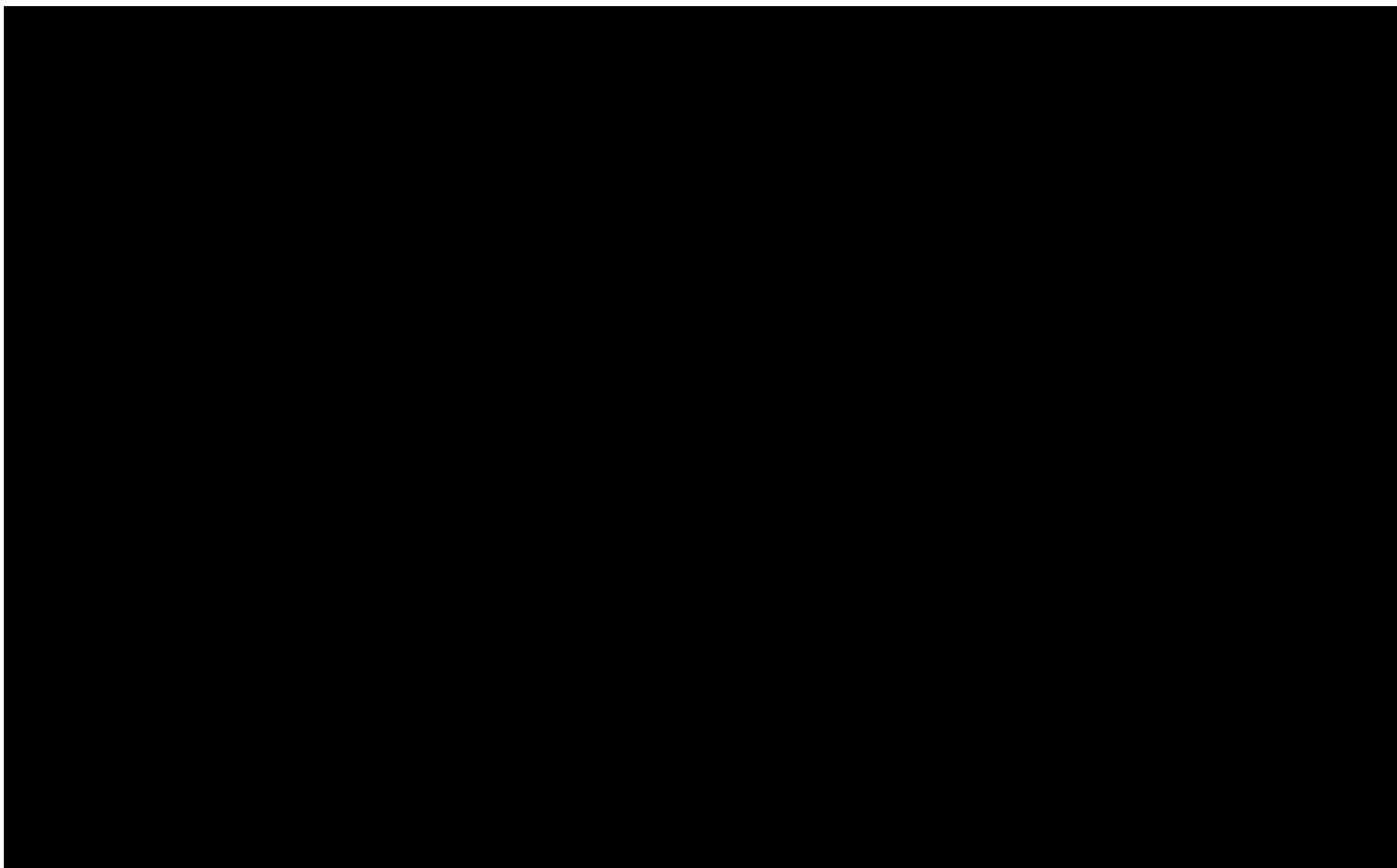


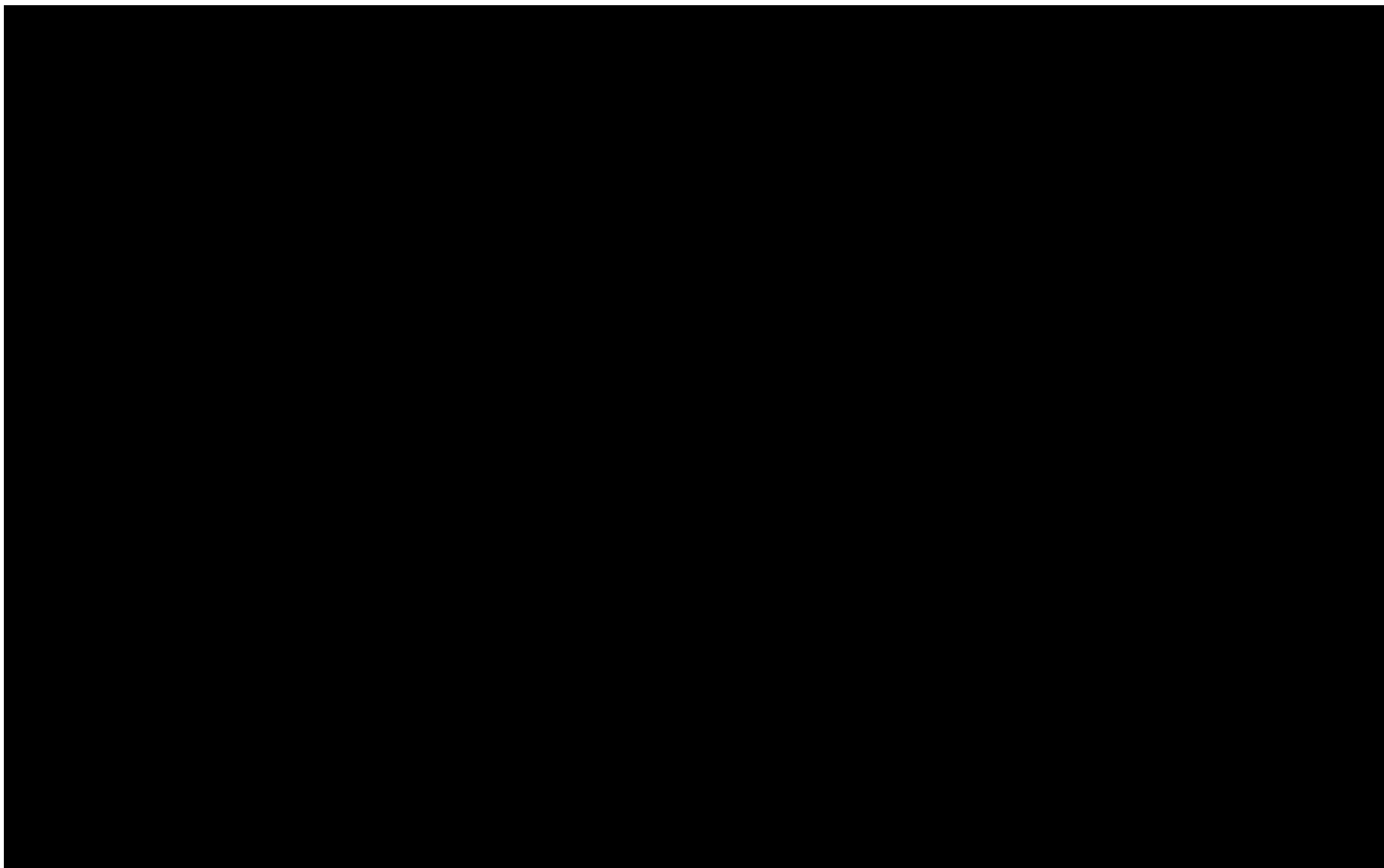


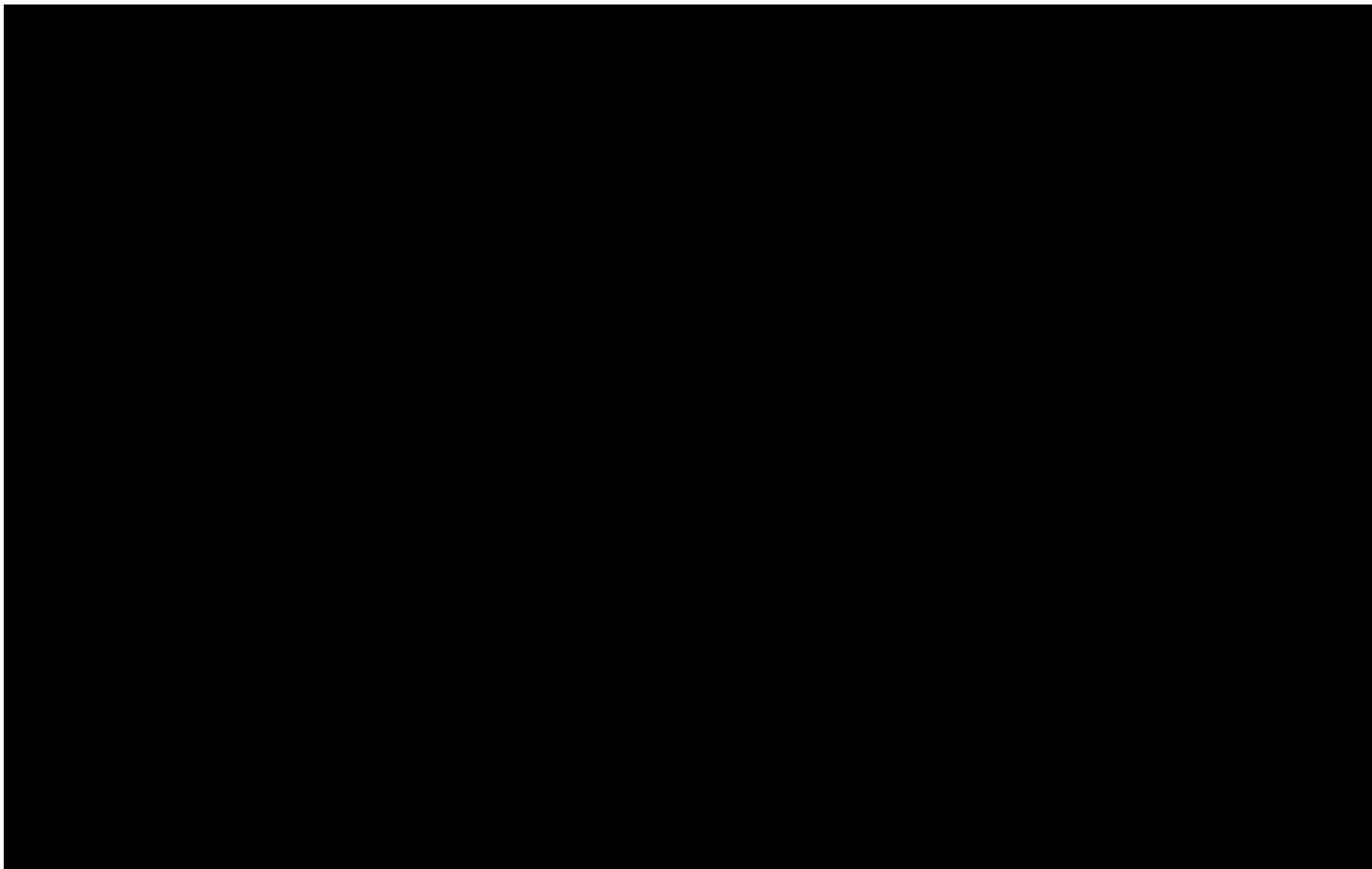


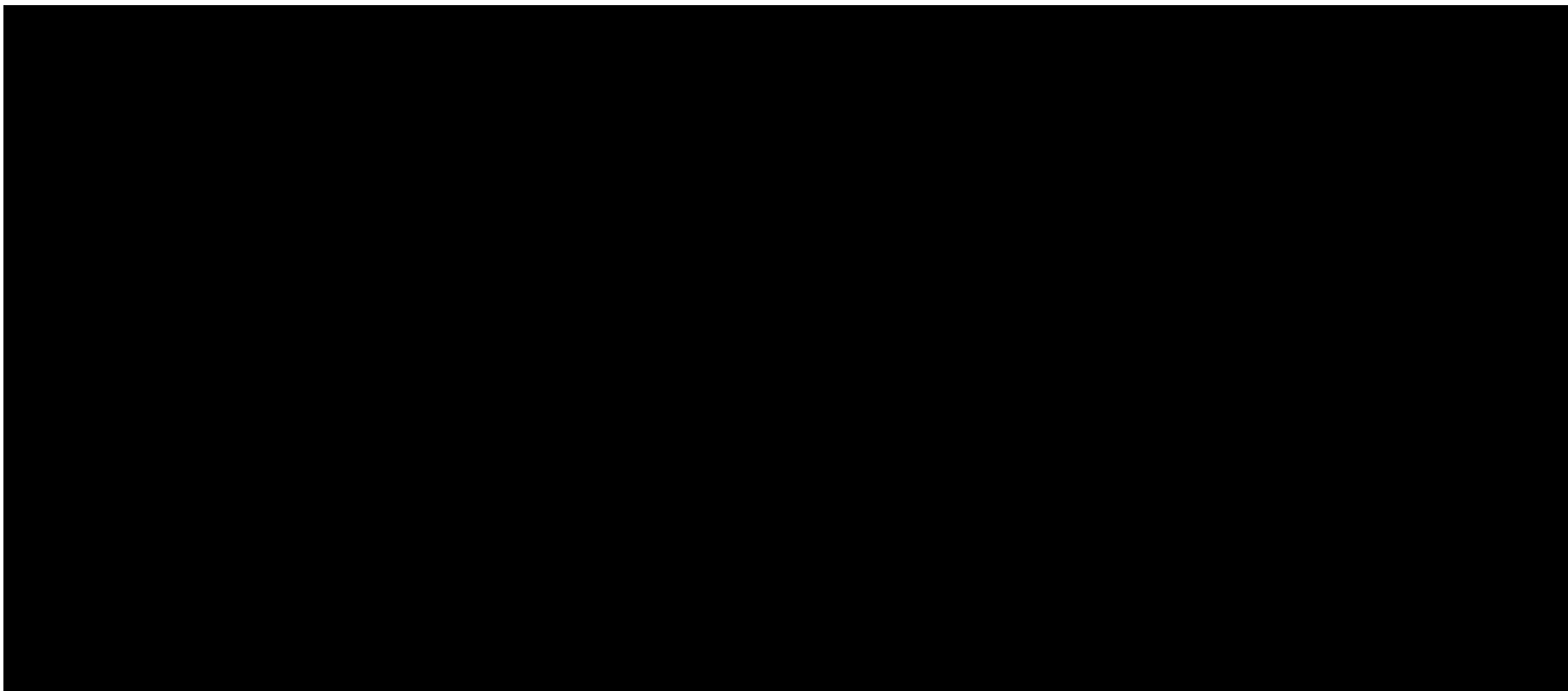


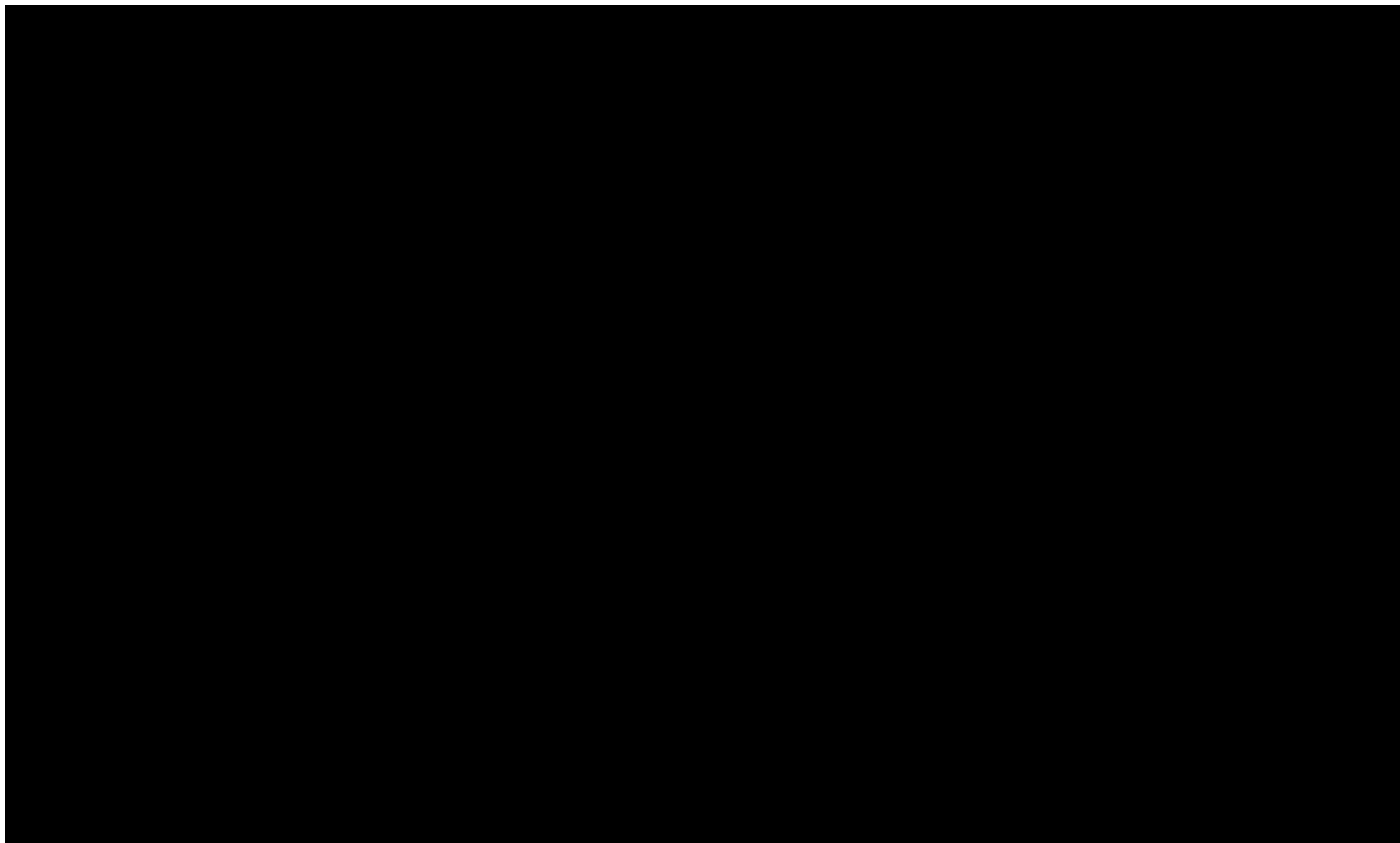


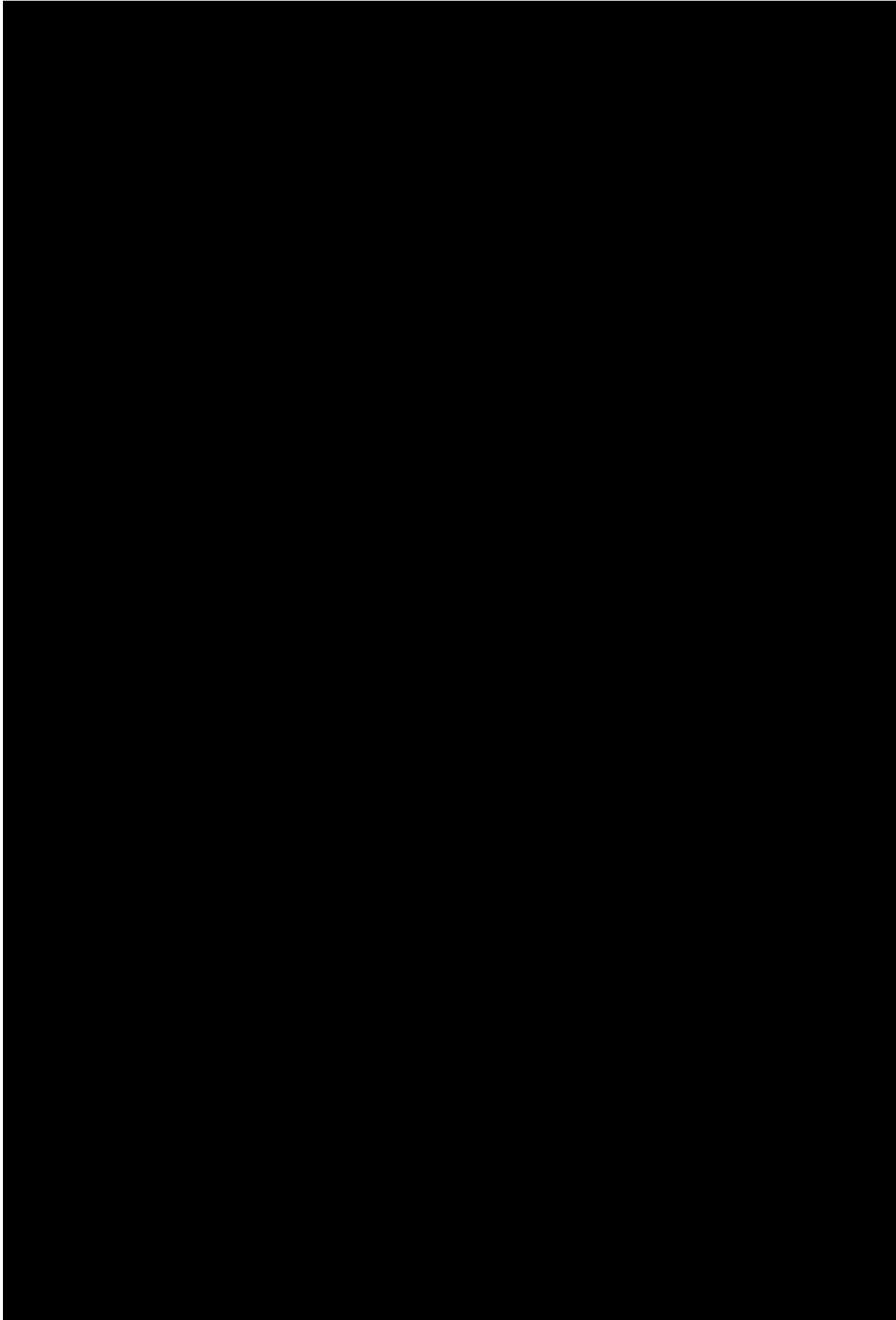


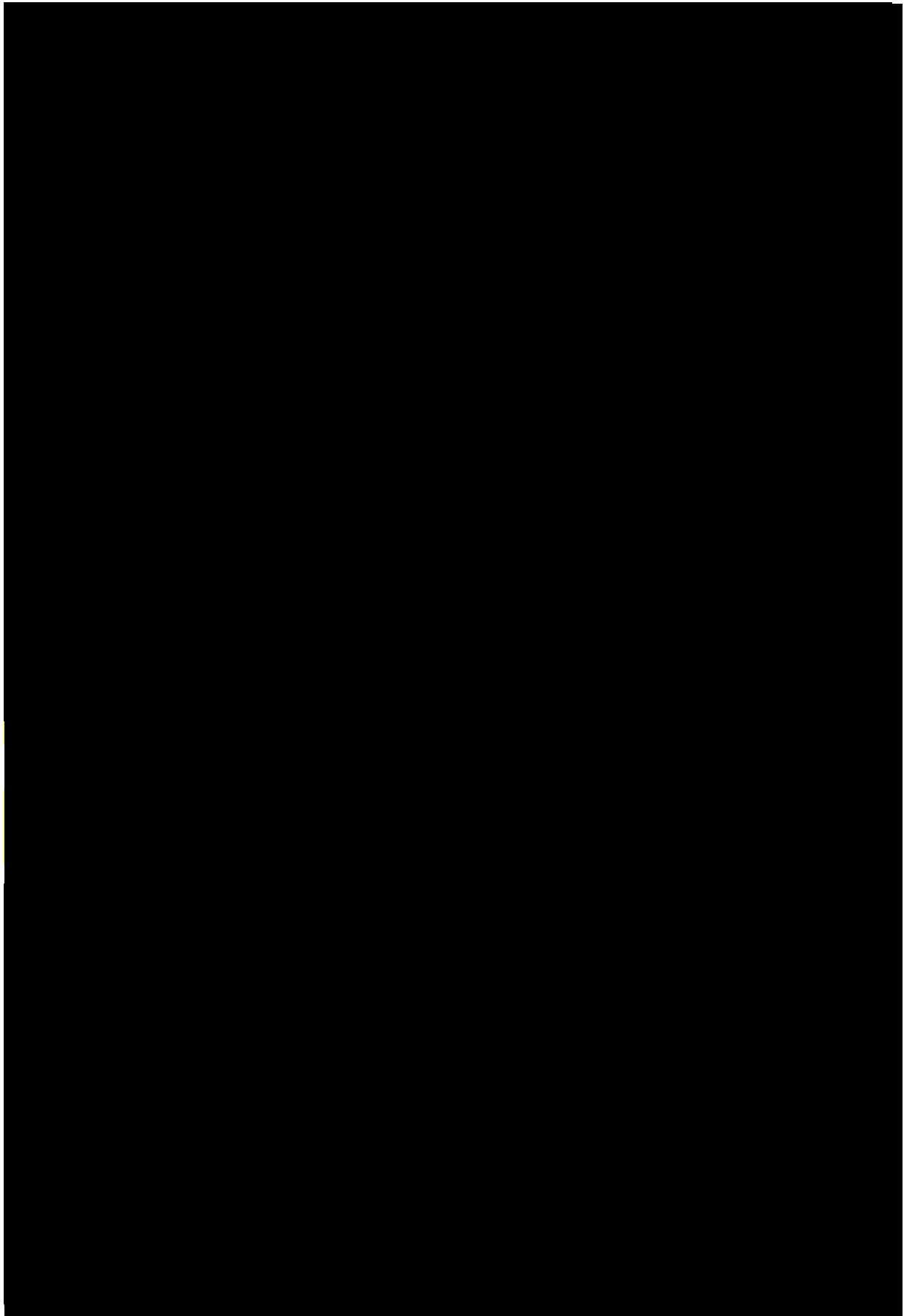


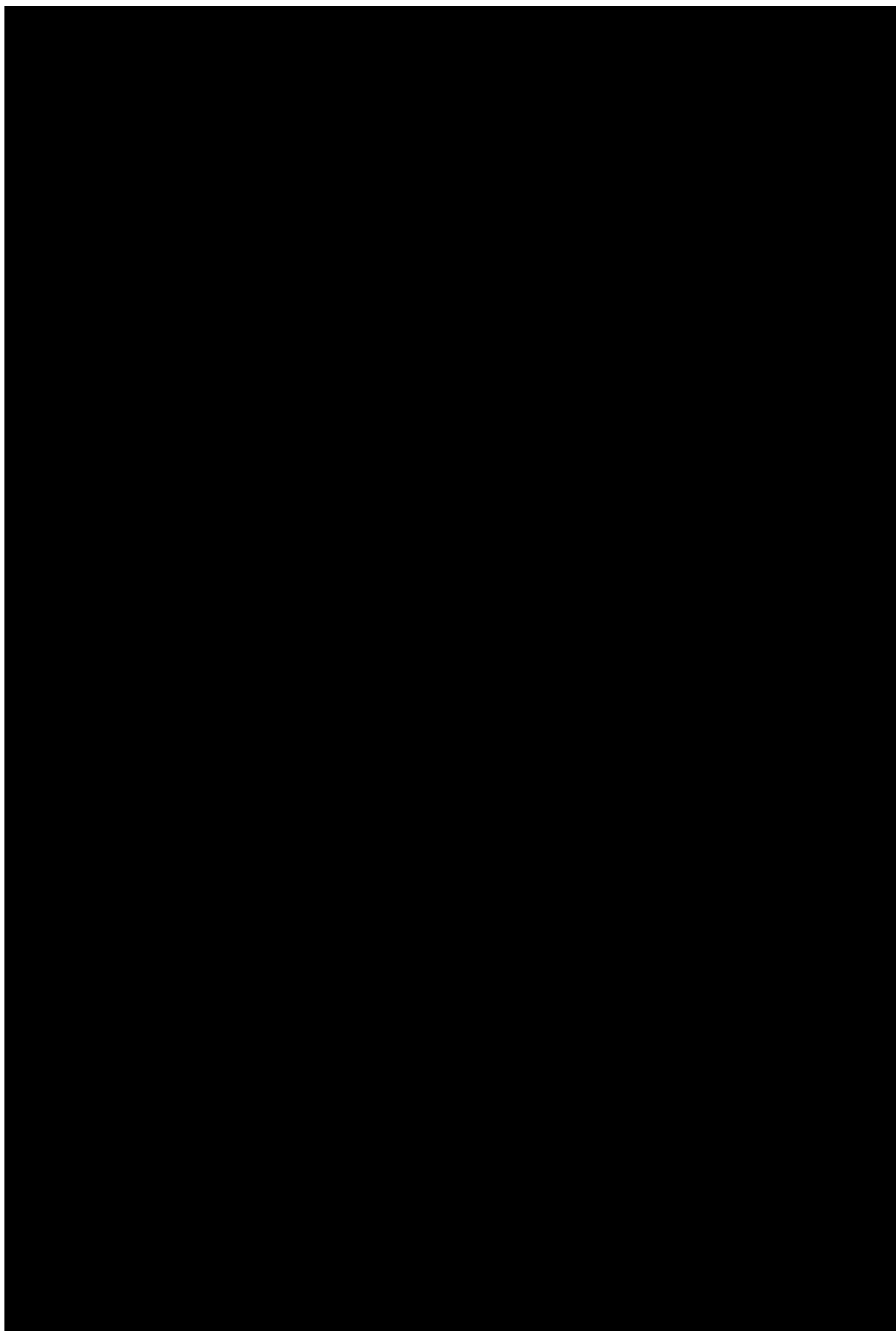


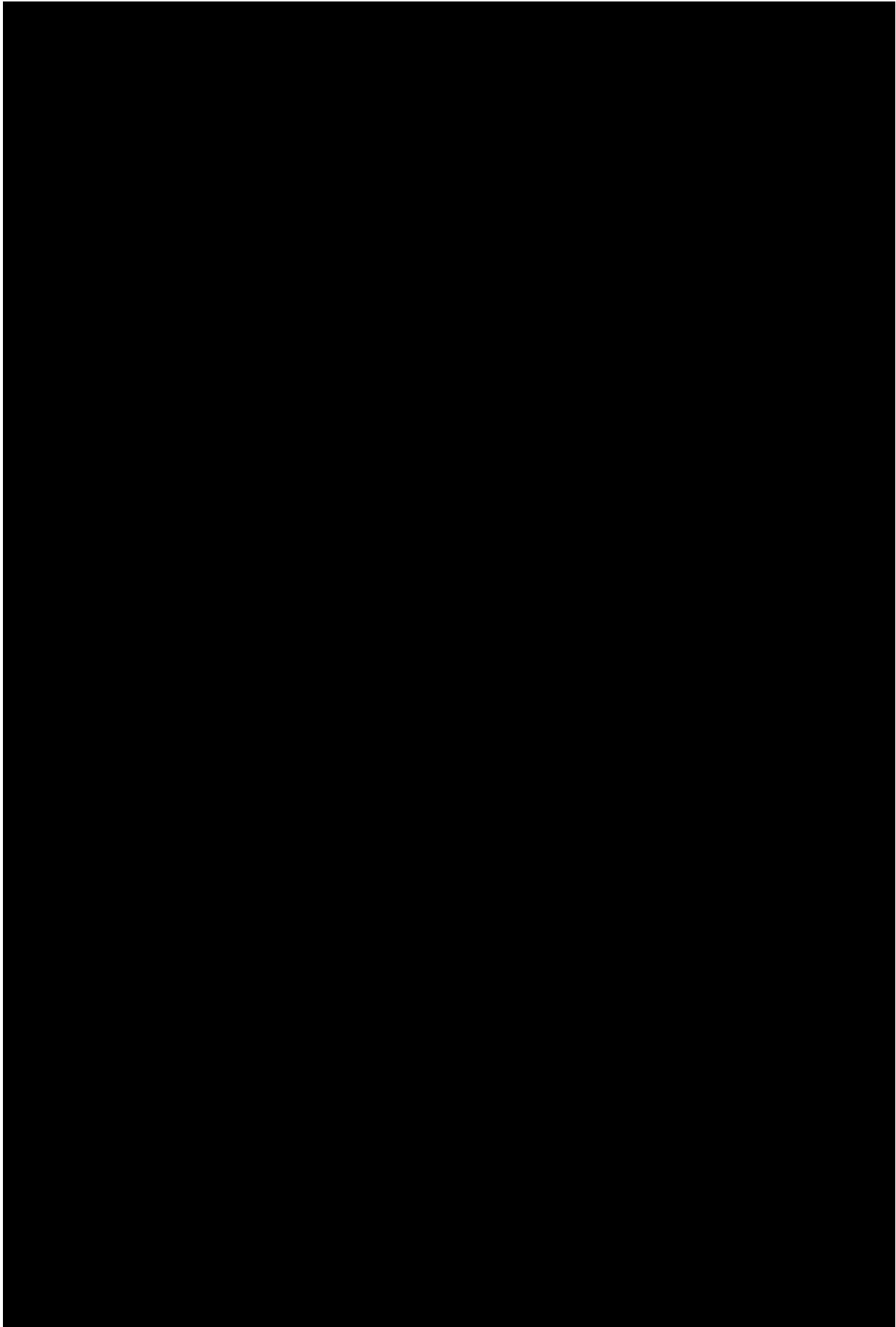


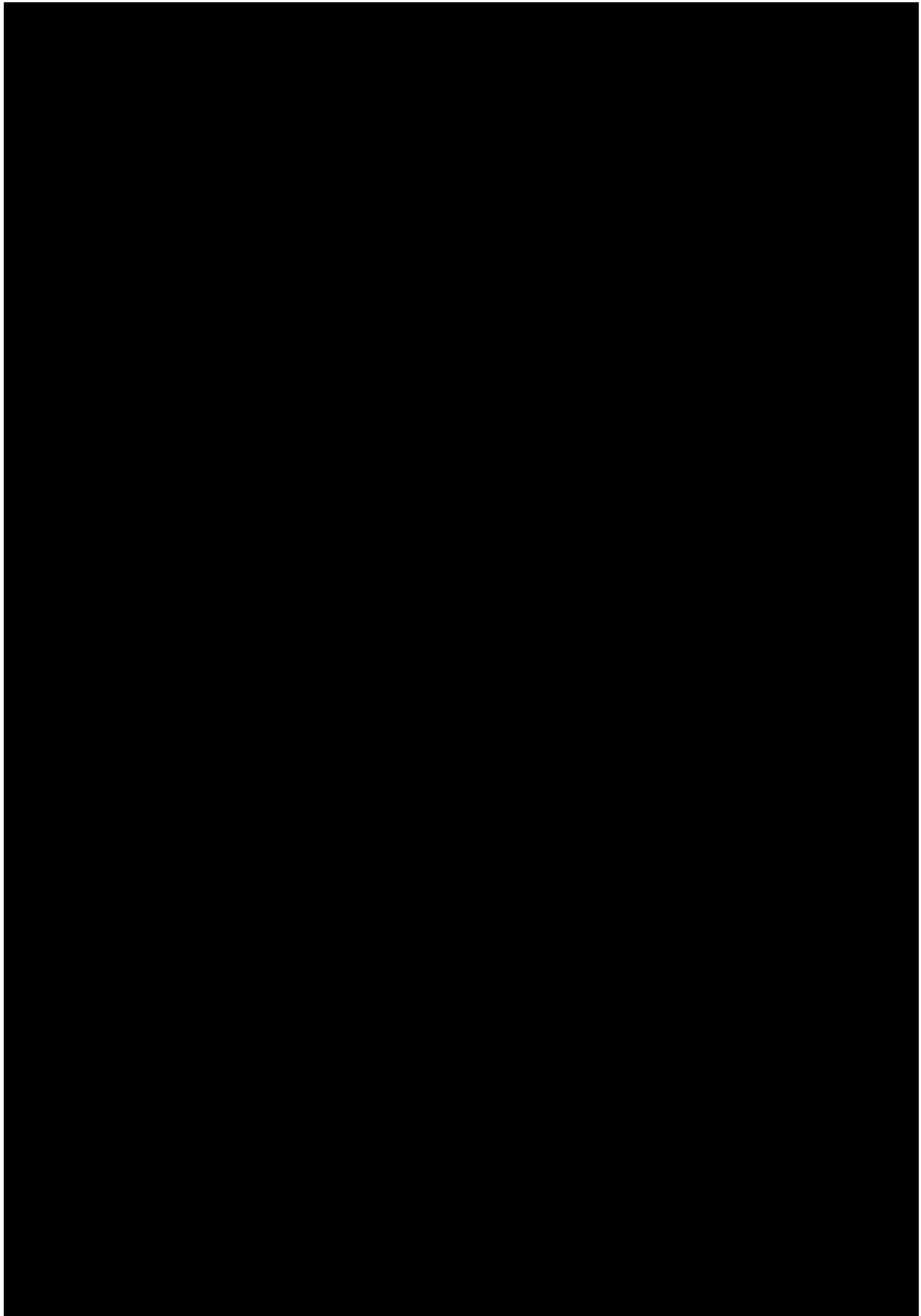


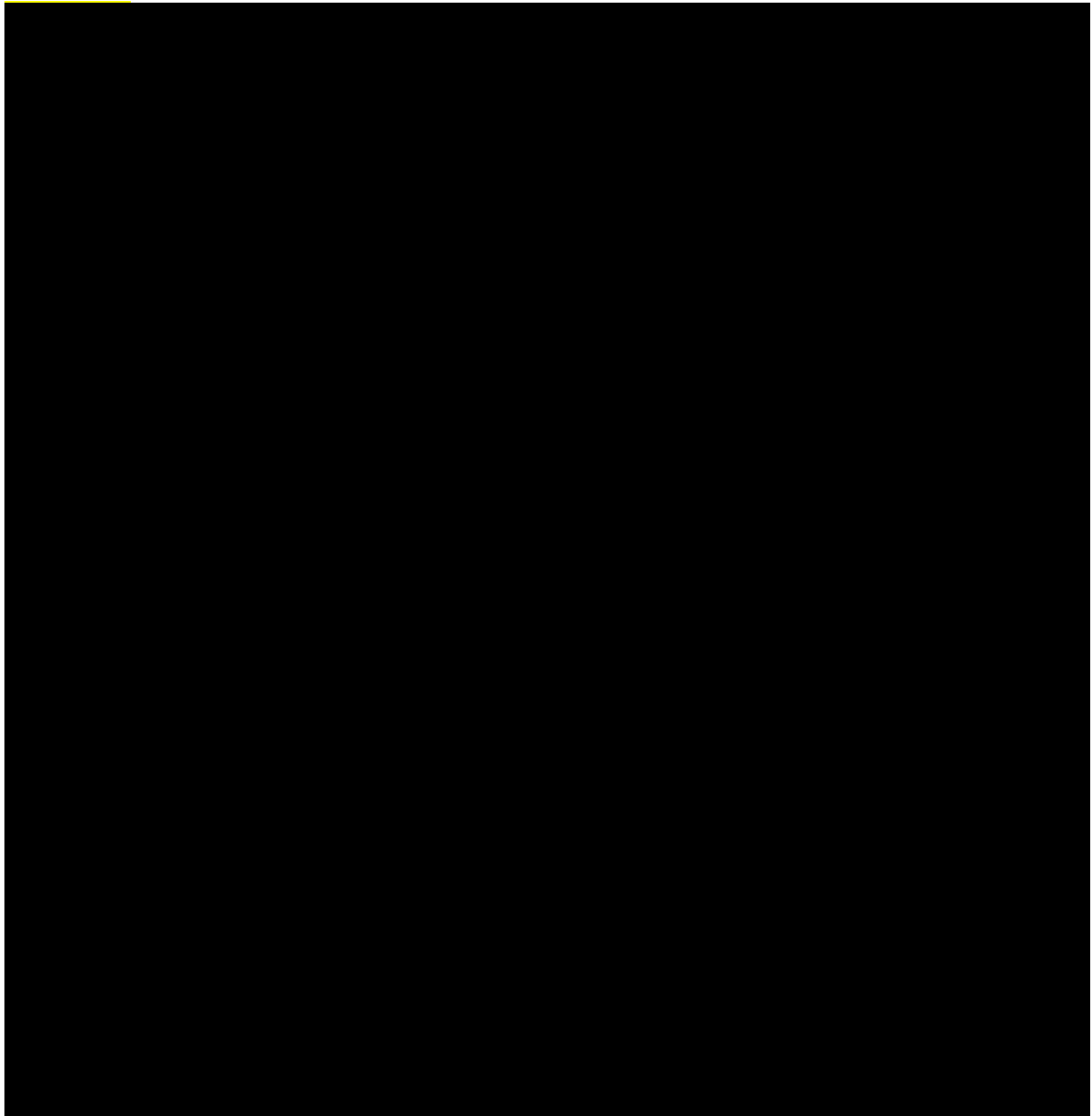


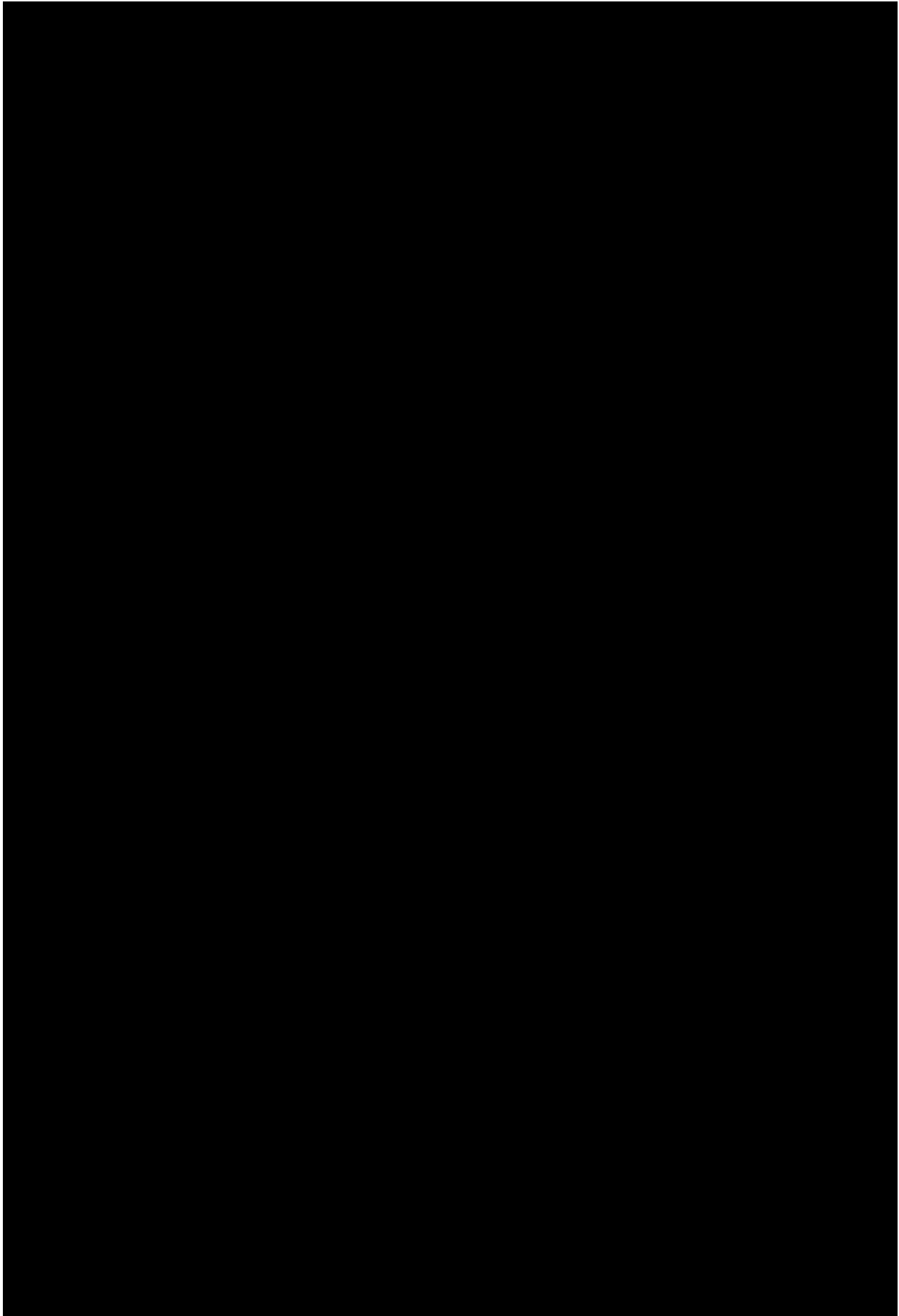


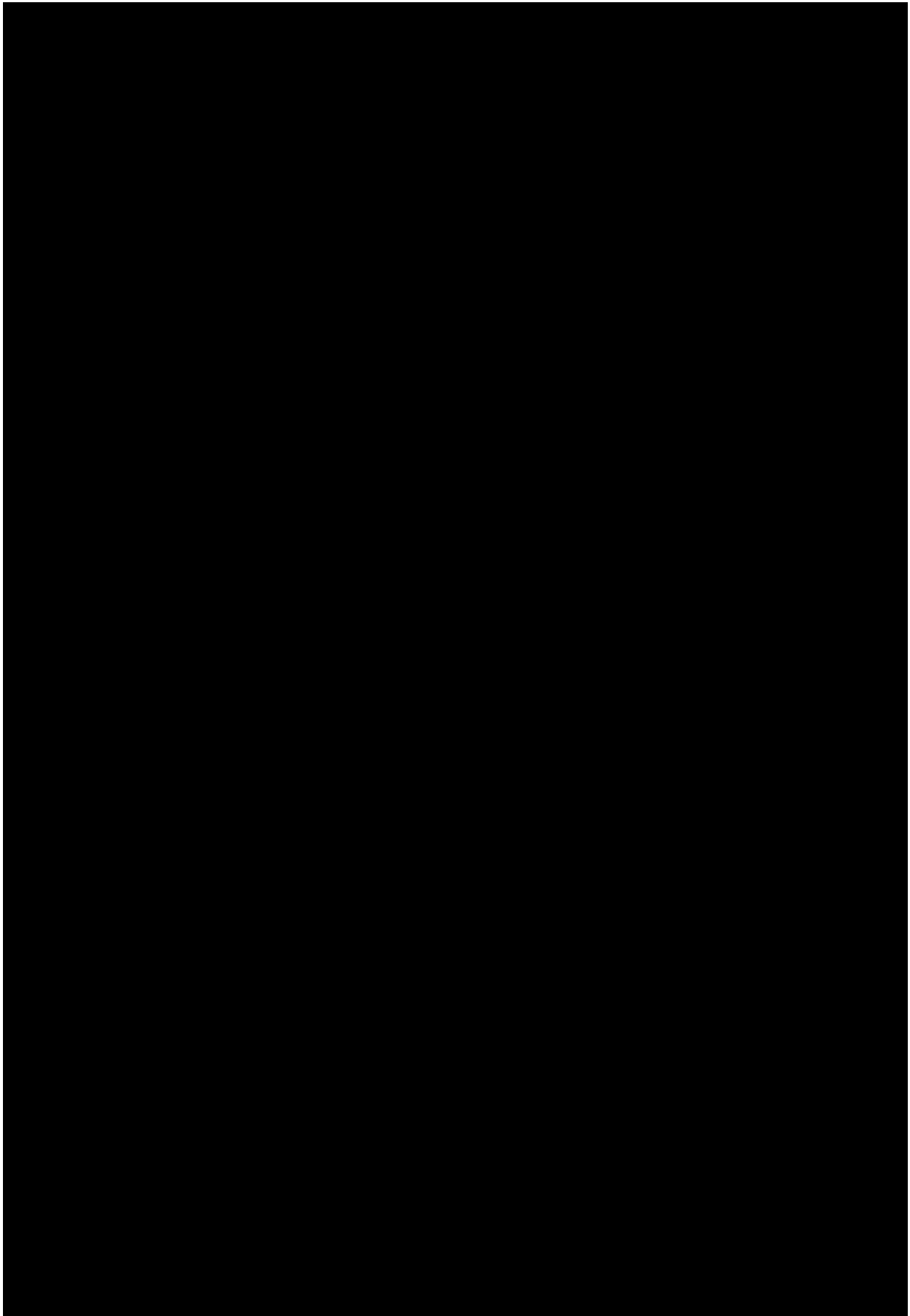


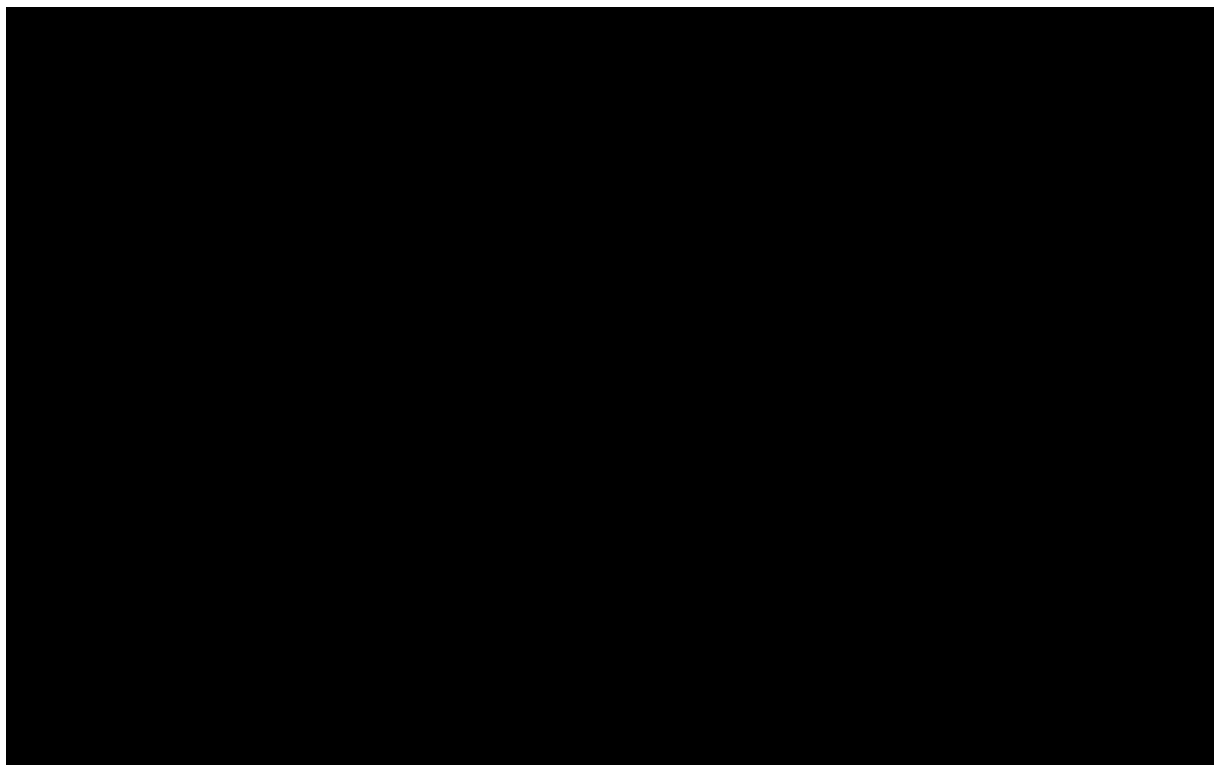


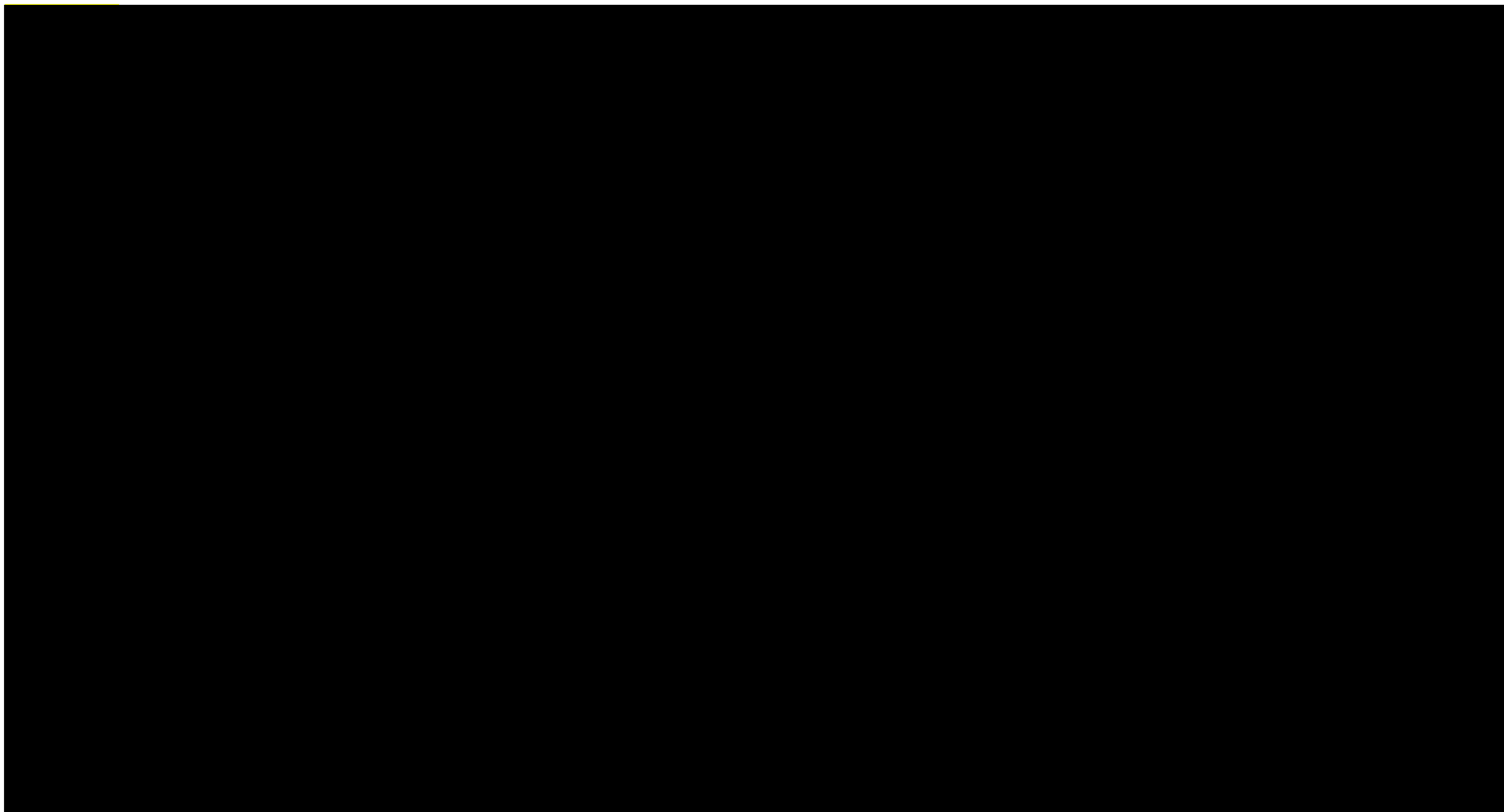


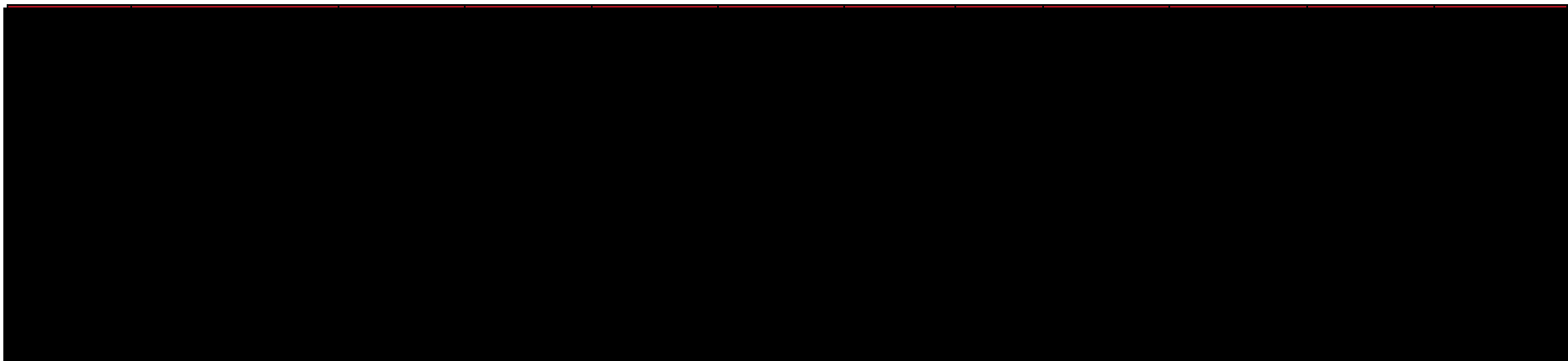


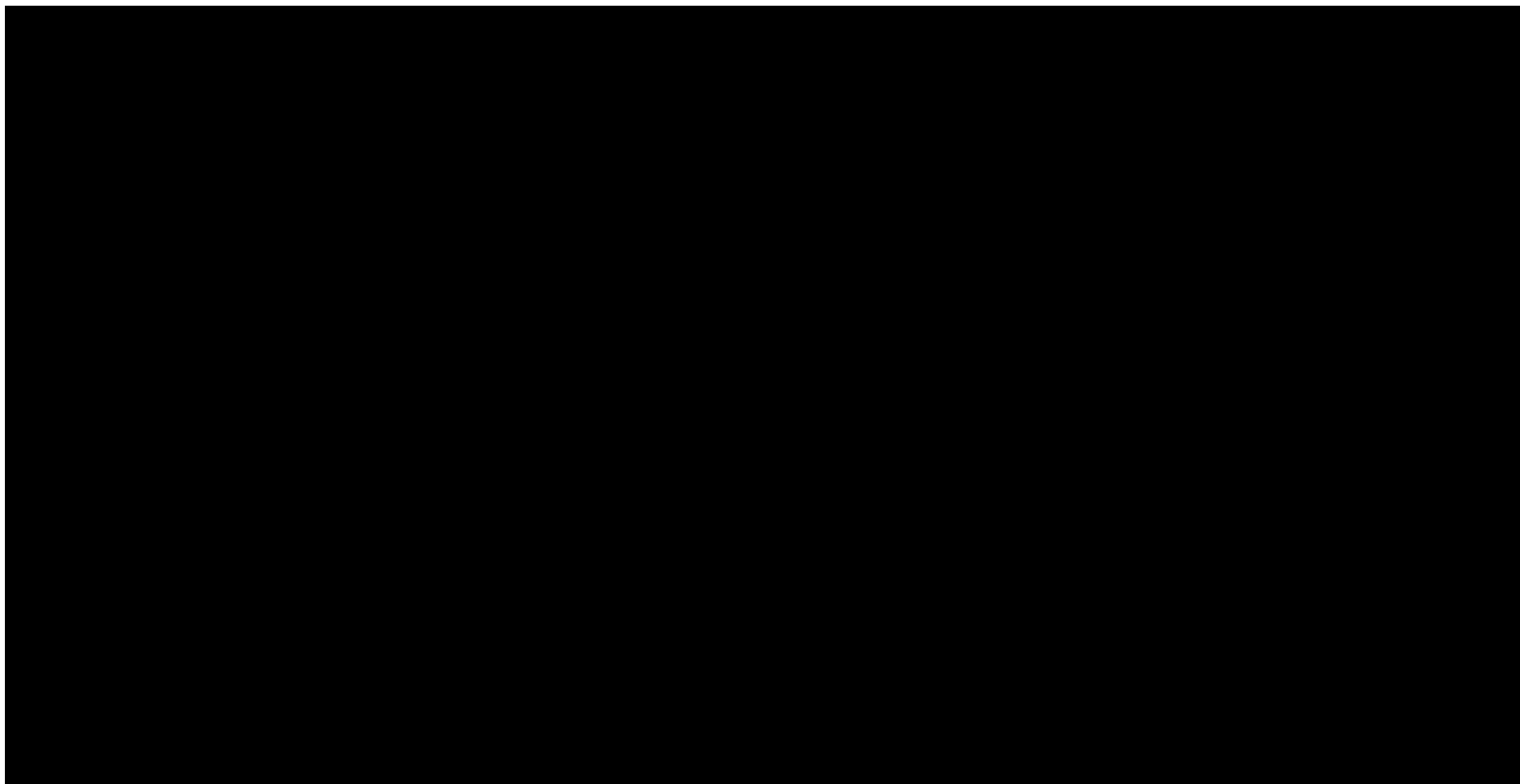


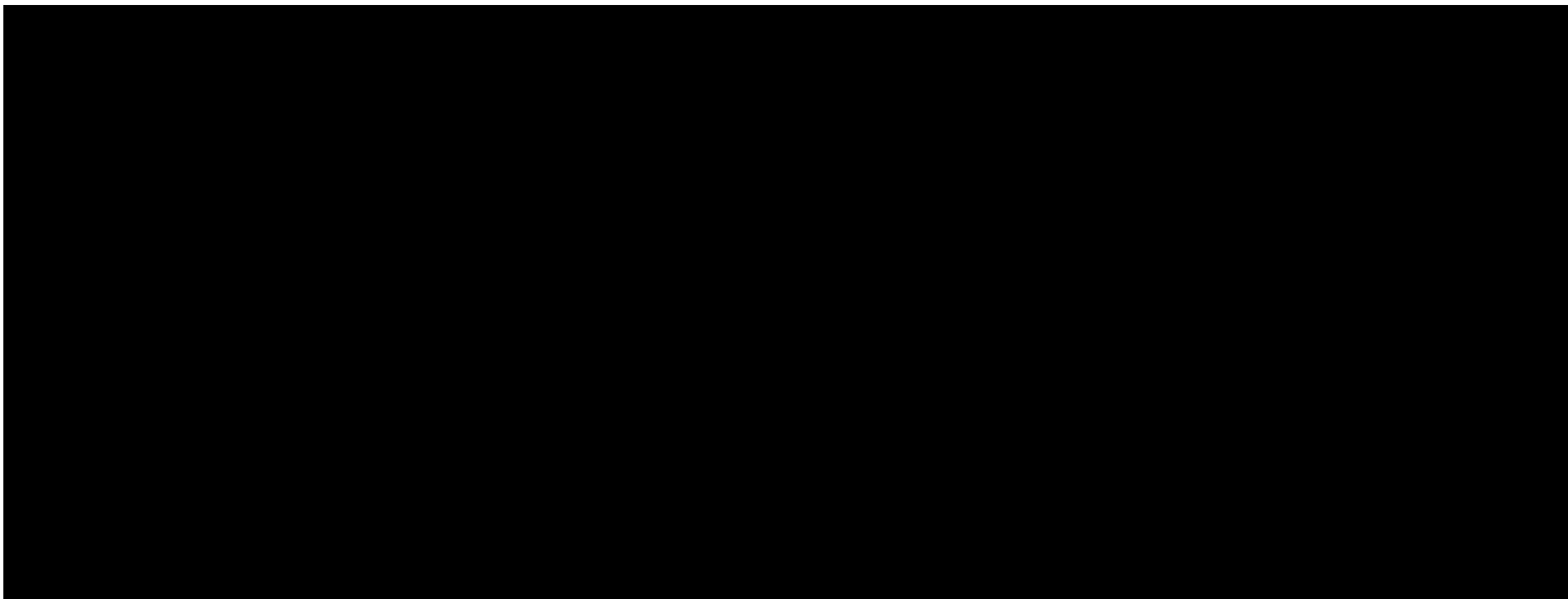


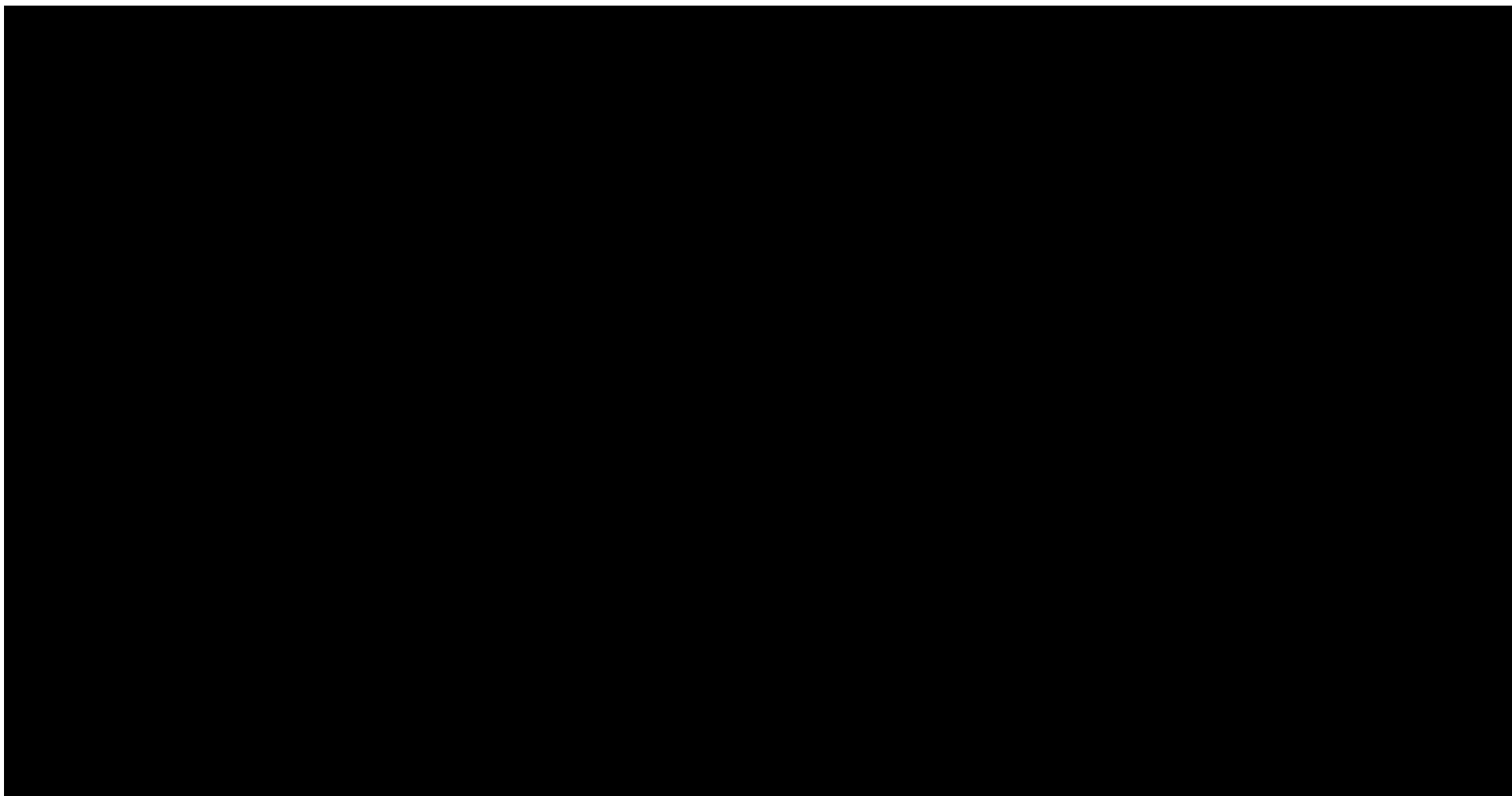


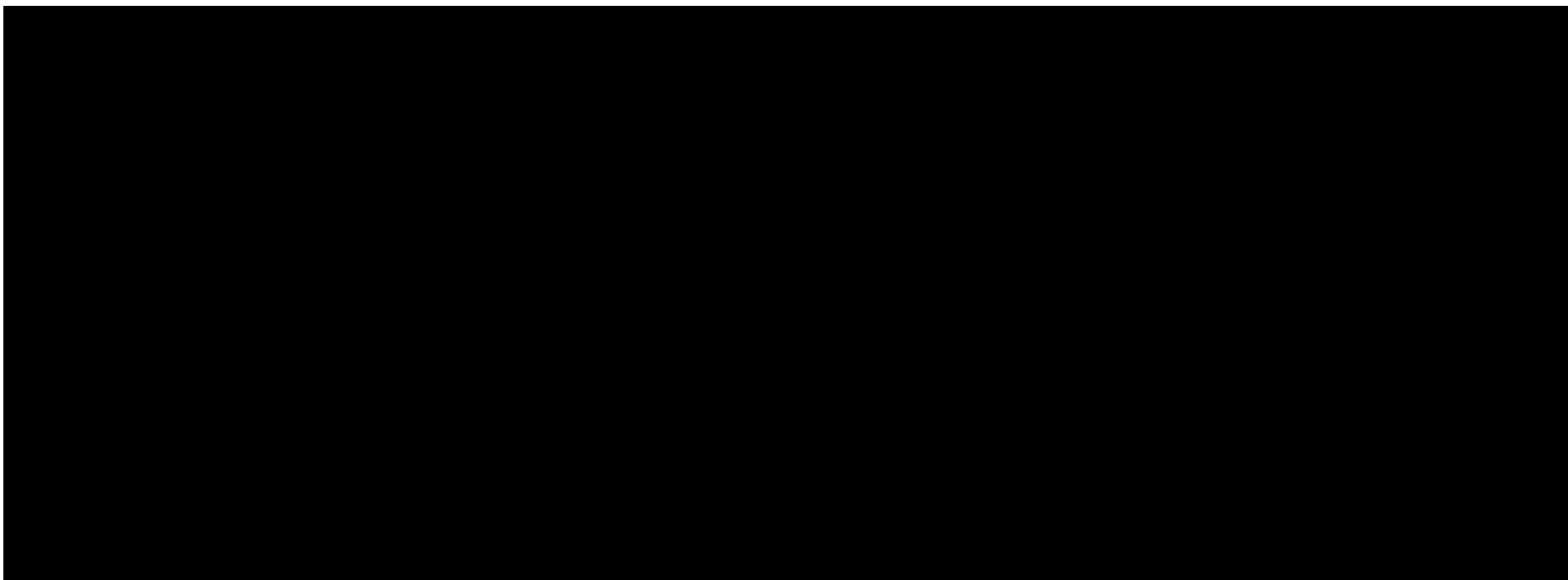


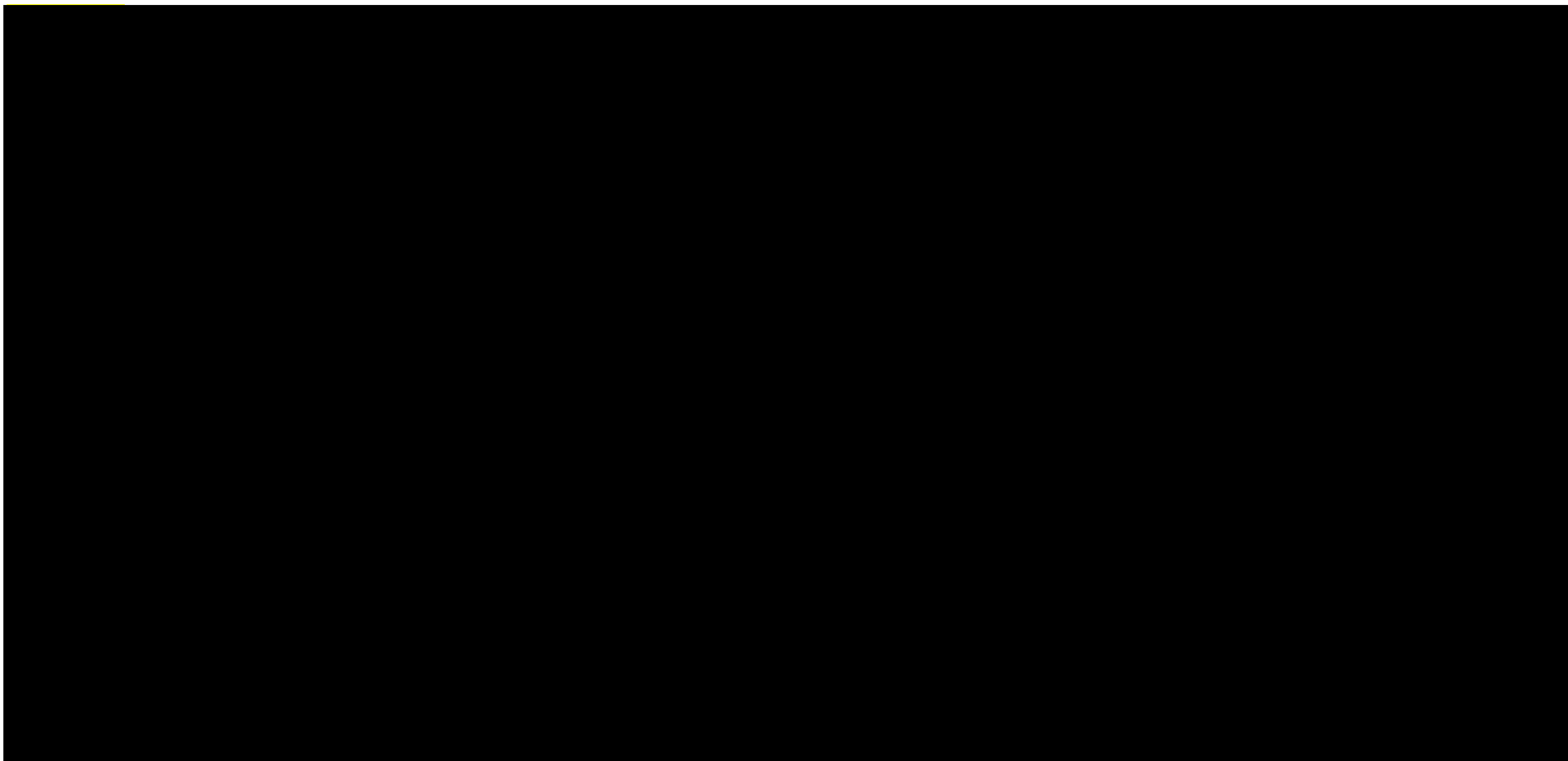


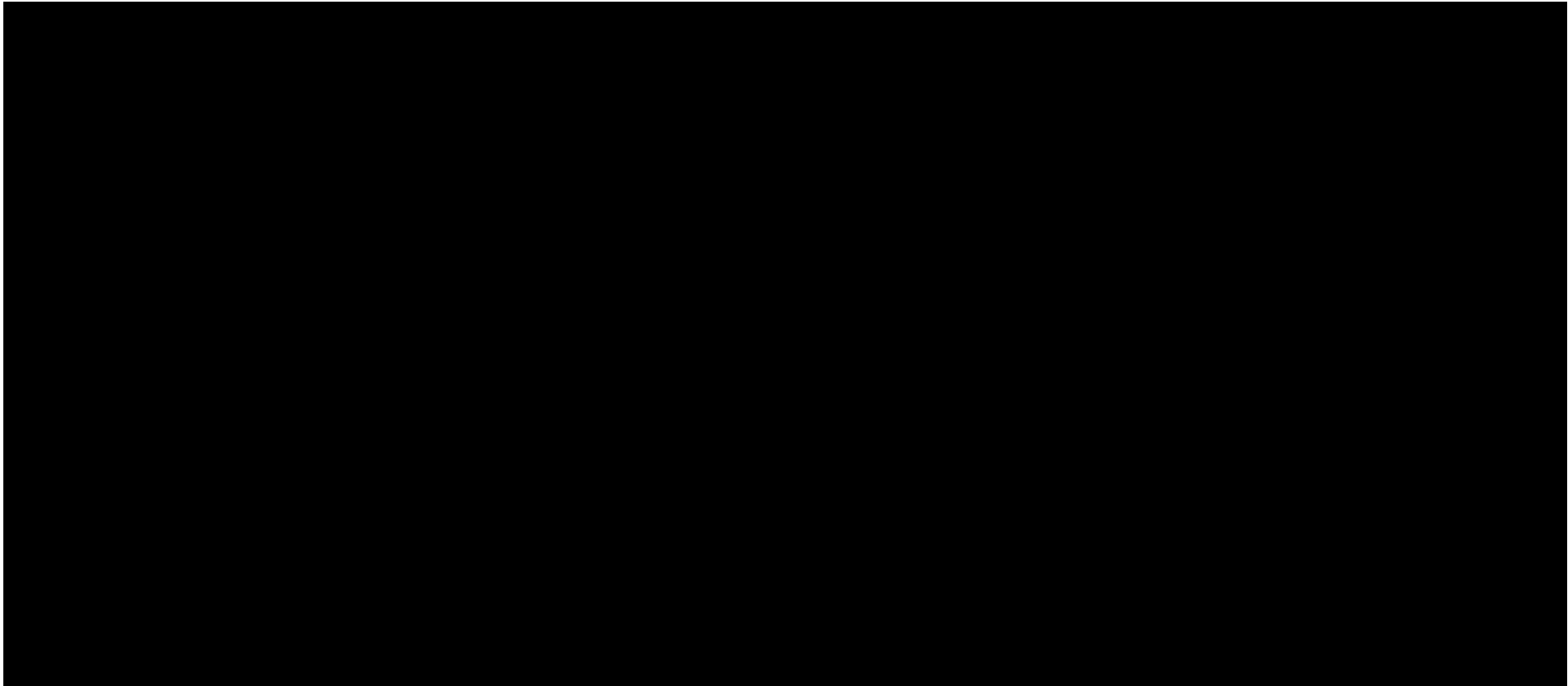


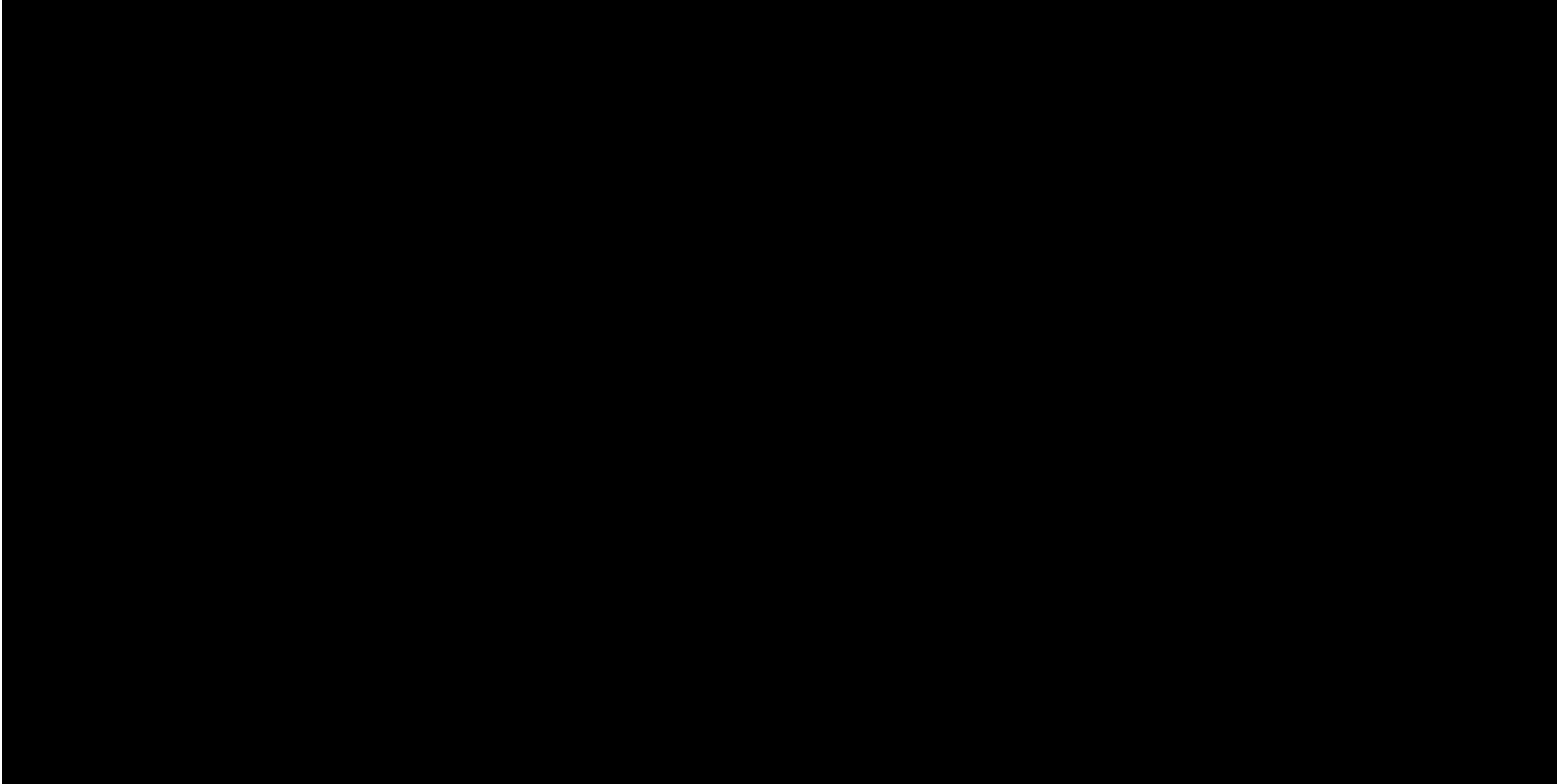


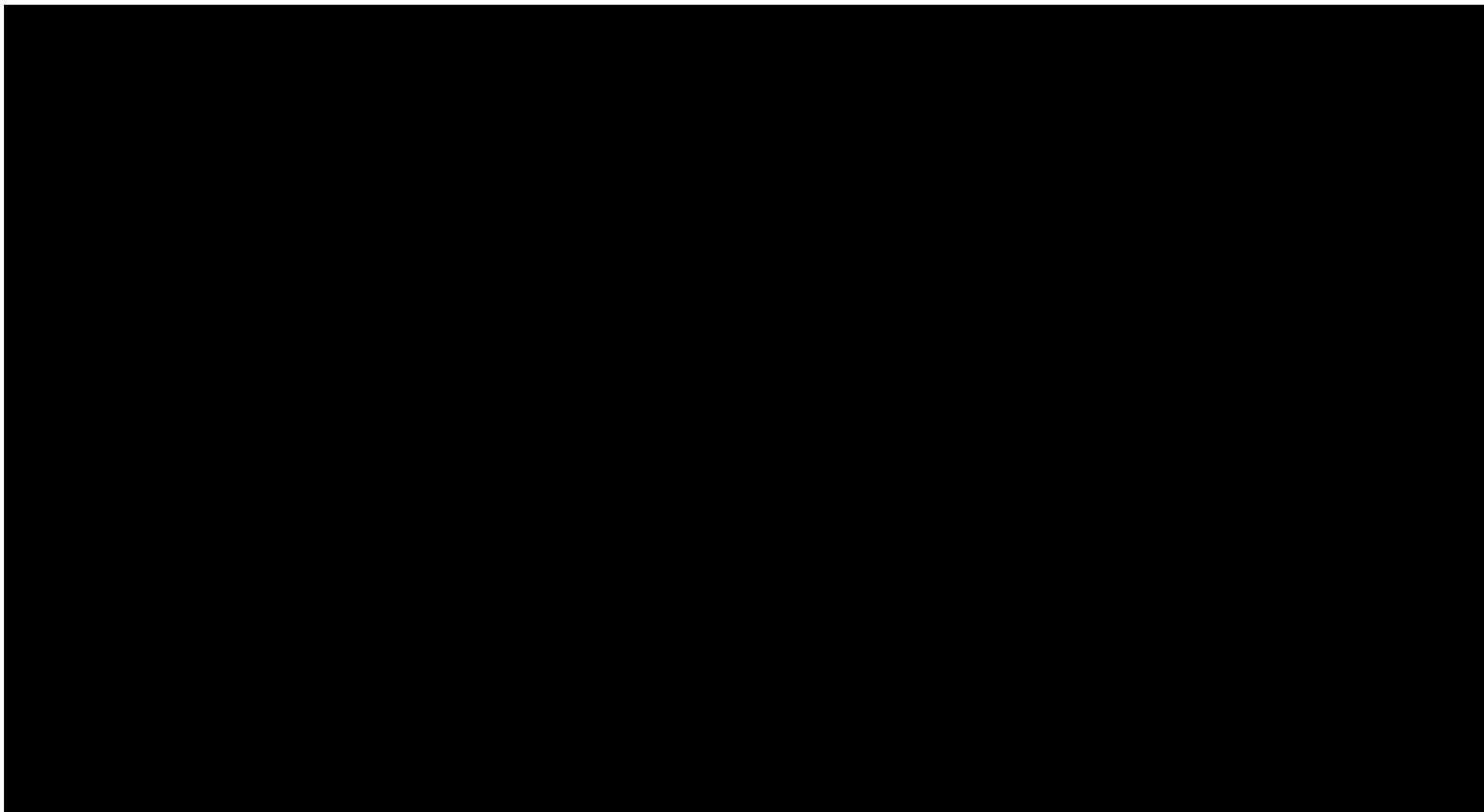


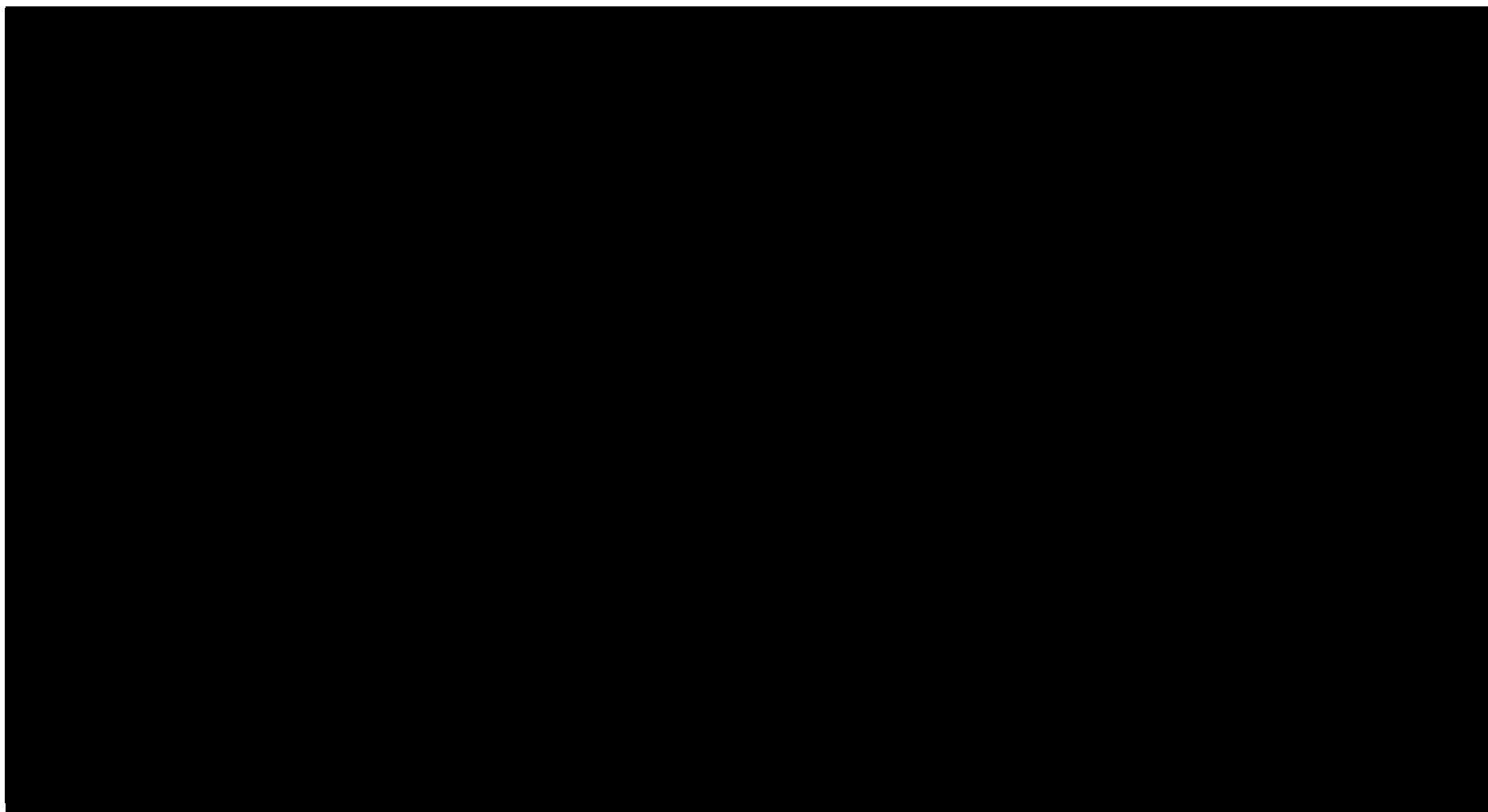


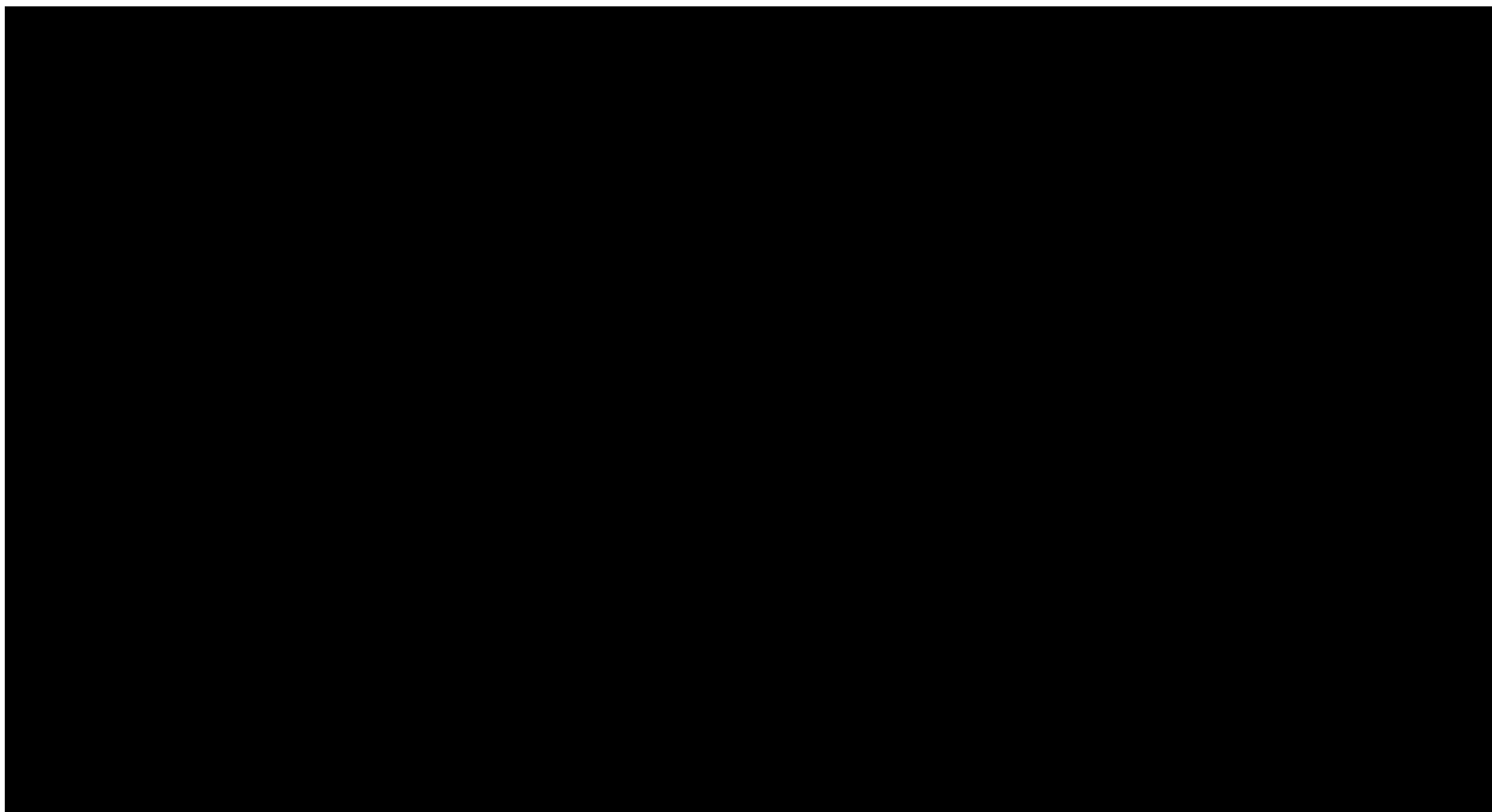


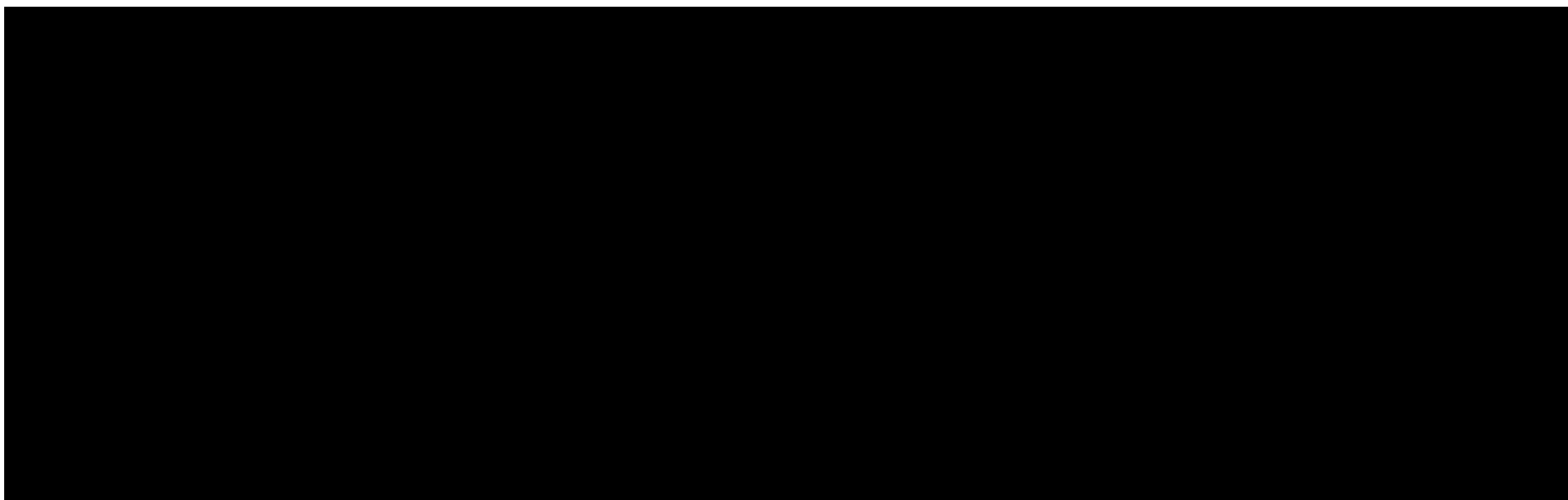


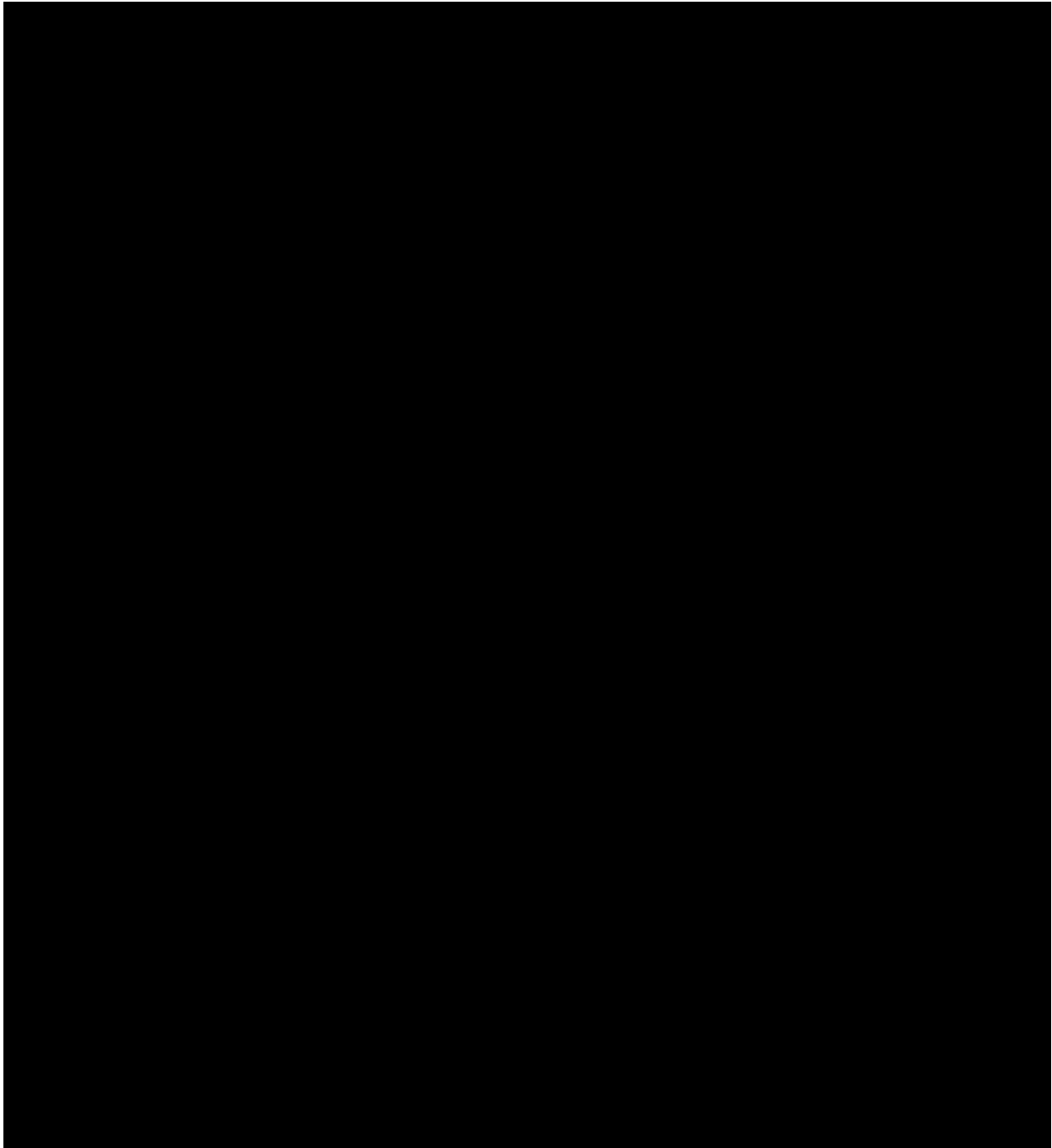


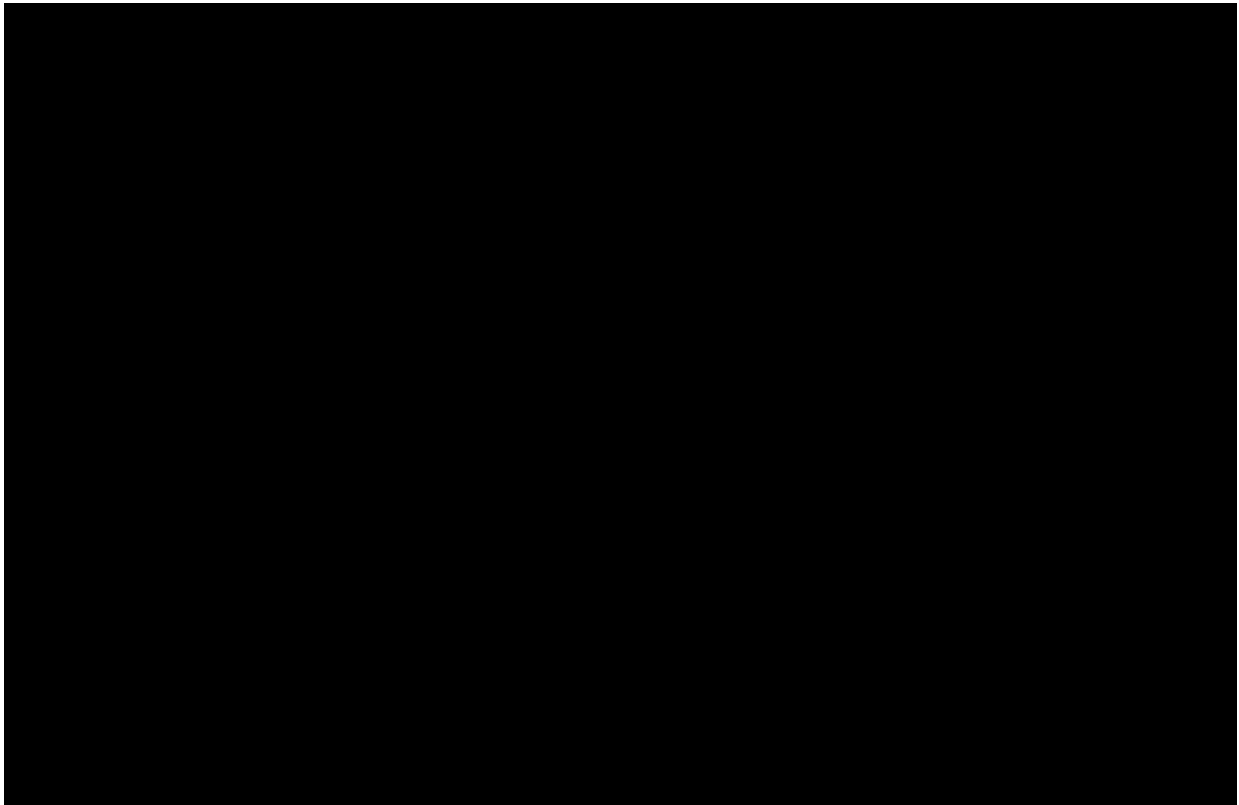


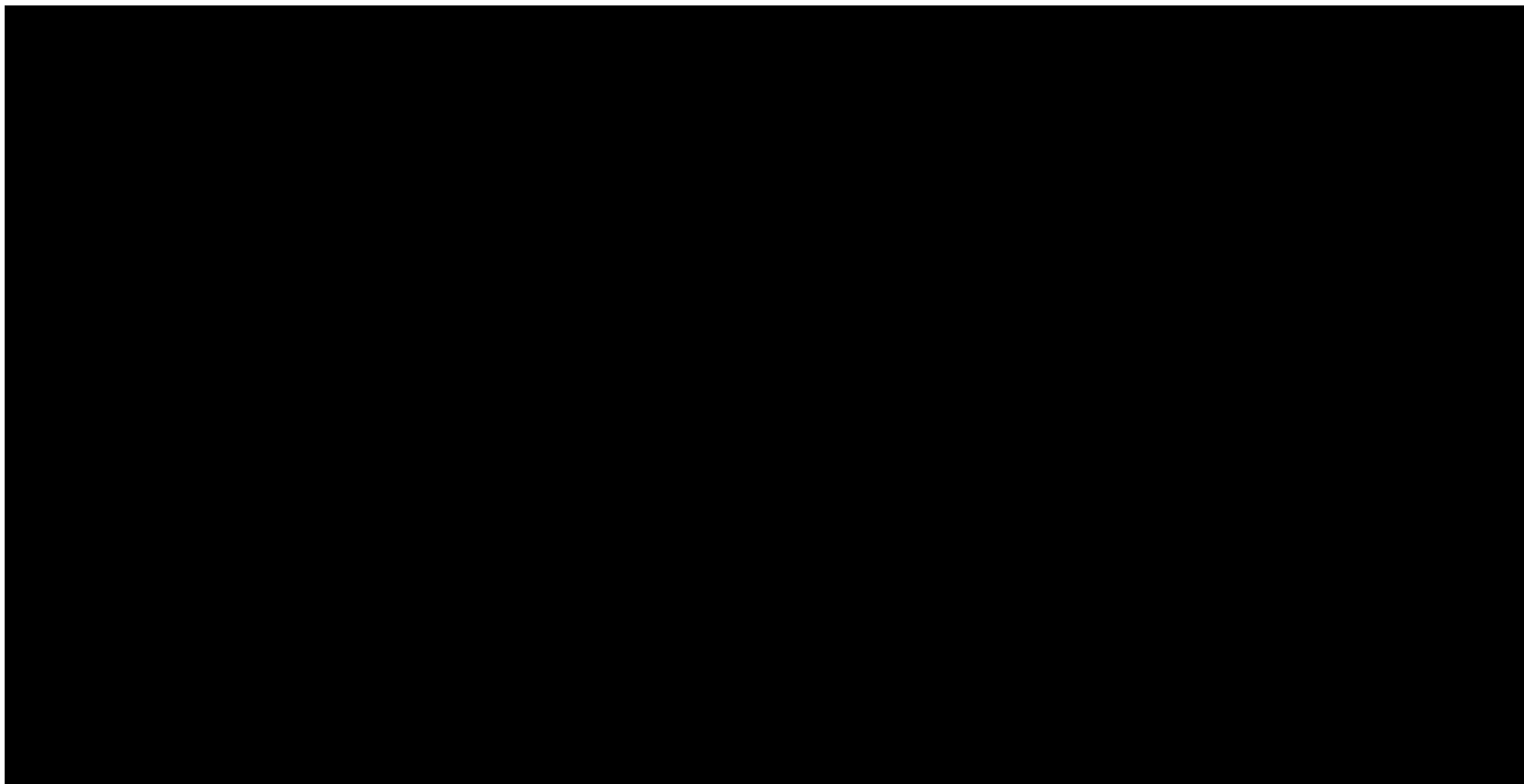


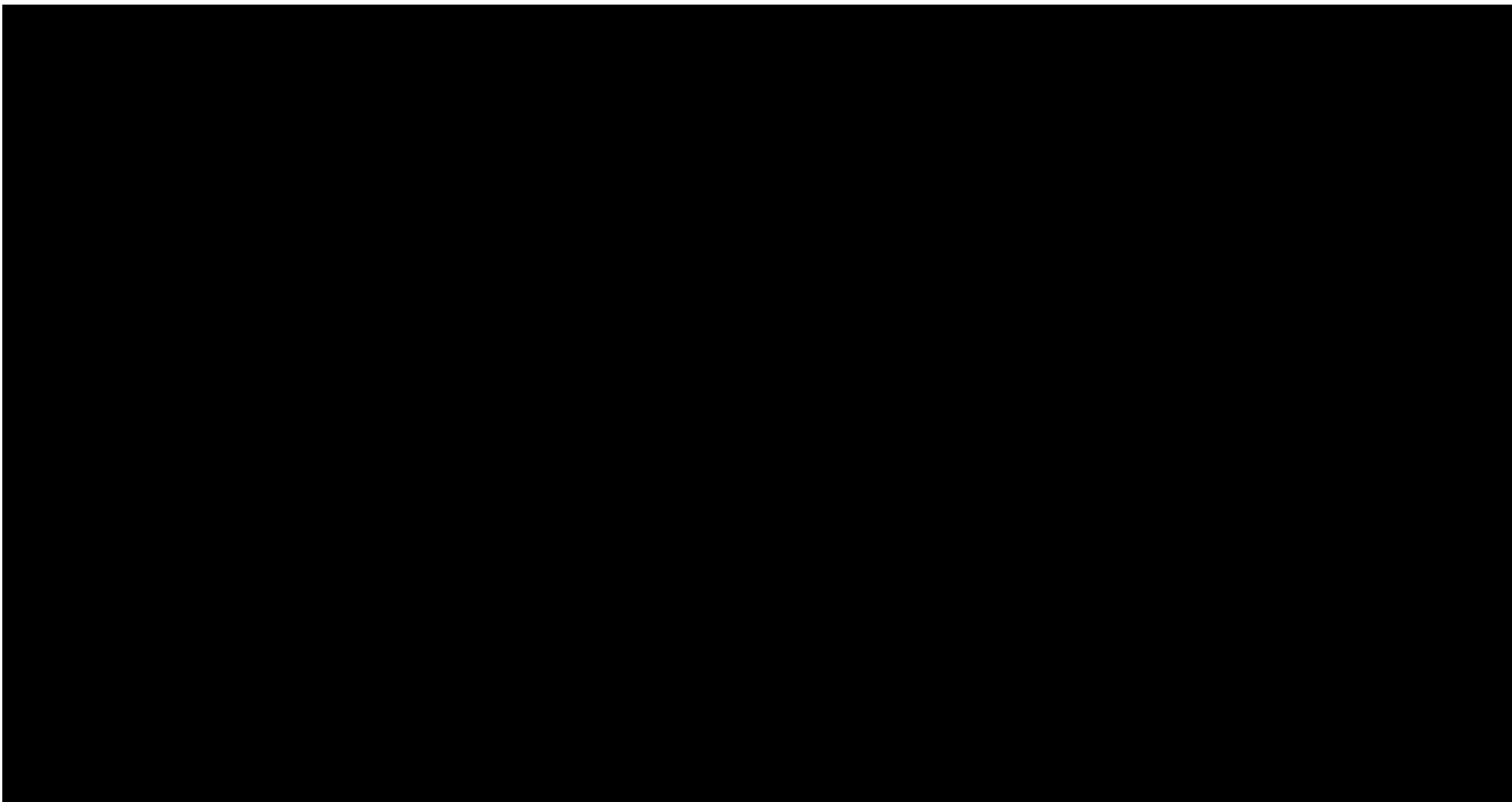


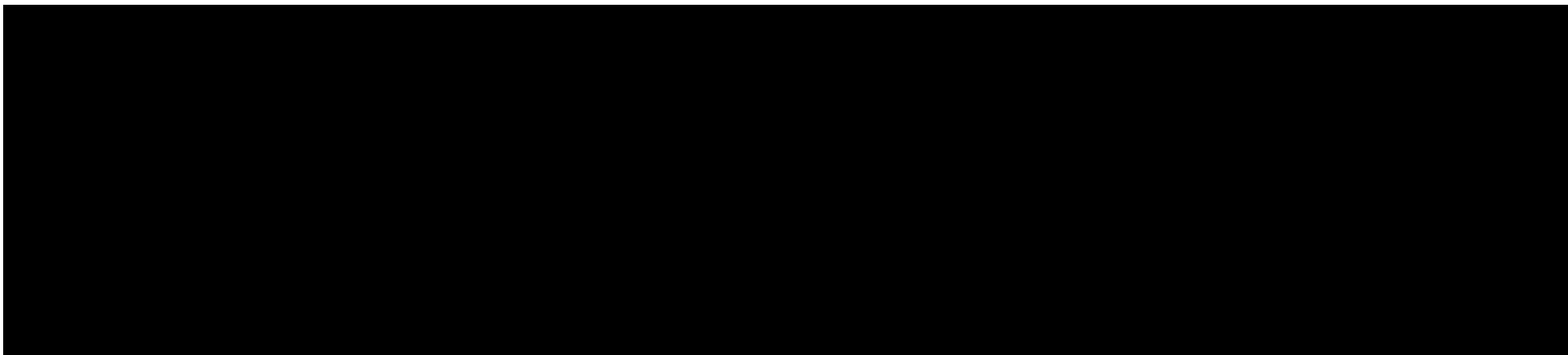


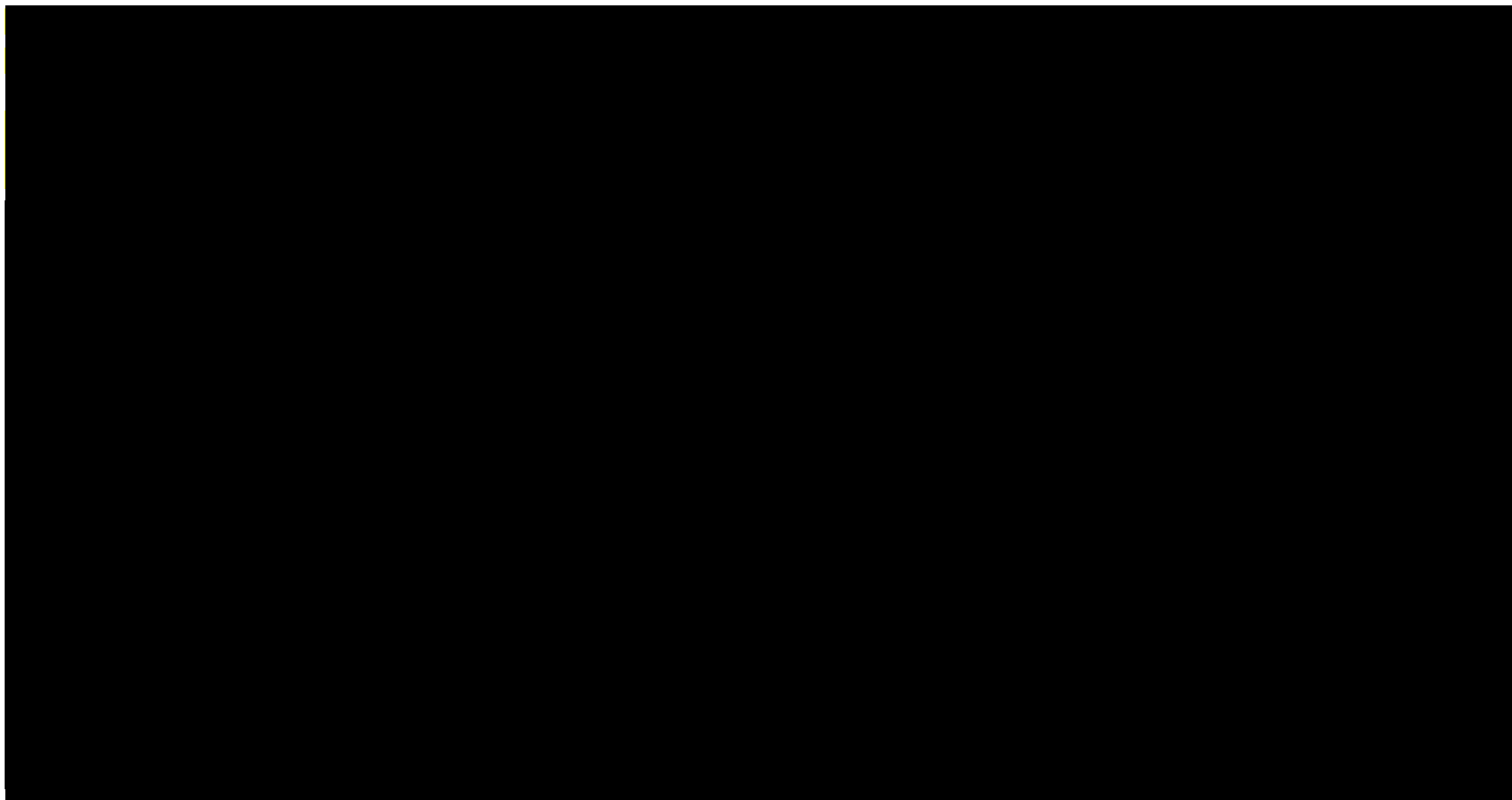


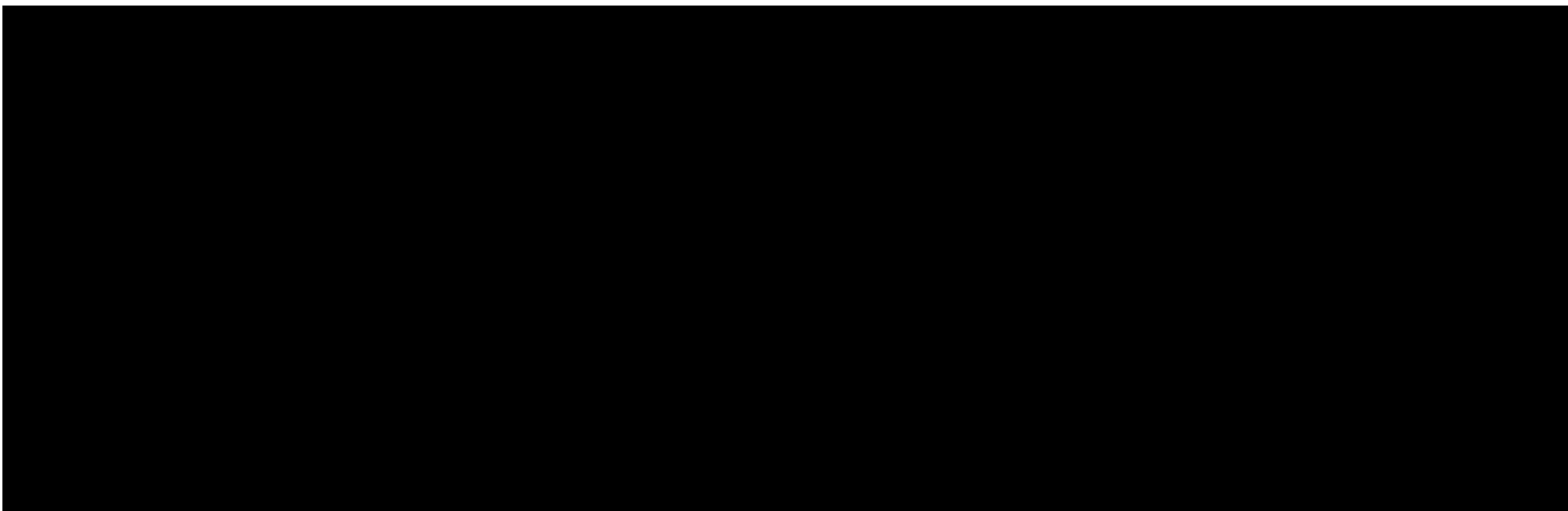


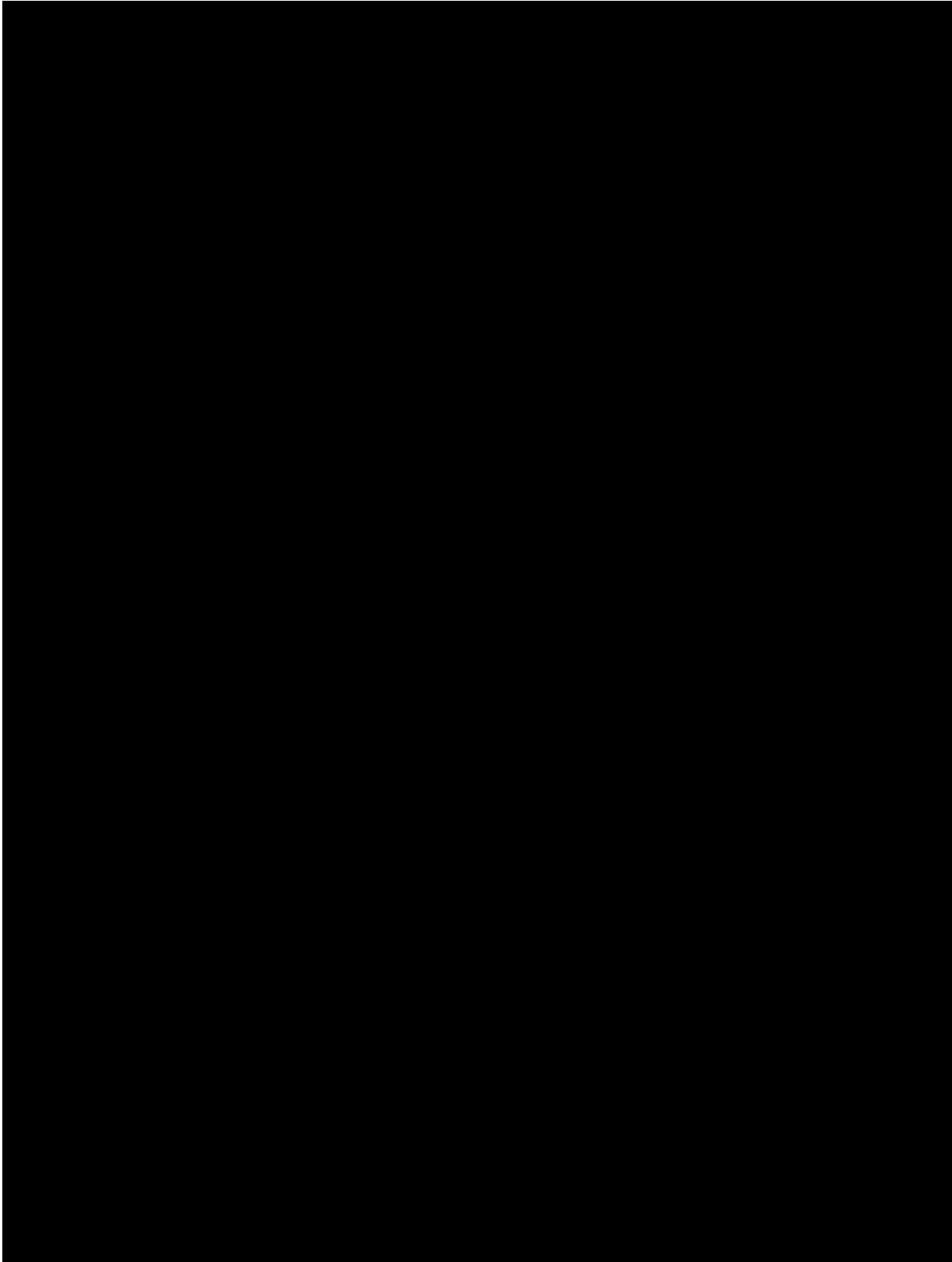




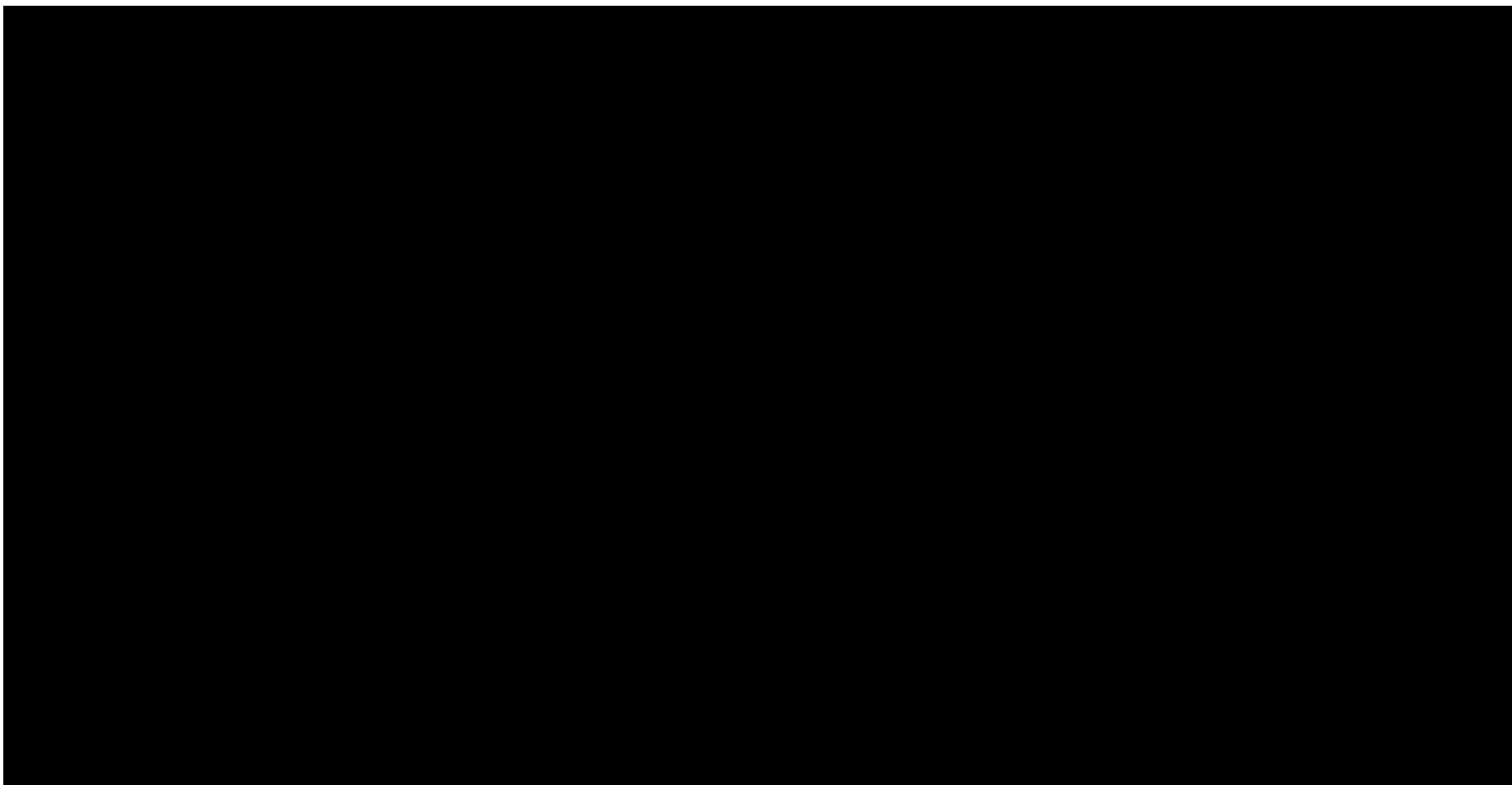


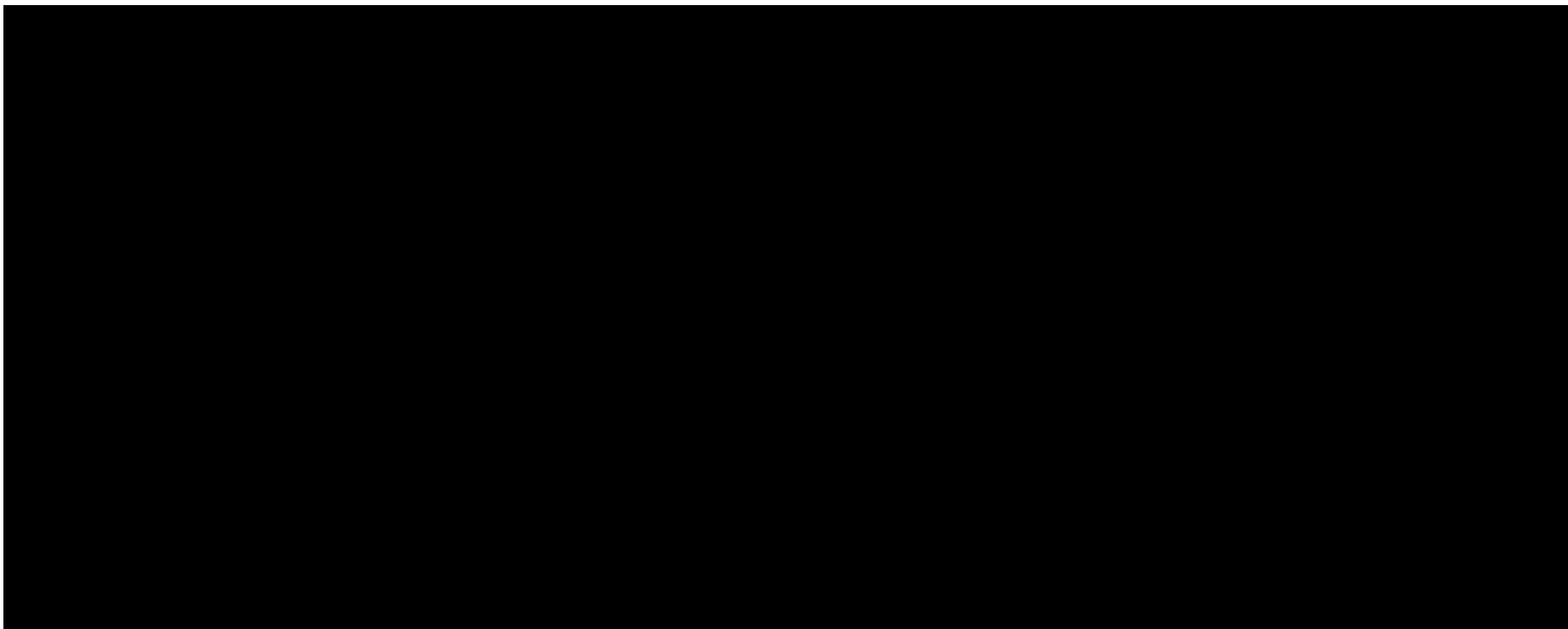


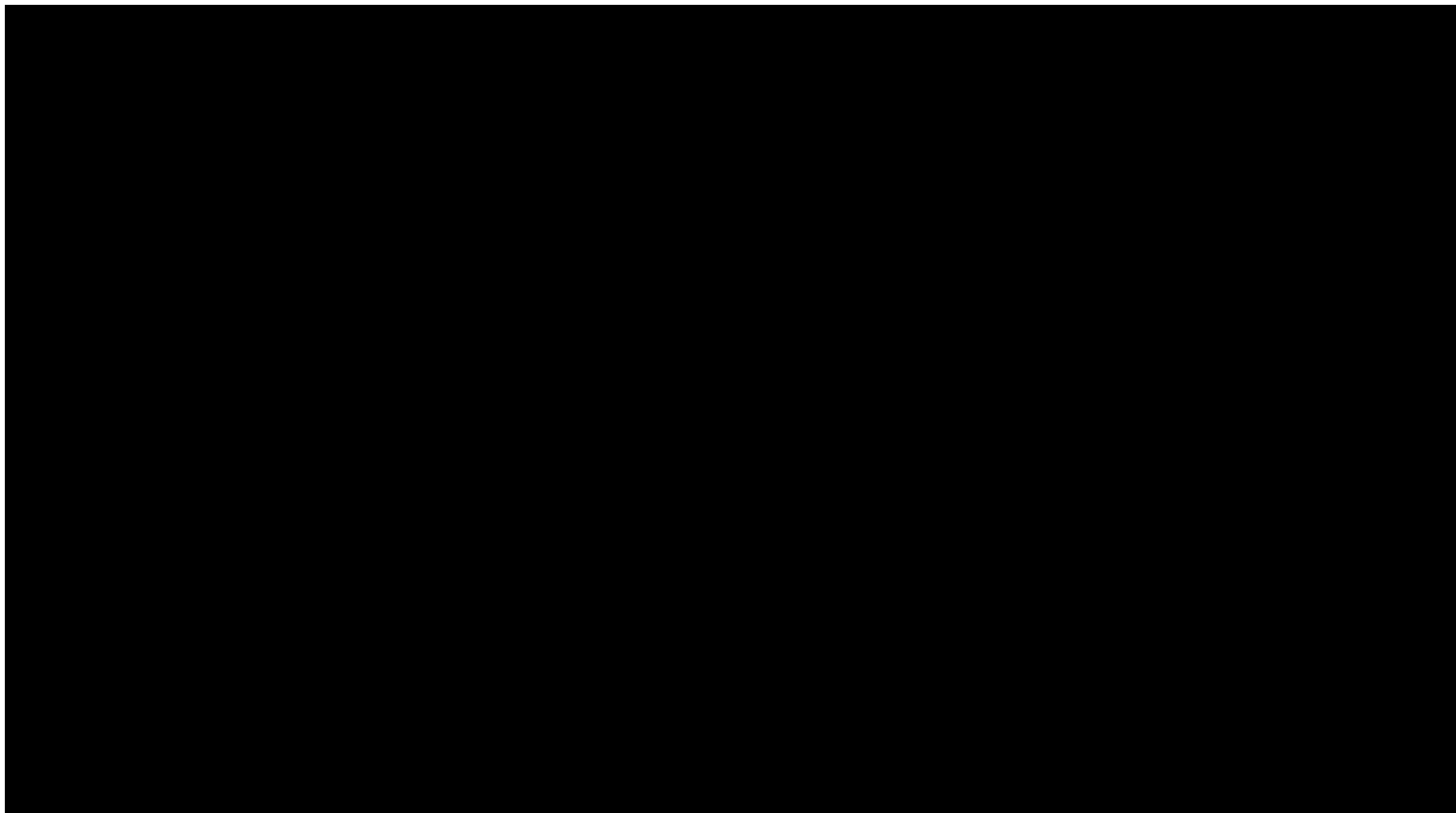


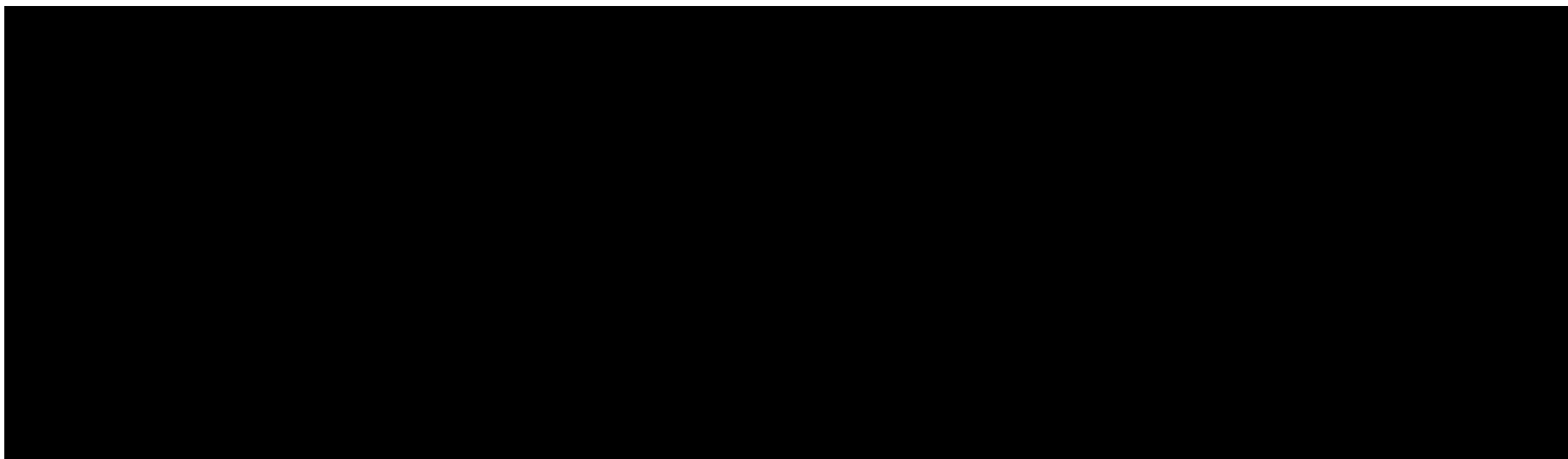


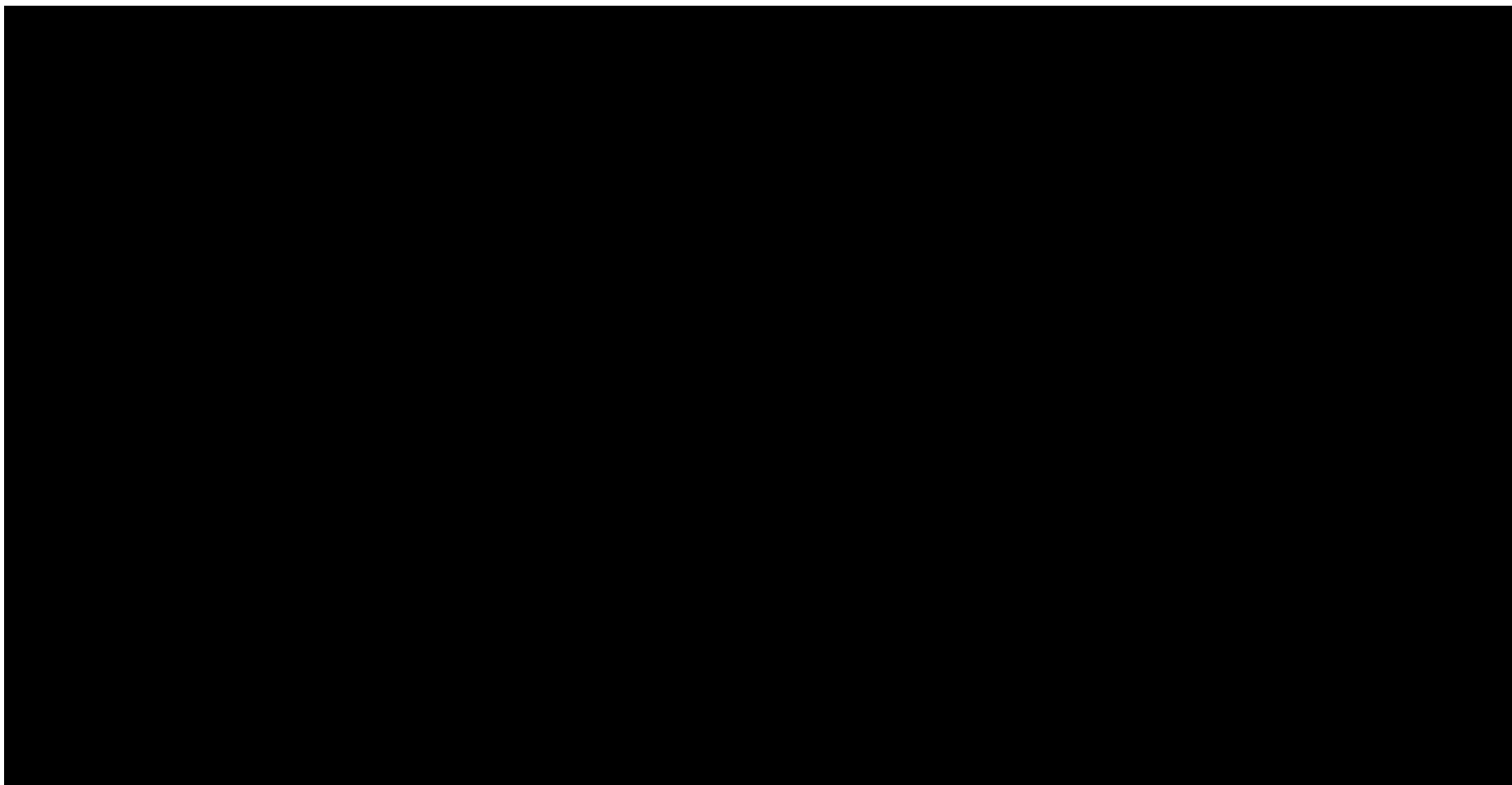


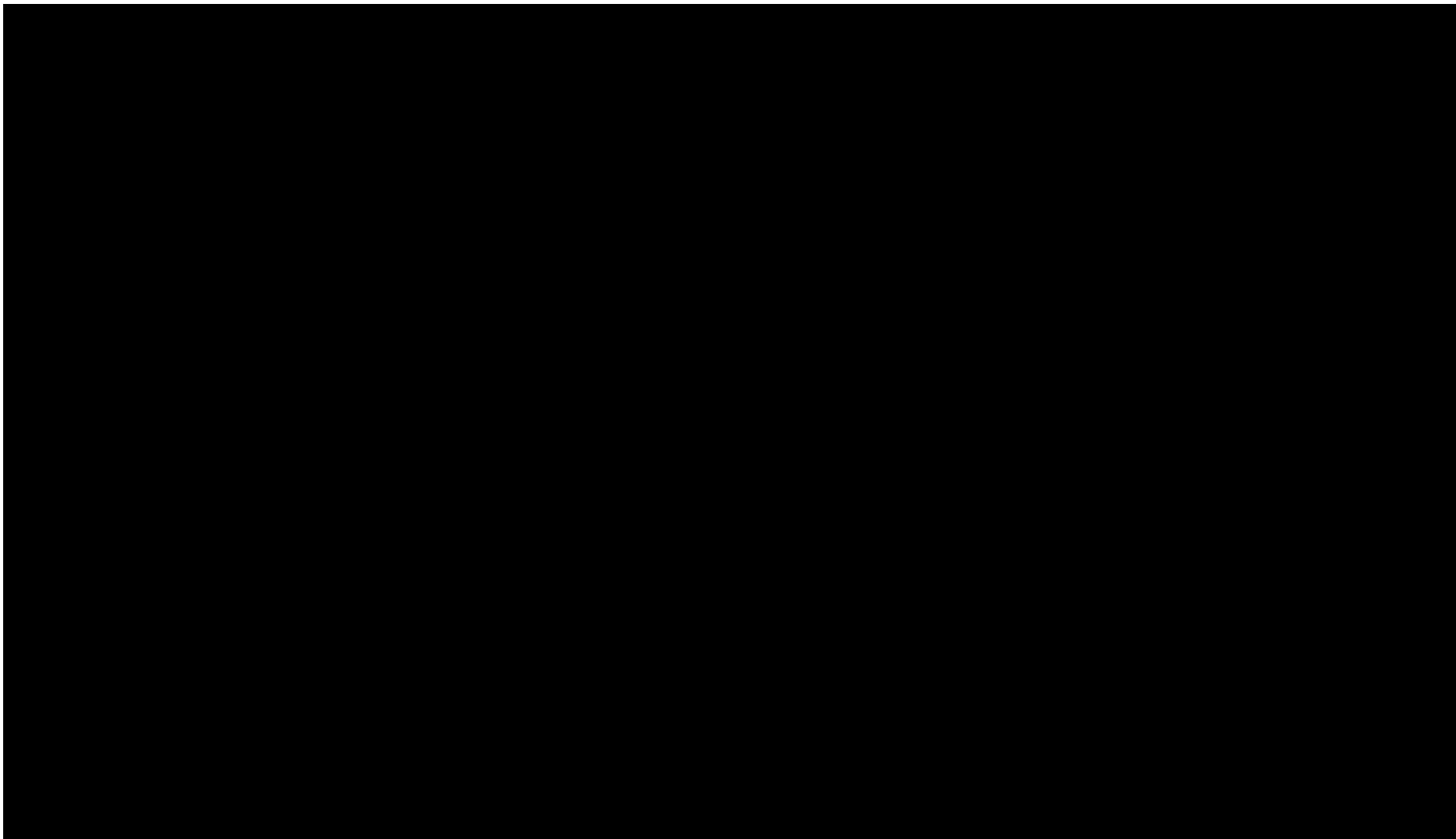


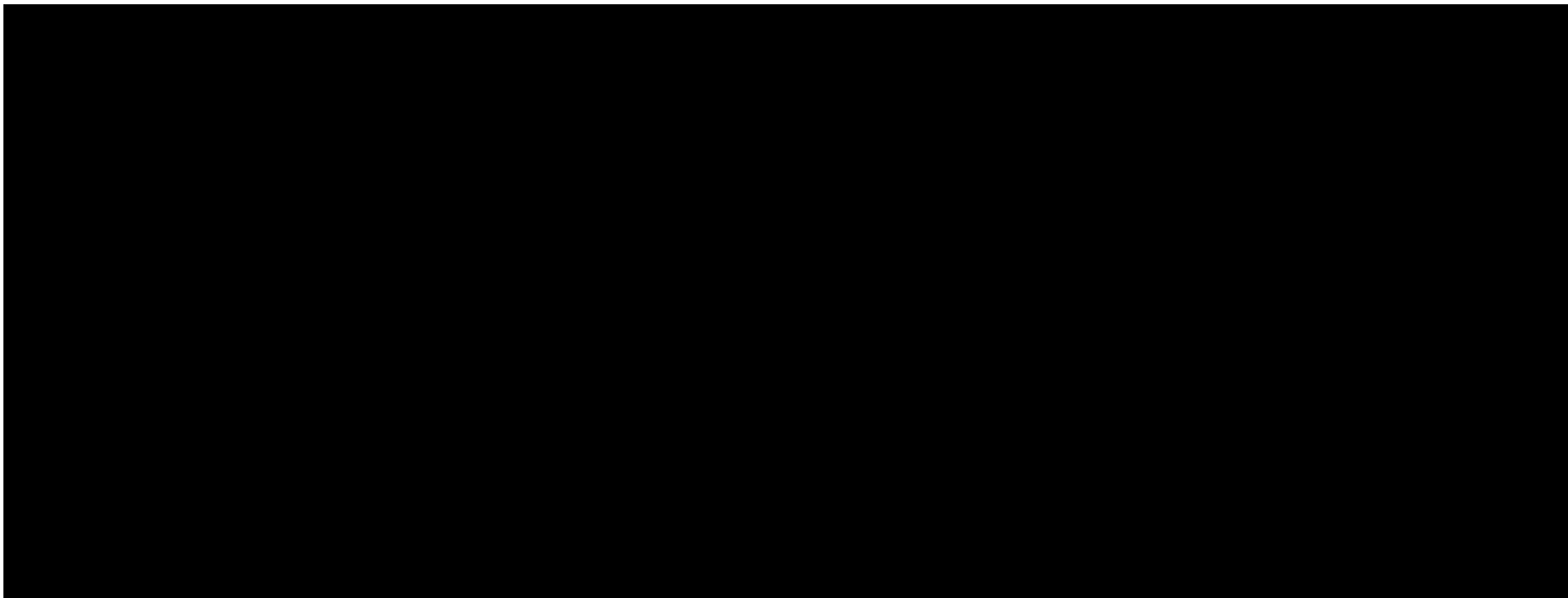


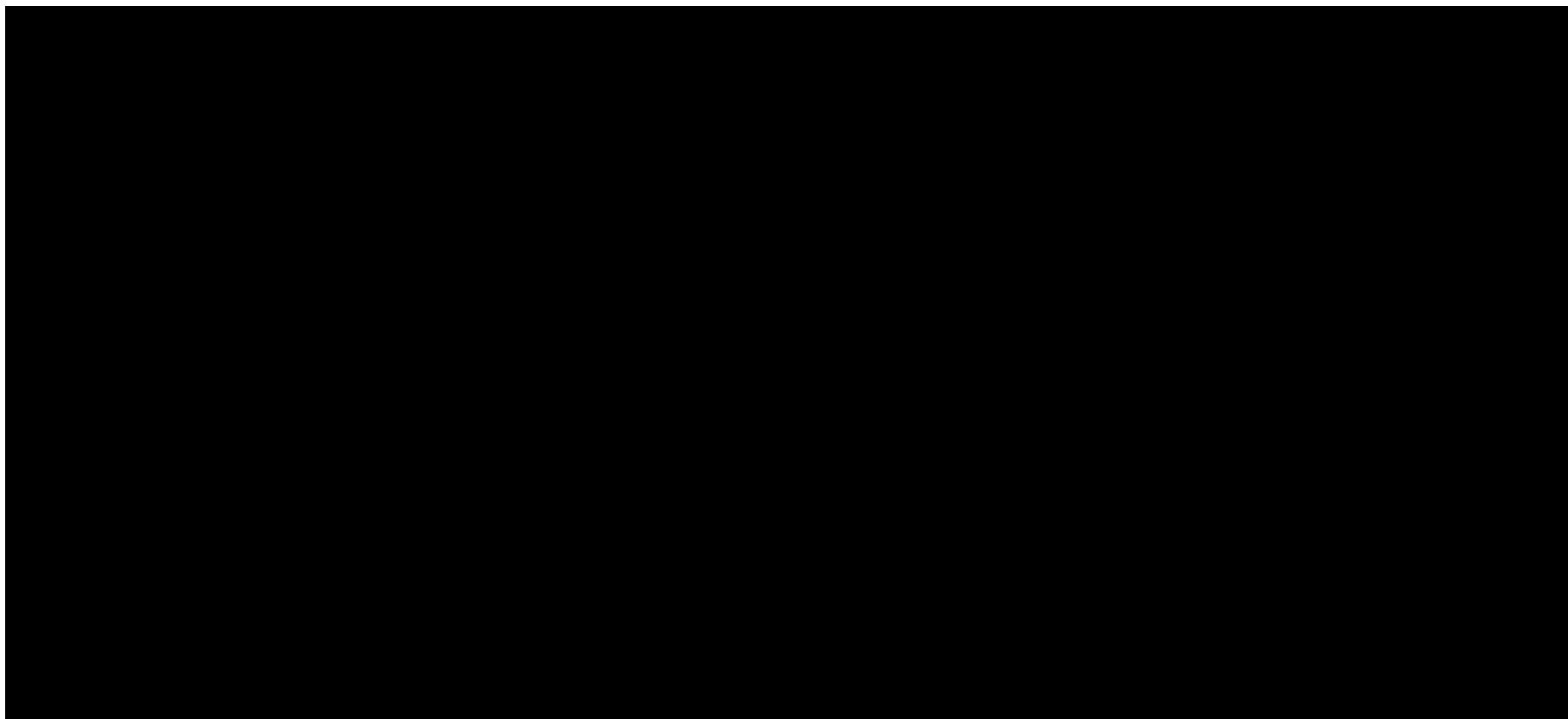


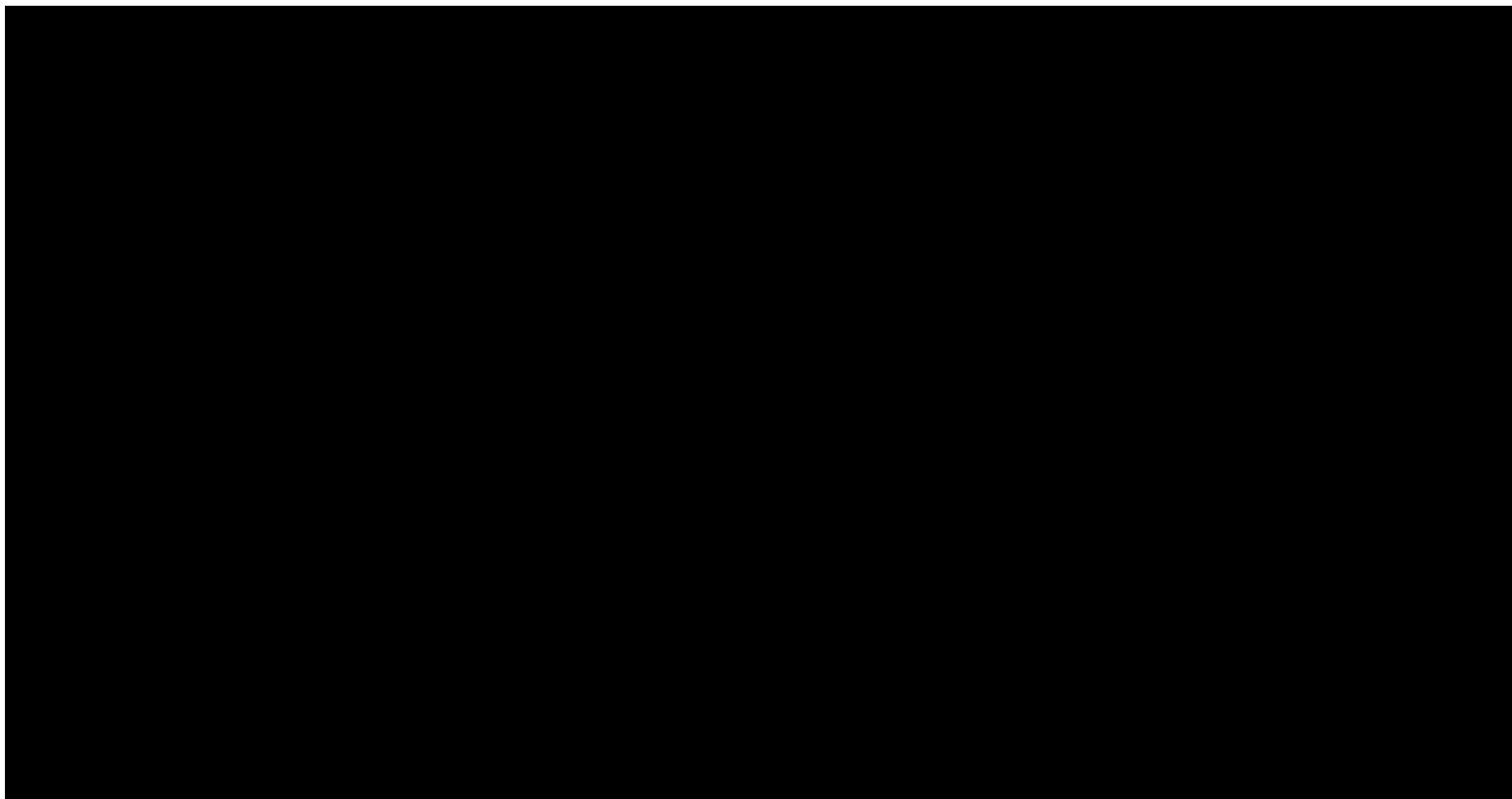


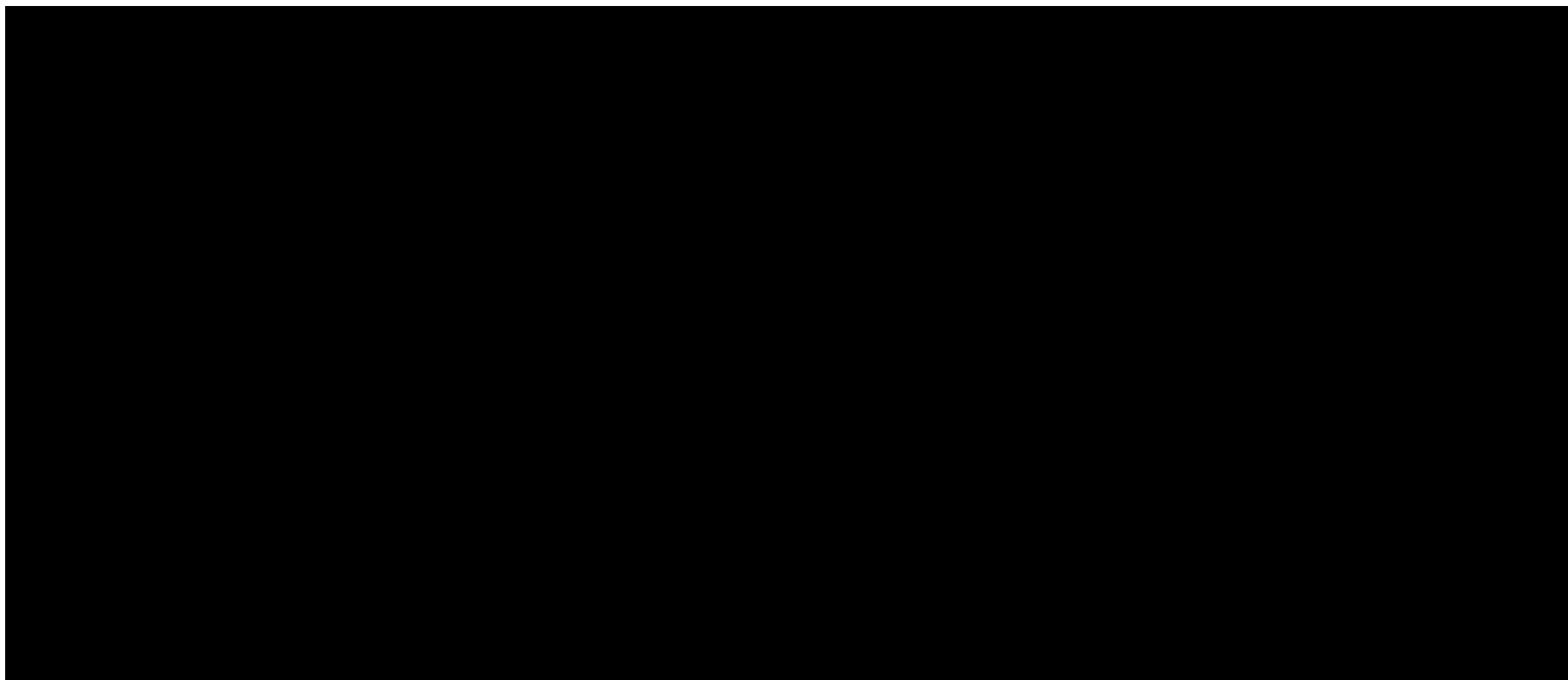


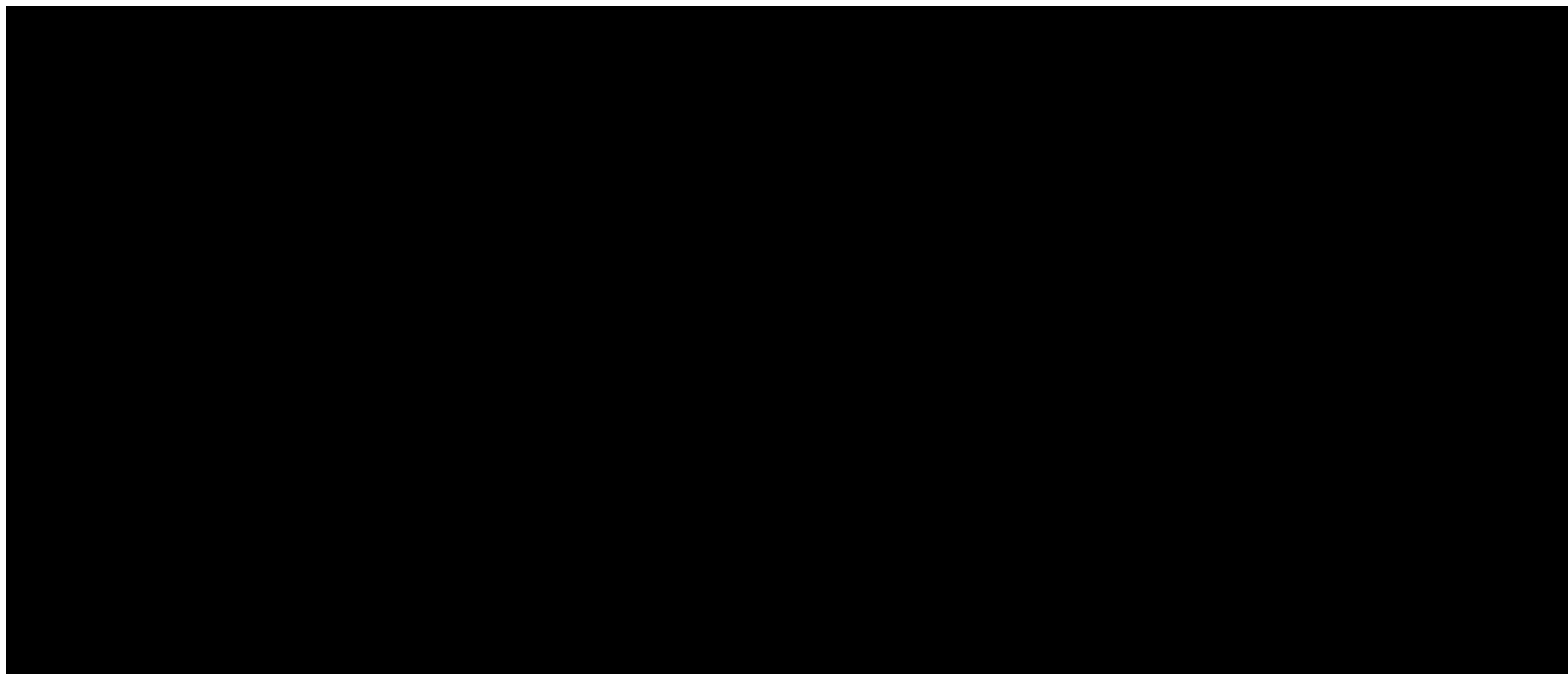


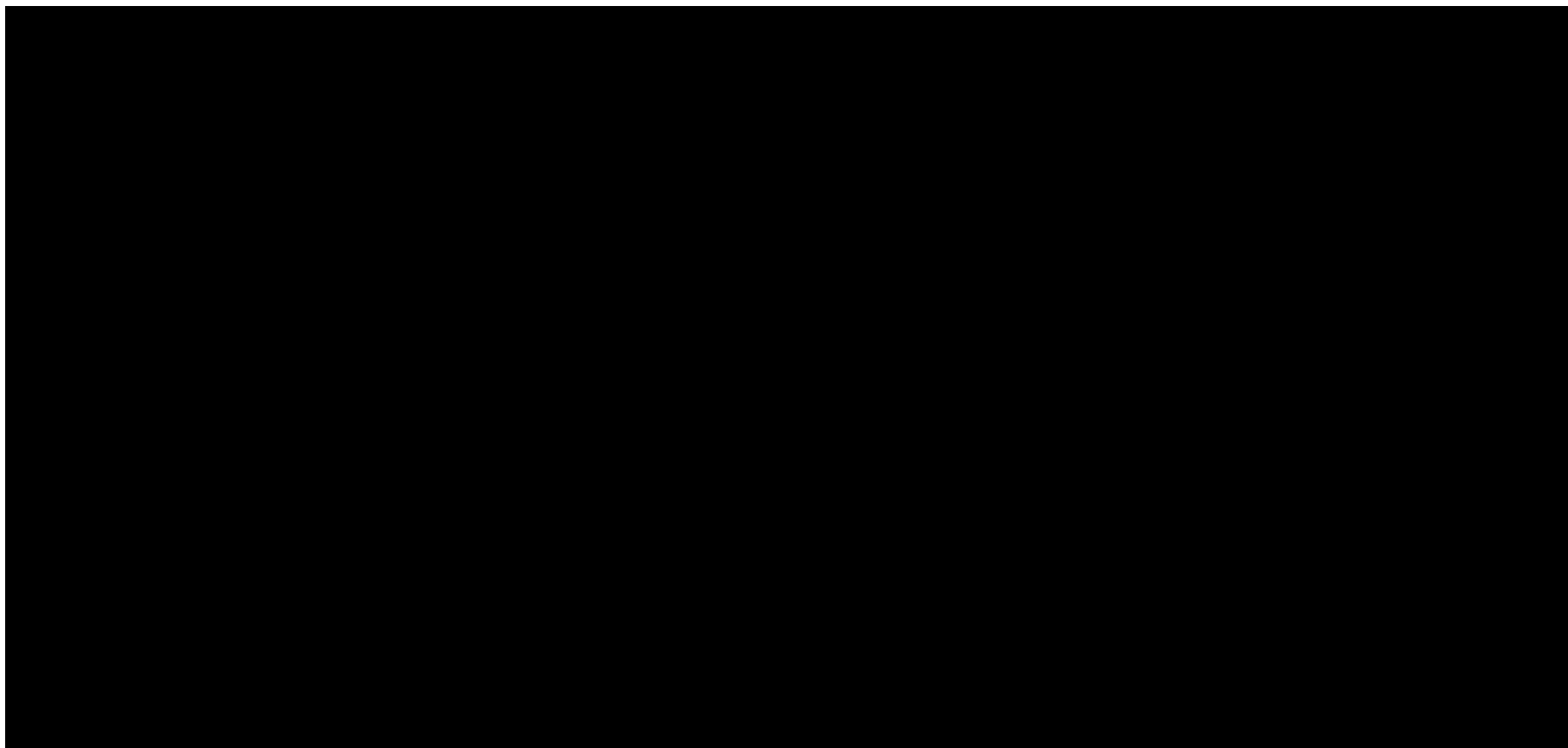


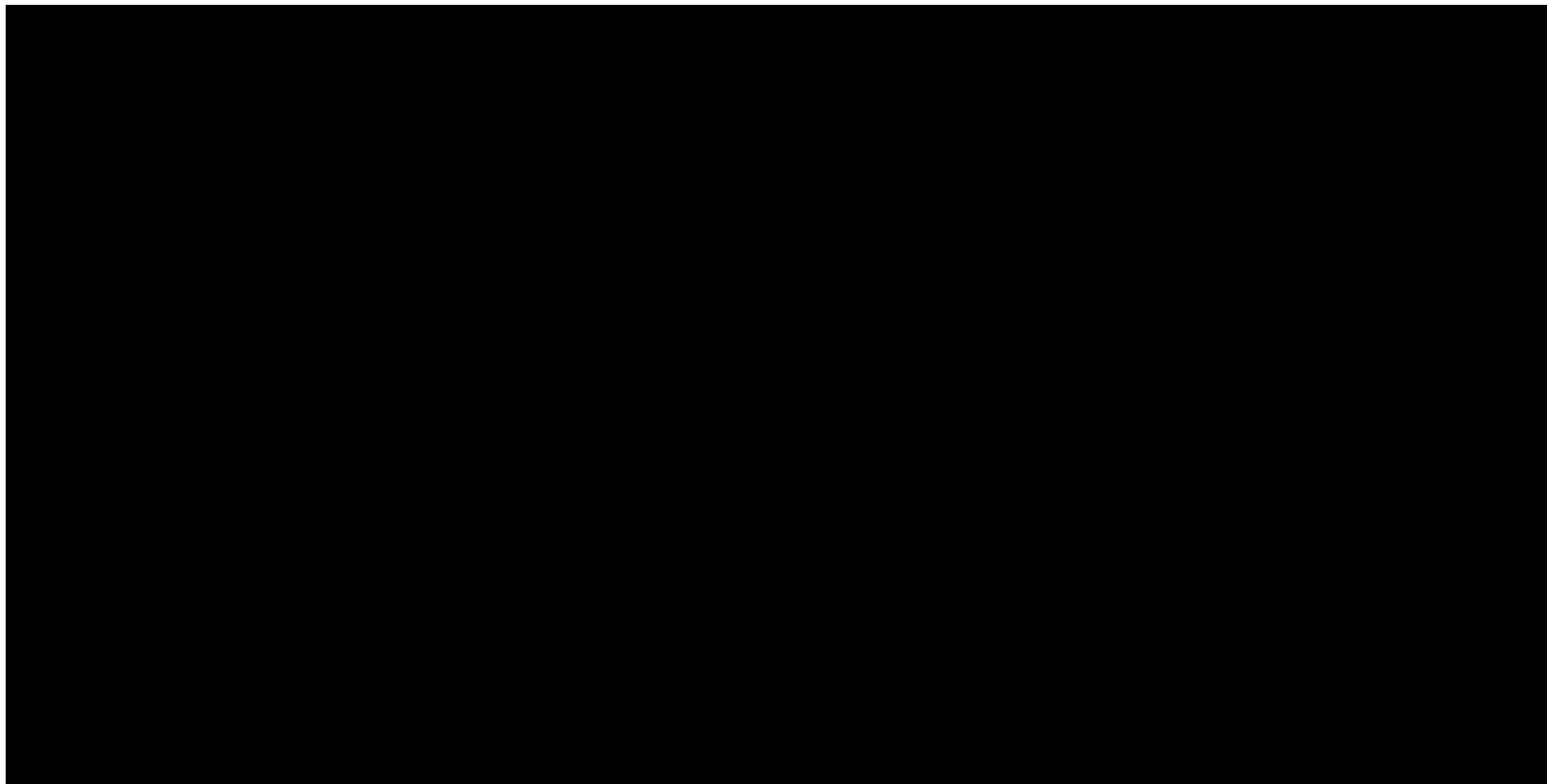


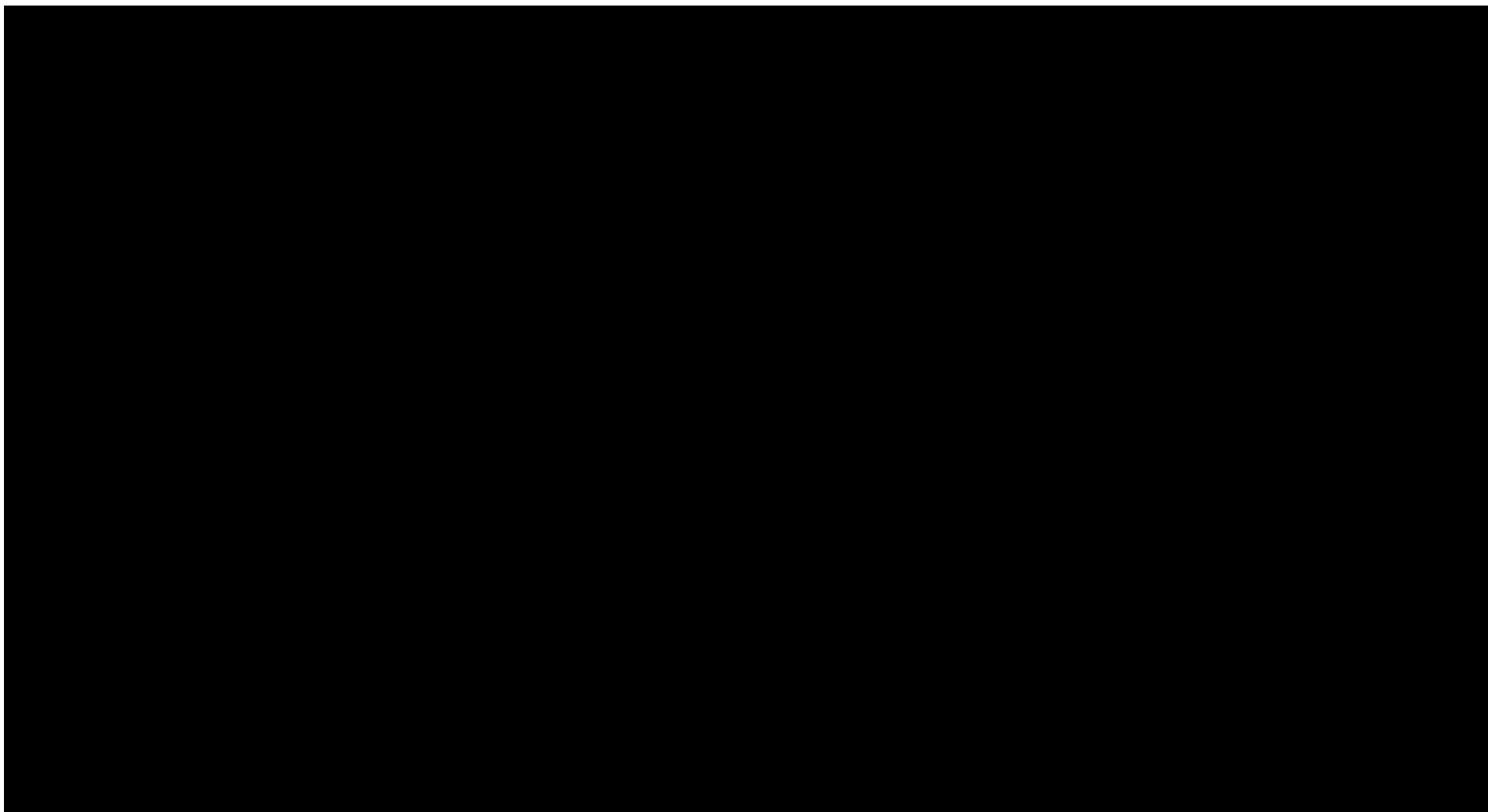












6. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem PLC

W rozdziałach poniżej przedstawiono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BIM względem PLC na podstawie 2 badań RCT. Ocena skuteczności bimekizumabu względem placebo na podstawie badań *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE*.

Skuteczność BIM (160 mg Q4W) względem PLC (Q4W) została oceniona u chorych na ZZSK na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *BE MOBILE 2* w czasie do:

- 16. tygodnia obserwacji [van der Heijde 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a];
- 24. tygodnia obserwacji [van der Heijde 2023, ab. konf. Proft 2023];
- 52. tygodnia obserwacji [Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2022a, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, dokument EMA EPAR 2023] – dla chorych kontynuujących stosowanie BIM (BIM 160 mg Q4W) w badaniu *BE MOBILE 2* oraz w celach poglądowych, dla chorych którzy zmienili terapię PLC na BIM po 16. tyg. obserwacji.

Ocena skuteczności została ponadto uzupełniona o wyniki z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *BE AGILE* [van der Heijde 2020⁵⁵], w którym BIM porównywano względem PLC. Dodatkowo przedstawiono dane z badania *BE AGILE* i fazy *OLE* dla chorych stosujących BIM w dawce 160 mg przez cały okres badania na podstawie abstraktu konferencyjnego *Navarro-Compán 2022*. W raporcie uwzględniono z badania *BE AGILE* jedynie wyniki dla grup spełniających kryteria włączenia do analizy, tj. grupy stosującej przez 12 tygodni BIM w dawce 160 mg Q4W oraz grupy PLC. Z fazy przedłużonej (48 tyg.) przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie BIM w dawce 160 mg Q4W oraz poglądowo dane dla chorych którzy zmienili terapię PLC na BIM w dawce 160 mg Q4W.

⁵⁵ Wraz z korektą van der Heijde 2020b

Ponieważ dla znacznej liczby punktów końcowych w publikacji *van der Heijde 2020* wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono jedynie dla grup terapeutycznych i chorych analizowanych w ramach oceny w 48. tyg. w Załączniku 11.2 przedstawiono poglądowo wyniki z Tabeli 3. i 4. z publikacji *van der Heijde 2020*. Dodatkowo w Załączniku 11.3 przedstawiono także poglądowo dane z fazy OLE z badania *BE AGILE*.

Skuteczność BIM została oceniona na podstawie badania *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE* względem następujących punktów końcowych:

- ASAS;
- BASDAI;
- ASDAS;
- BASFI;
- nocny ból kręgosłupa;
- ASQoL;
- SF-36 PCS;
- BASMI;
- PtGADA;
- całkowity ból kręgosłupa;
- hs-CRP;
- wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ;
- wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin;
- MASES;
- SJC;
- TJC;
- jakość snu.

Wyniki uzyskane dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Ocena skuteczności bimekizumabu względem placebo na podstawie badań *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE*

6.1.1. ASAS

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE* był odsetek chorych osiągających 40% poprawę wyniku wg ASAS (odpowiedź ASAS40) w odpowiednio 16. oraz 12. tygodniu leczenia.

Zarówno w badaniu *BE MOBILE 2*, jak i *BE AGILE* po zastosowaniu pierwszej dawki BIM lub PLC, w ciągu 1–2 tygodni obserwacji odnotowano szybkie zróżnicowanie częstości występowania odpowiedzi ASAS40 między badanymi grupami, z większą skutecznością leczenia w przypadku grupy leczonej BIM.

W badaniu *BE MOBILE 2* pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedź ASAS40 w czasie 16 tygodni obserwacji raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej BIM, w porównaniu do grupy PLC, tj. odpowiednio u 44,8% vs 22,5% chorych. Niska wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji.

Podobnie istotnie statystycznie częściej raportowano poprawę wyniku w pozostałych punktach końcowych dot. odpowiedzi ASAS (ASAS20, ASAS PR, ASAS 5/6). Jedynie częstsza odpowiedź ASAS40 w grupie BIM w porównaniu z PLC, wśród chorych stosujących uprzednio inhibitor TNF-alfa nie była znamienna statystycznie, jednak warto podkreślić, że uzyskało ją ponad dwukrotnie więcej chorych w grupie BIM w porównaniu z PLC.

W badaniu *BE AGILE* również wykazano istotną statystycznie różnicą między grupami w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – odpowiedź ASAS40 w czasie 12 tygodni obserwacji raportowano częściej w grupie leczonej BIM, w porównaniu do grupy PLC, tj. odpowiednio u 46,7% vs 13,3% chorych. Również w tym przypadku poprawa wyniku w pozostałych punktach końcowych dot. odpowiedzi ASAS (ASAS20, ASAS 5/6) była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. Jak wskazali autorzy badania, odpowiedź ASAS40 u chorych leczonych BIM wystąpiła szybko w porównaniu do grupy PLC, tj. już w pierwszym tygodniu leczenia.

W 24. tygodniu badania *BE MOBILE 2* wśród chorych leczonych BIM od początku badania oraz chorych ze zmianą terapii PLC na BIM w 16 tyg. obserwacji, odnotowano wzrost częstości występowania odpowiedzi ASAS40, z porównywalnymi wynikami w obu grupach, wynoszącymi odpowiednio 53,8% i 56,8%. Podobna zależność została zaobserwowana w przypadku badania *BE AGILE*, gdzie odsetek odpowiedzi ASAS40 dla BIM nadal wzrastał po pierwszych 12 tygodniach i utrzymywał się do 48. tygodnia u chorych kontynuujących leczenie tą samą dawką BIM. Spośród chorych początkowo przydzielonych losowo do grupy PLC, $\geq 50\%$ osiągnęło odpowiedź ASAS40 w 48. tygodniu obserwacji po ponownej randomizacji do grupy otrzymującej BIM w dawce 160 mg (58,6% vs 54,2%).

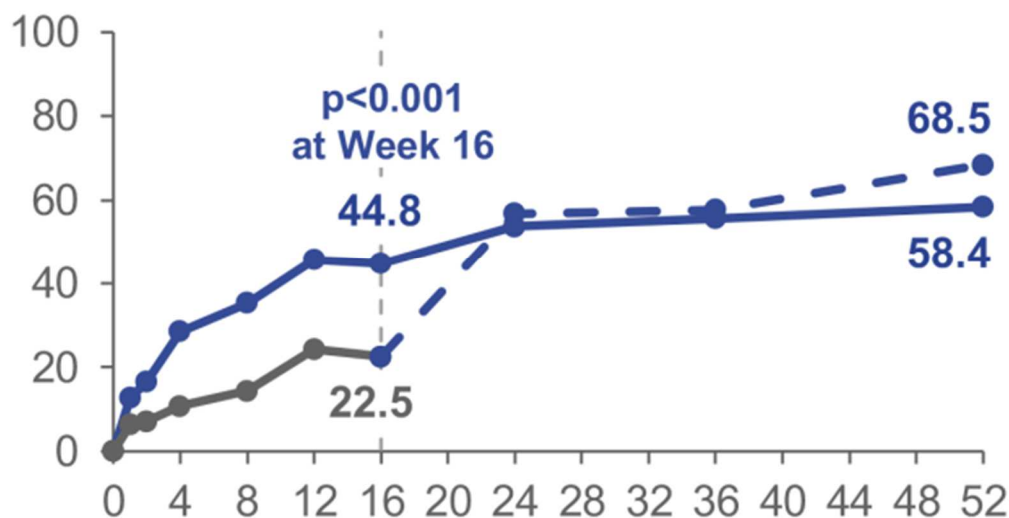
Spośród wszystkich chorych z badania *BE MOBILE 2*, którzy osiągnęli odpowiedź ASAS40 w 16. tygodniu obserwacji 83,8% z nich utrzymywało tę odpowiedź w 52. tygodniu [Proft 2023_ab].

Co istotne, częstość występowania pozostałych punktów końcowych dot. odpowiedzi ASAS w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2*, wśród obu grup leczonych BIM uległa dalszej poprawie, z wyjątkiem wyniku ASAS20 w grupie leczonej BIM ocenianej od początku trwania badania, jednakże odnotowane wyniki były zbliżone (grupa BIM w 24 tyg. = 71,9% i grupa BIM w 52 tyg. = 71,5%).

Dalsza poprawa została zaobserwowana w badaniu *BE AGILE* dla odpowiedzi ASAS20 zarówno dla grupy BIM, jak i PLC→BIM (odpowiednio 77,6% oraz 70,8%) w 48 tygodniu obserwacji.

Poniższy rysunek i tabele przedstawiają szczegółowe dane dot. występowania odpowiedzi ASAS w analizowanych badaniach klinicznych.

Rysunek 6.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu *BE MOBILE 2* w czasie 52 tygodni obserwacji [Baraliakos 2023]



Rysunek 7.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu *BE AGILE* w czasie 48 tygodni obserwacji [van der Heijde 2020]

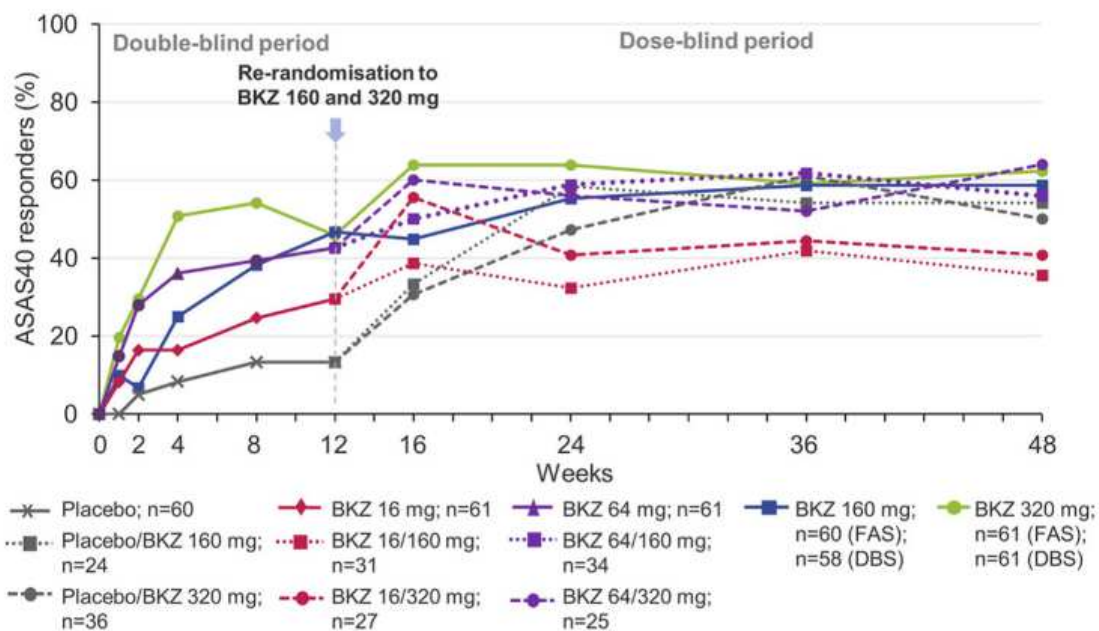


Tabela 32.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASAS40										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ogółem [^]	99 (44,8)	221	25 (22,5)	111	2,79 (1,66; 4,69)	0,22 (0,12; 0,32)	5 (4; 9)	TAK p< 0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		99 (47,1)	210 ^{^^}	25 (22,9)	109 ^{^^}	3,00 (1,78; 5,05)	0,24 (0,14; 0,35)	5 (3; 8)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Chorzy niestosujący uprzednio inhibitora TNF-alfa [#]	84 (45,7)	184	22 (23,4)	94	2,75 (1,57; 4,81)	0,22 (0,11; 0,33)	5 (4; 10)	TAK p< 0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		84 (47,5)	177 ^{^^}	22 (23,9)	92 ^{^^}	2,87 (1,64; 5,04)	0,24 (0,12; 0,35)	5 (3; 9)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Chorzy stosujący uprzednio inhibitor TNF-alfa ^{**}	15 (40,5)	37	3 (17,6)	17	3,18 (0,78; 13,02)	0,23 (-0,01; 0,47)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		15 (45,5)	33 ^{^^}	3 (17,6)	17 ^{^^}	3,89 (0,94; 16,13)	0,28 (0,03; 0,53)	4 (2; 34)	TAK
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Ogółem (FAS) [^]	28 (46,7)	60	8 (13,3)	60	5,69 (2,31; 14,00)	0,33 (0,18; 0,49)	4 (3; 6)	TAK p< 0,001
		Ogółem (PPS)	25 (46,3)	54	8 (13,8)	58	5,39 (2,15; 13,50)	0,33 (0,17; 0,48)	4 (3; 6)	TAK p< 0,001

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASAS20										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ogółem	146 (66,1)	221	48 (43,2)	111	2,56 (1,60; 4,08)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)	TAK p< 0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		146 (69,5)	210 ^{^^}	48 (44,0)	109 ^{^^}	2,90 (1,80; 4,68)	0,25 (0,14; 0,37)	4 (3; 8)	TAK
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.		35 (58,3)	60	17 (28,3)	60	3,54 (1,65; 7,58)	0,30 (0,13; 0,47)	4 (3; 8)	TAK
ASAS PR										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ogółem	53 (24,0)	221	8 (7,2)	111	4,06 (1,86; 8,89)	0,17 (0,09; 0,24)	6 (5; 12)	TAK p< 0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		53 (25,2)	210 ^{^^}	8 (7,3)	109 ^{^^}	4,26 (1,95; 9,34)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK
ASAS 5/6										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ogółem	109 (49,3)	221	21 (18,9)	111	4,17 (2,42; 7,18)	0,30 (0,21; 0,40)	4 (3; 5)	TAK p< 0,001
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Ogółem (FAS)	32 (53,3)	60	4 (6,7)	60	16,00 (5,15; 49,73)	0,47 (0,33; 0,61)	3 (2; 4)	TAK

[^]pierwszorzędowy punkt końcowy

*p-wartość podana przez autorów badania

**maksymalnie 1 lek TNF-alfa w wywiadzie

#drugorzędowy punkt końcowy

^{^^}wyniki dla obserwowanych przypadków

Tabela 33.
Częstość występowania odpowiedzi ASAS w przedłużonym okresie obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź ASAS40						
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Ogółem	119 (53,8)	221	63 (56,8)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		129 (58,4)	221	76 (68,5)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		129 (65,8)	196 [^]	76 (74,5)	102 [^]
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Chorzy niestosujący uprzednio inhibitora TNF-alfa	100 (54,3)	184	56 (59,6)	94
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		108 (58,7)	184	67 (71,3)	94
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		108 (65,5)	165 [^]	67 (78,8)	85 [^]
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Chorzy stosujący uprzednio inhibitor TNF-alfa**^^	21 (56,8)	37	9 (52,9)	17
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		21 (67,7)	31 [^]	9 (52,9)	17 [^]
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Ogółem	34 (58,6)	58	13 (54,2)	24
Odpowiedź ASAS20						
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Ogółem	159 (71,9)	221	85 (76,6)	111

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		158 (71,5)	221	89 (80,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		158 (80,6)	196 [^]	89 (87,3)	102 [^]
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	DBS	45 (77,6)	58	17 (70,8)	24
ASAS PR						
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Ogółem	56 (25,3)	221	28 (25,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		66 (29,9)	221	41 (36,9)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		66 (33,7)	196 [^]	41 (40,2)	102 [^]
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.		17 (29,3)	58	8 (33,3)	24
ASAS 5/6						
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Ogółem	122 (55,2)	221	63 (56,8)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2022a_ab)	52 tyg.		124 (56,1)	221	74 (66,7)	111
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.		37 (63,8)	58	15 (62,5)	24

**maksymalnie 1 inhibitor TNF-alfa w wywiadzie

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^}eksploracyjny punkt końcowy

6.1.2. BASDAI

Średnia zmiana wyniku BASDAI (w tym wynik ogółem oraz poranna sztywność (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6) oraz zmęczenie (pytanie BASDAI 1)) w czasie 16 i 12 tygodni obserwacji względem wartości początkowej była większa w grupie leczonej BIM w porównaniu z grupą PLC. Różnice były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Najmniejsza istotna klinicznie zmiana wyniku BASDAI obejmuje zmianę o dwie jednostki. W grupie badanej w badaniu *BE MOBILE 2* zmiana wyniku w skali BASDAI (wynik ogółem) była zatem również klinicznie istotna.

Dla badania *BE MOBILE 2*, w czasie 24 tygodni obserwacji wyniki BASDAI uległy dalszej poprawie i stały się zbliżone dla obu grup leczonych BIM. Wynik BASDAI ogółem w 52 tyg. obserwacji dla badania *BE MOBILE 2* uległ dalszej poprawie (zmniejszeniu), zarówno w grupie leczonej BIM od początku trwania badania, jak i w grupie PLC→BIM i wyniósł on odpowiednio -3,6 i -4,0 pkt.

Podobną zależność zaobserwowano dla badania *BE AGILE* w odniesieniu do porannej sztywności oraz zmęczenia zarówno w grupie leczonej BIM od początku trwania badania, jak i w grupie PLC→BIM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 34.
Zmiana wyniku BASDAI w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych								
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ogółem	-2,9 (0,1)	221	-1,9 (0,2)	111	-1,0 (-1,5; -0,6)*	TAK p< 0,001**
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		-2,9 (2,1)^^	210€	-1,9 (1,9)^^	109€	-1,00 (-1,46; -0,54)¥	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Poranna sztywność (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6)	-3,2 (0,2)	221	-2,1 (0,2)	111	-1,1 (-1,6, -0,7)**	TAK
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		-3,3 (2,6)¥	210€	-2,1 (2,1)¥	109€	-1,20 (-1,73; -0,67)¥	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zmęczenie (pytanie BASDAI 1)^	-2,5 (0,2)	221	-1,7 (0,2)	111	-0,9 (-1,3, -0,4)**	TAK
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Zmęczenie (pytanie BASDAI 1)##	-2,5 (1,8)^^	60	-1,0 (1,7)^^	60	-1,5 (-2,13; -0,87)	TAK

#LSMD (średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów)

*dane przedstawione przez autorów badania

**p-wartość podana przez autorów

^zmęczenie (pytanie BASDAI 1) nie było predefiniowanym punktem końcowym, ale było zgłaszane jako część zestawu podstawowych domen ASAS-OMERACT dla axSpA

^^średnia (SD)

 ##oceniano w ramach analizy *post-hoc*

€wyniki dla obserwowanych przypadków

¥wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie przedziału ufności podanego przez autorów publikacji

¥¥wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich podanych przez autorów publikacji i SD obliczonych samodzielnie na podstawie przedziału ufności podanego przez autorów publikacji

Tabela 35.
Zmiana wyniku BASDAI w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku BASDAI względem wartości początkowych						
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Ogółem	-3,3 (0,1)	221	-3,3 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		-3,6 (0,1)	221	-4,0 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		-3,6 (1,9) [^]	196 ^{^^}	-4,0 (2,0) [^]	102 ^{^^}
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Poranna sztywność (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6)	-3,7 (0,2)	221	-3,7 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		-3,9 (0,2)	221	-4,4 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		-4,0 (2,5) [#]	196 ^{^^}	-4,5 (2,3) [#]	102 ^{^^}
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zmęczenie (pytanie BASDAI 1)	-2,9 (0,2)	221	-2,7 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		-3,1 (0,2)	221	-3,4 (0,2)	111
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Poranna sztywność (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6)	-3,9 (2,2) [^]	58	-3,9 (2,2) [^]	24
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zmęczenie (pytanie BASDAI 1)	-3,1 (2,1) [^]	58	-2,7 (2,2) [^]	24

*dane podane przez autorów

[^]średnia (SD)

^{^^}wyniki dla obserwowanych przypadków

[#]wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie przedziału ufności podanego przez autorów publikacji

Odpowiedź BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie BIM (46,6%), w porównaniu do grupy PLC (26,1%).

Wyniki te uległy dalszej poprawie w czasie 24 i 52 tygodni OBS zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania (odpowiednio: 49,8% i 53,8%), jak i w grupie PLC→BIM (odpowiednio: 53,2% i 62,2%).

W analizie *post hoc* badania *BE AGILE* wskaźnik odpowiedzi BASDAI50 wzrastał do 48. tygodnia, a chorzy poddani ponownej randomizacji z PLC do BIM w dawce 160 mg uzyskali podobne wskaźniki odpowiedzi jak chorzy otrzymujący BIM 160 mg przez cały czas trwania badania (odpowiednio 45,8% vs 51,7%).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 36.
Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź BASDAI50									
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	103 (46,6)	221	29 (26,1)	111	2,47 (1,50; 4,07)	0,20 (0,10; 0,31)	5 (4; 10)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	103 (49,0)	210	29 (26,6)	109	2,66 (1,60; 4,39)	0,22 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)	TAK

Tabela 37.
Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w przedłużonym okresie obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC → BIM 160 mg Q4W	
		n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź BASDAI50					
<i>BE MOBILE 2 (EMA EPAR 2023)</i>	24 tyg.	110 (49,8)	221	59 (53,2)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	119 (53,8)	221	69 (62,2)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	119 (60,7)	196 [^]	69 (67,6)	102 [^]
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)*</i>	48 tyg.	30 (51,7)	58	11 (45,8)	24

*oceniało w ramach analizy *post-hoc*

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

Wskaźnik ASDAS jest rekomendowanym narzędziem służącym do oceny aktywności choroby w axSpA. Rekomendowanym celem leczenia w axSpA jest remisja lub niska aktywność choroby wg wskaźnika ASDAS. Jednakże w praktyce klinicznej często stosuje się także wskaźnik BASDAI. Niską aktywność choroby mogą oznaczać jednak także wyniki BASDAI <4 oraz ASDAS <2,1 i BASDAI <4 [Baraliakos 2023c_ab].

Według danych z abstraktu *Baraliakos 2023c* występowanie niskiej aktywności choroby, tj. wyniku BASDAI <4 oraz ASDAS <2,1 i BASDAI <4 w czasie 16 tygodni obserwacji było istotnie statystycznie częstsze w grupie BIM vs PLC (odpowiednio 55,7% i 41,4% oraz 41,6% i 17,1% chorych). W 52. tygodniu obserwacji wyniki te uległy dalszej poprawie zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM (odpowiednio: 65,6% i 68,5% oraz 49,8% i 58,6%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 38.

Częstość występowania niskiej aktywności choroby (BASDAI <4 oraz ASDAS <2,1 i BASDAI <4) w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Niska aktywność choroby (BASDAI <4 pkt)									
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023c_ab)</i>	16 tyg.	123 (55,7)	221	46 (41,4)	111	1,77 (1,12; 2,81)	0,14 (0,03; 0,25)	8 (4; 34)	TAK
Niska aktywność choroby (ASDAS <2,1 i BASDAI <4)									
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023c_ab)</i>	16 tyg.	92 (41,6)	221	19 (17,1)	111	3,45 (1,97; 6,06)	0,25 (0,15; 0,34)	4 (3; 7)	TAK

Tabela 39.

Częstość występowania niskiej aktywności choroby (BASDAI <4 oraz ASDAS <2,1 i BASDAI <4) w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→BIM 160 mg Q4W	
		n (%)	N	n (%)	N
Niska aktywność choroby (BASDAI <4 pkt)					
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023c_ab)</i>	52 tyg.	145 (65,6)	221	76 (68,5)	111
Niska aktywność choroby (ASDAS <2,1 i BASDAI <4)					
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023c_ab)</i>	52 tyg.	110 (49,8)	221	65 (58,6)	111

6.1.3. ASDAS

Skala ASDAS służy do oceny aktywności choroby. Występowanie odpowiedzi ASDAS-MI w czasie 16 tygodni obserwacji było istotnie statystycznie częstsze w grupie BIM vs PLC, odpowiednio 25,8% i 5,4% chorych badania *BE MOBILE 2*. Niskie wartości parametru NNT świadczą o dużej sile interwencji.

Z uwagi na brak odpowiednich danych dot. pozostałych parametrów odpowiedzi ASDAS określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe, ale choroba nieaktywna i niska aktywność choroby występowały częściej w grupie BIM niż PLC (odpowiednio: 16,5% i 28,4% oraz 4,6% i 12,9%).

Dane dla odpowiedzi ASDAS-MI w 24. tygodniu poprawiły się (do 30,3% chorych w grupie leczonej BIM od początku badania i do 38,7% w grupie PLC→BIM) i uległy dalszej poprawie w 52. tygodniu obserwacji (32,1% w grupie leczonej BIM od początku badania i 44,1% w grupie PLC→BIM), co dowodzi skuteczności leczenia BIM.

Częstość występowania choroby nieaktywnej i niskiej aktywności choroby w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji dla badania *BE MOBILE 2* uległa poprawie w czasie w grupie leczonej BIM od początku badania (odpowiednio: 21,1% i 32,9% w 24 tyg. oraz 23,4% i 33,7% w 52 tyg.) oraz w grupie PLC→BIM (odpowiednio: 25,8% i 30,8% w 24 tyg. oraz 37,1% w 24 tyg. i 29,3% w 52 tyg.).

Spośród wszystkich chorych, którzy osiągnęli odpowiedź ASDAS<2,1 w 16. tygodniu obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* 88,4% z nich utrzymało tę odpowiedź w 52. tygodniu. Z kolei wśród chorych z chorobą nieaktywną chorobą (ASDAS <1,3) w 16. tygodniu obserwacji 75,1% z nich utrzymało ten wynik w 24. tygodniu i 58,7% w 52. tygodniu [Proft 2023_ab].

Dane dla wskaźnika ASDAS w badaniu *BE AGILE* także wskazują na spadek aktywności po 12. tygodniu obserwacji i utrzymywanie się na stosunkowo stałym poziomie do 48. tygodnia obserwacji.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 40.
Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji[^]

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ASDAS										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	ASDAS-MI (zmniejszenie wyniku ASDAS ≥ 2 pkt względem wartości początkowych)	57 (25,8)	221	6 (5,4)	111	6,08 (2,53; 14,61)	0,20 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK p< 0,001*
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		57 (27,8)	205***	6 (5,6)	108***	6,55 (2,72, 15,76)	0,22 (0,15, 0,30)	5 (4; 7)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Choroba nieaktywna (ASDAS <1,3)	n/o**(16,5*)	221	n/o**(4,6*)	111	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		34 (16,5)	206***	5 (4,6)	108***	4,07 (1,54, 10,74)	0,12 (0,05, 0,18)	9 (6; 20)	TAK
<i>BE AGILE (Navarro-Compán_ab)</i>	12 tyg.		6 (10,3)	58	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Niska aktywność choroby (ASDAS $\geq 1,3$ do <2,1)	n/o**(28,4*)	221	n/o**(12,9*^^)	111	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE AGILE (Navarro-Compán_ab)</i>	12 tyg.		16 (27,6)	58	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	ASDAS <2,1	n/o** (44,9*###)	221	n/o** (17,5*)	111	n/o	n/o	n/o	b/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		93 (45,1)	206***	19 (17,6)	108***	3,86 (2,19, 6,79)	0,28 (0,18, 0,37)	4 (3; 6)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wysoka aktywność choroby (ASDAS ≥2,1 do ≤3,5)	99 (44,8 ^{^^})	221	n/o ^{**} (48,4*)	111	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE AGILE (Navarro-Compán_ab)</i>	12 tyg.		27 (46,6)	58	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS >3,5)	23 (10,4 [#])	221	n/o ^{**} (34,1 ^{###})	111	n/o	n/o	n/o	b/d
<i>BE AGILE (Navarro-Compán_ab)</i>	12 tyg.		9 (15,5)	58	b/d	b/d	n/o	n/o	n/o	b/d

*dane podane przez autorów;

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

***wyniki dla obserwowanych przypadków

[^]wyniki ASDAS w podziale na aktywność choroby w czasie były eksploracyjnymi punktami końcowymi

^{^^} w EMA EPAR 2023 podano wartość 12,8%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

^{^^^} w EMA EPAR 2023 podano wartość 44,9%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

[#]w EMA EPAR 2023 podano wartość 10,3%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

^{##}w EMA EPAR 2023 podano wartość 34,2%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

^{###}w ab. konf. Proft 2023 podano wartość 44,8%, przyczyna rozbieżności nie jest znana;

Tabela 41.
Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w przedłużonym okresie obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
Odpowiedź ASDAS						
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	ASDAS-MI (zmniejszenie wyniku ASDAS ≥ 2 pkt względem wartości początkowych)	67 (30,3)	221	43 (38,7)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		71 (32,1)	221	49 (44,1)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		71 (37,6)	189 ^{&}	49 (49,5)	99 ^{&}
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Choroba nieaktywna (ASDAS <1,3)	n/o** (21,1*)	221	n/o** (25,8* [^])	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		n/o** (23,4*)	221	n/o** (37,1*)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		45 (23,8)	189 ^{&}	39 (39,4)	99 ^{&}
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Niska aktywność choroby (ASDAS $\geq 1,3$ do <2,1)	n/o** (32,9*)	221	n/o** (30,8* ^{^^})	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2022a_ab)	52 tyg.		n/o** (33,7*)	221	n/o** (29,3*)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	ASDAS <2,1	n/o** (54,0*)	221	n/o** (56,6*)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		n/o** (57,1*)	221	n/o** (66,4*)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		111 (58,7)	189 ^{&}	68 (68,7)	99 ^{&}
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Wysoka aktywność choroby (ASDAS $\geq 2,1$ do $\leq 3,5$)	n/o** (39,1*)	221	41 (36,9 [#])	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2022a_ab)	52 tyg.		n/o** (38,1*)	221	n/o** (30,3*)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS >3,5)	n/o** (6,9*)	221	n/o** (6,6* ^{##})	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2022a_ab)	52 tyg.		n/o** (4,7*)	221	n/o** (3,4*)	111
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	ASDAS-MI	24 (41,4)	58	8 (33,3)	24
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	ASDAS-ID	15 (25,9)	58	4 (16,7)	24
<i>BE AGILE</i> (Navarro-Compán_ab)			15 (26,8)	56 ^{***}	b/d	b/d
<i>BE AGILE OLE</i> (Navarro-Compán_ab)			156 tyg.	21 (41,2)	51 ^{***}	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	ASDAS-LDA	17 (29,3)	58	9 (37,5)	24
<i>BE AGILE</i> (Navarro-Compán_ab)			16 (28,6)	56***	b/d	b/d
<i>BE AGILE OLE</i> (Navarro-Compán_ab)			14 (27,5)	51***	n/d	n/d
<i>BE AGILE</i> (Navarro-Compán_ab)	48 tyg.	Wysoka aktywność choroby (ASDAS $\geq 2,1$ do $\leq 3,5$)	18 (32,1)	56***	b/d	b/d
<i>BE AGILE OLE</i> (Navarro-Compán_ab)	156 tyg.		13 (25,5)	51***	n/d	n/d
<i>BE AGILE</i> (Navarro-Compán_ab)	48 tyg.	Bardzo wysoka aktywność choroby (ASDAS $> 3,5$)	7 (12,5)	56***	b/d	b/d
<i>BE AGILE OLE</i> (Navarro-Compán_ab)	156 tyg.		3 (5,9)	51***	n/d	n/d

*dane podane przez autorów;

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

***FAS obserwowane przypadki

^w EMA EPAR 2023 podano wartość 26,5%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

^^w EMA EPAR 2023 podano wartość 31,1%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

#w EMA EPAR 2023 podano wartość 36,8%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

##w EMA EPAR 2023 podano wartość 6,5%, przyczyna rozbieżności jest nieznana

&wyniki dla obserwowanych przypadków

W badaniu *BE MOBILE 2* zmiana wyniku ASDAS-CRP w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie leczonej BIM, w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio wynosiła -1,4 i -0,7 pkt.). Taka zależność została również wykazana w przypadku zmiany wyniku ASDAS względem wartości początkowych w czasie 12 tygodni obserwacji badania *BE AGILE*. Klucznie istotna poprawa wyniku w skali ASDAS jest definiowana jako zmiana o co najmniej 1,1 pkt. Zmiana wyniku w grupie badanej była zatem istotna klinicznie.

W czasie 52 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* wynik ASDAS-CRP uległ dalszej poprawie względem wartości początkowych w grupie leczonej BIM od początku trwania badania i grupie PLC→BIM i średnia zmiana względem wartości początkowych była zbliżona w obu grupach i wynosiła odpowiednio -1,7 i -1,9 pkt.

W tabelach poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 42.

Zmiana wyniku ASDAS w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS [^]
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku ASDAS względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-1,4 (b/d) [#]	221	-0,7 (b/d) [#]	111	n/o	TAK p<0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-1,4 (1,0)	205 ^{^^}	-0,7 (0,7)	108 ^{^^}	-0,70 (-0,89; -0,51) ^{^^^}	TAK
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	-1,4 (0,9)	60	-0,4 (0,7)	60	-1,00 (-1,29; -0,71)	TAK
Zmiana wyniku ASDAS-CRP względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2022a_ab)</i>	16 tyg.	-1,4 (1,5) [*]	221	-0,7 (1,1) [*]	111	-0,70 (-0,98; -0,42)	TAK p<0,001 [^]

*SD obliczone na podstawie wartości SE podanej w badaniu

[^]dane podane przez autorów

^{^^}wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^^}wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

[#]średnia (SE)

Tabela 43.

Zmiana wyniku ASDAS w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku ASDAS względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-1,7 (b/d)	221	-1,9 (b/d)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-1,8 (1,0) [*]	189 [^]	-1,9 (0,9) [*]	99 [^]

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

Tabela 44.
Zmiana wyniku ASDAS-CRP w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku ASDAS-CRP względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2022a_ab)	52 tyg.	-1,7 (0,1)	221	-1,9 (0,1)	111
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	-1,8 (1,0) [^]	58	-1,7 (0,9) [^]	24

*dane podane przez autorów

[^]średnia (SD)

6.1.4. BASFI

W 16. tygodniu badania *BE MOBILE 2* oraz 12. tygodniu obserwacji badania *BE AGILE* zaobserwowano istotnie statystyczną większą poprawę (zmniejszenie) wyniku BASFI, służącego do oceny funkcjonowania, względem wartości początkowych, na korzyść leczenia BIM. Minimalna istotna klinicznie zmiana wyniku wynosi 0,6 jednostki, więc odnotowana zmiana wyniku w skali BASFI w obu badaniach w grupie BIM była istotna klinicznie.

Wyniki BASFI w czasie 24 tygodni obserwacji dla *BE MOBILE 2* oraz 48 tygodni obserwacji dla *BE AGILE* względem wartości początkowej poprawiły się i były zbliżone w obu grupach leczonych BIM, ze średnimi wynoszącymi odpowiednio BIM -2,4 pkt i PLC→BIM-2,2 pkt (*BE MOBILE 2*) oraz BIM -2,5 pkt i PLC→BIM -2,9 pkt (*BE AGILE*).

Po 52 tygodniach obserwacji (*BE MOBILE 2*) wyniki te uległy dalszej poprawie, zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM. Ostatecznie po 52 tygodniach obserwacji średnia zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowej była identyczna w obu analizowanych grupach i wynosiła -2,8 pkt. Powyższe dane wskazują na skuteczność leczenia BIM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 45.
Zmiana wyniku BASFI w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-2,2 (0,1)	221	-1,1 (0,2)	111	-1,1 (-1,5; -0,6)*^	TAK* p< 0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-2,2 (2,1)^^	210#	-1,1 (1,7)^^	109#	-1,10 (-1,53; -0,67)##	TAK
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	-1,7 (1,8)^^	60	-0,6 (1,9)^^	60	-1,1 (-1,76; -0,44)**	TAK

*dane podane przez autorów

**dane obliczone przez analityka

^LSMD (średnia obliczona metoda najmniejszych kwadratów)

^^średnia (SD)

#wyniki dla obserwowanych przypadków

##wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 46.
Zmiana wyniku BASFI w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku BASFI względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-2,4 (0,2)	221	-2,2 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-2,8 (0,1)	221	-2,8 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-2,8 (2,1)**	196^	-2,8 (1,8)**	102^
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	-2,5 (2,0)**	58	-2,9 (2,2)**	24

*dane podane przez autorów

**średnia (SD)

^wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.5. Nocny ból kręgosłupa

 W badaniu *BE MOBILE 2* średnia zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych była znamienne statystycznie większa w grupie

BIM, w porównaniu z PLC i wynosiła odpowiednio -3,3 vs -1,9 pkt. W czasie 24 i 52 tygodni obserwacji wykazano poprawę wyniku w obu grupach i zbieżność wyników dla oceny nocnego bólu kręgosłupa w obu grupach leczonych BIM. Dane te wskazują na skuteczność leczenia BIM.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 47.

Zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-3,3 (0,2)	221	-1,9 (0,2)	111	-1,5 (-2,0; -1,0)	TAK p< 0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,4 (2,4) ^{^^}	210 [^]	-1,9 (2,4) ^{^^}	109 [^]	-1,50 (-2,06; -0,94) [#]	TAK

*dane podane przez autorów

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^}średnia (SD)

[#]wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 48.

Zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC → BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-3,8 (0,2)	221	-3,7 (0,3)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,1 (0,2)	221	-4,6 (0,3)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,2 (2,2) ^{^^}	196 [^]	-4,5 (2,7) ^{^^}	102 [^]

*dane podane przez autorów

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^}średnia (SD) podana przez autorów publikacji

6.1.6. Jakość życia – ASQoL

Wyniki ASQoL w czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* względem wartości początkowych wskazują na znamienne statystycznie większą poprawę jakości życia w grupie leczonej BIM niż w grupie kontrolnej.

Po 24. tygodniach leczenia w obu grupach leczonych BIM w badaniu *BE MOBILE 2* nastąpiła poprawa wyników ASQoL, względem danych dla 16 tygodni obserwacji, w tym w grupie BIM odpowiednio -4,9 pkt i -5,4 pkt oraz PLC -3,2 pkt i PLC→BIM-4,9 pkt. W 52. tygodniu obserwacji wyniki ASQoL uległy dalszej poprawie i były zbliżone w obu grupach, co wskazuje na skuteczność leczenia BIM.

Chorzy z badania *BE AGILE*, którzy początkowo otrzymywali PLC i zostali następnie przydzieleni do grupy otrzymującej BIM, zgłaszali poprawę jakości życia w okresie zaślepienia, na podobnym poziomie jak chorzy otrzymujący BIM w dawce 160 mg od początku badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 49.

Zmiana wyniku ASQoL w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku ASQoL względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	16 tyg.	-4,9 (0,3)	221	-3,2 (0,3)	111	-1,5 (-2,4; -0,7)	TAK p< 0,001
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	-5,0 (4,4)**	210 [^]	-3,2 (3,6)**	109 [^]	-1,80 (-2,70; -0,90) [#]	TAK

*dane podane przez autorów

**średnia (SD)

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

[#]wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 50.
Zmiana wyniku ASQoL w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku ASQoL względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	-5,4 (0,3)	221	-4,9 (0,4)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	-5,7 (0,3)	221	-5,6 (0,4)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	-5,8 (4,6)^	196^^	-5,5 (4,3)^	102^^
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	-4,9 (4,1)^	58	-4,2 (5,6)^	24

*dane podane przez autorów

^średnia (SD)

^^wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.7. SF-36

Zmiana wyników SF-36 PCS w czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie BIM względem grupy PLC, ze średnią wynoszącą odpowiednio 9,3 vs 5,9 pkt. Wskazuje to na większą skuteczność BIM w porównaniu z grupą kontrolną. Zmiana wyniku o 2,5 - 5,0 punktów uważana jest za istotną klinicznie. W związku z tym zmiana (poprawa) wyniku w kwestionariuszu SF-36 PCS w grupie badanej była istotna klinicznie. Po 24 i 52 tygodniach obserwacji w obu grupach leczonych BIM nastąpiła dalsza poprawa wyników SF-36 PCS.

W przypadku badania *BE AGILE* po początkowej poprawie wyników SF-36 PCS w ciągu pierwszych 12 tygodni obserwacji, wyniki utrzymywały się u chorych leczonych BIM. Wyniki dla SF-36 MCS utrzymały się na podobnym poziomie jak podczas okresu podwójnie ślepej próby.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowe dane dot. wyników SF-36.

Tabela 51.

Zmiana wyniku SF-36 PCS w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku SF-36 PCS względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	9,3 (0,6)	221	5,9 (0,8)	111	3,4 (1,7; 5,1)	TAK p< 0,001
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	9,4 (8,5)**	209 [^]	5,8 (7,9)**	109 [^]	3,60 (1,72; 5,48) ^{^^}	TAK

*dane podane przez autorów

**średnia (SD)

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^}wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 52.

Zmiana wyniku SF-36 PCS i SF-36 MCS w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC → BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku SF-36 PCS względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	10,8 (0,6)	221	10,6 (0,8)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	12,0 (0,6)	221	12,3 (0,9)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	12,3 (9,1) [^]	196 ^{^^}	12,1 (9,1) [^]	102 ^{^^}
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	12,0 (9,1) [^]	58	12,8 (9,4) [^]	24
Zmiana wyniku SF-36 MCS względem wartości początkowych					
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	1,72 (8,2) [^]	58	1,3 (10,2) [^]	24

*dane podane przez autorów

[^]średnia (SD)

^{^^}wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.8. BASMI

Wyniki dotyczące zmiany wskaźnika BASMI służącego do oceny ruchomości kręgosłupa po 16 tygodniach obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* były bardziej korzystne u chorych z grupy BIM, w porównaniu z PLC. Różnica ta była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej.

W czasie 24 tygodni obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* wyniki poprawiły się, zarówno w grupie leczonej BIM od początku trwania badania, jak i w grupie, w której po 16 tygodniu nastąpiła zmiana leczenia z PLC na BIM. Następnie po 52 tygodniach wyniki BASMI uległy dalszej poprawie i wyrównaniu wartości średnich w obu grupach badanych do średniej wynoszącej -0,7 pkt.

Poprawa mobilności była obserwowana ponadto w 48. tygodniu obserwacji badania *BE AGILE*, gdzie obydwie grupy chorych doświadczyły zmniejszenia wyniku BASMI w stosunku do wartości wyjściowych.

Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 53.

Zmiana wyniku BASMI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD* (95% CI)	IS*
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	16 tyg.	-0,5 (0,1)	221	-0,2 (0,1)	111	-0,3 (-0,5; -0,1)	TAK p=0,006
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	-0,5 (0,8) ^{^^}	208 [^]	-0,2 (0,7) ^{^^}	104 [^]	-0,30 (-0,47; -0,13) [#]	TAK

*dane podane przez autorów

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^}średnia (SD)

[#]wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 54.
Zmiana wyniku BASMI w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku BASMI względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-0,6 (0,1)	221	-0,5 (0,1)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-0,7 (0,1)	221	-0,7 (0,1)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-0,7 (0,9) [^]	187 ^{^^}	-0,8 (0,9) [^]	97 ^{^^}
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	-0,5 (1,0) [^]	58	-0,9 (1,0) [^]	24

*dane podane przez autorów

[^]średnia (SD)

^{^^}wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.9. PtGADA

W czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* średnia zmiana wyników PtGADA (globalnej oceny aktywności choroby obejmującej ASAS40, ASAS20 i ASAS PR) względem wartości początkowych była większa w grupie BIM w porównaniu z PLC, ze średnimi wynoszącymi odpowiednio BIM -2,7 pkt i PLC -1,6 pkt. Różnica ta była istotna statystycznie na korzyść BIM.

Zarówno po 24 i 52 tygodniach obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2*, jak i po 48 tygodniach obserwacji w badaniu *BE AGILE* raportowano dalszą poprawę wyników PtGADA, ze zbliżonymi wynikami w obu grupach leczonych BIM. Powyższe wyniki wskazują na korzyść z leczenia BIM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 55.
Zmiana wyniku PtGADA w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD* [^] (95% CI)	IS
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku PtGADA względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	16 tyg.	-2,7 (0,2)	221	-1,6 (0,2)	111	-1,3 (-1,8; -0,8)	TAK

*dane podane przez autorów

[^]LSMD (średnia obliczona metoda najmniejszych kwadratów)

Tabela 56.
Zmiana wyniku PtGADA w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC → BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku PtGADA względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	-3,2 (0,2)	221	-3,3 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	-3,6 (0,2)	221	-4,2 (0,2)	111

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	-3,5 (2,3)^	58	-3,8 (2,3)^	24

*dane podane przez autorów

^średnia (SD)

6.1.10. Całkowity ból kręgosłupa

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

Wyniki dot. zmiany całkowitego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych były znamienne statystycznie korzystniejsze dla chorych z grupy BIM vs PLC w badaniu *BE MOBILE 2*.

Zarówno po 24 i 52 tygodniach obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2*, jak i 48 tygodniach obserwacji w badaniu *BE AGILE* obie grupy leczone BIM wykazały poprawę wyniku całkowitego bólu kręgosłupa, ze średnią zmianą względem wartości początkowej wynoszącą w przypadku badania *BE MOBILE 2* dla BIM -3,8 pkt w 24 tyg. i -4,1 w 52 tyg. i dla PLC→BIM -3,5 pkt w 24 tyg. i -4,5 w 52 tyg., a w badaniu *BE AGILE* dla BIM -3,8 pkt i dla PLC->BIM -3,7 pkt.

W tabelach poniżej przedstawiono dokładne wyniki dot. całkowitego bólu kręgosłupa.

Tabela 57.

Zmiana wyniku całkowitego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD*^ (95% CI)	IS
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N		
Zmiana wyniku całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	-3,3 (0,2)	221	-1,9 (0,2)	111	-1,4 (-1,9, -0,9)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	-3,3 (2,6)#	210^^	-1,9 (2,4)#	109^^	-1,40 (-1,97; -0,83)##	TAK

*dane podane przez autorów

^LSMD (średnia obliczona metoda najmniejszych kwadratów)

^^wyniki dla obserwowanych przypadków

#wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie przedziału ufności podanego przez autorów publikacji

##wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich podanych przez autorów publikacji i SD obliczonych samodzielnie na podstawie przedziału ufności podanego przez autorów publikacji

Tabela 58.

Zmiana wyniku całkowitego bólu kręgosłupa w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE*)	N	Średnia (SE*)	N
Zmiana wyniku całkowitego bólu kręgosłupa względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	-3,8 (0,2)	221	-3,5 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,1 (0,2)	221	-4,5 (0,2)	111
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,1 (2,1) ^{^^}	196 [^]	-4,5 (2,3) ^{^^}	102 [^]
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	-3,8 (2,4) ^{**}	58	-3,7 (2,0) ^{**}	24

*dane podane przez autorów

**średnia (SD)

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^}wartość SD obliczono samodzielnie na podstawie przedziału ufności podanego przez autorów publikacji

6.1.11. hs-CRP

Wskaźnik hs-CRP, stanowiący obiektywną miarę stanu zapalnego, był eksploracyjnym punktem końcowym w badaniu *BE MOBILE 2* i dodatkowym punktem końcowym w badaniu *BE AGILE*. Redukcja jego wyniku wskazuje na poprawę skuteczności leczenia.

Już w czasie 2 pierwszych tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* odnotowano szybką redukcję stężenia hs-CRP w grupie leczonej BIM, w porównaniu z PLC (średnia geometryczna równa odpowiednio: 0,4 mg/l i 0,9 mg/l).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.
Wskaźnik hs-CRP w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N	Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N		
Wskaźnik hs-CRP względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	2,4 (259,6)	221	6,0 (199,7)	111	b/d	TAK p<0,001
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	2,4 (209,3)	209*	6,0 (189,6)	108*	b/d	n/o

*wyniki dla obserwowanych przypadków

Zmniejszenie badanego stężenia utrzymywało się do 24. tygodnia badania *BE MOBILE 2*. Jednocześnie w badaniu po 16. tygodniu odnotowano szybką redukcję stężenia hs-CRP w grupie, w której zmieniono terapię PLC na BIM. W 24. tygodniu obserwacji odnotowano porównywalny, zredukowany wynik hs-CRP, ze średnią geometryczną w grupie leczonej BIM od początku trwania badania i w grupie PLC→BIM równą 0,3 mg/l. Średnie stężenia hs-CRP w 52. tygodniu obserwacji w obu grupach wzrosły i wynosiły 2,2 mg/l w grupie leczonej BIM od początku trwania badania i 2,0 mg/l w grupie PLC→BIM.

W przypadku badania *BE AGILE*, po obniżeniu poziomu hs-CRP od wartości wyjściowej do 12. tygodnia obserwacji, poziom hs-CRP utrzymywał się w grupie otrzymującej BIM, a wśród chorych poddanych ponownej randomizacji poziom hs-CRP był niższy niż u chorych otrzymujących tę samą dawkę BIM przez cały okres badania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60.
Wskaźnik hs-CRP w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N	Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N
Wskaźnik hs-CRP względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2</i> (EMA EPAR 2023)	24 tyg.	0,3 (236,7)	221	0,3 (202,1)	111

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N	Średnia geometryczna (geoCV%) [mg/l]	N
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	2,2 (248,2)	221	2,0 (278,7)	111
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	2,2 (193,5)	189 [^]	2,1 (186,4)	100 [^]
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	3,9 (4,7*)	58	2,9 (2,2*)	24

*mediana

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.12. Wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ

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

W czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* odnotowano istotnie większą średnią redukcję stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ względem wartości początkowych w grupie leczonej BIM, w porównaniu z PLC, wynoszącą odpowiednio średnią -4,5 pkt vs +0,6 pkt.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2</i> (EMA EPAR 2023)	16 tyg.	-4,5 (7,8)	81	0,6 (5,3)	46	-5,10 (-7,39; -2,81)	TAK

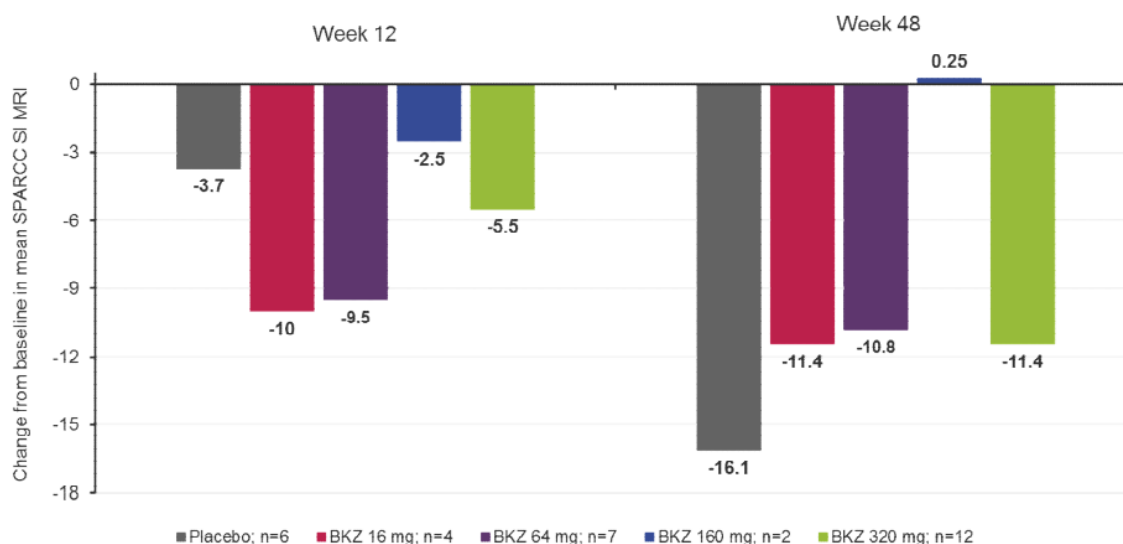
Po 52 tygodniach obserwacji badania *BE MOBILE 2* raportowano dalszą redukcję wyników SPARCC SIJ, ze średnią wynoszącą -4,7 pkt dla BIM i -2,8 dla PLC→BIM.

Pomimo, że w badaniu *BE AGILE* wyniki w skali SPARCC SIJ były niskie, w 48. tygodniu zaobserwowano ich wyraźną redukcję w stosunku do wartości wyjściowej, przy czym

największe zmniejszenie zaobserwowano w grupie ponownie przydzielonej z PLC do grupy otrzymującej BIM w dawce 160 mg i 320 mg. Dane były dostępne tylko dla dwóch chorych otrzymujących BIM w dawce 160 mg przez cały czas trwania badania. Ze względu na fakt, że ich wyjściowe wyniki SPARCC SI były niskie, w grupie tej nie zaobserwowano redukcji wyniku SPARCC SIJ.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli i na poniższym rysunku.

Rysunek 8.
Zmiana wyniku MRI SPARCC SI MRI w czasie 12 i 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniu BE AGILE [van der Heijde 2020]



*MRI kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych powtórzono u chorych, u których z pozytywnym wynikiem na początku badania

Tabela 62.
Zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023, EMA EPAR 2023)</i>	52 tyg.	-4,7 (8,2)	78	-2,8 (6,1)	41

W 16. tygodniu leczenia remisję choroby definiowaną jako wynik SPARCC SIJ <2 w podgrupie chorych z wartościami początkowymi SPARCC SIJ ≥ 2 odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej BIM w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio: 56,1% i 19,0%).

W 52. tygodniu obserwacji odsetek chorych z remisją definiowaną jako wynik SPARCC SIJ <2 zwiększył się w obu grupach (BIM od początku trwania badania: 75,7% i PLC→BIM 66,7%).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 63.
Częstość występowania remisji SPARCC SIJ w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja SPARCC SIJ*										
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023a_ab)</i>	16 tyg.	Chorzy z wynikiem SPARCC SIJ ≥ 2 w chwili rozpoczęcia badania	23 (56,1)	41	4 (19,0)	21	5,43 (1,55; 18,99)	0,37 (0,14; 0,60)	3 (2; 8)	TAK

*SPARCC SIJ < 2

Tabela 64.
Częstość występowania remisji SPARCC SIJ w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC \rightarrow BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja SPARCC SIJ*						
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023a_ab)</i>	52 tyg.	Chorzy z wynikiem SPARCC SIJ ≥ 2 w chwili rozpoczęcia badania	28 (75,7)	37	12 (66,7)	18

*SPARCC SIJ < 2

6.1.13. Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin

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

W czasie 16 tygodni obserwacji raportowano większą średnią redukcję wyniku oceny kręgosłupa MRI Berlin względem wartości początkowych, w przypadku grupy leczonej BIM (-2,2 pkt), w porównaniu z grupą PLC (-0,3 pkt).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65.

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

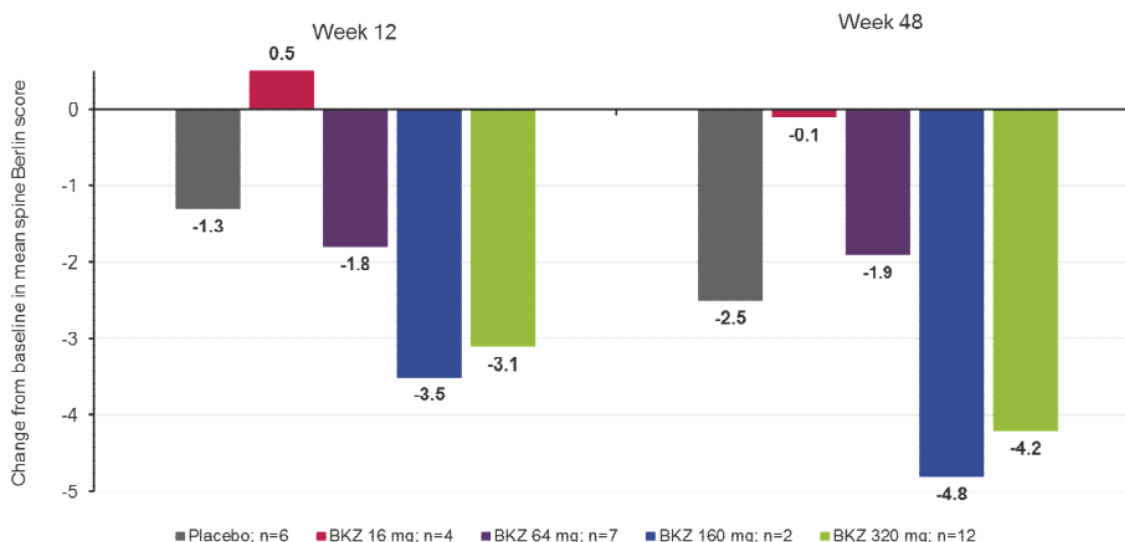
Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku MRI Berlin względem wartości początkowych							
<i>BE MOBILE 2</i> (EMA EPAR 2023)	16 tyg.	-2,2 (3,6)	81	-0,3 (1,6)	46	-1,90 (-2,81; -0,99)	TAK

Po 52 tygodniach obserwacji badania *BE MOBILE 2* raportowano dalszą redukcję wyników MRI Berlin, ze średnią wynoszącą -2,4 pkt dla BIM i -2,1 dla PLC→BIM. Podobną zależność obserwowano w badaniu *BE AGILE*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli i na poniższym rysunku.

Rysunek 9.

Zmiana wyniku oceny kręgosłupa MRI Berlin w czasie 12 i 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniu *BE AGILE* [van der Heijde 2020]



* MRI kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych powtórzone u chorych, u których z pozytywnym wynikiem na początku badania

Tabela 66.

Zmiana wyniku MRI Berlin w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana wyniku MRI Berlin względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023, EMA EPAR 2023)	52 tyg.	-2,4 (3,9)	77	-2,1 (3,4)	42

W 16. tygodniu leczenia remisję choroby w postaci wyniku MRI Berlin ≤ 2 w podgrupie chorych z wartościami początkowymi MRI Berlin > 2 odnotowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej BIM w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio: 74,2% i 11,1%). W 52. tygodniu obserwacji raportowano dalsze zwiększenie częstości występowania remisji choroby na podstawie wyniku MRI Berlin ≤ 2 (BIM od początku trwania badania: 76,7% i PLC→BIM: 62,5% chorych).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 67.
Częstość występowania remisji MRI Berlin w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Remisja MRI Berlin*										
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023a_ab)</i>	16 tyg.	Chorzy z wynikiem badania MRI Berlin >2 w chwili rozpoczęcia badania	23 (74,2)	31	2 (11,1)	18	23,00 (4,31; 122,88)	0,63 (0,42; 0,84)	2 (2; 3)	TAK

*wynik MRI Berlin ≤2

Tabela 68.
Częstość występowania remisji MRI Berlin w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC → BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
Remisja MRI Berlin*						
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023a_ab)</i>	52 tyg.	Chorzy z wynikiem badania MRI Berlin >2 w chwili rozpoczęcia badania	23 (76,7)	30	10 (62,5)	16

*wynik MRI Berlin ≤2

6.1.14. MASES

Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w chwili rozpoczęcia badania i częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów (MASES=0) ścięgnistych w podgrupie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych na początku badania stanowiły nierankingowane drugorzędowe punkty końcowe w badaniu.

W czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z badania *BE MOBILE 2* z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w chwili rozpoczęcia badania (MASES > 0) odnotowano istotnie statystycznie większą redukcję wyniku MASES względem wartości początkowych w grupie leczonej BIM, w porównaniu z grupą PLC, wynoszącą odpowiednio -2,4 i -1,5 pkt.

Z kolei częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych (MASES=0) w czasie 16 tygodni obserwacji odnotowano znamienne statystycznie częściej w grupie leczonej BIM (51,5% chorych), w porównaniu z grupą PLC (32,8% chorych).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 69.

Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w chwili rozpoczęcia badania

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych								
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Ramiro 2023a_ab)</i>	16 tyg.	Chorzy z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, definiowanym wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania	-2,4 (3,4)*	132	-1,5 (2,5)*	67	-0,90 (-1,73; -0,07)	TAK p=0,003
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		-2,5 (2,8)	123^	-1,5 (2,3)	65^	-1,00 (-1,75; -0,25)^^	TAK

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

^wyniki dla obserwowanych przypadków

^^wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 70.

Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniętych (MASES=0) w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych (MASES=0)										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Ramiro 2023_ab)</i>	16 tyg.	Chorzy z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, definiowanym wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania	68 (51,5)	132	22 (32,8)	67	2,17 (1,18; 4,01)	0,19 (0,05; 0,33)	6 (4; 20)	TAK p= 0,006
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		68 (55,3)	123^	22 (33,8)	65^	2,42 (1,29; 4,51)	0,21 (0,07; 0,36)	5 (3; 15)	TAK

^wyniki dla obserwowanych przypadków

W czasie 52 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w chwili rozpoczęcia badania (MASES > 0) odnotowano dalszą redukcję wyniku MASES, zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM, wynoszącą odpowiednio -2,9 i -3,2 pkt.

W czasie 52 tygodni obserwacji nieznacznie mniej chorych w grupie stosującej BIM od początku badania wykazała całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (MASES=0) w porównaniu do danych z 16. tygodnia (51,5% vs 50,8%). Z kolei w grupie PLC→BIM odnotowano więcej chorych z MASES=0 (46,3%) w porównaniu z grupą PLC (32,8%) w 16 tygodniu obserwacji. Częstość występowania odpowiedzi MASES=0 w 52. tygodniu badania była zbliżona w obu grupach leczonych BIM.

W badaniu *BE AGILE* wśród chorych z wyjściowym zapaleniem przyczepów ścięgnistych zaobserwowano dalsze zmniejszenie wskaźnika MASES w stosunku do wartości wyjściowej w 48. tygodniu obserwacji.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe wyniki.

Tabela 71.

Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w przedłużonym okresie obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych					
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	-2,9 (0,3)	132	-3,2 (0,3)	67
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	-3,0 (2,9)*	111 [^]	-3,4 (2,7)*	60 [^]
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	-3,3 (2,2)*	40	-3,8 (3,1)*	17

*średnia (SD)

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

Tabela 72.
Częstość występowania odpowiedzi MASES=0 w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (MASES=0)						
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023, Baraliakos 2022a_ab)</i>	52 tyg.	Ogółem	67 (50,8)	132	31 (46,3)	67
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		67 (60,4)	111 [^]	31 (51,7)	60 [^]

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.15. SJC

W czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* większą redukcję (poprawę) wyniku SJC względem wartości początkowych raportowano w grupie leczonej BIM, w porównaniu z PLC, w tym odpowiednio średnią wynoszącą -0,6 i -0,4. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Redukcja wyniku SJC u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji była znamienne statystycznie większa w grupie BIM, w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio: -3,6 i -2,1 pkt).

Częstość występowania odpowiedzi SJC=0 w czasie 16 tygodni obserwacji była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych BIM (63,6%), w porównaniu z grupą PLC (36,4%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 73.

Zmiana liczby obrzękniętych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych								
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ogółem	-0,6 (3,0)	221	-0,4 (1,1)	111	-0,20 (-0,65; 0,25)	NIE

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

Tabela 74.

Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych								
<i>BE MOBILE 2 (Ramiro 2023a_ab)</i>	16 tyg.	Chorzy z co najmniej 1 obrzękniętym stawem definiowanym wynikiem SJC>0 w chwili rozpoczęcia badania	-3,6 (3,3)*	44	-2,1 (2,3)*	22	-1,50 (-2,87; -0,13)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Chorzy z co najmniej 1 obrzękniętym stawem definiowanym wynikiem SJC>0 w chwili rozpoczęcia badania	-3,6 (3,6)	43 [^]	-2,1 (2,5)	22 [^]	-1,50 (-3,00; -0,0003) ^{^^}	TAK

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

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

^{^^}wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 75.

Częstość występowania wyniku SJC=0 u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Wynik SJC=0										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023, Ramiro 2023a_ab)</i>	16 tyg.	SJC>0	28 (63,6)	44	8 (36,4)	22	3,06 (1,06; 8,87)	0,27 (0,03; 0,52)	4 (2; 34)	TAK p=0,051*
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		28 (65,1)	43 [^]	8 (36,4)	22 [^]	3,27 (1,12; 9,54)	0,29 (0,04; 0,53)	4 (2; 25)	TAK

*p-wartość podana przez autorów publikacji

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

W czasie 52 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* wyniki SJC u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania uległy dalszej redukcji zarówno w grupie stosującej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM (odpowiednio: -4,2 i -3,6 pkt).

Częstość występowania odpowiedzi SJC=0 w czasie 52 tygodni obserwacji poprawiła się i była większa w grupie PLC→BIM, w porównaniu do grupy leczonej BIM od początku badania (odpowiednio: 81,8% vs 72,7%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 76.

Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem					
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	-4,2 (0,6)	44	-3,6 (0,8)	22
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	-4,3 (4,0)*	41 [^]	-3,5 (3,8)*	21 [^]

*średnia (SD) podana przez autorów publikacji

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

Tabela 77.

Częstość występowania wyniku SJC=0 u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
Wynik SJC=0						
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023, Ramiro 2023a_ab)	52 tyg.	SJC>0	32 (72,7)	44	18 (81,8)	22
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		32 (78,0)	41 [^]	18 (85,7)	21 [^]

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.16. TJC

W czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2*, większą redukcję wyniku TJC względem wartości początkowych zaobserwowano w grupie leczonej PLC, niż w grupie BIM, ze średnimi wynoszącymi odpowiednio -1,7 i -1,2 pkt, jednakże różnica ta nie była znamienne statystycznie.

Redukcja wyniku TJC u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania, w czasie 16 tygodni obserwacji była porównywalna w obu grupach badanych dla BIM i PLC (odpowiednio: -2,5 i -2,9 pkt). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku danych dot. częstości występowania odpowiedzi TJC=0 w czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania, wynik ten częściej raportowano wśród chorych leczonych BIM (41,4%), w porównaniu z grupą PLC (32,8%), ale różnica nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 78.

Zmiana liczby tkliwych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*	N		
Zmiana liczby tkliwych stawów względem wartości początkowych								
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ogółem	-1,2 (3,0)	221	-1,7 (3,2)	111	0,50 (-0,21; 1,21)	NIE

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

Tabela 79.

Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych								
<i>BE MOBILE 2 (Ramiro 2023a_ab)</i>	16 tyg.	Chorzy z co najmniej 1 tkliwym stawem definiowanym wynikiem TJC>0 w chwili rozpoczęcia badania	-2,5 (4,3)*	116	-2,9 (3,9)*	61	0,40 (-0,85; 1,65)	NIE p=0,401**
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		-2,5 (4,5)	111 [^]	-3,0 (4,0)	59 [^]	0,50 (-0,82; 1,82) [#]	NIE

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

**p-wartość przedstawiona przez autorów publikacji

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

[#]wartość MD obliczono samodzielnie na podstawie średnich i SD podanych przez autorów publikacji

Tabela 80.

Częstość występowania wyniku TJC=0 u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Wynik TJC=0									
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TJC>0	48 (41,4)	116	20 (32,8)	61	1,45 (0,76; 2,77)	0,09 (-0,06; 0,23)	NIE
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.		48 (43,6)	110 [^]	20 (33,9)	59 [^]	1,51 (0,78; 2,91)	0,10 (-0,05; 0,25)	NIE

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

W czasie 52 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* wyniki TJC u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania uległy dalszej redukcji względem wartości początkowych zarówno w grupie stosującej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM (odpowiednio: -4,0 i -4,5 pkt).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81.

Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
		Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	N
Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania					
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,0 (0,5)	116	-4,5 (0,6)	61
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	-4,2 (5,7)*	101 [^]	-4,6 (4,5)*	55 [^]

*średnia (SD) podana przez autorów publikacji

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

Tabela 82.

Częstość występowania wyniku TJC=0 u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Populacja	BIM 160 mg Q4W		PLC→ BIM 160 mg Q4W	
			n (%)	N	n (%)	N
Wynik TJC=0						
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	TJC>0	68 (67,3)	101 [^]	35 (63,6)	55 [^]

[^]wyniki dla obserwowanych przypadków

6.1.17. Jakość snu

W czasie 48 tygodni obserwacji u chorych z badania *BE AGILE* dla zaburzeń snu mierzonych przy zastosowaniu skali badania wyników medycznych (MOS) odnotowano ich redukcję zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 83.
Zmiana oceny zaburzeń snu w czasie 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC→BIM 160 mg Q4W	
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N
Zmiana oceny zaburzeń snu względem wartości początkowych [^]						
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Badanie wyników medycznych (MOS) – zaburzenia snu	6,6 (6,3)	58	7,3 (7,8)	24
		Badanie wyników medycznych wskaźnik II (MOS) – problem ze snem	6,5 (6,1)		7,6 (8,7)	

[^]zaburzenia snu stanowiły punkt końcowy raportowany przez chorych

6.2. Ocena bezpieczeństwa bimekizumabu względem placebo na podstawie badań *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE*

Ocenę bezpieczeństwa BIM (160 mg Q4W) względem PLC (Q4W) dla 16 tygodni obserwacji przeprowadzono u chorych na ZZSK na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *BE MOBILE 2* [van der Heijde 2023].

Dodatkowo w raporcie przedstawiono dane do 24. tygodnia obserwacji [van der Heijde 2023] i 52. tygodnia obserwacji [Baraliakos 2023] dla ogólnej populacji chorych stosujących BIM (BIM 160 mg Q4W) w badaniu *BE MOBILE 2*⁵⁶.

Ocena bezpieczeństwa została ponadto uzupełniona o wyniki z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *BE AGILE* [van der Heijde 2020], gdzie BIM porównywano względem PLC. W raporcie uwzględniono z badania *BE AGILE* jedynie wyniki dla grup spełniających kryteria włączenia do analizy, tj. grupy stosującej przez 12 tygodni BIM w dawce 160 mg Q4W oraz grupy PLC. Z fazy przedłużonej (48 tyg.) przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie BIM w dawce 160 mg Q4W oraz poglądowo dane dla chorych którzy zmienili terapię PLC na BIM w dawce 160 mg Q4W.

W ramach oceny bezpieczeństwa z badania *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych i (jeśli podano) wskaźnik EAIR na 100 pacjento-lat.

Bezpieczeństwo zostało ocenione na podstawie badania *BE MOBILE 2* oraz badania *BE AGILE* względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- działania niepożądane;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;

⁵⁶ Dotyczy również chorych którzy zmienili PLC na BIM. W badaniu przedstawiono dla tych chorych dane dotyczące bezpieczeństwa po zmianie terapii na BIM

- zdarzenia niepożądane (TEAE).

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

W poniższych podrozdziałach przedstawiono szczegółowe wyniki dot. poszczególnych punktów końcowych.

6.2.1. Zgony

W czasie 16 tygodni obserwacji w obu grupach badania *BE MOBILE 2* nie wystąpił żaden przypadek zgonu, natomiast podczas 12 tygodniowego okresu obserwacji dla badania *BE AGILE* odnotowano 1 przypadek zgonu wśród chorych z grupy przyjmującej BIM (różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 84.
Częstość występowania zgonów w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N			
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	16 tyg.	Zgon	0 (0,0) (0,0)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	12 tyg.		1 (1,6) (b/d)	63	0 (0,0) (b/d)	60	7,05 (0,14; 355,48)	0,02 (-0,03; 0,06)	NIE

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=68,3; PLC=34,6); EAIR – częstość występowania skorygowana o ekspozycję

W czasie 24 i 52 tygodni obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* również nie wystąpił żaden przypadek zgonu u chorych stosujących BIM. Został on, jednakże odnotowany wśród chorych, stosujących BIM w badaniu *BE AGILE*. Zgon w badaniu *BE AGILE* wystąpił w wyniku niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia płuc z aspiracją i nie został on uznany przez badacza za zgon związany z leczeniem.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 85.
Częstość występowania zgonów w przedłużonym okresie obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zgon	0 (0,0) (0,0)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		0 (0,0) (0,0)**	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.		1 (0,7) (0,9)***	149

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=119,1); **EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=290,9); ***EAIR/100PY

6.2.2. Działania niepożądane

TEAE związane z leczeniem w czasie 16 tygodni obserwacji raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej BIM niż w grupie kontrolnej, tj. u 29,4% chorych z grupy leczonej BIM i 17,1% chorych z grupy PLC w badaniu *BE MOBILE 2*.

W badaniu *BE AGILE* częściej działania niepożądane (11,1%) raportowano dla grupy BIM, jednakże była to nieznaczna różnica w odniesieniu do grupy PLC (10,0%). Nie wykazano istotnej statystycznej różnicy między grupami w czasie 12 tygodni obserwacji dla częstości występowania działań niepożądanych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 86.
Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	16 tyg.	TEAE związane z leczeniem	65 (29,4) (118,5)*	221	19 (17,1) (63,0)*	111	2,02 (1,14, 3,58)	0,12 (0,03, 0,22)	8 (4; 33)	TAK
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	12 tyg.		7 (11,1) (b/d)	63	6 (10,0) (b/d)	60	1,13 (0,36; 3,56)	0,01 (-0,10; 0,12)	n/d	NIE

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=68,3; PLC=34,6)

W czasie 24 tygodni obserwacji TEAE związane z leczeniem w badaniu *BE MOBILE 2* w ogólnej populacji chorych stosujących BIM raportowano u 29,1% chorych, czyli u zbliżonego odsetka chorych jak w przypadku chorych otrzymujących BIM przez 16 tygodni obserwacji. W 52. tygodniu obserwacji zdarzenia raportowano u 40,9% chorych. Podobny wynik uzyskano dla przedłużonego okresu obserwacji badania *BE AGILE*, gdzie TEAE związane z leczeniem obserwowano u 32,2% chorych.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 87.
Częstość występowania działań niepożądanych w przedłużonym okresie obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE związane z leczeniem	96 (29,1) (102,8)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		135 (40,9) (67,1)**	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.		48 (32,2) (52,0)***	149

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=119,1); **EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=290,9); ***EAIR/100PY

6.2.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

Dla badania *BE MOBILE 2* do 16. tygodnia obserwacji ciężkie AE ogółem raportowano częściej w grupie leczonej BIM, w porównaniu do grupy PLC, tj. odpowiednio u 1,8% i 0,9% chorych. W badaniu *BE AGILE* odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych został odnotowany nieznacznie rzadziej w grupie BIM niż PLC (1,6% vs 3,3%). Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie, zarówno w badaniu *BE MOBILE 2*, jak i *BE AGILE*.

Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu *BE MOBILE 2* dotyczyły najczęściej zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych. W żadnej z grup odnotowane zdarzenia nie występowały u więcej niż jednego chorego w grupie. Dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 88.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji⁵⁷

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ciężkie AE	4 (1,8) (5,9)*	221	1 (0,9) (2,9)*	111	2,03 (0,22; 18,36)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Ciężkie TEAE	1 (1,6) (b/d)	63	2 (3,3) (b/d)	60	0,47 (0,04; 5,30)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia ogółem**	1 (0,5) (1,5)*	221	1 (0,9) (2,9)*	111	0,50 (0,03; 8,07)	-0,005 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenie wirusowe	0 (0,0) (0,0)*	221	1 (0,9) (2,9)*^	111	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wirusowe zapalenie wątroby typu A	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE

⁵⁷ nie ekstrahowano danych z publikacji dla zdarzeń, gdy dla obu grup, tj. BIM i PLC nie odnotowano w badaniu żadnych przypadków

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N			
Zaburzenia endokrynologiczne									
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wole	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia psychiczne									
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Depresja	0 (0,0) (0,0)*	221	1 (0,9) (2,9)*	111	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych									
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Kamica żółciowa	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia									
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Niewydolność oddechowa***	1 (1,6) (b/d)	63	b/d	60	n/o	n/o	n/o

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=68,3; PLC=34,6) **TEAE specjalnego zainteresowania ***niewydolność oddechowa nastąpiła wskutek zapalenia płuc z aspiracją i skutkowało zgonem chorego, nieuznanym, jednakże przez badacza za zgon związany z leczeniem

^w publikacji *Baraliakos 2023* podano informacje, że zakażenie wirusowe zostało ocenione przez badacza jako związane z badanym leczeniem

W badaniu *BE MOBILE 2*, występowanie ciężkich AE w czasie 24 tygodni obserwacji odnotowano u 3,6% (10,3 PY) chorych z populacji ogólnej, a po 52 tygodniach obserwacji u 6,1% chorych. Do najczęstszych AE z tej grupy należały ciężkie zakażenia raportowane u 1,2% i 1,8% chorych odpowiednio w 24. i 52. tygodniu. Pozostałe odnotowane zdarzenia wystąpiły jedynie u pojedynczych chorych.

W badaniu *BE AGILE* ciężkie zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych chorych. Ogółem, w czasie 48 tygodni odnotowano je u 3,4% chorych u chorych stosujących BIM w dawce 160 mg.

Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 89.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przedłużonym okresie obserwacji⁵⁸

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Ciężkie AE	12 (3,6) (10,3)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Ciężkie TEAE	20 (6,1) (7,1)##	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.		5 (3,4) (4,4)****	149
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zakażenia ogółem**	4 (1,2) (3,4)^*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		6 (1,8) (2,1)##	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Wirusowe zapalenie wątroby typu A	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3)##	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zapalenie ucha środkowego	1 (0,3) (0,8)*	330

⁵⁸ nie ekstrahowano danych z publikacji dla zdarzeń, gdy dla BIM ogółem do 24 tyg. i 52 tyg. nie odnotowano w badaniu żadnych przypadków

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##^^}	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zakaźny wysięk opłucnowy	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Róża	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##^^}	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	1 (0,7) (b/d) [#]	149
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Różycza/Ropień stopy	1 (0,7) (b/d) [#]	149
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Powierzchniowo rozprzestrzeniający się czerniak w stadium I	1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Mięśniak macicy	1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
Zaburzenia endokrynologiczne				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Wole	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
Zaburzenia psychiczne				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Myśli samobójcze	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##^^}	330
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Omdlenie	2 (0,6) (1,7)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		4 (1,2) (1,4) ^{##,###}	330
Zaburzenia serca				
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zawał mięśnia sercowego	1 (0,7) (b/d) [#]	149

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
Zaburzenia naczyniowe				
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Dysfunkcja węzła zatokowego	1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Wrzodzące zapalenie jelita grubego	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Przepuklina rozworu przełykowego	1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Niedrożność porażenna jelit	1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zapalenie uchyłków	1 (0,3) (0,3) ^{##^}	330
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Kamica żółciowa	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	Torbiel pilonidalna	1 (0,7) (b/d) [#]	149
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,3) (0,3) ^{##^}	330
Procedury medyczne i chirurgiczne				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Korekcja nosa	1 (0,3) (0,8)*	330
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach				
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Złamanie kości promieniowej	1 (0,3) (0,3) ^{##}	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Korekcja nosa	1 (0,3) (0,3) ^{##}	330

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=119,1);

**TEAE specjalnego zainteresowania

***1 ciężkie TEAE obserwowano do 12 tyg. obserwacji, natomiast 4 ciężkie TEAE w okresie 12.-48. tyg. obserwacji

^żadne nie doprowadziło do przerwania udziału w badaniu

^^ocenione przez badacza jako związane z badanym leczeniem

#EAIR/100PY

##EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=290,9)

###jedno zdarzenie ocenione przez badacza jako związane z badanym leczeniem

6.2.4. Zdarzenia niepożądane (TEAE)

W czasie 16 tygodni obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* dla TEAE ogółem i TEAE o ciężkim nasileniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu i prowadzące do przerwania leczenia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej BIM, w porównaniu z PLC, tj. u odpowiednio 2,7% i 3,2% chorych oraz u żadnego chorego z grupy PLC.

W badaniu *BE MOBILE 2* zdarzeniami, które odnotowano z istotnie statystycznie wyższą częstością w grupie BIM w porównaniu z PLC były: zakażenia grzybicze ogółem, zakażenia *Candida*, kandydoza jamy ustnej, nadwrażliwość i reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Z kolei, zapalenie błony naczyniowej oka ogółem wystąpiło istotnie statystycznie częściej w grupie PLC niż BIM.

W przypadku badania *BE AGILE* ogółem TEAE odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej, tj. odpowiednio u ok. 32 i 43% chorych w 12. tygodniu obserwacji. W badaniu w czasie 12 tygodni odnotowano wystąpienie pojedynczych poszczególnych TEAE. Istotne statystycznie różnice między grupami nie zostały wykazane.

W tabeli poniżej podano szczegółowe wyniki.

Tabela 90.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
Zdarzenia niepożądane TEAE										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE ogółem	120 (54,3) (284,5)*	221	48 (43,2) (195,8)*	111	1,56 (0,99; 2,47)	0,11 (-0,003; 0,22)	n/d	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.		20 (31,7) (b/d)	63	26 (43,3) (b/d)	60	0,61 (0,29; 1,27)	-0,12 (-0,29; 0,05)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE o ciężkim nasileniu	3 (1,4) (4,4)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,53 (0,41; 50,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	6 (2,7) (8,8)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,60 (0,83; 25,39)	0,03 (0,002; 0,05)	NNH=33 (20; 500)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	7 (3,2) (10,3)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,62 (0,95; 22,53)	0,03 (0,005; 0,06)	NNH=33 (16; 200)	TAK
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.		1 (1,6) (b/d)	63	1 (1,7) (b/d)	60	0,95 (0,06; 15,57)	-0,0008 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	TEAE specjalnego zainteresowania (AESI)	3 (4,8) (b/d)	63	5 (8,3) (b/d)	60	0,55 (0,13; 2,41)	-0,04 (-0,12; 0,05)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie nosogardzieli**	17 (7,7) (26,2)*	221	4 (3,6) (11,7)*	111	2,23 (0,73; 6,79)	0,04 (-0,01; 0,09)	n/d	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	3 (4,8) (b/d)	63	0 (0,0) (b/d)	60	7,28 (0,74; 71,35)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych**	6 (2,7) (9,0)*	221	7 (6,3) (21,2)*	111	0,41 (0,14; 1,26)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	0 (0,0) (b/d)	63	1 (1,7) (b/d)	60	0,13 (0,003; 6,50)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie gardła**	5 (2,3) (7,4)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,58 (0,71; 29,66)	0,02 (-0,001; 0,05)	n/d	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Zapalenie gardła	2 (3,2) (b/d)	63	0 (0,0) (b/d)	60	7,16 (0,44; 115,88)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Zapalenie oskrzeli	0 (0,0) (b/d)	63	1 (1,7) (b/d)	60	0,13 (0,003; 6,50)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia grzybicze ogółem&&	13 (5,9) (19,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,75 (1,47; 15,37)	0,06 (0,03; 0,09)	NNH=16 (11; 33)	TAK

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i> &&&	10 (4,5) (14,9)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,68 (1,24; 17,75)	0,05 (0,01; 0,08)	NNH=20 (12; 100)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i> prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Kandydoza jamy ustnej**^	9 (4,1) (13,4)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,66 (1,15; 18,94)	0,04 (0,01; 0,07)	NNH=25 (14; 100)	TAK
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Kandydoza jamy ustnej prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Kandydoza narządów płciowych	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia grzybicze nie-sklasyfikowane&&&	5 (2,3) (7,4)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,58 (0,71; 29,66)	0,02 (-0,001; 0,05)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Zakażenia grzybicze sromu i pochwy	5 (2,3) (7,4)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,58 (0,71; 29,66)	0,02 (-0,001; 0,05)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Dermatofitozy&&&	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Dermatofitozy wielopostaciowe	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Neutropenia ^{&&}	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Hiperplazja tkanki limfatycznej prowadząca do przerwania leczenia [@]	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu immunologicznego										
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	16 tyg.	Nadwrażliwość ^{¶¶}	17 (7,7) (b/d)*	221	2 (1,8) (b/d)*	111	4,54 (1,03; 20,02)	0,06 (0,02; 0,10)	NNH=16 (10; 50)	TAK
Zaburzenia serca										
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe ^{##}	1 (1,6) (b/d) ^{@@}	63	0 (0,0) (b/d)	60	7,05 (0,14; 355,48)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Nieprawidłowy wynik oceny psychiatrycznej prowadzący do przerwania leczenia	2 (0,9) (2,9)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,51 (0,24; 85,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Zaburzenia psychiczne ^{##}	0 (0,0) (b/d)	63	2 (3,3) (b/d)	60	0,13 (0,01; 2,05)	-0,03 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Ból głowy**	9 (4,1) (13,6)*	221	5 (4,5) (15,0)*	111	0,90 (0,29; 2,75)	-0,004 (-0,05; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka ogółem&&&\$\$&&	0 (0,0) (0,0)*	221	5 (4,5) (14,7)*	111	0,05 (0,01; 0,31)	-0,05 (-0,09; -0,005)	NNT = 20 (12; 200)	TAK
Zaburzenia żołądka i jelit										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Biegunka**	7 (3,2) (10,5)*	221	1 (0,9) (2,9)*	111	3,60 (0,44; 29,62)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego^^^#&\$\$&&	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna^^^&#&\$\$&&	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	16 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	IBD ^{¶¶¶}	2 (0,9) (b/d)*	221	0 (0,0) (b/d)*	111	4,51 (0,24; 85,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych										
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	16 tyg.	Zaburzenia wątroby ^{^^&&&}	10 (4,5) (15,1)*	221	4 (3,6) (11,7)*	111	1,27 (0,39, 4,14)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	Potencjalne spełnienie reguły Hy's ^{##}	1 (0,5) (b/d)* ^{¶¶}	221	0 (0,0) (b/d)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	>3 x GGN AIAT lub AspAT	3 (1,4) (b/d)*	221	2 (1,8) (b/d)*	111	0,75 (0,12, 4,55)	-0,004 (-0,03, 0,02)	n/d	NIE
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	16 tyg.	>5 x GGN AIAT lub AspAT	3 (1,4) (b/d)*	221	1 (0,9) (b/d)*	111	1,51 (0,16, 14,72)	0,005 (-0,02, 0,03)	n/d	NIE
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	12 tyg.	Ogółem ^{##}	1 (1,6) (b/d)	63	2 (3,3) (b/d)	60	0,47 (0,04; 5,30)	-0,02 (-0,07, 0,04)	n/d	NIE
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	12 tyg.	Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych ^{##}	0 (0,0) (b/d)	63	1 (1,7) (b/d)	60	0,13 (0,003; 6,50)	-0,02 (-0,06, 0,03)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W		PLC		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS
			n (%) (PY)	N	n (%) (PY)	N				
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	12 tyg.	Podwyższenie aktywności GGT##	0 (0,0) (b/d)	63	1 (1,7) (b/d)	60	0,13 (0,003; 6,50)	-0,02 (-0,06, 0,03)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Wysypka prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,5) (1,5)*	221	0 (0,0) (0,0)*	111	4,49 (0,07; 286,25)	0,005 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	16 tyg.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia&&&	9 (4,1) (13,6)*	221	1 (0,9) (2,9)*	111	4,67 (0,58, 37,33)	0,03 (0,0003; 0,06)	NNH=33 (16; 3333)	TAK

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (BIM=68,3; PLC=34,6); **najczęściej raportowane TEAE; TEAE >3% były zgłaszane według preferowanego terminu;

^wszystkie zdarzenia dot. kandydozy jamy ustnej były łagodne do umiarkowanych; ^^większość zgłaszanych zdarzeń dot. wątroby była związana z niezbyt poważnymi zaburzeniami czynności wątroby. Zdarzenia, które były wyraźnie nieprawidłowe, były niezwiązane z leczeniem;

^^^orzeczone jako prawdopodobne lub określone;

#żaden chory nie miał IBD w wywiadzie; ## TEAE specjalnego zainteresowania

\$wrzodziejące zapalenie jelita grubego o ciężkim nasileniu, które doprowadziło do przerwania leczenia;

&choroba Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym nasileniu, która doprowadziła do przerwania udziału w badaniu;

\$\$wszyscy podani chorzy mieli zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie na początku badania;

&&obejmuje zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenie tęczówki;

&&&TEAE specjalnego zainteresowania;

@hiperplazja tkanki limfatycznej była związana z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi i niezwiązana z krwinkami limfatycznymi, zdiagnozowana i zgłoszona jako guzkowy rozrost limfoidalny;

@@zdarzenie ustąpiło i zostało uznane za niezwiązane z leczeniem i nie doprowadziło do przerwania leczenia;

!potencjalne spełnienie reguły Hy's rozpoznano wraz z wirusowym zapaleniem wątroby typu A;

!#!przypadki nadwrażliwości zidentyfikowano za pomocą standardowego zapytania medycznego MedDRA „Nadwrażliwość (SMQ)”;

!#!#!pewny lub prawdopodobny IBD zgłoszony przez zewnętrzną komisję orzekającą

W czasie 24 tygodni obserwacji TEAE ogółem w badaniu *BE MOBILE 2* raportowano u 55,5% chorych przyjmujących w badaniu BIM, TEAE o ciężkim nasileniu u 2,7% chorych, TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu u 3,3% chorych, a TEAE prowadzące do przerwania leczenia u 3,6% chorych z populacji ogółem. TEAE o ciężkim nasileniu i TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu raportowano rzadziej niż w 16. tygodniu badania (odpowiednio: 1,4% i 2,7% w 16 tyg. obserwacji). Z kolei TEAE ogółem raportowano na podobnym poziomie w 16. i 24. tygodniu badania. Podobnie TEAE prowadzące do przerwania leczenia ze zbliżoną częstością w obu okresach obserwacji.

W 52. tygodniu obserwacji TEAE ogółem odnotowano u 75,5% chorych, TEAE o ciężkim nasileniu u 4,2% chorych, TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu u 4,5% chorych, a TEAE prowadzące do przerwania leczenia u 4,8% chorych z populacji ogółem.

Najczęstsze TEAE do 24. i 52. tygodnia obserwacji obejmowały zdarzenia niepożądane z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych, w tym m.in. zakażenie grzybicze ogółem (do 24. tyg. 6,4%, do 52. tyg. 12,1%), zapalenie nosogardzieli (do 24. tyg. 6,4%, do 52. tyg. 9,1%), zaburzenia wątroby (do 24. tyg. 4,8%, do 52. tyg. 10,0%), zakażenie *Candida* ogółem (do 24. tyg. 3,6%, do 52. tyg. 7,0%), zapalenie górnych dróg oddechowych (do 24. tyg. 2,4%, do 52. tyg. 6,4%) i kandydoza jamy ustnej (do 24. tyg. 3,0%, do 52. tyg. 6,1%).

W dokumencie *ChPL Bimzelx®* opisano częstość występowania zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem. Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często raportowano w przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych należących do grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych. Zdarzenia niepożądane występujące często odnotowano w przypadku zdarzeń z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych (np. kandydoza jamy ustnej), zaburzeń układu nerwowego (ból głowy), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (wysypka, zapalenie skóry i wyprysk, trądzik), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, reakcja, obrzęk, ból, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia), zmęczenie). Zdarzenia niepożądane raportowane w dokumencie *ChPL Bimzelx®* występowały z porównywalną częstością do danych przedstawionych w badaniu *BE MOBILE 2*, co potwierdza wiarygodność analizowanych wyników.

W badaniu *BE AGILE* w czasie 48 tygodni obserwacji TEAE ogółem raportowano u 69,1% chorych przyjmujących w badaniu BIM 160 mg, natomiast TEAE prowadzące do przerwania

leczenia u 4,7% chorych. Najczęściej występującymi TEAE było zapalenie nosogardzieli oraz zapalenie gardła, które odnotowano odpowiednio wśród 8,7% i 7,4% chorych z grupy BIM. Wśród najczęściej występujących zdarzeń objętych szczególnym zainteresowaniem odpowiednio 6,7% oraz 8,7% chorych doświadczyło zakażenia *Candida* oraz zdarzeń związanych z wątrobą.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE w przedłużonym okresie obserwacji⁵⁹

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
Zdarzenia niepożądane TEAE				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE ogółem	183 (55,5) (262,6)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		249 (75,5) (200,8) [§]	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.		103 (69,1) (168,7) [¥]	149
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE o ciężkim nasileniu	9 (2,7) (7,7)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		14 (4,2) (4,9) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu ^{###}	11 (3,3) (9,4)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		15 (4,5) (5,2) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	12 (3,6) (10,3)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		16 (4,8) (5,6) [§]	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.		7 (4,7) (6,2) [¥]	149

⁵⁹ nie ekstrahowano danych z publikacji dla zdarzeń, gdy dla BIM ogółem do 24 tyg. i 52 tyg. nie odnotowano w badaniu żadnych przypadków

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zapalenie nosogardzieli**β	21 (6,4) (18,6)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		30 (9,1) (11,0)§	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	13 (8,7) (12,0)¥	149
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych**β	8 (2,4) (6,9)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		21 (6,4) (7,5)§	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zakażenie górnych dróg oddechowych	5 (3,4) (4,5)¥	149
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zapalenie gardła**β	9 (2,7) (7,7)*	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		11 (3,3) (3,9)§	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zapalenie gardła	11 (7,4) (10,0)¥	149
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zapalenie oskrzeli	4 (2,7) (3,6)¥	149
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zakażenia grzybicze ogółem&&&§§	21 (6,4) (18,3)#####	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		40 (12,1) (14,9)§	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Zakażenie grzybicze jamy ustnej	3 (0,9) (1,0)§	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Zakażenie grzybicze przełyku	1 (0,3) (0,3)§	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i> &&&##§§	12 (3,6) (10,3)@* [*]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		23 (7,0) (8,3)§	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i> %	10 (6,7) (9,1)¥	149
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Zakażenia <i>Candida</i> prowadzące do przerwania leczenia	2 (0,6) (0,7)§	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Kandydoza jamy ustnej**^β	10 (3,0) (8,6)*	330

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		20 (6,1) (7,2) [§]	330
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	Kandydoza jamy ustnej	8 (5,4) (7,2) [¥]	149
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza jamy ustnej i gardła ^{^^^}	1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza przełyku ^{^^^}	1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Kandydoza jamy ustnej prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8) [*]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Kandydoza przełyku prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8) [*]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza odbytu	1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Kandydoza narządów płciowych	1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zakażenia grzybicze niesklasyfikowane ^{^^&&§§}	10 (3,0) (8,5) [*]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		14 (4,2) (5,0) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenia grzybicze skóry	4 (1,2) (1,4) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Dermatofitozy ^{^^&&§§}	2 (0,6) (1,7) [*]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		6 (1,8) (2,1) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Dermatofitozy stopy	3 (0,9) (1,0) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Dermatofitozy wielopostaciowe	2 (0,6) (0,7) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Dermatofitozy paznokci	1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenia grzybicze paznokci	2 (0,6) (1,7) [§]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.	Zakażenie grzybicze sromu i pochwy	7 (2,1) (2,5) [§]	330

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zakażenia oportunistyczne ^{§§}	2 (0,6) (1,7) ^{@@@*}	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		3 (0,9) (1,0) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Obwodowe zapalenie stawów prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,3) [§]	330
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Nowotwory złośliwe ^{§§§§}	1 (0,3) (0,3) [§]	330
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Neutropenia ^{§§§§}	2 (0,6) (1,7) ^{§§§*}	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		2 (0,6) (0,7) [§]	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Neutropenia [%]	1 (0,7) (0,9) [¥]	149
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Hiperplazja tkanki limfatycznej prowadząca do przerwania leczenia [@]	1 (0,3) (0,8) [*]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) [§]	330
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Nadwrażliwość ^{§§§}	41 (12,4) (15,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Alergiczne zapalenie skóry prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,3) [§]	330
Zaburzenia psychiczne				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Nieprawidłowy wynik oceny psychiatrycznej prowadzący do przerwania leczenia	3 (0,9) (2,5) [*]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		3 (0,9) (1,0) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Myśli samobójcze prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8) [*]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Myśli i zachowania samobójcze (orzeczone) [¶]	1 (0,3) (0,3) [§]	330

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
Zaburzenia układu nerwowego				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Ból głowy**β	12 (3,6) (10,4)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		18 (5,5) (6,5)§	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Niedoczulica prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3)§	330
Zaburzenia w obrębie oka				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka ogółem&&&\$\$&&¶¶¶¶	2 (0,6) (1,7)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		7 (2,1) (2,4)§	330
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,7) (b/d)¥	149
Zaburzenia serca				
<i>BE AGILE (van der Heijde 2020)</i>	48 tyg.	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe%	2 (1,3) (1,8)¥	149
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Wysięk opłucnowy prowadzący do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3)§	330
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Biegunka**β	13 (3,9) (11,2)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		18 (5,5) (6,5)§	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego^&&#&&&	1 (0,3) (0,8)@@@* [*]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3)§	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego prowadzące do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8)@@@* [*]	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3)§	330
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna^&&#&&&	1 (0,3) (0,8)&&&* [*]	330

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		2 (0,6) (0,7) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Choroba Leśniowskiego-Crohna prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8) ^{&&&&*}	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		2 (0,6) (0,7) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	IBD ^{¶¶}	3 (0,9) (1,0) [§]	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	IBD [%]	1 (0,7) (0,9) ^{¥****}	149
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Zaburzenia wątroby ^{^^&&&&§§}	16 (4,8) (13,9) [*]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		33 (10,0) (12,1) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Potencjalne spełnienie reguły Hy's ^{§§}	1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	>3 x GGN AIAT lub AspAT	12 (3,6) (4,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	>5 x GGN AIAT lub AspAT	6 (1,8) (2,1) [§]	330
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Ogółem [%]	13 (8,7) (12,1) [¥]	149
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Podwyższenie aktywności AIAT [%]	5 (3,4) (4,5) [¥]	149
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Podwyższenie aktywności AspAT [%]	3 (2,0) (2,7) [¥]	149
<i>BE AGILE</i> (van der Heijde 2020)	48 tyg.	Podwyższenie aktywności GGT [%]	6 (4,0) (5,4) [¥]	149
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>BE MOBILE 2</i> (van der Heijde 2023)	24 tyg.	Wysypka prowadząca do przerwania leczenia	1 (0,3) (0,8) [*]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Zapalenie skóry i egzema	19 (5,8) (6,8) [§]	330
<i>BE MOBILE 2</i> (Baraliakos 2023)	52 tyg.	Zapalenie tkanki łącznej	1 (0,3) (0,3) [§]	330

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	BIM 160 mg Q4W ogółem	
			n (%) (PY)	N
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
<i>BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023)</i>	24 tyg.	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^{&&&}	12 (3,6) (10,4)*	330
<i>BE MOBILE 2 (Baraliakos 2023)</i>	52 tyg.		1 (0,3) (0,3) [§]	330

*EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=119,1)

†EAIR/100PY;

**najczęściej raportowane TEAE; do 24 tyg.: TEAE >3% były zgłaszane według preferowanego terminu;

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

****nowo rozpoznana choroba Leśniowskiego-Crohna, zdarzenie niezwiązane z leczeniem, potwierdzone po wycofaniu zgody na udział w badaniu

^wszystkie zdarzenia dot. kandydozy jamy ustnej były łagodne do umiarkowanych;

^^większość zgłaszanych zdarzeń dot. wątroby była związana z niezbyt poważnymi zaburzeniami czynności wątroby. Zdarzenia, które były wyraźnie nieprawidłowe, były niezwiązane z leczeniem;

^^^dane z 24 tyg.: orzeczone jako prawdopodobne lub określone

^^^^raportowano 1 przypadek kandydozy przełyku, 1 przypadek kandydozy jamy ustnej i gardła oraz 1 przypadek grzybiczego zapalenia przełyku jako zakażenia oportunistycznego w czasie 0–52 tygodni

§wrzodziejące zapalenie jelita grubego o ciężkim nasileniu, które doprowadziło do przerwania leczenia;

§§dane z 24 tyg.: wszyscy podani chorzy mieli zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie na początku badania;

§§§żaden chory nie rozwinął jednoczesnego zakażenia ani nie przerwał leczenia

&choroba Leśniowskiego-Crohna o umiarkowanym nasileniu, która doprowadziła do przerwania udziału w badaniu;

&&dane z 24 tyg.: obejmuje zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenie tęczówki;

&&&dane z 24 tyg.: TEAE specjalnego zainteresowania;

&&&&choroba Leśniowskiego-Crohna (nowo-powstała) miała umiarkowane nasilenie i doprowadziła do przerwania udziału w badaniu;

@hiperplazja tkanki limfatycznej była związana z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi i niezwiązana z krwinkami limfatycznymi, zdiagnozowana i zgłoszona jako guzkowy rozrost limfoidalny;

@@prawie wszystkie zakażenia *Candida* uznano za związane z leczeniem (11 z 12), 2 chorych przerwało leczenie (1 kandydoza jamy ustnej i 1 kandydoza przełyku);

@@@wszystkie były miejscowymi zakażeniami grzybiczymi, bez przypadków aktywnej gruźlicy;

@@@@wrzodziejące zapalenie jelita grubego (nowo-powstałe) o ciężkim nasileniu doprowadziło do przerwania leczenia;

#żaden chory nie miał IBD w wywiadzie;

##dane z 52 tyg. obserwacji: łagodne do umiarkowanych;

###dane z 52 tyg. obserwacji: z powodu zakażenia *Candida*;

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

%TEAE specjalnego zainteresowania;

§EAIR/100PY; PY – Pacjentolata (populacja ogółem=290,9);

§§dane z 52 tyg.: TEAE specjalnego zainteresowania;

§§§przypadki nadwrażliwości zidentyfikowano za pomocą standardowego zapytania medycznego MedDRA „Nadwrażliwość (SMQ)”;

§§§§jedno zdarzenie związane z powierzchownie rozprzestrzeniającym się czerniakiem w stadium I, uznane przez badacza za niezwiązane z badanym lekiem;

†jedno zdarzenie związane z myślami samobójczymi, uznane przez badacza za związane z badanym lekiem;

[¶] pewny lub prawdopodobny IBD zgłoszony przez zewnętrzną komisję orzekającą;

^{¶¶} dane z 52 tyg. obserwacji: u pięciu chorych leczonych BIM w tygodniach 0–52 występowało zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie; obejmuje preferowane terminy: autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenie tęczówki;

[¶] najczęściej raportowane TEAE; do 52 tyg...: TEAE >5% były zgłaszane według preferowanego terminu

7. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

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

Według danych przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2023* zidentyfikowane istotne zagrożenia związane ze stosowaniem leku Bimzelx® obejmują:

- ciężkie zakażenia;
- chorobę zapalną jelit (chorobę Crohn'a i WZJG) [EMA EPAR 2023].

W ramach potencjalnych ważnych zagrożeń wymieniono ciężkie reakcje nadwrażliwości, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe i nowotwory. Brak jest dokładnych danych na temat stosowania leku w czasie ciąży i laktacji oraz danych długoterminowych dotyczących bezpieczeństwa [EMA EPAR 2023]. Należy jednak zauważyć że w planie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wskazano, że planowane są: rejestr mający na celu monitorowanie bezpieczeństwa BIM u kobiet w ciąży (PS0036) i badanie obserwacyjne, którego celem jest monitorowanie bezpieczeństwa BIM u kobiet w ciąży (PS0037) oraz prowadzone są badania mające na celu długoterminową ocenę bezpieczeństwa BIM (PS0014, PS0015, AS0014). Planowane jest także badanie PS0038 którego celem jest ocena zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania u chorych na łuszczycę, łuszczycowe zapalenie stawów i axSpA stosujących BIM względem chorych stosujących inne leki biologiczne [EMA EPAR 2023].

Dla bimekizumabu stosowanego w dawce 160 mg co 4 tygodnie w docelowej populacji chorych z czynną osiową spondyloartropatią wykazano klinicznie istotne i silne działanie mierzone za pomocą odpowiedzi ASAS40. Efekt utrzymywał się do 52. tygodnia. Ponadto, wnioskowanie to potwierdzają wyniki kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniającym różne aspekty choroby. Wnioski dotyczące oceny bezpieczeństwa w programie badawczym dla osiowej spondyloartropatii były zasadniczo zgodne z tymi uzyskanymi w programie badawczym dla łuszczycy plackowatej. Najczęstsze TEAE u chorych leczonych BIM dotyczyły zakażeń, zapalenia nosogardzieli i kandydozy jamy ustnej. Większość nie była ciężka, a jedynie niewielka część zdarzeń prowadziła do przerwania leczenia. Stosowanie

podczas ciąży i laktacji oraz długoterminowe bezpieczeństwo będą monitorowane po zatwierdzeniu leku [EMA EPAR 2023].

Ogółem BIM wykazuje pozytywny efekt w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową (ZZSK i nr-axSpA). Korzyści leczenia przewyższają zagrożenia dlatego uznano iż **ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Bimzelx[®] jest pozytywny** w leczeniu chorych z axSpA, w tym chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa [EMA EPAR 2023].

7.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

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

7.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.1.1.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zakażenia

Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania bimekizumabu u chorych z przewlekłym zakażeniem albo stwierdzonym w wywiadzie nawracającym zakażeniem. Nie wolno rozpocząć leczenia bimekizumabem u chorych z jakimikolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia. Chorych leczonych bimekizumabem

należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem.

W przypadku wystąpienia u chorego zakażenia, należy uważnie go monitorować. Jeśli zakażenie stanie się ciężkie lub nie będzie reagować na standardową terapię, należy przerwać leczenie do momentu ustąpienia zakażenia.

Ocena w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

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

Nieswoiste zapalenie jelit

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

Nadwrażliwość

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

Szczepienia

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

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

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu 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 leku Bimzelx® w okresie ciąży.

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

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

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Substancje pomocnicze

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

7.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

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

Tabela 92.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem

	Bimekizumab	
	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Kandydoza jamy ustnej, Zakażenia grzybicze, Zakażenia ucha, Zakażenia wirusem opryszczki pospolitej, Kandydoza jamy ustnej i gardła, Zapalenie żołądka i jelit, Zapalenie mieszków włosowych	Często
	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym Kandydoza przęłyku), Zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nieswoiste zapalenie jelit	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, Zapalenie skóry i wyprysk, Trądzik	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (rumień, reakcja, obrzęk, ból, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia), Zmęczenie	Często

Zródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Bimzelx®

7.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W okresie kontrolowanym placebo w ramach badań klinicznych III fazy dotyczących łuszczycy plackowatej zgłaszano zakażenia u 36,0% chorych leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 16 tygodni w porównaniu z 22,5% chorych przyjmujących placebo. Poważne zakażenia występowały u 0,3% chorych leczonych bimekizumabem i u 0% chorych przyjmujących placebo.

Większość zakażeń stanowiły inne niż poważne zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, takie jak zapalenie jamy nosowo-gardłowej. U chorych leczonych bimekizumabem z wyższą częstością występowała kandydoza jamy ustnej oraz kandydoza jamy ustnej i gardła (odpowiednio 7,3% i 1,2% w porównaniu z 0% chorych przyjmujących placebo), co jest zgodne z mechanizmem działania bimekizumabu. Ponad 98% przypadków miało charakter inny niż ciężki oraz nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i nie wymagało przerwania leczenia.

U chorych o masie ciała <70 kg kandydoza jamy ustnej występowała z nieznacznie wyższą częstością (8,5% w porównaniu z 7,0% u chorych o masie ciała ≥70 kg).

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

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

Neutropenia

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

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

Nadwrażliwość

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

Immunogenność

- **Łuszczyca plackowata**

U około 45% chorych z łuszczycą plackowatą leczonych bimekizumabem przez maksymalnie 56 tygodni według zalecanego schematu dawkowania (320 mg co cztery tygodnie do tygodnia 16, a następnie 320 mg co osiem tygodni) doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwleukowych. U około 34% chorych, u których doszło do wytworzenia przeciwciał przeciwleukowych (16% wszystkich chorych leczonych bimekizumabem), występowały przeciwciała, które sklasyfikowano jako neutralizujące.

- **Łuszczycowe zapalenie stawów**

U około 31% chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) do 16 tygodni obecne były przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród chorych z przeciwciałami przeciwko lekowi około 33% (10% wszystkich chorych leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące. Do 52. tygodnia u około 47% chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów wcześniej nieleczonych biologicznymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby w badaniu *BE OPTIMAL* leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) miało przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród chorych z przeciwciałami przeciwko lekowi około 38% (18% wszystkich chorych w badaniu *BE OPTIMAL* leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

- **Spondyloartropatia osiowa (nr-axSpA i ZZSK)**

Do 52. tygodnia u około 57% chorych z nr-axSpA leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) pojawiły się przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród chorych z przeciwciałami przeciwko lekowi około 44% (25% wszystkich chorych leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

Do 52. tygodnia około 44% chorych z ZZSK leczonych bimekizumabem w zalecanym schemacie dawkowania (160 mg co cztery tygodnie) miało przeciwciała przeciwko lekowi. Spośród chorych z przeciwciałami przeciwko lekowi około 44% (20% wszystkich chorych leczonych bimekizumabem) miało przeciwciała, które zostały sklasyfikowane jako neutralizujące.

We wszystkich wskazaniach brak było klinicznie istotnego wpływu na odpowiedź związanego z pojawieniem się przeciwciał przeciwko bimekizumabowi, ani nie stwierdzono wyraźnego powiązania pomiędzy immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia.

Chorzy w podeszłym wieku (≥65 r.ż.)

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

W badaniach klinicznych III fazy nad łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 18,2% chorych w wieku ≥65 r.ż. w porównaniu z 6,3 % chorych w wieku <65 r.ż., a zapalenie skóry i wyprysk u 7,3% chorych wieku ≥65 r.ż. w porównaniu z 2,8% chorych w wieku <65 r.ż.

W badaniach klinicznych III fazy w łuszczycowym zapaleniu stawów, w okresie kontrolowanym placebo, kandydozę jamy ustnej obserwowano u 7,0% chorych w wieku ≥65 r.ż. w porównaniu z 1,6% chorych w wieku <65 r.ż., a zapalenie skóry i wyprysk u 1,2% chorych wieku ≥65 r.ż. w porównaniu z 2,0% chorych w wieku <65 r.ż.

7.1.2. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu *FDA 2023*

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

- zakażenia;
- gruźlicę;
- nieswoiste zapalenie jelit.

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

W dokumencie *FDA 2023* wskazano, że najczęściej obserwowane działania niepożądane (≥ 1%) obejmowały zakażenie górnych dróg oddechowych, kandydozę jamy ustnej, ból głowy,

reakcje w miejscu wstrzyknięcia, grzybicę, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, trądzik, zapalenie mieszków włosowych, inne kandydozy i zmęczenie.

7.1.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

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

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

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

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

Nieprawidłowości w badaniach wątrobowych

Leczenie BIM wiązało się ze zwiększoną częstością występowania podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych w porównaniu z PLC. U chorych leczonych BIM odnotowano zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych $> 3 \times \text{GGN}$.

Podwyższone stężenie transaminaz wątrobowych w surowicy ustępowało po odstawieniu BIM. Czas do wystąpienia działań niepożądanych to od 28 do 198 dni po rozpoczęciu leczenia BIM.

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

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

Na stronach internetowych *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* oraz w 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 ADRReports 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.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie 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.

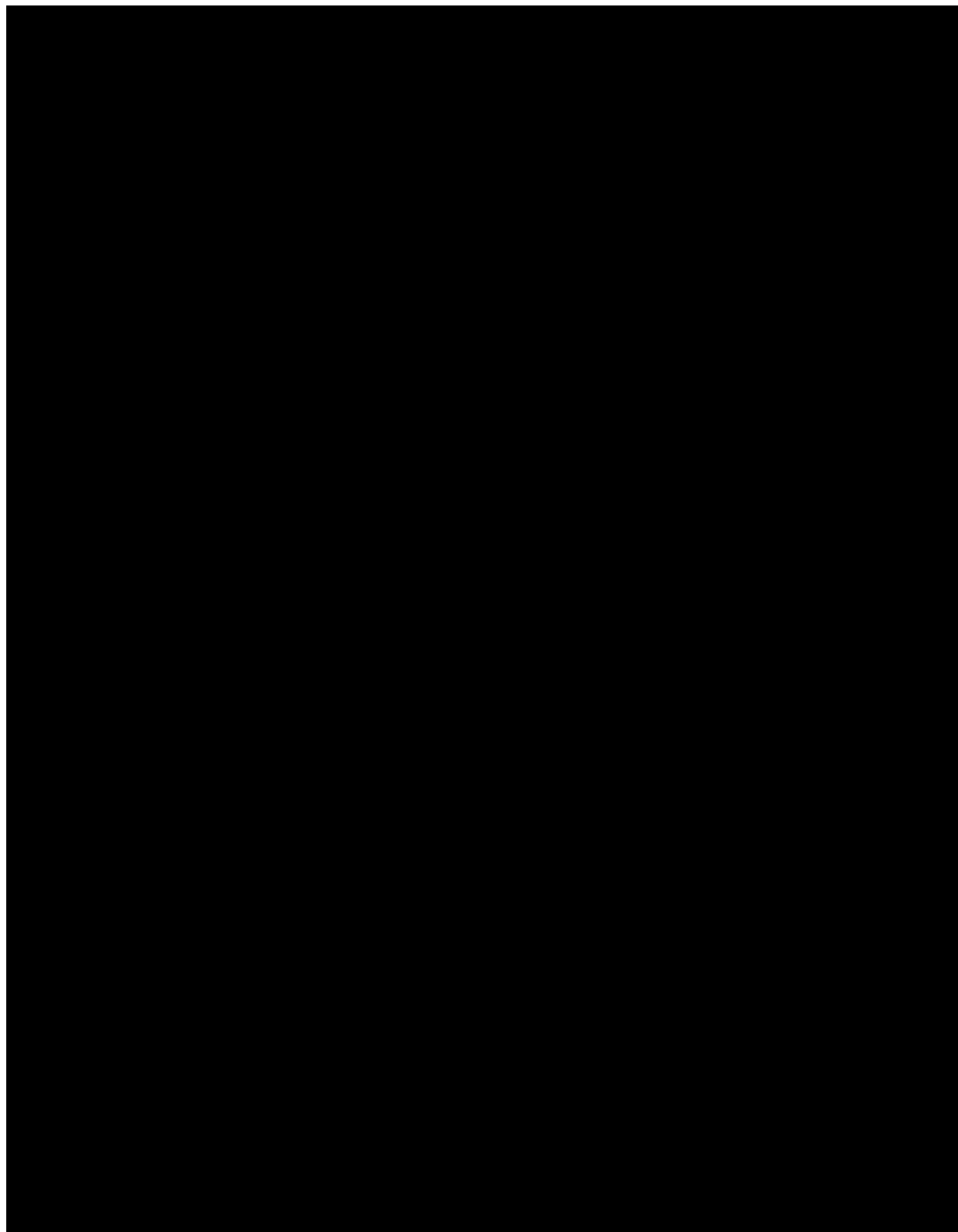
Tabela 93.

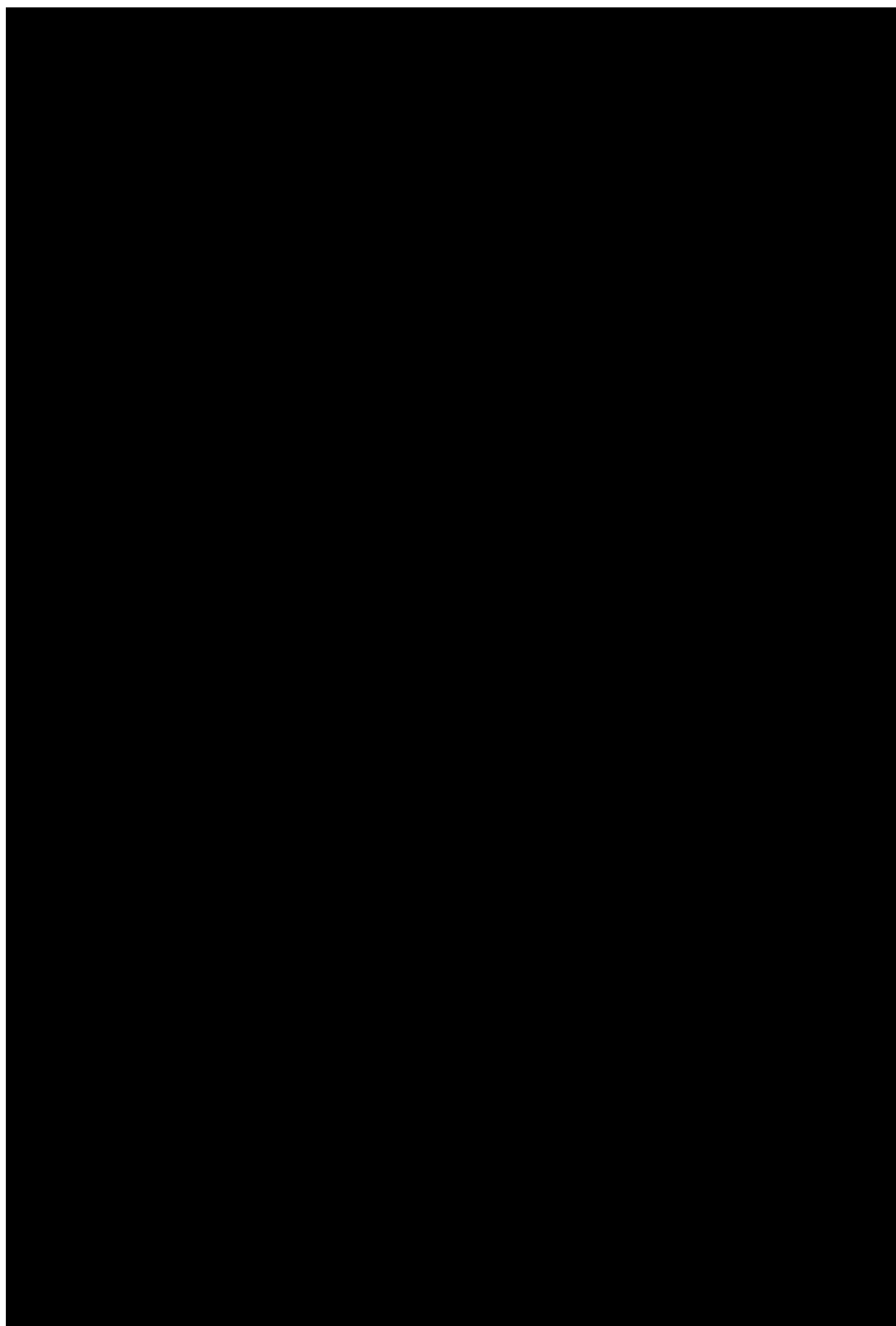
Liczba najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bimekizumabem

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zakończenia zbierania danych: 03.03.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	286
Zaburzenia żołądka i jelit	102
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	134
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	141
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	67
Baza WHO (data zakończenia zbierania danych: 04.03.2024 r.)	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	492
Zaburzenia żołądka i jelit	158
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	248
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	295
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	149

8. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia





Pozostałe ograniczenia:

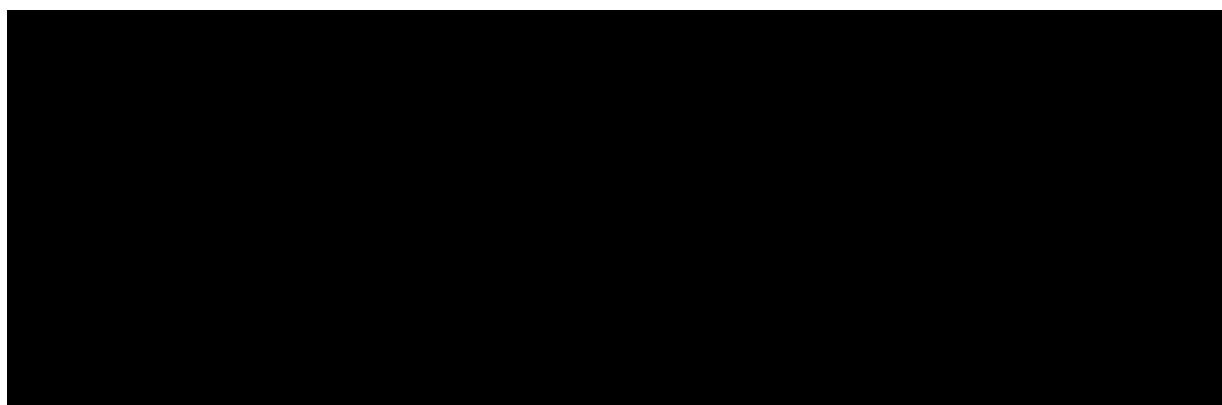
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów;
- część wyników z badania *BE MOBILE 2* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono m.in. dane pochodzące z dokumentu *EMA EPAR 2023* czy z abstraktów konferencyjnych;
- część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy *post-hoc*. W raporcie uwzględniono dane z analiz *post-hoc* gdyż w ramach takiej analizy analizowano w badaniu *BE AGILE* m.in. poprawę odpowiedzi BASDAI o $\geq 50\%$ (BASDAI 50) czyli punkt końcowych o kluczowym znaczeniu klinicznym biorąc pod uwagę zapisy wnioskowanego programu lekowego;
- dla części wyników odnotowano rozbieżności między wynikami przedstawionymi w głównych publikacjach do badań a danymi przedstawionymi np. w dokumencie *EMA EPAR 2023*. Przyczyna rozbieżności jest nieznana. W takiej sytuacji jako nadrzędne źródło traktowano publikacje do badań włączonych;
- ograniczenia badania *BE AGILE* obejmują stosunkowo krótki okres kontrolny placebo wynoszący 12 tygodni, małą liczbę chorych w grupie BIM ze względu na charakter projektu badania, oraz dostępność danych MRI jedynie dla małej grupy chorych;
- w przypadku fazy OLE ograniczeniem jest brak aktywnego komparatora bimekizumabu lub placebo podczas fazy OLE. Placebo podawano jedynie do 12. tygodnia, po czym wszyscy chorzy otrzymywali 160 mg lub 320 mg bimekizumabu co 4 tygodnie. Ograniczeniem fazy OLE jest także brak badania MRI po 48. tygodniu w celu oceny długoterminowego wpływu bimekizumabu na aktywne zapalenie kręgosłupa i stawu krzyżowo-biodrowego. Ponadto, podobnie jak w przypadku większości badań II fazy dotyczących ZZSK, w trakcie badania nie wykonano zdjęć rentgenowskich kręgosłupa, w związku z czym nie można było ocenić wpływu bimekizumabu na progresję zmian w obrębie kręgosłupa.

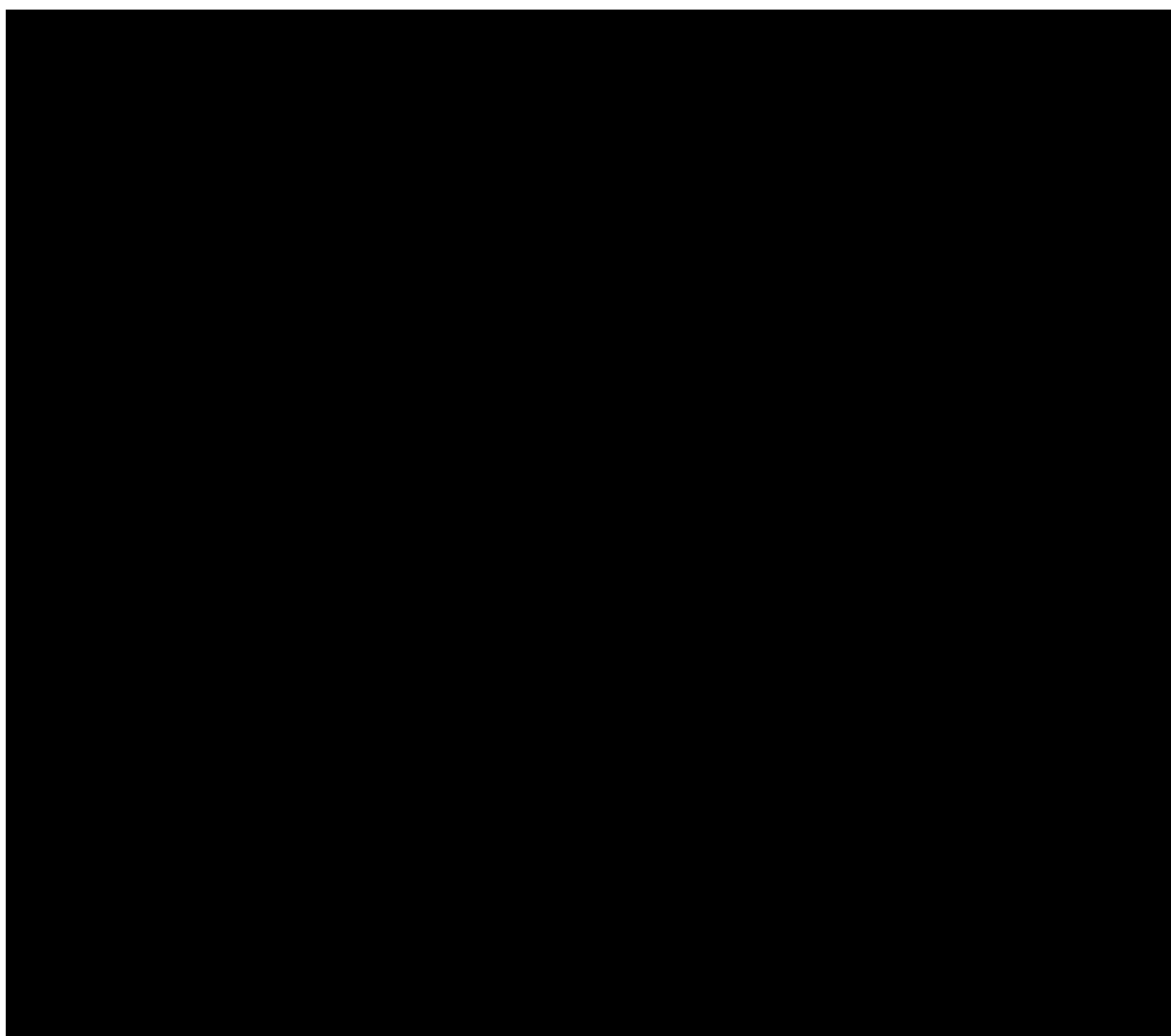
9. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo leczenia bimekizumabem względem komparatorów, tj. adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu, sekukinumabu, iksekizumabu, upadacytynibu i tofacytynibu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi).

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwa badania randomizowane: *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo BIM względem PLC. W badaniu *BE MOBILE 2* chorzy w czasie 16 tygodni zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do stosowania BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie lub PLC. Od 16. tygodnia wszyscy chorzy otrzymywali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie. W raporcie przedstawiono dane do 24. tygodnia obserwacji i dane długookresowe do 52. tygodnia obserwacji dla chorych kontynuujących stosowanie BIM (BIM 160 mg Q4W) oraz w celach poglądowych, dla chorych którzy zmienili terapię PLC na BIM po 16. tyg. obserwacji. W przypadku badania *BE AGILE* w raporcie uwzględniono jedynie wyniki dla grup spełniających kryteria włączenia do analizy, tj. grupy stosującej przez 12 tygodni BIM w dawce 160 mg Q4W oraz grupy PLC. Z fazy przedłużonej (48 tyg.) przedstawiono dane dla chorych kontynuujących stosowanie BIM w dawce 160 mg Q4W oraz poglądowo dane dla chorych którzy zmienili terapię PLC na BIM w dawce 160 mg Q4W.

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





Ocena skuteczności BIM vs PLC – porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności BIM względem PLC przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *BE MOBILE 2* i *BE AGILE*.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *BE MOBILE 2* oraz *BE AGILE* był odsetek chorych osiągających 40% poprawę wyniku wg ASAS (**odpowiedź ASAS40**) w odpowiednio 16. oraz 12. tygodniu leczenia. W obu badaniach wynik ten raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej BIM, w porównaniu do grupy PLC. Ponadto wyniki pozostałych punktów końcowych dot. odpowiedzi ASAS były istotne statystycznie na korzyść grupy badanej. Wyniki te z czasem uległy dalszej poprawie.

Średnia zmiana wyniku **BASDAI** w czasie 16 i 12 tygodni obserwacji względem wartości początkowej była większa w grupie leczonej BIM w porównaniu z grupą PLC. Różnice były

istotnie statystycznie na korzyść grupy badanej. Wyniki w obu badaniach z czasem uległy dalszej poprawie. Ponadto odpowiedź BASDAI50 występowała w badaniu *BE MOBILE 2* istotnie częściej w grupie BIM. W badaniu *BE MOBILE 2* występowanie niskiej aktywności choroby, tj. wyniku **BASDAI<4** oraz **ASDAS <2,1 i BASDAI <4** w czasie 16 tygodni obserwacji było istotnie statystycznie częstsze w grupie BIM vs PLC. W 52. tygodniu obserwacji wyniki te w obu grupach uległy dalszej poprawie.

W czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* **choroba nieaktywna i niska aktywność choroby** występowały częściej w grupie BIM niż PLC, z dalszą poprawą po 24 i 52 tygodniach obserwacji. Dane dla wskaźnika **ASDAS** w badaniu *BE AGILE* wskazują na spadek aktywności choroby po 12. tygodniu obserwacji i utrzymywanie się na stosunkowo stałym poziomie do 48. tygodnia obserwacji.

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

W 16. tygodniu badania *BE MOBILE 2* oraz 12. tygodniu obserwacji badania *BE AGILE* zaobserwowano istotnie statystyczną większą poprawę (zmniejszenie) wyniku **BASFI**. Wyniki BASFI w czasie 24 tygodni obserwacji dla *BE MOBILE 2* oraz 48 tygodni obserwacji dla *BE AGILE* względem wartości początkowej poprawiły się i były zbliżone w obu grupach leczonych BIM. Po 52 tygodniach obserwacji wyniki te uległy dalszej poprawie.

W badaniu *BE MOBILE 2* średnia zmiana wyniku **nocnego bólu kręgosłupa** w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych była znamienne statystycznie większa w grupie BIM, w porównaniu z PLC. W czasie 24 i 52 tygodni obserwacji wykazano poprawę wyniku w obu grupach.

Wyniki **ASQoL** w czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* względem wartości początkowych wskazują na znamienne statystycznie większą poprawę jakości życia w grupie leczonej BIM niż w grupie kontrolnej, z poprawą wyników po 24. i 52. tygodniach leczenia. Chorzy z badania *BE AGILE*, którzy początkowo otrzymywali PLC i zostali następnie przydzieleni do grupy otrzymującej BIM, zgłaszali poprawę jakości życia w okresie zaślepienia dawki, na podobnym poziomie jak chorzy otrzymujący BIM w dawce 160 mg od początku badania. Zmiana wyników **SF-36 PCS** w czasie 16 tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* względem wartości początkowych była istotnie statystycznie większa w grupie BIM względem grupy PLC, a po 24 i 52 tygodniach obserwacji w obu grupach leczonych BIM nastąpiła dalsza

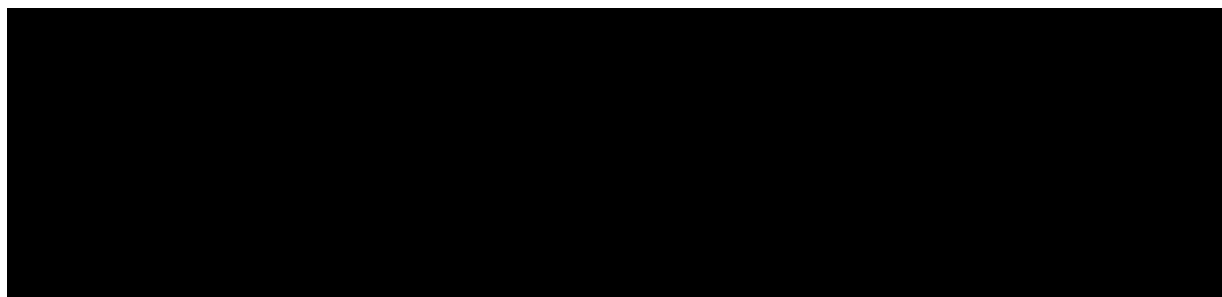
poprawa wyników. W przypadku badania *BE AGILE* po początkowej poprawie wyników SF-36 PCS w ciągu pierwszych 12 tygodni obserwacji, wyniki utrzymywały się u chorych leczonych BIM. Wyniki dla **SF-36 MCS** utrzymały się na podobnym poziomie jak podczas okresu podwójnie ślepej próby.

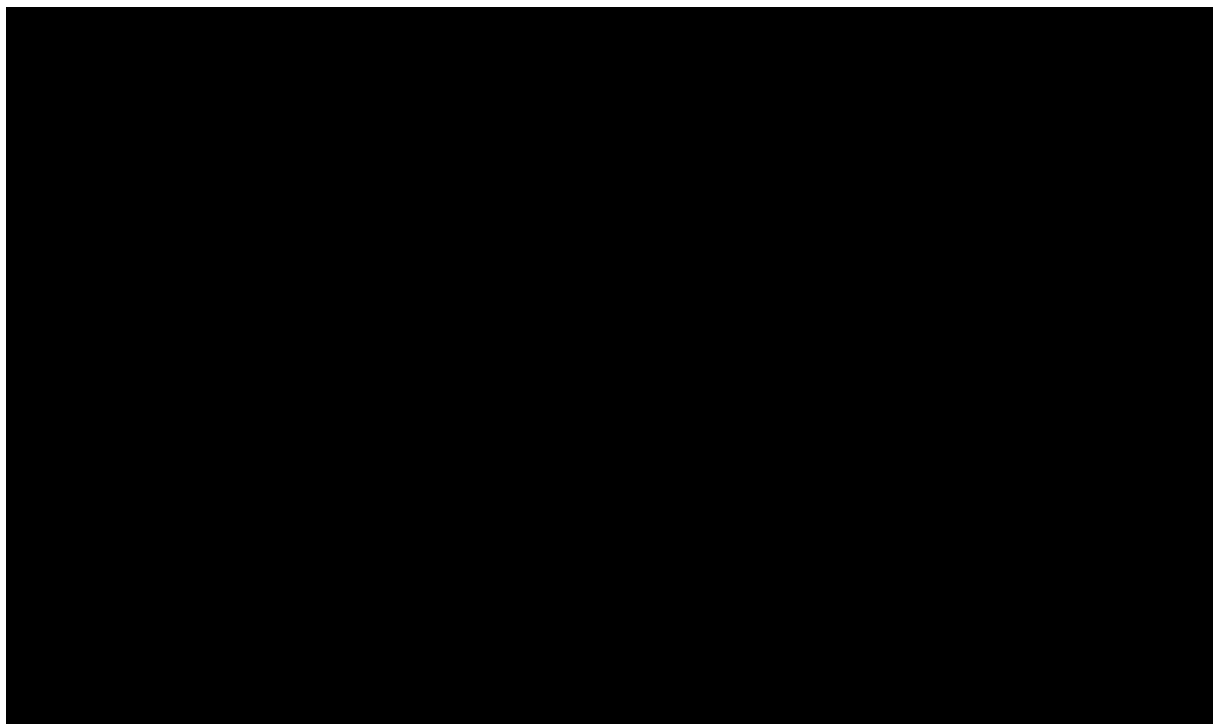
Wyniki dotyczące zmiany wskaźnika **BASMI** po 16 tygodniach obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* były bardziej korzystne u chorych z grupy BIM, w porównaniu z PLC. Różnica ta była znamienna statystycznie na korzyść grupy badanej. W czasie 24. i 52. tygodni obserwacji wyniki te poprawiły się. Poprawa mobilności była obserwowana ponadto w 48. tygodniu obserwacji badania *BE AGILE*, obydwie grupy chorych doświadczały zmniejszenia wyniku BASMI w stosunku do wartości wyjściowych.

Wyniki dot. zmiany **całkowitego bólu kręgosłupa** w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych były znamienne statystycznie korzystniejsze dla chorych z grupy BIM vs PLC w badaniu *BE MOBILE 2*. Po 24 i 52 tygodniach obserwacji w badaniu *BE MOBILE 2* oraz 48 tygodniach obserwacji w badaniu *BE AGILE* obie grupy leczone BIM wykazały poprawę wyniku całkowitego bólu kręgosłupa.

W czasie 2 pierwszych tygodni obserwacji badania *BE MOBILE 2* odnotowano także szybką redukcję stężenia **hs-CRP** w grupie leczonej BIM, w porównaniu z PLC. W badaniach włączonych do analizy wykazano także korzystny wpływ BIM na redukcję stanu zapalnego **MRI SPARCC SIJ** i redukcję wyniku oceny kręgosłupa **MRI Berlin** względem wartości początkowych. W czasie 16 tygodni obserwacji u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniętych badania *BE MOBILE 2* w chwili rozpoczęcia badania (MASES > 0) odnotowano również istotnie statystycznie większą redukcję wyniku **MASES** względem wartości początkowych w grupie leczonej BIM, w porównaniu z grupą PLC. Wykazana także korzystny wpływ BIM na redukcję wyniku **SJC** i **TJC** względem wartości początkowych.

W czasie 48 tygodni obserwacji odnotowano redukcję **zaburzeń snu** u chorych z badania *BE AGILE* mierzonych przy zastosowaniu skali badania wyników medycznych zarówno w grupie leczonej BIM od początku badania, jak i w grupie PLC→BIM.





Ocena bezpieczeństwa BIM vs PLC – porównanie bezpośrednie

Porównawczą ocenę bezpieczeństwa BIM względem PLC przeprowadzono na podstawie dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* względem następujących punktów końcowych: zgony, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane (TEAE).

W czasie 16, 24 i 52 tygodni obserwacji w obu grupach badania *BE MOBILE 2* nie wystąpił żaden przypadek zgonu, natomiast podczas 12 i 48 tygodniowego okresu obserwacji dla badania *BE AGILE* odnotowano 1 przypadek zgonu wśród chorych przyjmujących BIM.

W badaniu *BE MOBILE 2* TEAE związane z leczeniem w czasie 16 tygodni obserwacji raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej BIM niż w grupie kontrolnej. Podobną tendencję odnotowano w badaniu *BE AGILE*, jednakże różnica w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy grupą BIM i PLC była nieznaczna. W obu badaniach, w przypadku przedłużonego okresu obserwacji TEAE związane z leczeniem w ogólnej populacji chorych stosujących BIM raportowano u zbliżonego odsetka chorych jak w przypadku chorych otrzymujących BIM w randomizowanej, podwójnie ślepej próbie.

Dla badania *BE MOBILE 2* do 16 tygodnia obserwacji ciężkie AE ogółem raportowano częściej w grupie leczonej BIM, w porównaniu do grupy PLC. Z kolei w badaniu *BE AGILE* odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych został odnotowany nieznacznie częściej w grupie PLC.

Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie, zarówno w badaniu *BE MOBILE 2*, jak i *BE AGILE*. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniu *BE MOBILE 2* dotyczyły najczęściej zdarzeń z kategorii zakażeń i zarażeń pasożytniczych. W żadnej z grup odnotowane zdarzenia nie występowały u więcej niż jednego chorego w danej grupie terapeutycznej. Dla częstości występowania żadnego ze zdarzeń nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

W badaniu *BE MOBILE 2* istotne statystycznie różnice między grupami na niekorzyść grupy badanej dot. konkretnych AE wykazano dla następujących zdarzeń: zakażenia grzybicze ogółem, zakażenia *Candida*, kandydoza jamy ustnej, nadwrażliwość i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

W przypadku badania *BE AGILE* TEAE ogółem odnotowano ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej w 12. tygodniu obserwacji. W badaniu w czasie 12 tygodni odnotowano wystąpienie pojedynczych poszczególnych TEAE. Istotne statystycznie różnice między grupami nie zostały wykazane. W badaniu *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* najczęstsze TEAE obejmowały zdarzenia niepożądane z grupy zakażeń i zarażeń pasożytniczych, w tym m.in. zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych i kandydozę jamy ustnej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dokumenty odnalezione na stronie EMA i FDA oraz dane ze strony internetowej *ADRReports* i WHO UMC wskazują, że leczenie produktem leczniczym Bimzelx® może wiązać się ze zwiększeniem częstości występowania:

- zakażeń, takich jak takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej;
- reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki reakcji anafilaktycznej;
- wystąpienia nowo rozpoznanego lub zaostrzenia już istniejącego nieswoistego zapalenia jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego);
- myśli i zachowań samobójczych;
- nieprawidłowości w badaniach wątrobowych.

Do najczęściej zgłaszanych niepożądanych działań produktu leczniczego należały zakażenia górnych dróg oddechowych.

Jak wskazano w dokumencie *EMA EPAR 2023*, wykazano istotny klinicznie korzystny wpływ BIM w leczeniu ZZSK zarówno w zakresie odpowiedzi na leczenie (ASAS40), jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceniających różne aspekty choroby. Wnioski dotyczące oceny bezpieczeństwa w programie badawczym dla osiowej spondyloartropatii były zasadniczo zgodne z tymi uzyskanymi w programie badawczym dla łuszczyicy plackowatej. **Ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Bimzelx® jest pozytywny** w leczeniu chorych z axSpA, w tym chorych z aktywnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Wnioski

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują na korzystny wpływ BIM na częstość występowania odpowiedzi ASAS40, zmniejszenie aktywności choroby, zmniejszenie nasilenia bólu i zmęczenia czy poprawę jakości życia. Co ważne, wyniki przedstawione w raporcie wskazują na szybki początek działania BIM. Wyniki długoterminowe wskazują na utrzymywanie się efektów leczenia w czasie. W ramach oceny bezpieczeństwa wykazano, że profil bezpieczeństwa BIM w ZZSK jest spójny z profilem bezpieczeństwa ustalonym dla pozostałych wskazań.

Biorąc pod uwagę powyższe informację oraz występującą niezaspokojoną potrzebę medyczną w rozpatrywanej populacji odnośnie dostępu do nowych opcji terapeutycznych z innowacyjnym mechanizmem działania (nawet jeśli jest to ta sama grupa terapeutyczna, ale inny mechanizm działania), gdyż wielu chorych wykazuje niepowodzenie terapii z zastosowaniem dostępnych obecnie leków, nie osiągają oni celów leczenia (remisji choroby lub niskiej aktywności) lub odczuwają objawy resztkowe choroby, zasadnym jest stosowanie leku Bimzelx® w praktyce klinicznej i należy go uznać za skuteczną i bezpieczną opcję terapeutyczną w leczeniu dorosłych chorych na ZZSK.

10. Dyskusja

ZZSK to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która charakteryzuje się m.in. zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych łączących podstawę kręgosłupa z miednicą. Kości kręgosłupa zaczynają się łączyć, powodując ograniczenie ruchomości, sztywność i ból kręgosłupa. Ekspresja ludzkiego antygenu leukocytowego (HLA)-B27 jest silnie powiązana z chorobą, a u chorych często występuje podwyższone poziomu markerów stanu zapalnego, takich jak CRP. [CADTH 2020, Stanisławska-Biernat 2015].

Początek objawów ZZSK często występuje w młodym wieku, tj. przed 30 r.ż. To powoduje, że skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek chorych. Choroba ma znaczący i trwały, negatywny wpływ na życie chorych i ich rodzin. Chorzy doświadczają przewlekłego bólu i upośledzenia czynnościowego, co ma wpływ na sen, codzienne czynności i ogólną jakość życia, a u niektórych chorych występuje niepełnosprawność fizyczna spowodowana uszkodzeniem strukturalnym kręgosłupa. U chorych mogą również występować objawy obwodowe (np. zapalenie przyczepów ścięgnistych, zapalenie palców lub obwodowe zapalenie stawów) lub objawy pozamięśniowo-szkieletowe (takie jak łuszczyca, choroba zapalna jelit lub zapalenie przedniego błony naczyniowej oka) [van der Heijde 2020]. **W przebiegu ZZSK obserwuje się przedwczesną śmiertelność chorych**, przede wszystkim z uwagi na występujące powikłania, np. złamania kręgosłupa i z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub towarzyszących zakażeń [PTR 2021a, van der Heijde 2020]. U około 10% chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) stwierdza się istotne klinicznie zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego [Instytut Reumatologii 2014].

Rozpoznanie ZZSK względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej. U chorych z opóźnioną diagnozą ZZSK obserwuje się większą aktywność choroby, gorszą sprawność fizyczną i większe uszkodzenia strukturalne.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są leczeniem pierwszego rzutu, obok fizykoterapii i ćwiczeń fizycznych, powodującym złagodzenie objawów u chorych z ZZSK. Jednakże odpowiedź na NLPZ może być niewystarczająca w kontroli objawów lub mogą one być przeciwwskazane, bądź źle tolerowane. Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, takie jak metotreksat czy sulfasalazyna,

nie są skuteczne w leczeniu choroby osiowej, chociaż te ostatnie mogą być skuteczne u chorych z obwodowym zapaleniem stawów. Inhibitory czynnika martwicy nowotworu (TNF-alfa) są lekami biologicznymi pierwszego wyboru u chorych z wysoką aktywnością choroby, ale nie wszyscy chorzy osiągają odpowiednią kontrolę choroby lub tolerują leczenie. **U około 30-40% chorych stosujących inhibitory TNF-alfa nadal występuje wysoka aktywność choroby pomimo dostępności wielu inhibitorów TNF-alfa.** Obawy związane ze stosowaniem tych leków przekładają się na stopniowo zwiększające się wskaźniki rezygnacji z leczenia [CADTH 2020]. **Inhibitory interleukiny (IL)-17A są skutecznymi terapiami, jednakże u niektórych chorych odpowiedź na leczenie może nadal być niezadowalająca i mogą wymagać alternatywnego leczenia** [van der Heijde 2020].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, należy stwierdzić, że pomimo dostępności wielu różnych leków, w populacji chorych z ZZSK istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępu chorych do nowych opcji terapeutycznych z innowacyjnym mechanizmem działania (nawet jeśli jest to ta sama grupa terapeutyczna, ale inny mechanizm działania), ponieważ wielu chorych wykazuje niepowodzenie terapii z zastosowaniem dostępnych obecnie leków, nie osiągają oni celów leczenia (remisji choroby lub niskiej aktywności) lub odczuwają objawy resztkowe choroby [van der Heijde 2023]. Pozwoli to na personalizację terapii jak również ułatwi leczenie trudnych przypadków, niedopowiadających na dotychczasowe leczenie.

Interleukiny (IL)-17A i IL-17F są kluczowymi mediatorami stanu zapalnego. Dowody przedkliniczne z testów *in vitro* na ludziach wykazały, że IL-17A i IL-17F współpracują z innymi mediatorami stanu zapalnego, takimi jak TNF-alfa, w celu wzmocnienia odpowiedzi zapalnej. **Cytokiny interleukiny-17 (IL-17) stały się celem nowych terapii stosowanych w leczeniu ZZSK.**

Przedmiotem niniejszej analizy jest bimekizumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które w porównaniu do innych IL-17 (np. SEK) oprócz IL-17A selektywnie hamuje także IL-17F. Bimekizumab wykazuje działanie pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na ZZSK, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów. Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej

homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA [Cole 2020, Łukasik 2021].

Bimekizumab obecnie jest to jedyny zarejestrowany preparat, który jest skierowany przeciw interleukinie 17A i 17F. Pomimo podobieństw, IL-17A i IL-17F mają odrębne właściwości prozapalne i mogą niezależnie współdziałać z czynnikiem martwicy nowotworu (TNF-alfa), stymulując i wzmacniając odpowiedź zapalną. Dowody przedkliniczne wykazały, że hamowanie obu cytokin hamuje ekspresję genów i wytwarzanie cytokin **w większym stopniu niż hamowanie samej IL-17A. Oznacza to, że BIM może prowadzić do bardziej skutecznego ograniczenia nasilenia stanu zapalnego u chorych na ZZSK** [van der Heijde 2023]. W badaniach przedklinicznych zidentyfikowano także niezależną rolę IL-17A i IL-17F w patologicznym tworzeniu kości, co wskazuje, że **podwójne hamowanie tych cytokin może modulować aktywność osteoblastów w większym stopniu niż samo hamowanie IL-17A.**

Eksperti kliniczni z PTR wskazali w swoim stanowisku, iż choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny, a **dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie.** Bardzo ważne jest, aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u co raz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby [PTR 2021].

Ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny w analizowanej jednostce chorobowej, współwystępowanie innych chorób oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie **istnieje potrzeba dostosowanej i indywidualnie dobranej do chorego i jego specyficznych objawów terapii w leczeniu ZZSK.** Dostępność do innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania pozwala na osiągnięcie remisji klinicznej u co raz większej liczby chorych i utrzymanie tego stanu przez co raz dłuższy czas w ciągu całego ich życia [PTR 2021]. Mając to na uwadze, **lekarz podejmując decyzję terapeutyczną wybierze lek o mechanizmie działania optymalnym do potrzeb chorego.** Uwzględniając rodzaj dominujących objawów w pierwszej kolejności rozważany jest wybór leku z określonej grupy terapeutycznej cechującej się najkorzystniejszymi wynikami przy występowaniu określonego zestawu objawów.

We wnioskowanym wskazaniu dostępne obecnie w Polsce następujące leki: ADA, CER, ETA, GOL, INF, SEK, IKS, UPA i TOF. Są one refundowane w ramach *Programu lekowego B.36*, u chorych z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów

nowojorskich, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne. Oznacza to, że obecnie lekarz kwalifikujący chorego do terapii w ramach Programu B.36 dysponuje ograniczoną liczbą opcji terapeutycznych o trzech mechanizmach działania, w tym: 5 inhibitorami TNF-alfa-alfa, tylko 2 inhibitorami interleukiny 17 (IL-17A) oraz 2 inhibitorami kinaz janusowych (JAK). Ponadto w przypadku niepowodzenia pierwszej zastosowanej terapii biologicznej konieczny jest dostęp do wielu opcji terapeutycznych z grup ww. leków, co zwiększy prawdopodobieństwo powodzenia nowo zastosowanej terapii i usprawni proces terapeutyczny. Utrzymanie chorego w stanie remisji lub niskiej aktywności choroby wymaga stałego dostępu do wielu leków o różnych mechanizmach działania, tak aby szybko móc dokonać zmiany terapii, kiedy sytuacja kliniczna tego wymaga. **W związku z tym niezwykle istotna jest możliwość posiadania jak największej liczby leków o różnych mechanizmach działania pozwalających na osiągnięcie optymalnej poprawy i niskiej aktywności po stosowanym leczeniu.**

BIM stanowi opcję terapeutyczną, pozwalającą na poszerzenie obszaru terapeutycznego leczenia chorych na ZZSK o lek o innowacyjnym mechanizmie działania, przez co będący kluczowy w rozwoju ważnych obszarów zdrowia publicznego. Obecnie BIM nie jest finansowany ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu. Proponowanie rozszerzenie *Programu lekowego B.36* obejmuje finansowanie BIM w leczeniu aktywnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych w których porównywano by skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem refundowanych komparatorów zdefiniowanych zgodnie ze schematem PICOS. Odnaleziono 2 randomizowane badania kliniczne – *BE MOBILE 2* i *BE AGILE*, w których porównawczą ocenę BIM wykonano względem grupy PLC. Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w takiej sytuacji zalecane jest wykonanie porównania pośredniego. W związku z powyższym zasadnym byłoby przeprowadzenie kolejnego etapu przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań pierwotnych dla wnioskowanej populacji porównujących wybrane komparatory względem wspólnej referencji (PLC), w celu wykonania porównania pośredniego.

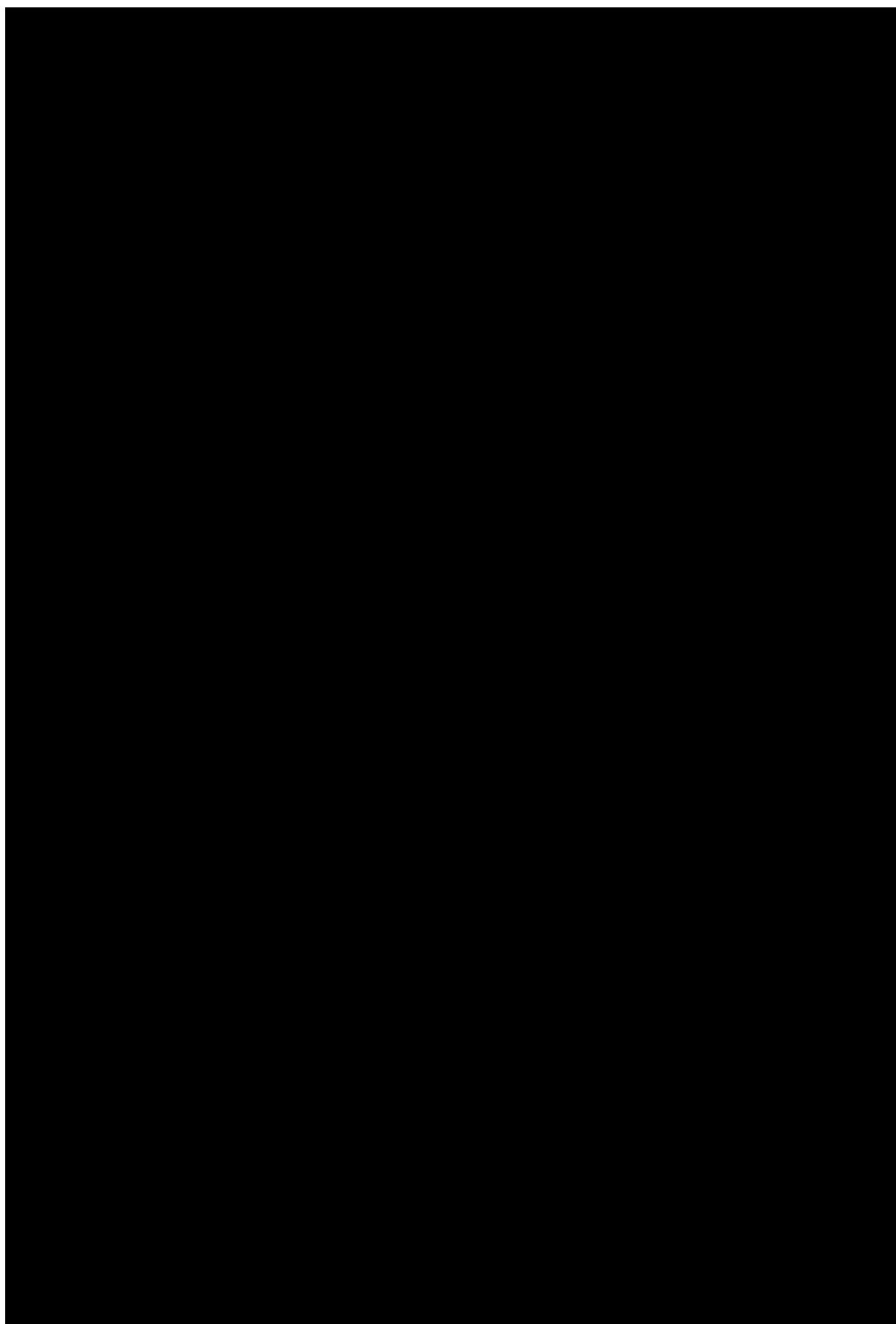
Metaanaliza sieciowa umożliwi jednoczesne porównywanie wielu interwencji. NMA łączy bowiem dowody bezpośrednie i pośrednie, aby wzmocnić wnioskowanie dotyczące względnych skutków leczenia. W toku realizacji projektu otrzymano do Wnioskodawcy metaanalizę sieciową, której celem było oszacowanie różnic między BIM a komparatorami

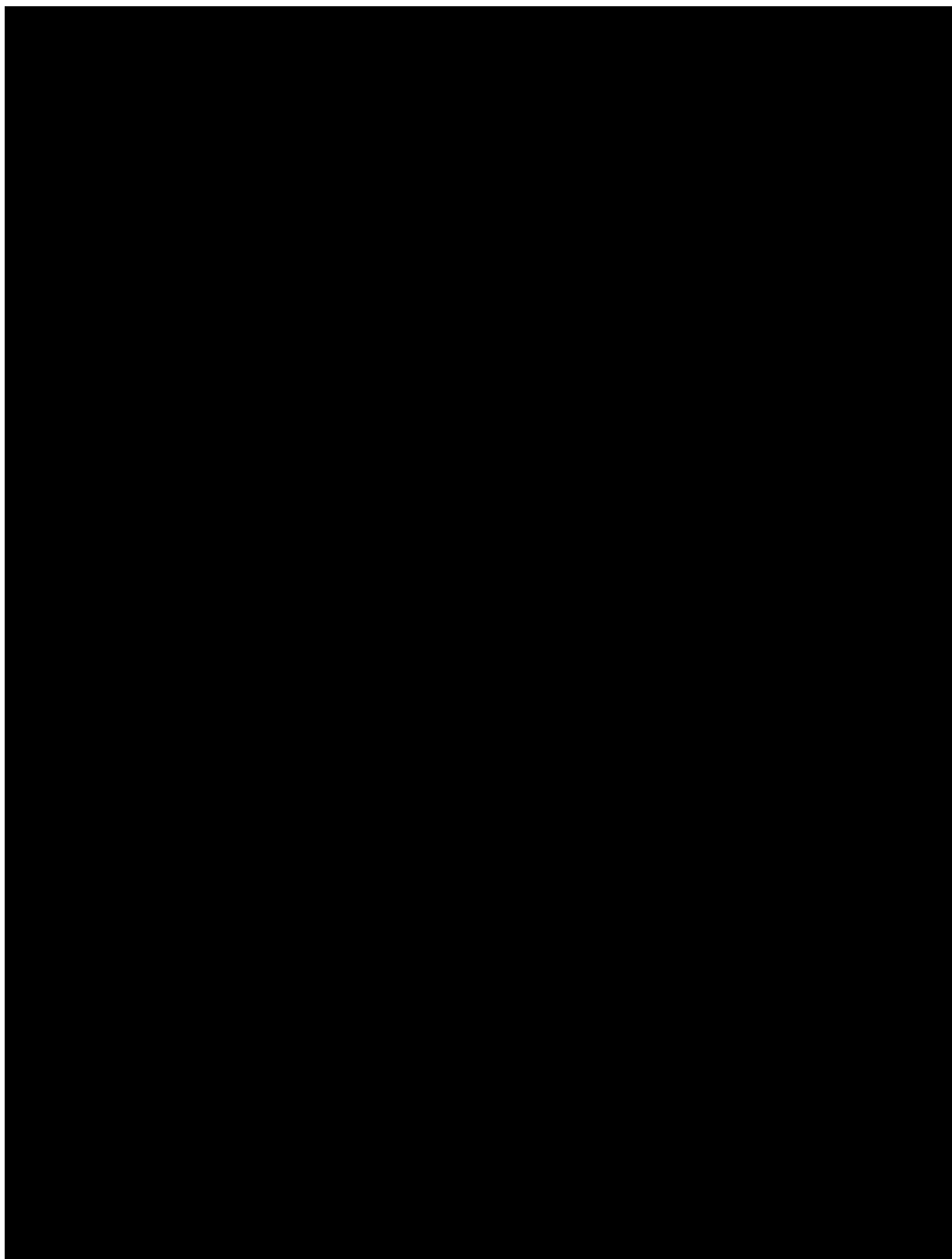
w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa leczenia u dorosłych chorych na ZZSK.

[Redacted text block]

Należy zauważyć, że wyniki metaanalizy sieciowej otrzymanej od Wnioskodawcy i przeprowadzonej na podstawie badań zidentyfikowanych w wyniku przeglądu systematycznego zaktualizowanego 10 stycznia 2023 r. opisano w publikacji *Deodhar 2023* opublikowanej w 2023 roku w czasopiśmie *Rheumatology*. Publikację tą, jako opracowanie wtórne opisano w ramach niniejszej analizy w rozdziale 11.10

[Redacted text block]





⁶¹ nie stanowi komparatora dla BIM w ramach niniejszej analizy, schemat analizowany w ramach oceny FDA

W raporcie uwzględniono także dane z 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, międzynarodowych badań klinicznych, odnalezionych w wyniku przeszukiwania głównych medycznych baz danych dla BIM, tj. badanie fazy 2b *BE AGILE* – badanie klinicznym dotyczącym ustalania dawki, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa BIM u chorych z aktywną ZZSK (*NCT02963506*) oraz badanie fazy 3 *BE MOBILE 2* (*NCT03928743*). Oba badania posiadały fazę przedłużoną, której głównym celem była długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia bimekizumabem⁶².

W badaniu *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* kryteria włączenia obejmowały chorych dorosłych z aktywną (wynik BASDAI ≥ 4 i wynik całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2) ≥ 4) postacią ZZSK, spełniających zmodyfikowane kryteria nowojorskie, z wcześniejszym niepowodzeniem terapii lekami z grupy NLPZ (lub nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania NLPZ). Charakterystyka wyjściowa chorych w badaniu *BE MOBILE 2* była ogólnie dobrze zrównoważona pomiędzy grupami pod względem cech związanych z ZZSK, co potwierdzono także w dokumencie *EMA EPAR 2023*. Charakterystyka choroby wyjściowej odzwierciedla badaną populację z aktywną postacią ZZSK i dużym obciążeniem chorobą pomimo terapii standardowej. Większość uczestników była rasy białej. W każdej grupie proporcje uczestników badania włączonych z każdego regionu geograficznego oraz uczestników badania, którzy wcześniej lub nie stosowali inhibitory TNF-alfa, były podobne. **Co ważne, w badaniu *BE MOBILE 2* chorzy włączeni w ośrodkach w Polsce stanowili znaczny odsetek**

⁶² Badanie *BE MOVING* (*NCT04436640*) stanowi fazę przedłużoną badania *BE MOBILE 2*. Badanie to obecnie posiada aktywny status, bez prowadzenia rekrutacji chorych, a czas jego zakończenia planowany jest na sierpień 2026 r. W przypadku badania *BE AGILE* w publikacji *Baraliakos 2022* przedstawiono dane dla maksymalnie 156 tygodni otwartej fazy przedłużonej (OLE). Dane te zaprezentowano w Załączniku 11.3

uczestników. Należy zwrócić uwagę, iż u chorych uczestniczących w badaniu *BE MOBILE 2* ogółem średni czas od pierwszej diagnozy i czas od wystąpienia pierwszych objawów ZZSK różnił się ponad dwukrotnie i wyniósł odpowiednio 6,39 lat (zakres: 0,1 do 41,0 lat) i 13,46 lat (zakres: 0,4 do 59,1 lat). Wcześniejszą terapię anti-TNF-alfa stosowało około 16% wszystkich uczestników badania. W przypadku badania fazy 2b badana populacja była typowa dla kohorty chorych z wysoce aktywną, ustaloną postacią ZZSK a wyjściowa charakterystyka chorych była zbliżona w poszczególnych grupach. **Odsetek chorych utraconych w obu badaniach był niewielki.**

Dane przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, iż podwójna neutralizacja IL-17A i IL-17F przez BIM jest skuteczna w leczeniu chorób zapalnych zależnych od IL-17, w tym ZZSK i skuteczność ta utrzymuje się w czasie. Hamowanie zarówno IL-17F, jak i IL-17A za pomocą BIM stosowanego podskórnie w dawce 160 mg co 4 tygodnie spowodowało szybką, istotną klinicznie poprawę wyników skuteczności w porównaniu z placebo, począwszy od 1.–2. tygodnia leczenia. **Eksperti kliniczni zwracają uwagę, iż szybkość działania leku w zakresie opanowania procesu zapalnego przekłada się na mniejsze ryzyko rozwoju schorzeń współistniejących.** Z uwagi na pozostałe zarejestrowane wskazania kliniczne bimekizumabu obejmujące łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, lek ten może stanowić bardzo ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK. **Szybkość działania leku poprawia również stosowanie się chorych do zaleceń.**

Wyniki przedstawione w raporcie na podstawie badań *BE MOBILE 2* i *BE AGILE* wskazują, że stosowanie BIM wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie odpowiedzią ASAS40 w 12-16. tygodniu w porównaniu z PLC. Co ważne, w badaniach odsetek odpowiedzi na leczenie wzrastał u chorych kontynuujących leczenie BIM. Warto jednak zauważyć, że chorzy ponownie randomizowani w 12.-16. tygodniu do grup BIM zareagowali szybko na leczenie i osiągnęli podobny odsetek odpowiedzi do 48.-52. tyg. jak chorzy otrzymujący bimekizumab od początku trwania badania.

Wynik dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowieź ASAS40) został potwierdzony wynikami drugorzędowych punktów końcowych a także dodatkowymi danymi czy wynikami zgłaszanymi przez chorych dotyczącymi funkcjonowania, tj. znacznej poprawy odpowiedzi ASAS, zmniejszenia aktywności choroby, poprawy sprawności fizycznej, zmniejszenia nasilenia bólu – uznawanego za jeden z najbardziej uciążliwych objawów ZZSK, poprawy jakości życia i ruchomości kręgosłupa w porównaniu z placebo u chorych z ZZSK. W przypadku chorych z rozpatrywanej populacji ważne jest także określenie wpływu terapii na

zmęczenie chorego czy możliwość snu w nocy. Wyniki przedstawione w AKL wskazują na korzystny i utrzymujący się w czasie wpływ BIM na zaburzenia snu i problemy z zasypianiem, zmniejszenie zmęczenia i poprawę fizycznych aspektów choroby (SF-36 PCS). Wyniki przedstawione w niniejszej analizie dostarczają również dowodów, że bimekizumab jest skuteczny u chorych z ZZSK niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na inhibitory TNF-alfa. Należy także zauważyć, iż po zastosowaniu BIM w porównaniu z placebo zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie obiektywnych objawów stanu zapalnego (wyniki hs-CRP i MRI), które są czynnikami predykcyjnymi postępu uszkodzeń strukturalnych w przebiegu axSpA.

Należy zauważyć, iż punkty końcowe oceniane w ramach niniejszej analizy są zgodne z zaleceniami przedstawionymi w wytycznych klinicznych leczenia ZZSK i w dokumencie wydanym przez EMA. Analizowane punkty odpowiadają także kryteriom odpowiedzi na leczenie w *Programie lekowym B.36*. Co więcej, stosowano ustalone i zwalidowane narzędzia oceny, tj. kryteria ASAS, BASDAI, BASFI. Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *BE MOBILE 2* była ocena występowania odpowiedzi ASAS40. Kryteria odpowiedzi ASAS40 są preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi. Należy podkreślić, iż ASAS40 jest rygorystycznym wynikiem oceny skuteczności w badaniach klinicznych, podczas gdy **w praktyce klinicznej nacisk kładzie się na osiągnięcie trwałej remisji lub niskiej aktywności choroby** zgodnie ze wskaźnikiem ASDAS, zalecanym narzędziem do oceny aktywności choroby w przypadku osiowej spondyloartropatii (axSpA) [Proft 2023_ab]. Dlatego też w raporcie przedstawiono wpływ BIM zarówno na odpowiedź ASAS40, jak i ocenę ASDAS. Wskaźnik BASDAI również jest powszechnie stosowany w praktyce klinicznej, chociaż istnieją ograniczone dane umożliwiające walidację wartości granicznych dla BASDAI. **W badaniu *BE MOBILE 2* odsetek chorych, u których uzyskano niską aktywność choroby lub brak aktywności choroby w skali ASDAS był bardzo wysoki w grupie BIM, co pokazuje, że lek może doprowadzić do osiągnięcia przez znaczną liczbę chorych klinicznie istotnych celów leczenia.**

U wielu chorych osiągnięcie remisji jest trudne, szczególnie w przypadku długotrwałej choroby. Dlatego też w raporcie uwzględniono również dane z abstraktu konferencyjnego *Baraliakos 2023c* w którym analizowano osiągnięcie niskiej aktywności choroby, definiowanej za pomocą wyniku ASDAS <2,1, BASDAI <4 lub obu tych wskaźników. Co ważne przedstawione dane wskazują, że u chorych stale leczonych BIM w badaniu, jak i chorych zmieniających terapię PLC na BIM, osiągnięcie niskiej aktywności choroby według ASDAS <2,1, BASDAI <4 i obu tych wskaźników, utrzymało się lub poprawiło do 52. tygodnia, przy

czym odsetek chorych, którzy osiągnęli BASDAI <4, był konsekwentnie wyższy w porównaniu z osiągnięciem ASDAS <2,1, niezależnie od ramienia leczenia. **Dane sugerują, że ASDAS <2,1 jest bardziej rygorystycznym kryterium dla niskiej aktywności ZZSK niż BASDAI <4**, a większość chorych, którzy osiągnęli wynik ASDAS <2,1, osiągnęła również wynik BASDAI <4. **Jest to istotne w kontekście określenia potencjalnego celu leczenia u chorych z axSpA w codziennej praktyce** [Baraliakos 2023c_ab].

Ze względu na znaczny i trwały wpływ ZZSK na chorych istotna jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. **Należy zauważyć, iż w raporcie uwzględniono długookresowe dane dla BIM** (52 tyg. w badaniu *BE MOBILE 2* czy dane dla 156 tygodni obserwacji w fazie otwartej badania *BE AGILE*)⁶³. Wyniki długookresowe wskazują, iż terapia BIM powoduje długotrwałe ograniczenie nasilenia stanu zapalnego oraz poprawę funkcjonowania i jakości życia chorych. Do 156. tygodnia fazy OLE około połowa populacji chorych osiągnęła wyniki w skali ASDAS dotyczące niskiej aktywności choroby, a około jedna czwarta uzyskała wyniki w skali ASDAS wskazujące na brak aktywności choroby i wyniki wskazujące na częściową remisję, co świadczy o rygorystycznej kontroli choroby osiągniętej dzięki BIM [Baraliakos 2022]. Zaobserwowano w fazie OLE utrzymywanie się niskiego nasilenia stanu zapalnego ocenianego na podstawie poziomu białka C-reaktywnego (CRP) i cech widocznych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Mobilność, sprawność fizyczna i poprawa jakości życia osiągnięta w 48. tygodniu badania *BE AGILE* utrzymywały się również w fazie *OLE*.

Kluczową zaletą fazy OLE badania *BE AGILE* jest 5-letni czas trwania i stosunkowo duża wielkość próby, co pozwala na długoterminowe, systematyczne monitorowanie zdarzeń niepożądanych i znacząco przyczynia się do rosnącej bazy dowodów dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji BIM u chorych z ZZSK. Badanie to dostarcza najbardziej kompleksowych i długoterminowych dowodów na skuteczność BIM u chorych na ZZSK [Baraliakos 2022]. Po zakończeniu zbierania danych w ramach fazy OLE możliwa będzie ocena 5-letnich wyników dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności BIM. Planowana data zakończenia badania to październik 2022 roku.

Bimekizumab w analizowanych badaniach klinicznych był ogólnie dobrze tolerowany a profil bezpieczeństwa u chorych z aktywną ZZSK był zgodny z oczekiwaniami, biorąc

⁶³ Przedstawiono w Załączniku

pod uwagę wcześniejsze badania BIM u chorych z łuszczycą lub ŁZS.

Nie zaobserwowano żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani zwiększonego ryzyka po maksymalnie 3 latach skumulowanego narażenia na BIM. Wyniki nie wskazują zatem na wzrost ryzyka dotyczącego bezpieczeństwa terapii w przypadku dłuższej ekspozycji na bimekizumab. Najczęściej zgłaszane TEAE obejmowały zdarzenia z kategorii zakażeń i zarażeń w tym zapalenie nosa i gardła, zakażenie górnych dróg oddechowych. Są to zdarzenia wymienione ChPL. Jak podkreślono w dokumencie EMA ostrzeżenia dotyczące zakażeń zawarte w ChPL, uwzględniają konieczność dokładnego monitorowania chorych, u których wystąpiło zakażenie, oraz określają konieczność przerwania leczenia jeśli zakażenie stanie się ciężkie lub nie będzie reagować na standardową terapię [EMA EPR 2023].

Zgodnie z wynikami innych badań klinicznych dla BIM i znaną rolą hamowania IL-17 w odniesieniu do podatności na zakażenia błony śluzowej wywołane przez gatunki *Candida*, kandydoza jamy ustnej występowała częściej w przypadku BIM niż w przypadku placebo. Większość zakażeń grzybiczych odnotowanych podczas stosowania BIM miała jednak charakter łagodny do umiarkowanego, a żadne z nich nie miało charakteru ogólnoustrojowego ani nie prowadziło do przerwania leczenia. Zakażenia *Candida* były także jednymi z najczęściej zgłaszanych TEAE w fazie OLE badania *BE AGILE* chociaż EAIR zakażeń *Candida* w tym badaniu fazy był wyższy niż w badaniach fazy III, większość przypadków w tym badaniu dotyczyły kandydozy jamy ustnej i w zdecydowanej większości nie prowadziły one do przerwania udziału w badaniu. Co więcej, miały łagodne lub umiarkowane nasilenie, były zlokalizowane (żadne nie miało charakteru ogólnoustrojowego) i były łatwe do opanowania, a żadne z nich nie było ciężkie.

Częstość występowania zapalenia błony naczyniowej oka, najczęstszej pozamięśniowo-szkieletowej manifestacji axSpA, była mniejsza w przypadku BIM w porównaniu z PLC w fazie podwójnie zaślepionej badania *BE MOBILE 2*. Częstość występowania zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej w ciągu 156 tygodni fazy OLE także była niska, przy czym u części chorych zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej występowało w wywiadzie przed włączeniem do badania *BE AGILE*. IBD jest znanym skutkiem hamowania IL-17A, ale jest także uznanym objawem pozamięśniowo-szkieletowym axSpA. Dokładny mechanizm, dzięki któremu hamowanie IL-17 może zaostrzać IBD, nie został wyjaśniony, a wyniki niektórych badań epidemiologicznych dotyczące bezwzględного ryzyka są sprzeczne. Częstość występowania IBD, była niska w przypadku BIM, także w przypadku oceny długookresowej (ok. 3 lat) co **sugeruje, że hamowanie IL-17F**

w połączeniu z IL-17A nie zaostrza objawów IBD w porównaniu z hamowaniem samej IL-17A [EMA EPAR 2023, van der Heijde 2023, van der Heijde 2020]. Jak podkreślono w dokumencie wydanym przez EMA po uwzględnieniu ekspozycji na lek nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania wątrobowych TEAE w grupie BIM i nie wykazano także wzrostu ryzyka w przypadku dłuższej ekspozycji na bimekizumab [EMA EPAR 2023].

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono na podstawie jakości badań włączonych do analizy. Wyniki analizy zostały oparte na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie, a liczebność grup jest znaczna (zwłaszcza w badaniu *BE MOBILE 2*). Uznano więc, iż badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej. W przypadku badań dla komparatorów wyniki analizy zostały oparte wyłącznie na badaniach eksperymentalnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych. **Wiarygodność wewnętrzną analizy została zatem oceniana jako wysoka. Wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako niska, ponieważ w raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z badań eksperymentalnych.** Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne.

Do analizy włączono 7 przeglądów systematycznych: *Deodhar 2023, Rudwaleit 2023, Azadeh 2022, Cao 2022, Webers 2022, He 2021 i Wang 2021* spełniających kryterium populacji i interwencji (zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań). W związku z faktem, iż przeszukiwanie baz zakończono w odnalezionych przeglądach nie później niż w styczniu 2023 r., należy podkreślić, że mogą one nie uwzględniać wszystkich kluczowych informacji dla BIM. W odnalezionych przeglądach potwierdzono skuteczność inhibitorów IL-17 (w tym BIM) u chorych na ZZSK, podczas gdy dla inhibitorów IL-23, IL-6 i/lub IL-12/23 nie wykazano znaczących korzyści w leczeniu ZZSK. W przeglądzie systematycznym *Cao 2022* autorzy wskazują, iż nowy inhibitor IL-17 A/F, tj. bimekizumab wykazuje największy potencjał, aby być najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem w leczeniu ZZSK. Jest on obiecującą nową terapią z wyboru dla chorych na ZZSK [*Cao 2022*].

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono 1 rekord dotyczący badania jednoramiennego, otwartego którego celem jest ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności BIM w leczeniu chorych z aktywną axSpA, w tym chorych z ZZSK. Planowana data jego zakończenia to sierpień 2026 r.

Na podstawie analizy dokumentów odnalezionych na stronie EMA stwierdzono, iż **ogólny stosunek korzyści do zagrożeń dla leku Bimzelx[®] jest pozytywny w leczeniu chorych z axSpA, w tym chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.** W dokumencie *EMA EPAR 2023* wskazano, że do ważnych zidentyfikowanych zagrożeń związanych ze stosowaniem BIM należą ciężkie zakażenia i choroba zapalna jelit (choroba Crohn'a i WZJG) [EMA EPAR 2023]. Należy zauważyć, iż producent leku zamieścił szczegółowe informacje w ChPL, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. W celu zapewnienia bezpieczeństwa i skutecznego stosowania leku w ChPL zawarto zalecenia i środki ostrożności kierowane zarówno do personelu medycznego, jak i chorych (zalecono m.in. monitorowanie chorych pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu BIM). Co więcej, lek Bimzelx[®] ma być finansowany w Polsce w ramach Programu lekowego co oznacza systematyczne monitorowanie leczenia.

Podsumowując, w rozpatrywanej populacji chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. **Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych może być objęcie finansowaniem w ramach Programu lekowego B.36 produktu leczniczego Bimzelx[®].** Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie jednoznacznie wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii BIM u chorych na ZZSK. Lek ten poprawia ogólne funkcjonowanie chorych oraz wpływa korzystnie na raportowane przez chorych parametry dotyczące obciążenia chorobą, tj. zmęczenie, ból kręgosłupa. Dla wielu punktów końcowych korzystny wpływ BIM wykazano bardzo szybko po rozpoczęciu terapii a dane długookresowe wskazują na utrzymywanie się efektów leczenia BIM w czasie, co pozwala wnioskować o jego wysokiej wartości klinicznej.

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, BIM mógłby stanowić dodatkową opcję leczenia dla chorych spełniających kryteria włączenia do wskazanego powyżej Programu lekowego. **Należy jednak zwrócić uwagę na innowacyjny, szeroki mechanizm działania BIM.** W przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu (inhibitory IL-17A), bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A oraz IL-17F, przez co **hamuje produkcję cytokin zapalnych, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A** [ChPL Bimzelx[®], NIHR 2021]. Dane kliniczne przedstawione w raporcie wykazały, że podwójne hamowanie IL-17A i IL-17F za pomocą BIM powoduje szybką i trwałą odpowiedź kliniczną u chorych z ZZSK. **W związku z powyższym**

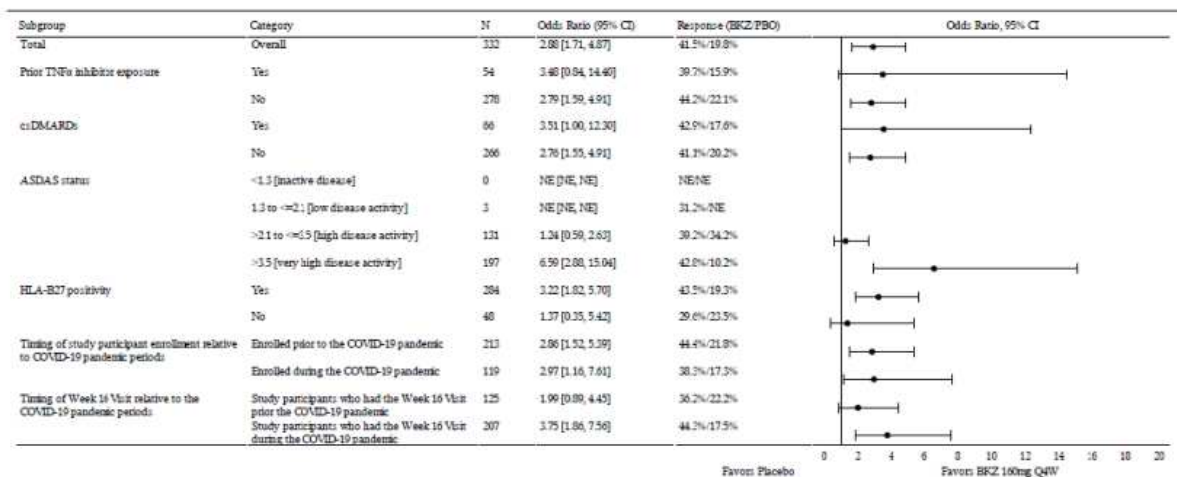
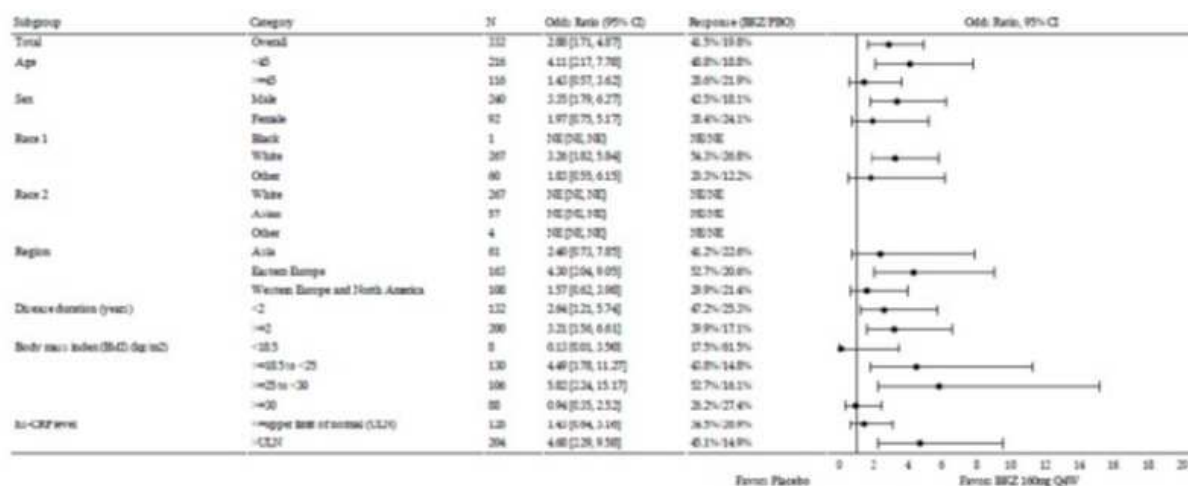
uznano, iż zasadnym jest stosowanie BIM w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych. Spójne wyniki badań klinicznych dla BIM w ZZSK, jak i w innych wskazaniach, tj. nr-axSpA i ŁZS podkreślają skuteczność BIM w pełnym spektrum axSpA. Z uwagi na pozostałe zarejestrowane wskazania kliniczne bimekizumabu obejmujące łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, **lek ten może stanowić bardzo ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK.** Biorąc pod uwagę, że pomimo stosowanego leczenia wielu chorym nie udaje się osiągnąć remisji lub niskiej aktywności choroby, wprowadzenie nowych opcji terapeutycznych jest wysoce oczekiwane.

11. Załączniki

11.1. Badanie *BE MOBILE 2* – odpowiedź ASAS40 w podgrupach

Rysunek 10.

Wykres *forest plot* dla odpowiedzi ASAS40 – OR [EMA EPAR 2023]



Rysunek 12.
Pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności – dane dla 12 tygodni obserwacji [van der Heijde 2020] (cz.2)

BASFI†	Baseline	5.8 (1.8)	5.5 (2.2)	5.8 (1.7)	5.9 (1.9)	5.6 (1.8)	6.2 (1.8)	5.5 (2.2)	5.9 (2.0)
Change from baseline	Week 12	-1.0 (2.1)	-0.3 (1.7)	-1.7 (2.0)	-1.1 (2.5)	-1.6 (2.5)	-2.1 (2.3)	-1.7 (1.8)	-2.2 (2.0)
	Week 48	-2.9 (2.2)	-2.4 (2.2)	-2.3 (1.5)	-2.5 (2.0)	-2.8 (2.4)	-2.9 (2.4)	-2.5 (2.0)	-2.9 (2.2)
Spinal pain‡	Baseline	6.9 (1.4)	7.0 (1.9)	6.8 (2.1)	7.7 (1.4)	7.4 (1.5)	7.4 (1.8)	6.6 (2.0)	7.3 (1.5)
Change from baseline	Week 12	-1.5 (1.6)	-0.7 (1.7)	-2.2 (2.4)	-2.2 (2.4)	-3.3 (2.2)	-3.2 (2.7)	-2.6 (2.2)	-3.6 (2.4)
	Week 48	-3.7 (2.0)	-3.7 (2.6)	-3.0 (2.9)	-3.8 (2.7)	-4.2 (2.4)	-4.1 (2.2)	-3.8 (2.4)	-4.7 (2.1)
Morning stiffness†	Baseline	6.9 (1.7)	6.7 (2.0)	6.7 (2.0)	6.4 (1.9)	6.5 (2.2)	7.2 (1.7)	6.5 (1.8)	6.6 (2.1)
Change from baseline	Week 12	-1.5 (1.7)	-1.1 (1.5)	-2.6 (3.0)	-1.7 (2.8)	-2.9 (2.9)	-3.5 (2.5)	-2.8 (2.0)	-3.4 (2.7)
	Week 48	-3.9 (2.2)	-3.6 (2.4)	-3.7 (3.0)	-3.2 (2.3)	-3.9 (2.8)	-4.4 (2.0)	-3.9 (2.2)	-4.4 (2.4)
BASMI†	Baseline	4.3 (1.6)	4.5 (1.6)	4.7 (1.7)	4.9 (1.8)	4.5 (1.8)	4.9 (1.5)	4.6 (1.8)	4.8 (1.8)
Change from baseline	Week 12	-0.3 (0.6)	-0.1 (0.8)	-0.5 (1.0)	-0.4 (0.6)	-0.5 (0.8)	-0.4 (0.7)	-0.3 (0.7)	-0.7 (0.7)
	Week 48	-0.9 (1.0)	-0.7 (1.0)	-0.7 (1.1)	-0.9 (0.7)	-0.6 (0.7)	-0.9 (0.7)	-0.5 (1.0)	-1.0 (0.9)
Fatigue‡	Baseline	6.4 (1.7)	6.8 (1.6)	7.1 (1.6)	7.1 (1.6)	6.8 (1.2)	6.7 (1.5)	6.4 (1.7)	6.4 (1.9)
Change from baseline	Week 12	-0.7 (2.5)	-1.0 (1.7)	-1.6 (2.2)	-1.6 (2.3)	-2.4 (2.1)	-2.6 (2.4)	-2.1 (2.2)	-2.1 (2.5)
	Week 48	-2.7 (2.2)	-2.8 (2.4)	-2.7 (2.0)	-3.2 (2.7)	-3.5 (2.3)	-3.1 (2.0)	-3.1 (2.1)	-3.3 (2.4)
PGADA†	Baseline	7.0 (1.5)	6.9 (1.9)	7.0 (1.7)	7.4 (1.3)	7.4 (1.5)	7.1 (1.8)	6.5 (1.8)	7.1 (1.9)
Change from baseline	Week 12	-1.5 (1.8)	-0.7 (1.6)	-1.9 (2.9)	-2.0 (2.4)	-3.3 (2.3)	-3.2 (2.7)	-2.2 (2.6)	-3.2 (2.2)
	Week 48	-3.8 (2.3)	-3.5 (2.7)	-3.3 (3.1)	-3.4 (2.6)	-4.0 (2.4)	-4.0 (2.4)	-3.5 (2.3)	-4.5 (2.3)
MASES‡	Baseline	4.1 (3.0)	5.0 (3.5)	3.5 (2.4)	5.9 (3.4)	4.6 (3.4)	3.9 (2.5)	3.8 (2.2)	4.6 (3.2)
Change from baseline	Week 12	-2.5 (2.1)	-2.1 (3.7)	-1.2 (4.1)	-2.0 (3.1)	-2.4 (1.9)	-3.6 (2.2)	-2.5 (2.3)	-2.7 (2.4)
	Week 48	-3.8 (3.1)	-4.4 (3.6)	-2.5 (3.0)	-4.6 (2.8)	-3.1 (2.7)	-3.2 (2.6)	-3.3 (2.2)	-3.4 (3.2)

*NRI.

†MI.

‡In patients with enthesitis at baseline.

ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS-PR, ASAS partial remission; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASDAS-ID, ASDAS inactive disease; ASDAS-LDA, ASDAS low disease activity; ASDAS-MI, ASDAS major improvement; BASDAI 50, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index >50% improvement; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BKZ, bimekizumab; DBS, dose-blind set; hs-CRP, high-sensitivity C reactive protein; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MI, multiple imputation; NRI, non-responder imputation; NRS, numerical rating scale; PGADA, patient global assessment of disease activity.

Rysunek 13.
Pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności – dane dla 12 tygodni obserwacji [van der Heijde 2020] (cz.3)

Table 4 Patient-reported outcomes (week 12 (FAS) and week 48 (DBS); MI)

Mean (SD)		Placebo →		BKZ 16 mg →		BKZ 64 mg →		BKZ 160 mg (n=58)	BKZ 320 mg (n=61)
		BKZ 160 mg (n=24)	BKZ 320 mg (n=36)	BKZ 160 mg (n=31)	BKZ 320 mg (n=27)	BKZ 160 mg (n=34)	BKZ 320 mg (n=25)		
MOS Sleep Disturbance	Baseline	45.3 (8.3)	46.2 (6.8)	48.4 (8.3)	44.6 (10.0)	47.6 (9.6)	47.8 (7.5)	47.3 (8.1)	48.0 (8.9)
Change from baseline	Week 12	2.3 (8.4)	1.8 (6.0)	1.9 (8.4)	4.7 (8.7)	5.8 (7.9)	4.7 (5.6)	5.8 (6.2)	6.6 (7.5)
	Week 48	7.3 (7.8)	6.9 (7.0)	3.8 (7.9)	8.8 (8.1)	7.6 (8.9)	6.7 (7.4)	6.6 (6.3)	6.7 (7.7)
MOS Sleep Problems Index II	Baseline	45.5 (8.1)	45.3 (7.9)	48.2 (8.7)	42.4 (10.1)	47.6 (9.4)	47.5 (7.1)	46.9 (7.5)	47.2 (9.4)
Change from baseline	Week 12	2.1 (8.3)	1.8 (6.8)	2.2 (9.4)	5.9 (9.3)	5.9 (8.1)	4.9 (6.1)	5.6 (6.7)	6.8 (7.5)
	Week 48	7.6 (8.7)	8.0 (9.1)	4.1 (7.5)	10.0 (9.0)	8.1 (8.6)	8.0 (7.2)	6.5 (6.1)	8.0 (7.92)
ASQoL	Baseline	8.4 (4.7)	9.2 (4.7)	8.4 (4.4)	9.2 (4.1)	7.9 (4.2)	9.6 (4.0)	8.4 (4.3)	8.7 (4.3)
Change from baseline	Week 12	-1.3 (5.5)	-1.3 (3.7)	-2.8 (5.2)	-1.9 (5.4)	-3.5 (3.6)	-5.0 (4.2)	-3.5 (4.3)	-4.6 (4.8)
	Week 48	-4.2 (5.6)	-5.3 (5.6)	-3.9 (4.6)	-5.0 (4.7)	-5.0 (4.1)	-6.3 (4.4)	-4.9 (4.1)	-5.4 (4.8)
SF-36 PCS	Baseline	32.8 (6.9)	33.0 (8.4)	32.5 (8.7)	30.9 (6.5)	31.9 (7.8)	30.3 (5.6)	33.0 (8.2)	32.4 (7.7)
Change from baseline	Week 12	5.8 (6.9)	2.0 (6.2)	7.8 (7.4)	7.4 (9.3)	8.9 (8.8)	9.5 (8.4)	8.5 (7.6)	8.2 (7.2)
	Week 48	12.8 (9.4)	10.9 (8.1)	10.1 (7.4)	12.6 (9.2)	12.9 (10.2)	13.4 (7.8)	12.0 (9.1)	12.0 (8.5)
SF-36 MCS	Baseline	54.0 (9.1)	53.6 (8.7)	54.6 (9.5)	52.0 (7.8)	55.8 (7.4)	54.4 (7.2)	53.8 (8.1)	54.4 (8.5)
Change from baseline	Week 12	-0.4 (8.5)	0.3 (7.2)	-0.1 (7.9)	3.8 (8.2)	1.7 (6.9)	4.0 (8.1)	1.0 (7.4)	3.4 (6.9)
	Week 48	1.3 (10.2)	1.5 (7.8)	1.8 (7.8)	6.2 (8.4)	2.2 (6.6)	4.0 (7.0)	1.72 (8.2)	3.0 (7.7)

ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BKZ, bimekizumab; DBS, dose-blind set; FAS, full analysis set; SF-36 MCS, SF-36 mental component summary; MI, multiple imputation; MOS, Medical Outcomes Study; SF-36 PCS, SF-36 physical component summary; SF-36, 36-Item Short Form Questionnaire.

11.3. Faza OLE w badaniu *BE AGILE*

Rysunek 14.

Częstość występowania odpowiedzi ASAS i zmiana wyniku BASDAI w czasie 156 tygodni obserwacji [Baraliakos 2022]

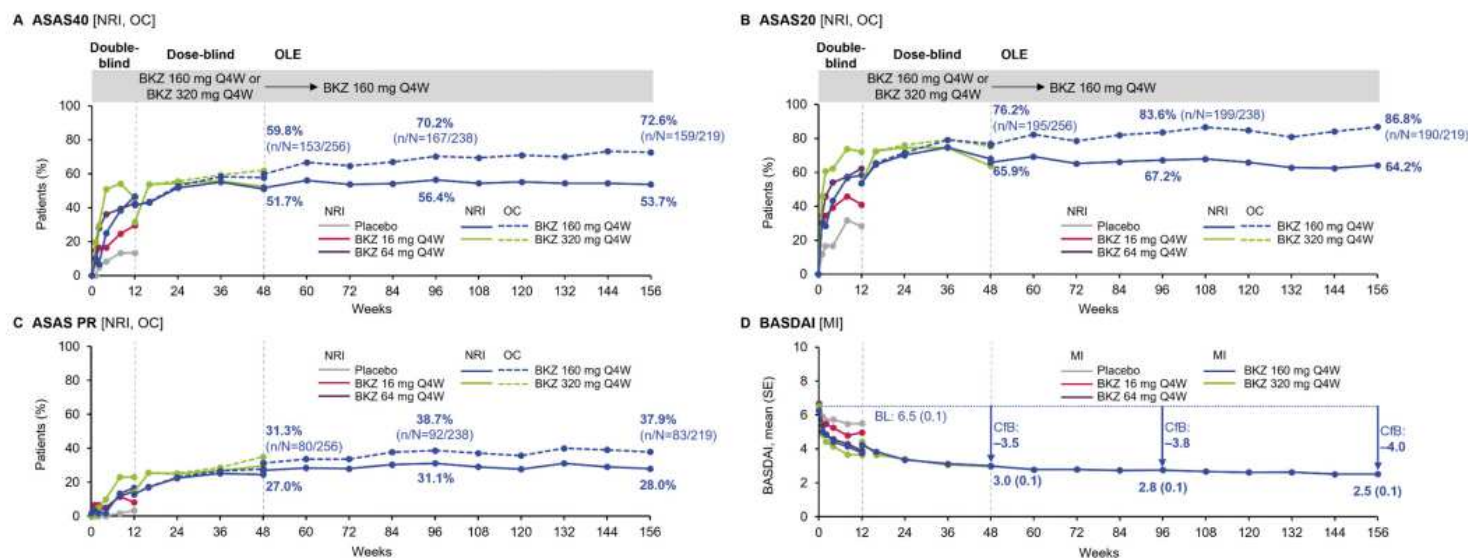


Figure 1. Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) criteria and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) outcomes in ankylosing spondylitis (AS) patients receiving bimekizumab (BKZ) or placebo during weeks 0–12 (full analysis set; n = 303) and patients receiving BKZ during weeks 12–156 (dose-blind set; n = 296). Data are shown for 299 patients (297 patients for the BASDAI) at week 12 for the double-blind groups, and data are shown for 296 patients (295 patients for the BASDAI) at week 12 for the dose-blind groups. In **A–C**, proportions of patients achieving a response on the ASAS criteria for 40% improvement (**A**), the ASAS criteria for 20% improvement (**B**), and the ASAS criteria for partial remission (PR) (**C**) were determined using nonresponder imputation (NRI) analysis and observed case (OC) analysis. In the NRI analyses, patients who did not enter the open-label extension (OLE) study were considered nonresponders from week 48 onwards. In **D**, proportions of patients achieving improvement in BASDAI score were determined using multiple imputation (MI) analysis. For BASDAI, baseline (BL) mean (blue dotted line) is shown for the total dose-blind set. Q4W = every 4 weeks; Cfb = change from baseline.

Rysunek 15. Częstość występowania określonej aktywności ASDAS i zmiana wyniku ASDAS w czasie 156 tygodni obserwacji [Baraliakos 2022]

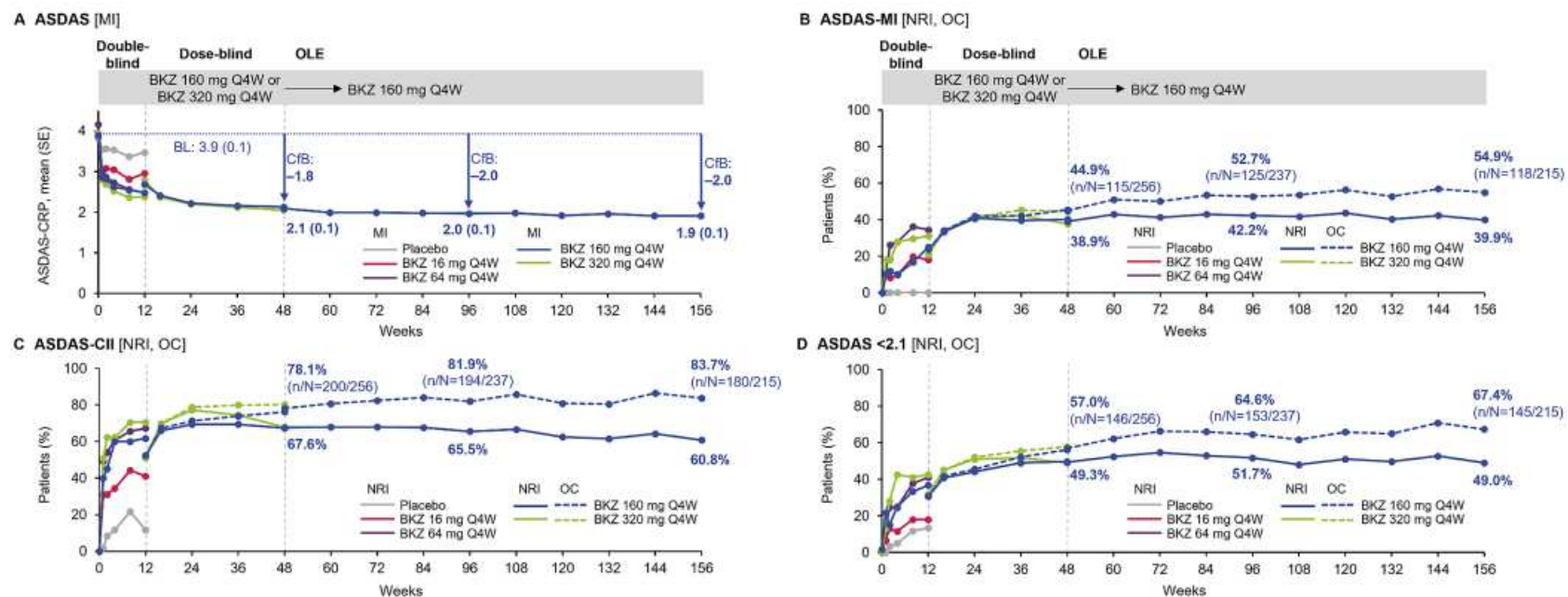
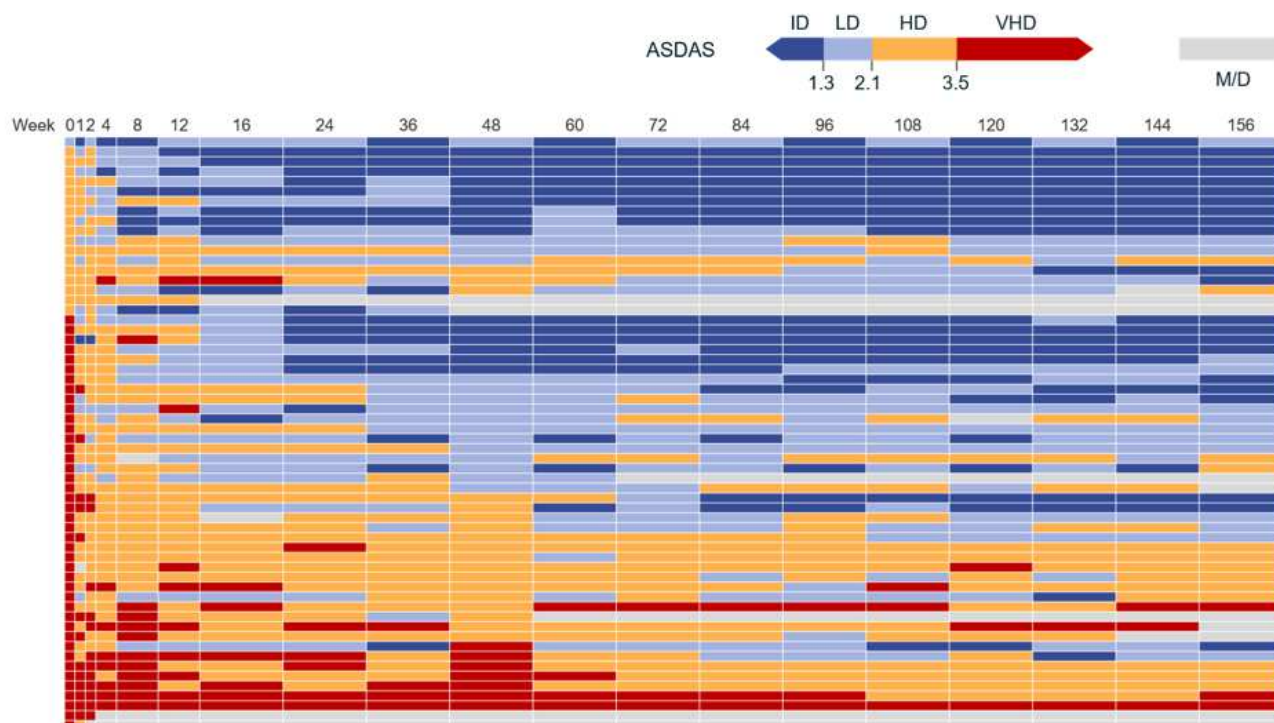


Figure 2. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) outcomes to week 156. ASDAS outcomes in AS patients receiving BKZ or placebo during weeks 0–12 (full analysis set; $n = 303$) and patients receiving BKZ during weeks 12–156 (dose-blind set; $n = 296$). In **A**, improvements in the mean \pm SEM ASDAS using C-reactive protein were determined using multiple imputation analysis. Baseline mean score (blue dotted line) is shown for the total dose-blind set. In **B–D**, proportions of patients achieving major improvement in ASDAS (ASDAS-MI) (**B**), proportions of patients achieving clinically important improvement in ASDAS (ASDAS-CII) (**C**), and proportions of patients achieving ASDAS scores <2.1 (**D**) were determined using NRI and OC analyses. In the NRI analyses, patients who did not enter the OLE study were considered nonresponders from week 48 onward. See Figure 1 for other definitions. Q4W = every 4 weeks; Cfb = change from baseline. Color figure can be viewed in the online issue, which is available at <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42282/abstract>.

Rysunek 16.

Częstość występowania określonej aktywności ASDAS w czasie 156 tygodni obserwacji – dane dla poszczególnych chorych stosujących BIM w dawce 160 mg [Baraliakos 2022]

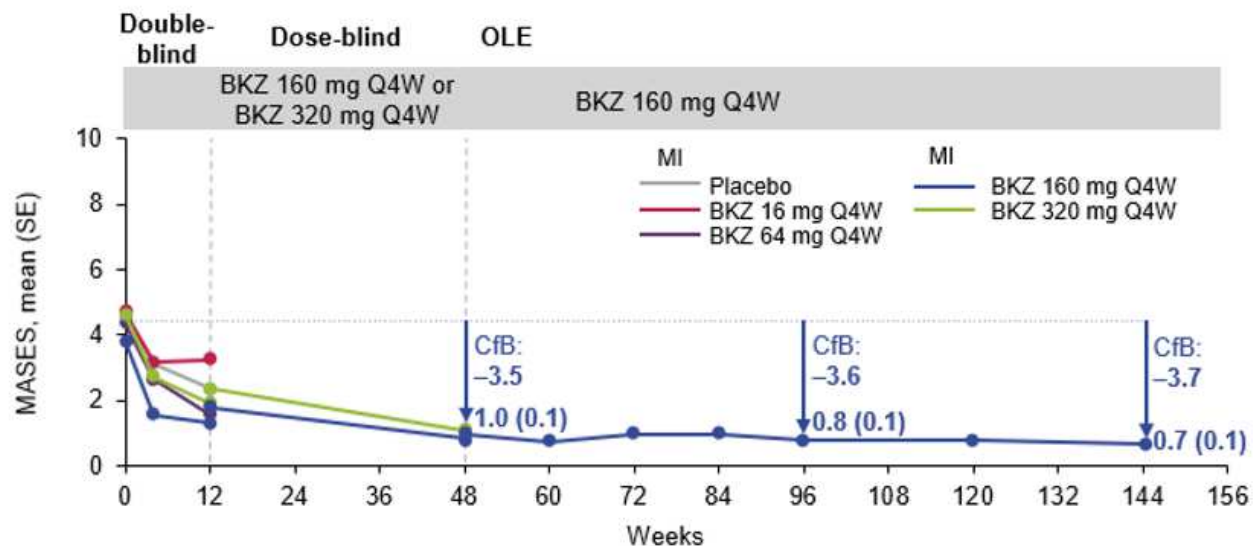
Supplementary Figure 4. ASDAS disease state over time in patients initially randomized to bimekizumab 160 mg



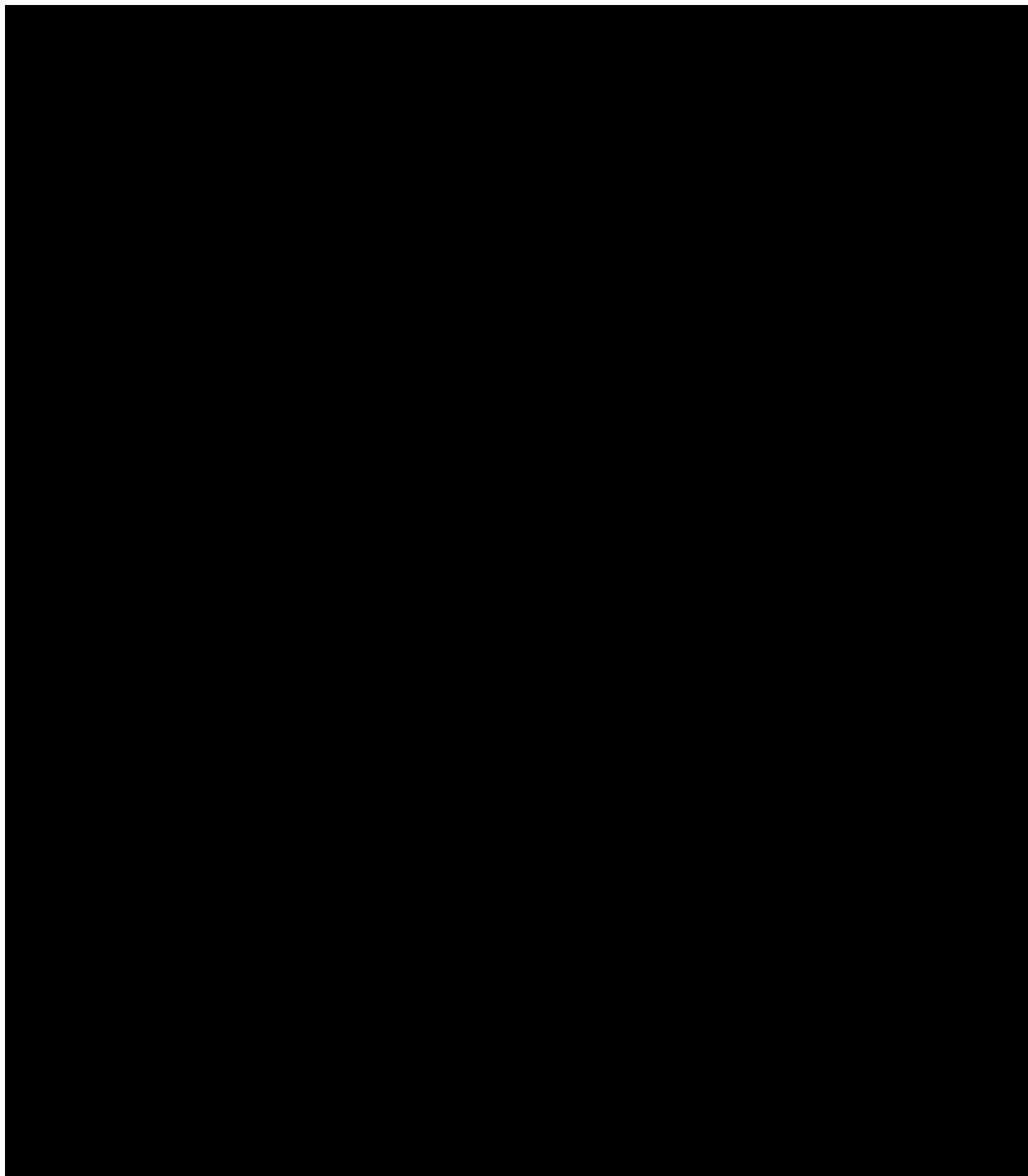
ASDAS disease states (observed case) are presented for patients initially randomized to bimekizumab 160 mg Q4W at baseline (n=60). Each row represents one patient, with each shaded cell showing the ASDAS status of each patient at each study visit. Patients (rows) were sorted from ASDAS-ID to ASDAS-VHD at the following timepoints: Week 0 (primary sorting), Week 48 (secondary sorting) and Week 156 (tertiary sorting). ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ID: inactive disease; LD: low disease; HD: high disease; VHD: very high disease; M/D: missing or discontinued; Q4W: every 4 weeks.

Rysunek 17.
Zmiana wyniku MASES w czasie 156 tygodni obserwacji [Baraliakos 2022]

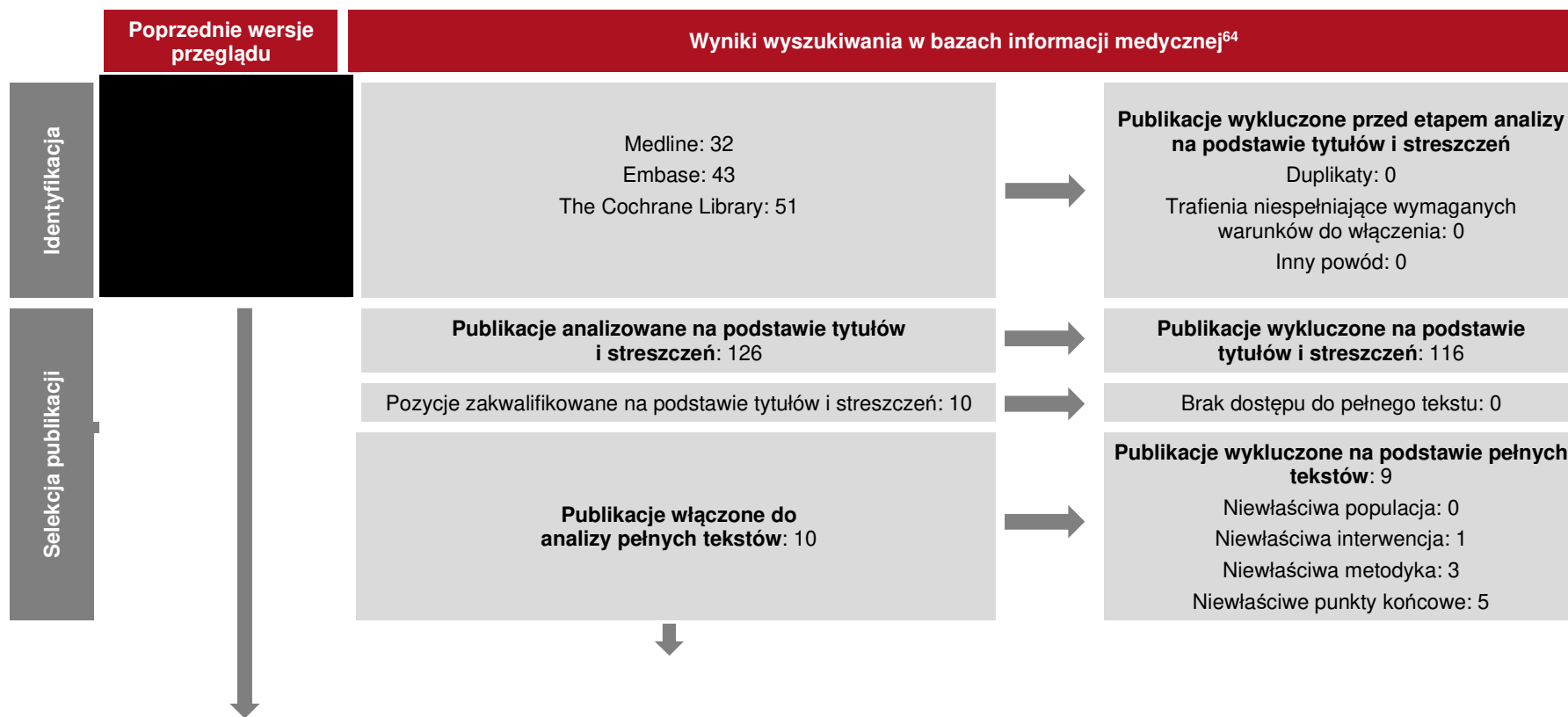
MASES [MI]

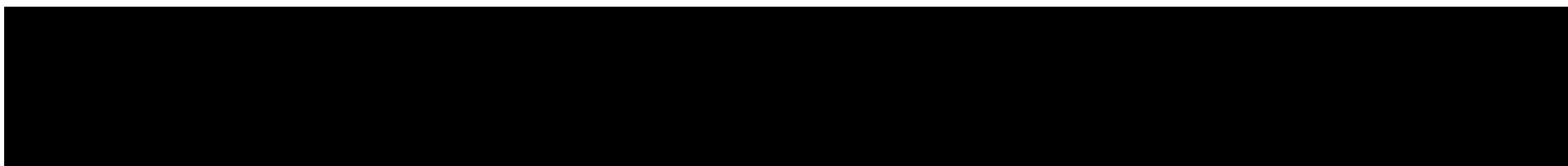
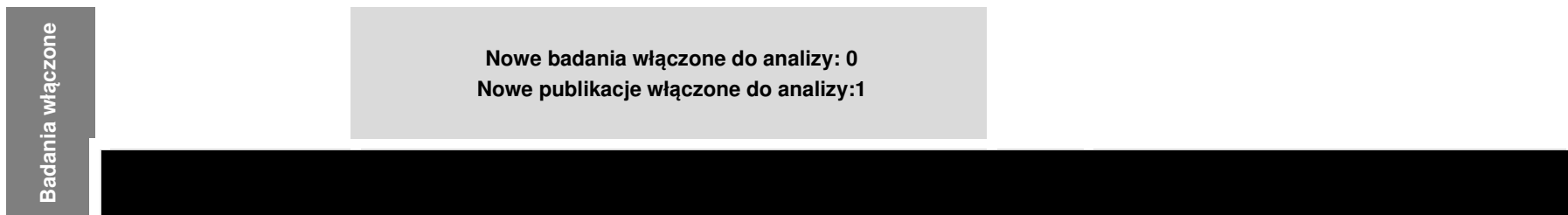


Analyses on patients who had MASES >0 at baseline: 200 patients from the full analysis set for Weeks 0–12; 194 patients from the dose-blind set for Weeks 12–156, including 100 in the dose-blind BKZ 160 mg group and 94 in the dose-blind BKZ 320 mg group. Data reported as MI. Baseline mean (blue dotted line) is shown for total dose-blind set. BKZ: bimekizumab; CfB: change from baseline; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MI: multiple imputation; OLE: open-label extension; Q4W: every 4 weeks; SE: standard error.



Rysunek 19.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – aktualizacja NMA w marcu 2024 r.





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

Tabela 94

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

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health / EU Clinical Trials Register*</i>							
<i>A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis</i>	NCT04436640 2019-004163-47 (EudraCT)	Aktywne, w badaniu nie jest prowadzona rekrutacja chorych	UCB Biopharma SRL	Interwencyjne, 1R, otwarte, fazy III	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności bimekizumabu w leczeniu chorych z aktywną axSpA, w tym chorych z ZZSK.	15 czerwca 2020 r.	Planowany czas zakończenia badania: 7 sierpnia 2026 r.

*dodatkowo zidentyfikowano zakończone, nieopublikowane randomizowane badanie fazy 2A [NCT03215277/ 2017-000957-37 (EudraCT)], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo BIM vs CER w leczeniu chorych z aktywnym ZZSK. Badanie to nie spełnia kryteriów włączenia do niniejszej analizy gdyż BIM w badaniu podawano w dawce niezgodnej z ChPL w rozpatrywanym wskazaniu [160 mg sc Q2W w tygodniach 0.- 10. i 320 mg sc Q4W w tygodniach 12.- 44.] Data ostatniego wyszukiwania: 07.03.2024 r.

11.6. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – porównanie bezpośrednie

Tabela 95.
Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań

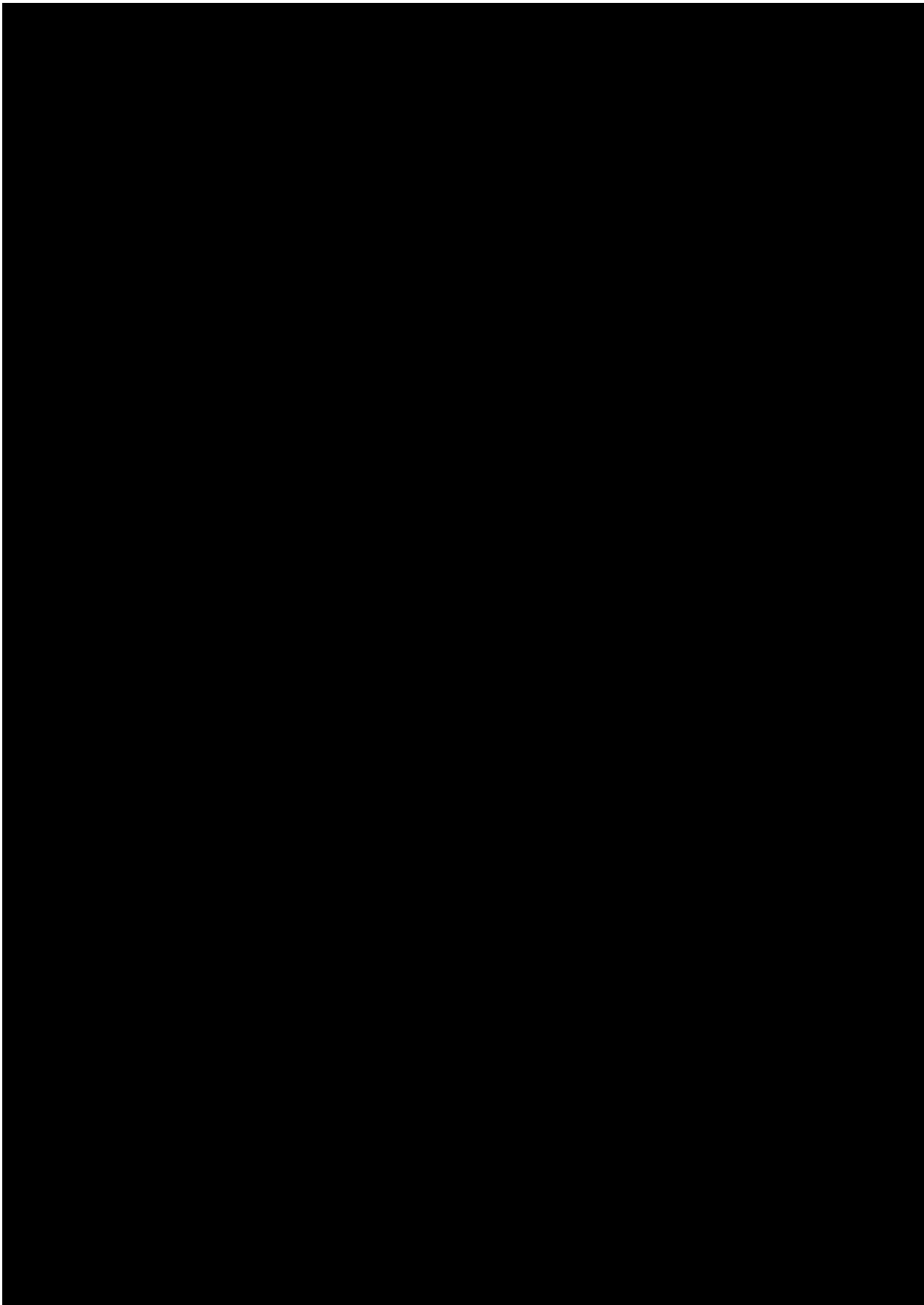
Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase (przez Embase) [ab, ti, kw]	Wynik w bazie Medline [All Fields]
#1	Bimekizumab OR Bimzelx OR UCB4940 OR "UCB-4940" OR "cdp 4940" OR cdp4940 OR "cdp-4940" OR "ucb 4940"	247*	371 [^]	172
#2	random OR randomised OR randomized OR randomly OR randomisation OR randomization OR RCT OR controlled OR control OR controls OR prospective OR prospectived OR prospectives OR prospectively OR comparative OR comparated OR comparatively OR study OR studies OR cohort OR cohorts OR retrospective OR retrospectived OR retrospectives OR retrospectively OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trail OR trials OR blind OR blinded OR blinding OR mask OR masked OR masking OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis"	n/d	21 543 192 ^{^^}	20 344 447
#3	#1 AND #2	n/d	309	134
#4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	217	n/d

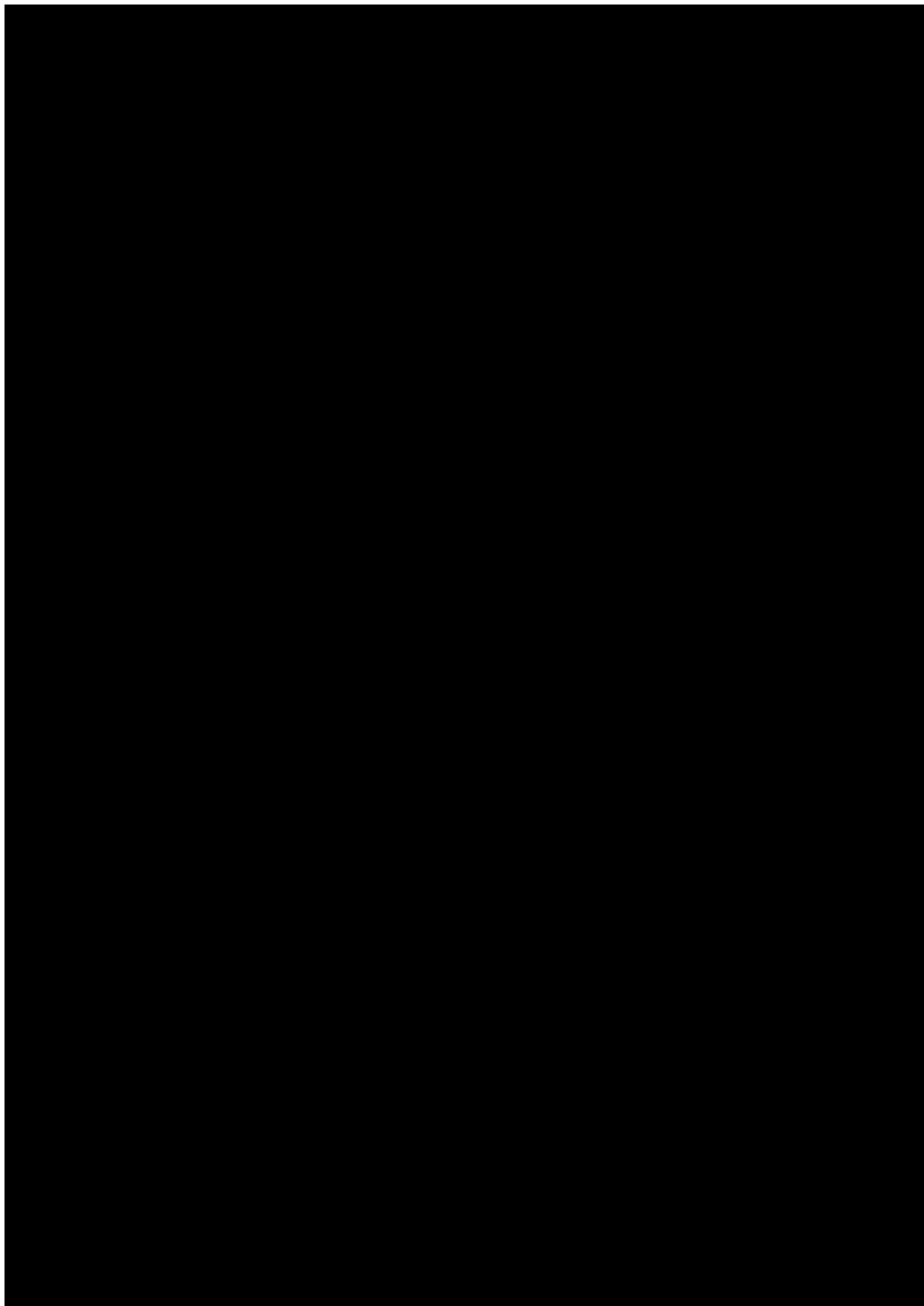
*w tym w bazie CENTRAL 242, Cochrane Reviews 3, Clinical Answers 2

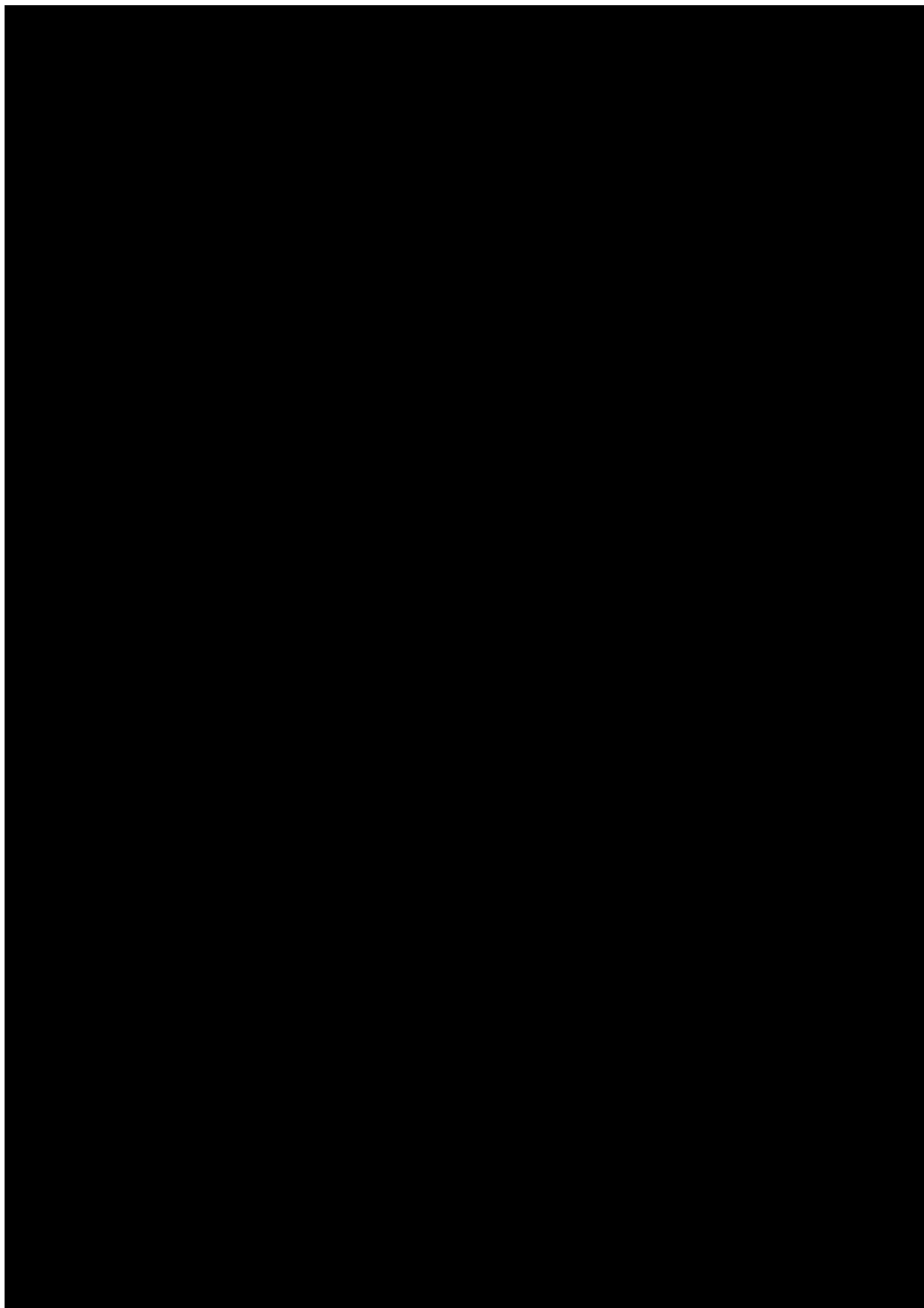
[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

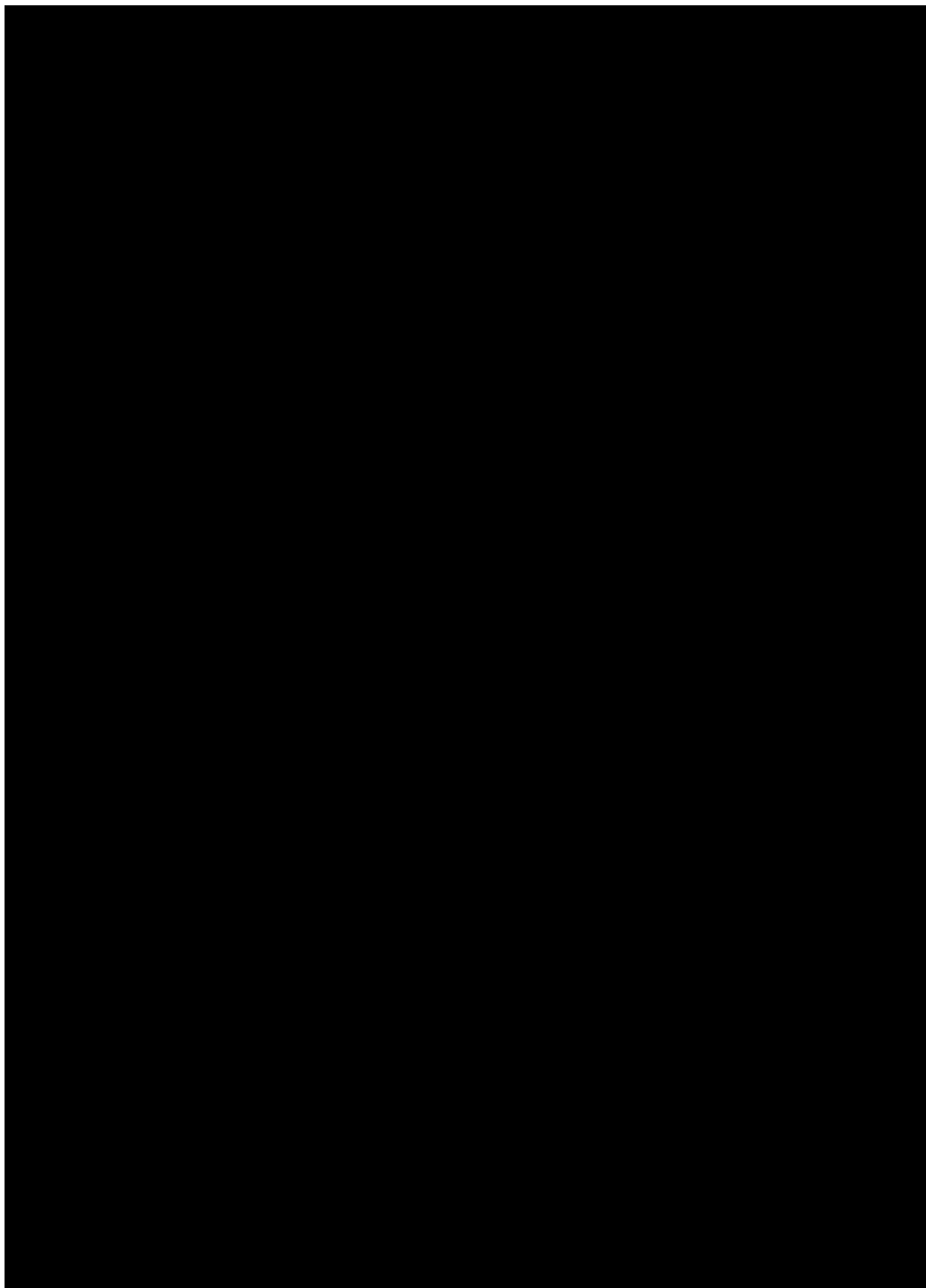
^{^^}dodatkowo zastosowano deskryptor pt

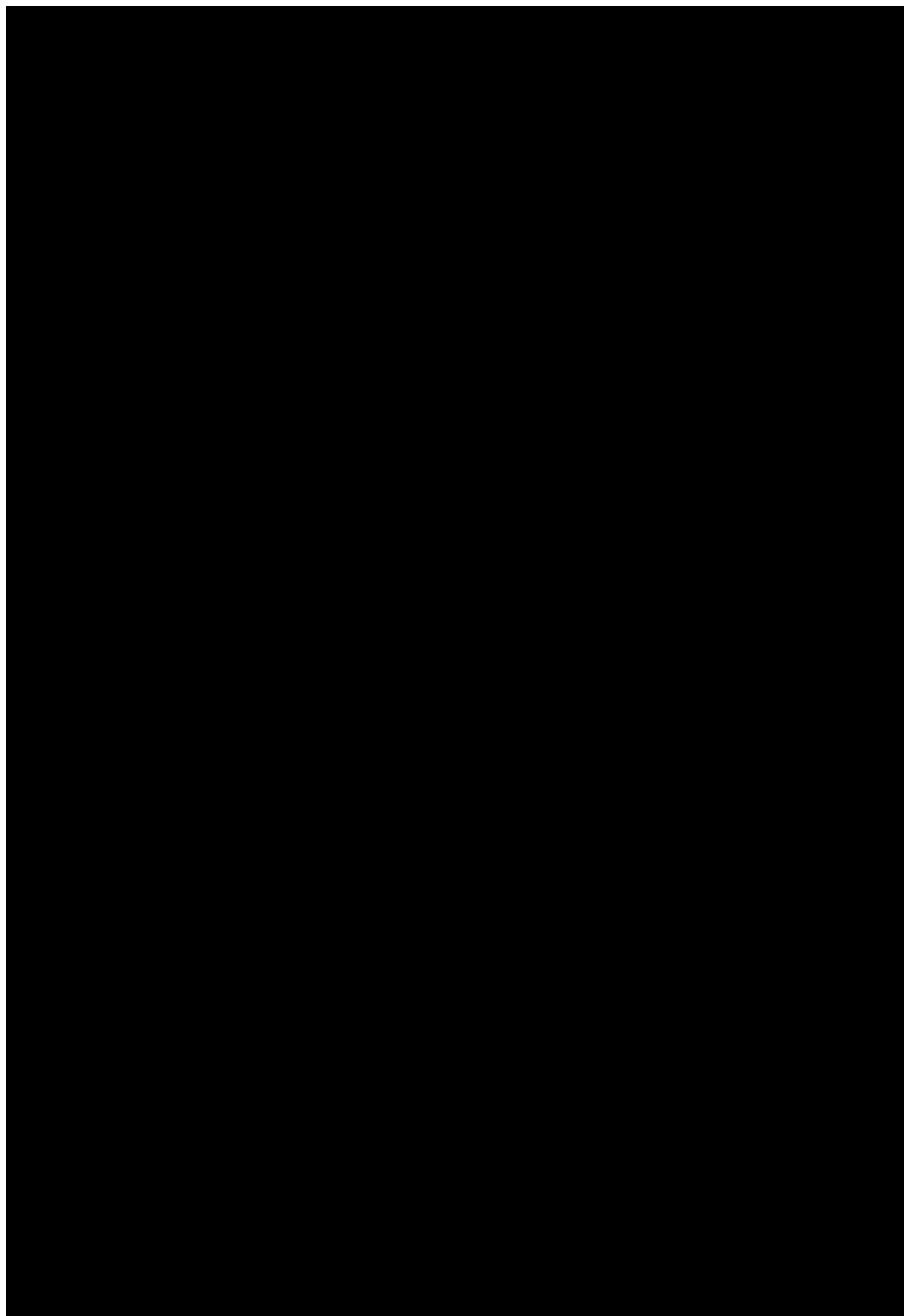
Data wyszukiwania: 07.03.2024 r.

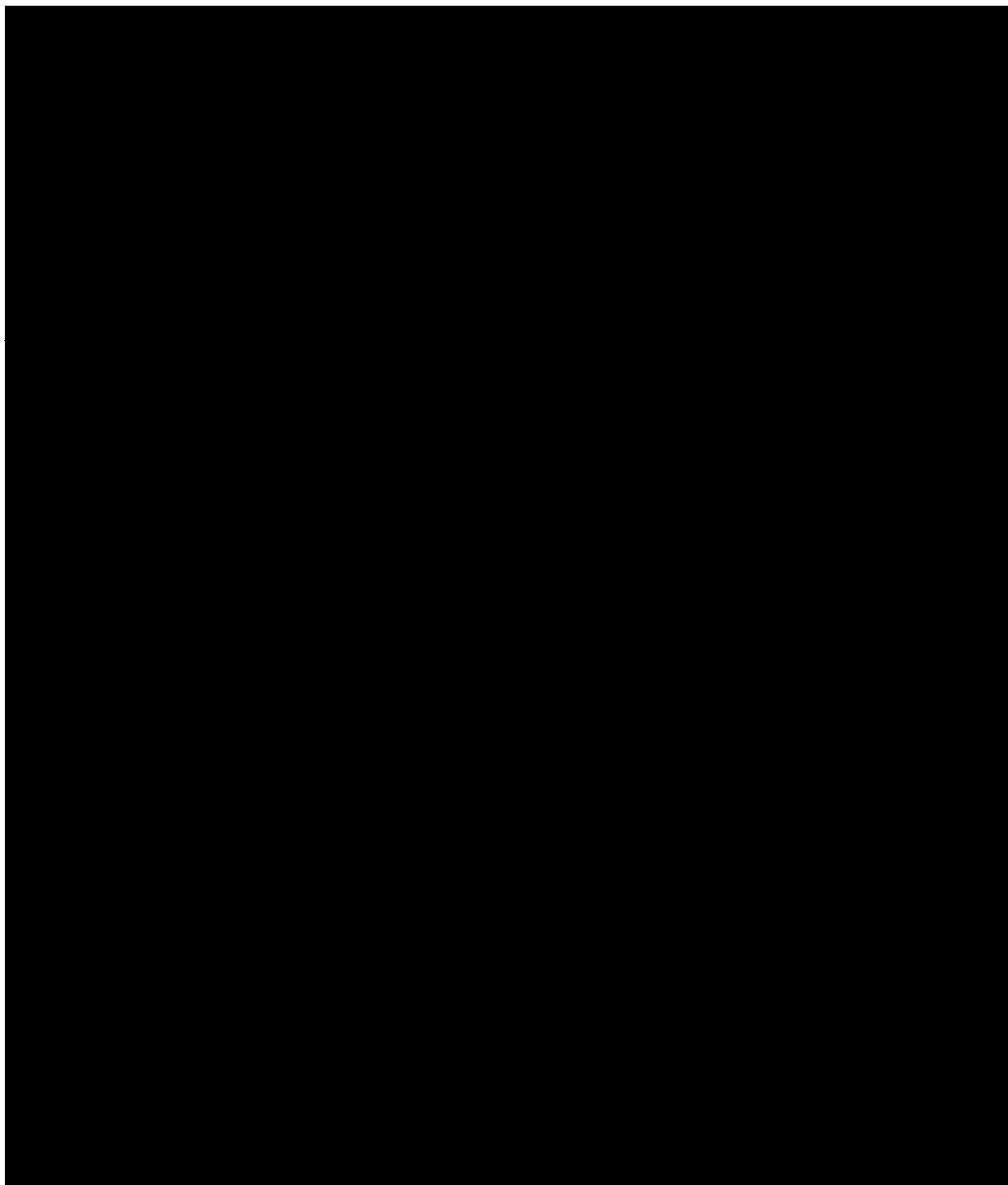


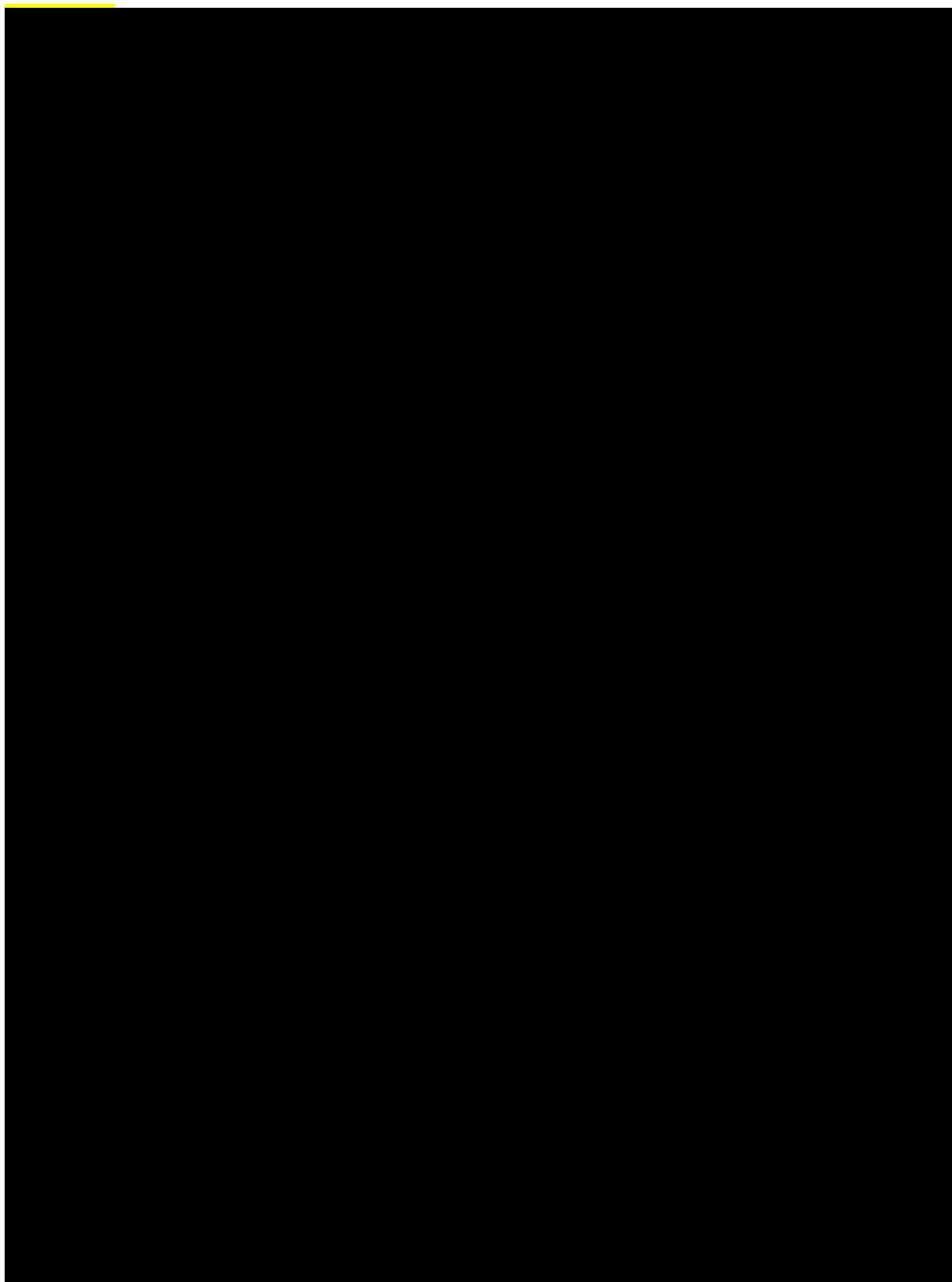


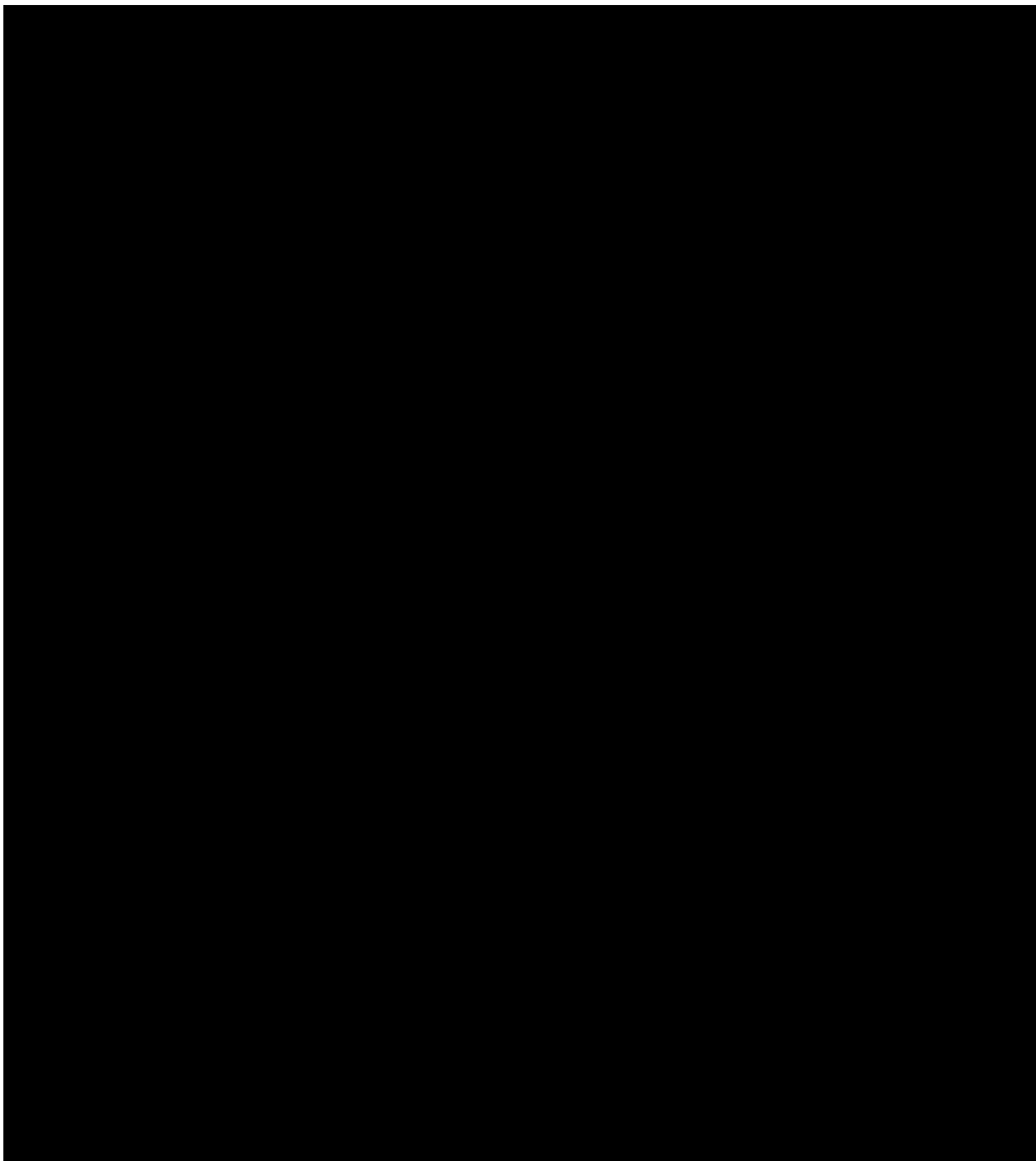




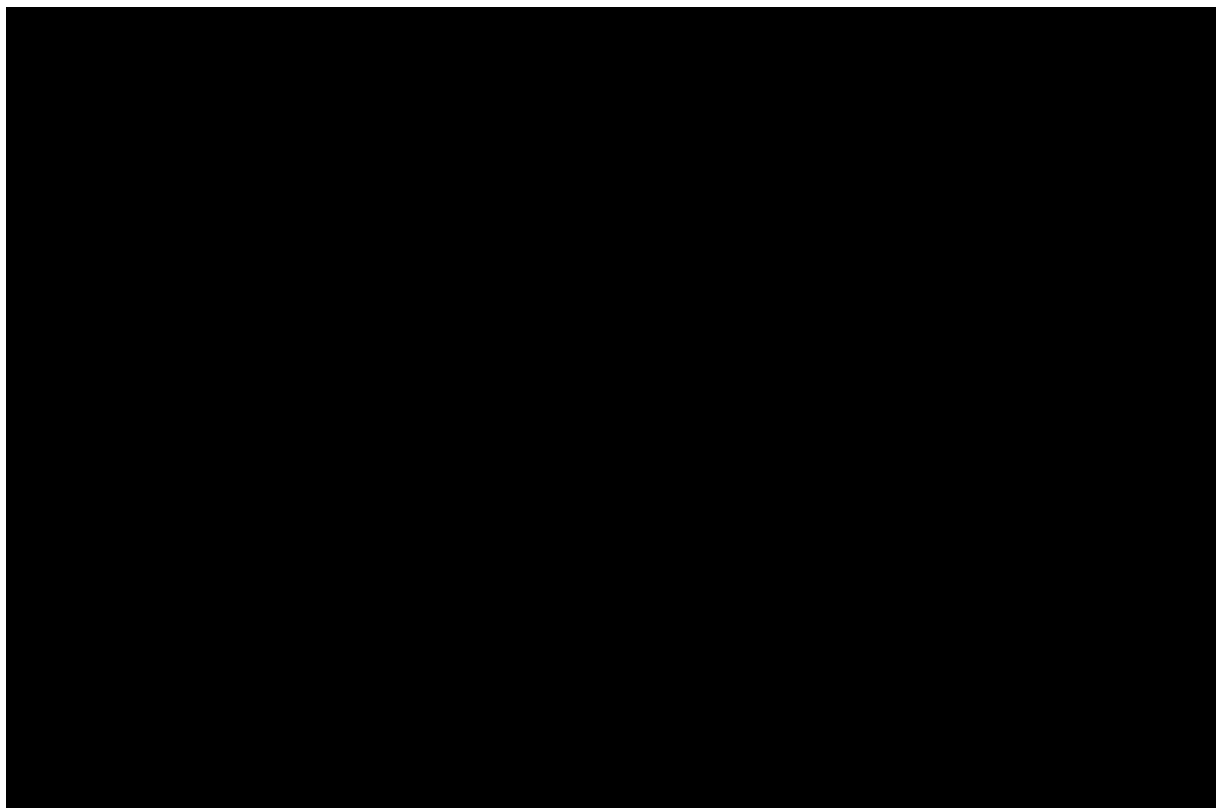


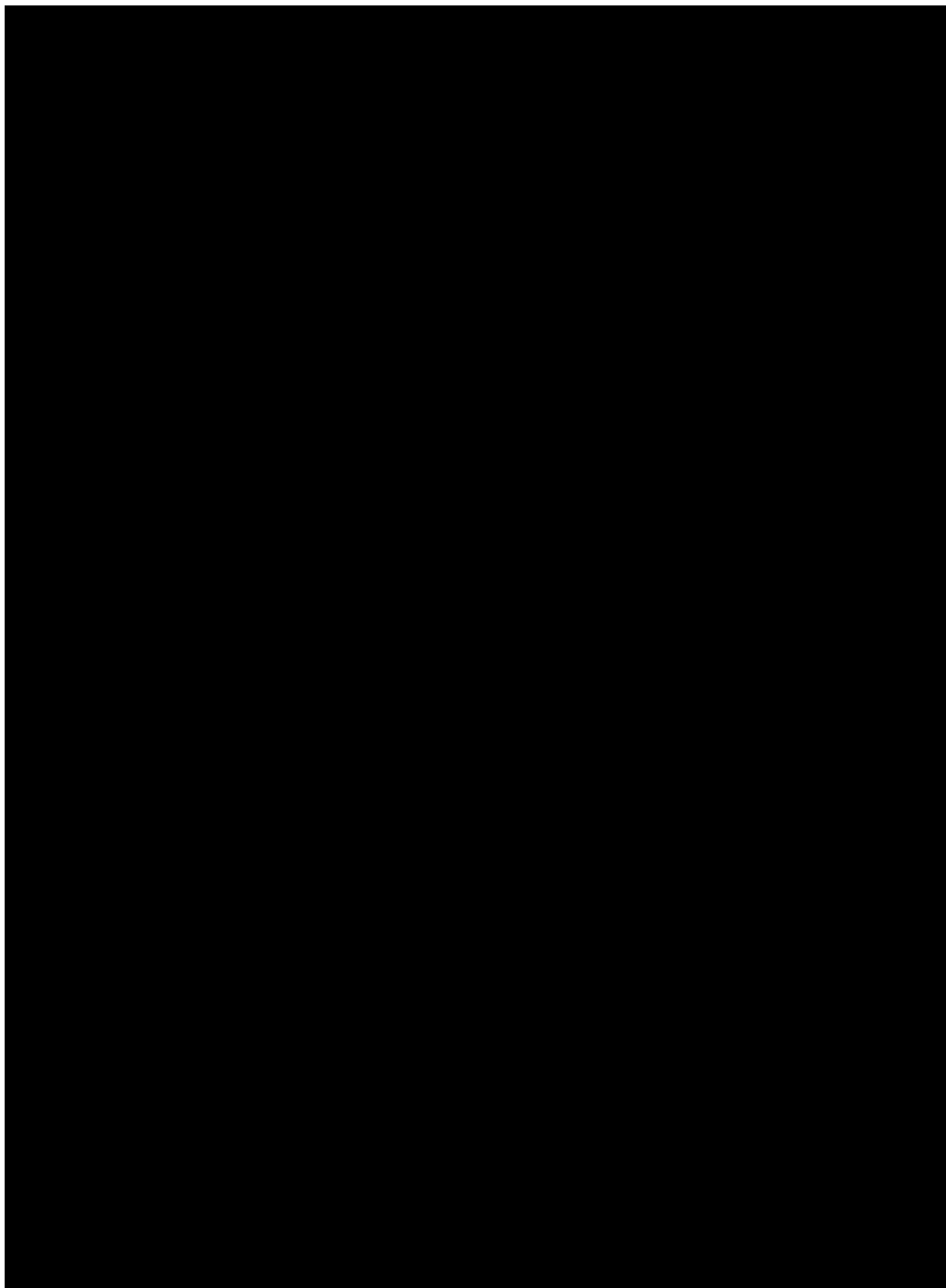


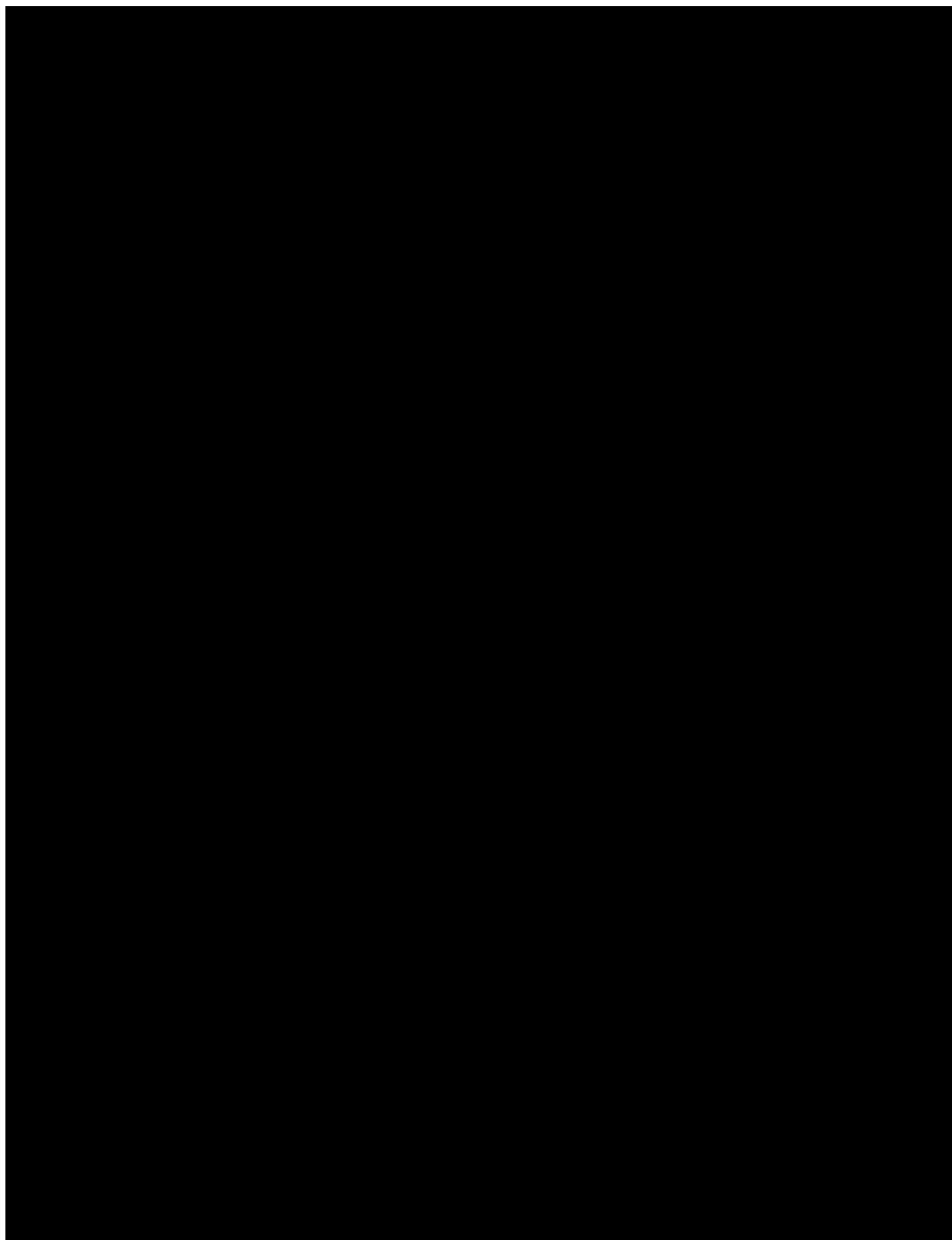




11.8. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – aktualizacja NMA w marcu 2024 r.







11.9. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 100.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu/en	Bimekizumab	10
	Bimzelx	11
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Bimekizumab OR Bimzelx	1
WHO UMC[^] (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Bimekizumab OR Bimzelx	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Bimekizumab	8
	Bimzelx	6
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	Bimekizumab OR Bimzelx	40
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	Bimekizumab OR Bimzelx	28
URPLWMPB[*] (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Bimekizumab	0
	Bimzelx	0

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

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

Data wyszukiwania: 07.03.2024 r.

11.10. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 101.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data iach przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Deodhar 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: umiarkowana	Bazy <i>Embase, Medline, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews</i> przeszukano przez Ovid. Dodatkowo przeszukano materiały konferencyjne, raporty HTA, rejestry badań klinicznych, listy referencji bibliograficznych odpowiednich przeglądów/NMA. Data przeszukania baz: 10 stycznia 2023 r.	Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa bimekizumabu w dawce 160 mg Q4W względem innych LMPCh (biologicznych i celowanych, syntetycznych) u chorych na ZZSK i nr-axSpA.	Do analizy włączono 36 RCT, w tym 2 badania dla BIM w leczeniu chorych z ZZSK (<i>BE AGILE, NCT02963506, BE MOBILE 2, NCT03928743</i>). Bimekizumab jest skuteczną opcją w leczeniu chorych na axSpA zarówno niestosujących, jak i stosujących uprzednio b/cs LMPCh. Wyniki analizy wykazały, że BIM wykazuje porównywalną skuteczność pod względem odpowiedzi ASAS z większością LMPCh, w tym z IKS, inhibitorami TNF-alfa i UPA. Wyniki analizy wykazały porównywalne bezpieczeństwo BIM z innymi LMPCh. Wyniki analizy wykazały, że bimekizumab po 12-16 tyg. terapii w populacji chorych przeważnie niestosujących uprzednio LMPCh wykazuje istotnie statystycznie częstszą odpowiedź ASAS40 w porównaniu z SEK w dawce 150 mg (bez dawki nasycającej), wyższe wskaźniki odpowiedzi ASAS-PR w porównaniu z SEK w dawce 150 mg (z dawką nasycającą) i porównywalne wskaźniki odpowiedzi w porównaniu z innymi LMPCh.
<i>Rudwaleit 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy <i>Medline, Medline Epub, Embase, Cochrane (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane</i>	Scharakteryzowanie produktywności chorych z axSpA, w tym zmian w produktywności po 12–16	Do analizy włączono 11 RCT, w tym 1 badanie dla BIM w leczeniu ZZSK (<i>BE MOBILE 2, NCT03928743</i>). Ponad 50% pracujących chorych z aktywną axSpA doświadczyło trudnień w pracy, głównie w związku z obecnością w pracy. Ogólna wydajność pracy poprawiła się w 12–16 tyg. leczenia w większym

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

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data iach przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>odpowiednich przeglądów/NMA.</p> <p>Data przeszukania baz: od 1 stycznia 2010r. do 21 października 2021 r</p>		
Azadeh 2022	<p>Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: bardzo niska</p>	<p>Bazy CENTRAL (1 lutego 2021 r.), PubMed (29 stycznia 2021 r.), Scopus (30 stycznia 2021 r.), Google Scholar (2 luty 2021 r.), rejestr Clinical Trials Registry (2 luty 2021 r.), i ICTRP (2 luty 2021 r.),</p> <p>Dodatkowo przeszukano listy referencji bibliograficznych odpowiednich publikacji.</p> <p>Data przeszukania baz: do 2 lutego 2021 r.</p>	<p>Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym u chorych na ZZSK leczonych inhibitorami IL-17 lub IL-17R</p>	<p><u>Do przeglądu włączono 13 badań, w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE, NCT02963506).</u></p> <p>Wyniki meta-analizy wskazują, że u chorych na ZZSK stosujących inhibitory IL-17 występuje zwiększone ryzyko rozwoju zakażeń błony śluzowej i zakażeń grzybiczych, w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych i kandydozy. Wyniki analiz nie były statystycznie istotne dla innych zaburzeń immunologicznych, takich jak nadwrażliwość (w tym alergii i chorób skóry), nowotwory złośliwe oraz niektóre zaburzenia hematologiczne, takie jak leukopenia i małopłytkowość.</p> <p>Ryzyko niektórych zdarzeń niepożądanych związanych układem immunologicznym u chorych leczonych inhibitorami IL-17 było istotnie większe niż w grupie placebo, w tym zakażeń i zarażeń (różnica ryzyka RD=0,09; p=0,02), zapalenia nosogardzieli (RD=0,04; p<0,001), zakażeń oportunistycznych (RD= 0,01; p=0,04) i neutropenii (RD=0,04, p=0,03).</p> <p>Chociaż w analizach podgrup zaobserwowano istotne wartości RD, ostateczną decyzję w tej części należy podejmować z ostrożnością. Pierwszą kwestią jest brak wystarczającej pewności w wynikach analiz, w których uwzględniono tylko dwa lub trzy badania. Poza tym niewielka liczba zdarzeń niepożądanych w niektórych badaniach i różnice w dawkach inhibitorów IL-17 mogą wpływać na błędne wnioskowanie.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data iach przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Na podstawie wyników przeglądu można stwierdzić, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, jakich doświadczają chorzy poddawani leczeniu inhibitorami IL-17, są zakażenia bakteryjne i grzybicze, które wynikają zarówno z bezpośredniego hamowania IL-17, jak i zmniejszenia dalszego działania tej cytokiny. <u>Dzięki obiecującym efektom działania iIL-17, przy lepszym leczeniu zakażeń i kontroli neutropenii, inhibitory IL-17 mogą stanowić skuteczne i całkowicie bezpieczne leki w terapii ZZSK.</u></p>
Cao 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy PubMed, Scopus, Embase, CNKI oraz Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano referencje bibliograficzne włączonych publikacji. Data przeszukania baz: od stycznia 2000 r. do stycznia 2021 r.	Porównawcza ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych, w tym nowych inhibitorów IL-6, IL-23 i IL-17 A/F w leczeniu ZZSK.	<p>Do przeglądu włączono 43 badania, w tym 1 badanie dla BIM (BE AGILE, NCT02963506).</p> <p><u>Wyniki NMA wskazują, że inhibitor IL17A/F, (tj. bimekizumab) wiąże się z najwyższym wskaźnikiem odpowiedzi ASAS40 (SUCRA = 91,4%) i ASAS20 (SUCRA = 92,5%), podczas gdy inhibitory IL-6 i IL-23 powodują najniższy wskaźnik odpowiedzi ASAS40 (odpowiednio SUCRA = 6,6% i 19,9%). Z wyjątkiem inhibitorów IL-6 (RR 0,60, 95% CI (0,22; 1,67) dla odpowiedzi ASAS40 i 1,36 (0,71; 2,58) dla ASAS20) oraz inhibitorów IL-23 (0,98 (0,68; 1,40) dla ASAS40 i 0,91 (0,70; 1,19) dla ASAS20), wszystkie leki biologiczne wykazały istotnie statystycznie wyższe odsetki odpowiedzi ASAS niż placebo. Dla w pełni ludzkich przeciwciał monoklonalnych TNF-alfa wykazano najwyższą skuteczność w zakresie supresji aktywności choroby (SUCRA = 77,4%) i poprawy funkcjonowania (SUCRA = 68,8%). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między lekami biologicznymi a PLC w zakresie tolerancji lub bezpieczeństwa.</u></p> <p><u>Według autorów przeglądu wyniki NMA wskazują, że nowy inhibitor IL-17 A/F, tj. bimekizumab, jest obiecującą nową terapią z wyboru dla chorych z ZZSK, podczas gdy inhibitory IL-23 i IL-6 wykazują niewielki potencjał w leczeniu ZZSK. W przypadku chorych z szybką progresją choroby i poważnymi ograniczeniami funkcjonalnymi, inhibitory TNF-alfa-α, zwłaszcza infliksymab, są bezpieczne i skuteczne oraz mogą stanowić leczenie z wyboru w I linii terapii. Jednak potrzeba większej liczby badań wysokiej jakości, aby</u></p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data iach przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				potwierdzić ustalenia autorów, a także należy wykonać NMA obejmujące szczegółowe porównania względnej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.
Webers 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy MEDLINE, Embase, The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, Epistemonikos. Przeszukano również abstrakty konferencyjne z bazy EULAR i ACR (z ostatnich 2 lat (2020 - 2021). Data przeszukania baz: od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2021 r.	Przegląd miał na celu zebranie dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo bLMPCh w całym spektrum axSpA (ZZSK i nr-axSpA). Równolegle wykonano przegląd dotyczący nefarmakologicznych i niebiologicznych (w tym ukierunkowanych syntetycznych LMPCh) interwencji w celu uwzględnienia ich wyników w aktualizacji zaleceń ASAS-EULAR z 2022 r. dotyczących postępowania w przypadku axSpA.	Do przeglądu włączono 148 publikacji (91 artykułów i 57 abstraktów konferencyjnych), w tym 1 badanie dla BIM (<i>BE AGILE</i> , NCT02963506). Randomizowane badania kliniczne, w których oceniano skuteczność inhibitorów IL-17 wskazują na istotne klinicznie efekty. Skuteczność SEK i IKS wykazano dla chorych niestosujących uprzednio inhibitorów TNF-alfa i chorych wykazujących niedostateczną odpowiedź na inhibitory TNF-alfa. Inhibitory IL-23 i IL-12/23 (ryzankizumab/ustekinumab) nie wykazały odpowiednich korzyści. W przypadku BIM, który neutralizuje zarówno IL-17A i IL-17F, wyniki badania <i>BE AGILE</i> wskazują, na wyższe odsetki odpowiedzi ASAS40 w grupie BIM niż w grupie PLC u chorych na ZZSK (odpowiednio 29,5–45,9% vs 13,3%) <u>W ramach przeglądu potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów IL-17 u chorych na ZZSK, podczas gdy dla inhibitorów IL-23 i IL-12/23 nie wykazano znaczących korzyści w leczeniu axSpA.</u> Potwierdzono równoważność biopodobnych inhibitorów TNF-alfa, a odstęp w leczeniu wydają się preferowaną metodą zmniejszania dawki inhibitorów TNF-alfa. Ryzyko wystąpienia zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka wydaje się najmniejsze w przypadku monoklonalnych inhibitorów TNF-alfa w porównaniu z innymi bLMPCh u chorych na axSpA.
He 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy PubMed, Embase i Cochrane Library. Dodatkowo przeszukano referencje	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów IL-17 (iksekizumab, sekukinumab, bimekizumab, netakimab i brodalumab) w	Do analizy włączono 9 RCT dla chorych na ZZSK, w tym 1 badanie dla BIM (<i>BE AGILE</i> , NCT02963506). W odniesieniu do skuteczności klinicznej, zbiorcza analiza wykazała, że inhibitory interleukiny-17 (w tym BIM) miały wyższy wskaźnik odpowiedzi w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego ($p < 0,05$) i drugorzędowego punktu końcowego ($p < 0,05$)

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data iach przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		bibliograficzne włączonych publikacji. Data przeszukiwania baz: do 1 sierpnia 2020 r.	przewlekłych zapalnych chorobach reumatycznych, w tym zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i łuszczycowym zapaleniu stawów.	dotyczących odpowiedzi na leczenie u chorych na ZZSK. Ponadto u chorych z ZZSK stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia i zakażeń ($p < 0,05$). Wyniki analizy potwierdzają skuteczność inhibitorów IL-17 w leczeniu ZZSK, zwłaszcza u osób wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF-alfa.
Wang 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Bazy PubMed, EMBASE oraz Web of Science. Dodatkowo przeszukano listy referencji bibliograficznych odpowiednich badań i przeglądów. Data przeszukania baz: do 5 lutego 2020 r.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów IL-17A u chorych na ZZSK.	Do analizy włączono 10 RCT, w tym 1 badanie dla BIM (<i>BE AGILE, NCT02963506</i>). Wyniki metaanalizy wykazały, że inhibitory IL-17A wykazują skuteczność w leczeniu ZZSK (istotnie wpływają one na poprawę klinicznych oznak i objawów ZZSK). Co więcej wykazano, że inhibitory IL-17A wpływają na kontrolę aktywności choroby mierzoną na podstawie wskaźnika BASDAI. Bezpieczeństwo inhibitorów IL-17A powinno być nadal oceniane w badaniach o większej liczebności i z dłuższym okresem obserwacji. Wykazano, że w porównaniu do PLC inhibitory IL-17A istotnie poprawiają wskaźnik odpowiedzi ASAS20 (OR = 2,58; $p < 0,01$) i ASAS40 (OR = 2,80; $p < 0,01$) oraz zwiększają istotnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (OR = 1,23; $p = 0,03$) i zapalenia nosogardzieli (OR = 1,72; $p < 0,01$), ale nie zwiększają istotnie ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR = 0,87; $p = 0,60$).

11.11. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 102.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		<i>Deodhar 2023</i>	<i>Rudwaleit 2023</i>	<i>Azadeh 2022</i>	<i>Cao 2022</i>	<i>Webers 2022</i>	<i>He 2021</i>	<i>Wang 2021</i>
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	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	NIE	TAK	NIE	NIE
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	NIE	TAK	Nie można odpowiedzieć	Nie można odpowiedzieć	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		Deodhar 2023	Rudwaleit 2023	Azadeh 2022	Cao 2022	Webers 2022	He 2021	Wang 2021
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	NIE	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
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	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	n/d	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK	TAK	n/d	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja						
		Deodhar 2023	Rudwaleit 2023	Azadeh 2022	Cao 2022	Webers 2022	He 2021	Wang 2021
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	TAK	NIE	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo TAK	Częściowo TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska	Bardzo niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

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

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

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

11.12. Charakterystyka badań włączonych do analizy

11.12.1. BE MOBILE 2

BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023⁶⁸, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III (zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono z publikacji van der Heijde 2023 i Baraliakos 2023 dane tylko z badania BE MOBILE 2 przedstawione dla grupy PLC i BIM Q4W. W celach poglądowych uwzględniono także grupę PLC→ BIM Q4W)

Kod badania: NCT03928743

Opis metody randomizacji: tak, chorych z aktywną postacią choroby po kwalifikacji do badania zrandomizowano w stosunku 2:1 do grupy badanej i kontrolnej. Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem technologii interaktywnej odpowiedzi, ze stratyfikacją pod kątem wcześniejszego zastosowania inhibitorów TNF-alfa (tak⁶⁹/nie) i regionu geograficznego (Azja, Europa Wschodnia, Europa Zachodnia, Ameryka Północna);

Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepienie;

Opis metody zaślepienia: wszyscy chorzy, personel ośrodka badawczego i operacyjny personel zatrudniony przez sponsora pozostał zaślepiony pod kątem początkowo przydzielonego leczenia do czasu zakończenia fazy przedłużonej badania w 52. tygodniu. Personel sponsora badania, który nie był zaangażowany w prowadzenie badania, pozostał zaślepiony do momentu zablokowania bazy danych na potrzeby analizy w 24. tygodniu. Bimekizumab i PLC podskórnie za pomocą wcześniej wypełnionych strzykawek o pojemności 1 ml podawał niezaślepiony personel badania niezaangażowany w inne aspekty badania;

Opis utraty chorych z badania:

Spośród 332 zrandomizowanych chorych (BIM: 221; placebo: 111) łącznie utracono 19 (5,7%) chorych, w tym do zakończenia 16. tyg. utracono łącznie 10 (3,0%) chorych:

- w grupie BIM 8 (3,6%) z 221 chorych: 3 (1,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 3 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, 1 (0,5%) z powodu utraty skuteczności i 1 (0,5%) z innych powodów;
- w grupie PLC 2 (1,8%) ze 111 chorych: po 1 (0,9%) chorym z powodu wycofania zgody na udział w badaniu i innych powodów.

Do 24. tygodnia utracono łącznie 9⁷⁰ (2,8%) z 322 chorych, w tym:

- w grupie BIM 6 (2,8%) z 213 chorych: 4 (1,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (0,5%) chorego utracono z okresu obserwacji oraz 1 (0,5%) chory wycofał zgodę na udział w badaniu.

Do 52. tygodnia utracono łącznie 21 (6,5%) z 322 chorych, którzy ukończyli 16 tydzień badania, w tym:

⁶⁸ Z publikacji uwzględniono tylko dane dotyczące badania spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy, tj. badania BE MOBILE 2

⁶⁹ Maksymalny odsetek chorych włączonych do badania z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory TNF dopuszczony do badania wynosił około 30%

⁷⁰ 1 chory w grupie PLC i 2 chorych z grupy BIM opuściło wizytę kontrolną w 24. tyg. i dlatego nie zostali uwzględnieni w ogólnej liczbie chorych

BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023⁶⁸, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023)

- w grupie BIM 14 (6,6%) z 213 chorych⁷¹: 7 (3,3%) z powodu zdarzenia niepożądanego, po 2 (0,9%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, utraty skuteczności i utraty z okresu obserwacji oraz 1 (0,5%) z innych powodów;
- w grupie PLC 7 (6,4%) ze 109 chorych: 4 (3,7%) z powodu zdarzenia niepożądanego, 2 (1,8%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (0,9%) chorego z powodu utraty skuteczności;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. Ocenę bezpieczeństwa w ramach fazy podwójnie zaślepionej (tygodnie 0.–16.) przedstawiono dla leczonych grup, tj. chorych którzy otrzymali ≥ 1 dawkę bimekizumab lub placebo (populacja bezpieczeństwa). Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych w tygodniach 0.-52. obejmuje zdarzenia niepożądane występujące u chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę BIM w tym okresie;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: UCB Pharma;

Liczba ośrodków: 83 w 14 krajach w Azji, Europie Wschodniej i Zachodniej oraz w Ameryce Północnej;

Okres obserwacji: 52 tyg., w badaniu wyodrębniono 16.-tygodniowy podwójnie zaślepiony okres kontrolowany placebo oraz następujący po nim 36.-tygodniowy okres aktywnego leczenia (w publikacji *van der Heijde 2023* przedstawiono wyniki dla maksymalnie 24 tyg. obserwacji [analiza pośrednia, ang. *interim analysis*], a w publikacji *Baraliakos 2023* przedstawiono dane dla 52 tyg. obserwacji);

Analiza statystyczna: pierwszorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności był ASAS40 po 16 tygodniach leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe uszeregowano w rankingu hierarchicznym i oceniano po 16 tygodniach⁷². Aby kontrolować rodzinny błąd typu I, pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe zostały ocenione w predefiniowanych sekwencjach przy $\alpha=0,05$ (dwustronne) aż do pierwszego nieistotnego wyniku.

Obliczenia wielkości próby w badaniu opierały się na testach bimekizumabu w porównaniu z placebo pod kątem odpowiedzi ASAS40 w 16. tygodniu. Wielkość próby określono na 200 chorych w grupie BIM oraz 100 chorych w grupie PLC w celu wykrycia istotnej statystycznie różnicy między grupami z $>99\%$ mocą statystyczną. W przypadku binarnych punktów końcowych statystyczna hipoteza zerowa w 16. tygodniu była taka, że warunkowy iloraz szans grupy bimekizumabu do grupy placebo jest równy jeden. W przypadku ciągłych punktów końcowych hipoteza statystyczna w 16. tygodniu była taka, że różnica w leczeniu między grupami otrzymującymi bimekizumab i placebo jest równa zeru.

Wyniki skuteczności przedstawiono w 16. tygodniu z danymi podsumowującymi do 24. tygodnia. Wszystkie analizy wykonano dla chorych zrandomizowanych do badania. Dla binarnych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy), brakujące dane traktowano jako brak odpowiedzi. Dla ciągłych rankingowanych punktów końcowych w tygodniu 16., danym utraconym do 16. tygodnia przypisywano wielokrotne imputacje oparte na referencjach, z modelem wielokrotnych imputacji (MI) opartym wyłącznie na danych grupy placebo. Brakujące dane dla nieklasyfikowanych ciągłych punktów końcowych i ciągłych punktów końcowych ocenianych przed i po 16. tygodniu zostały potraktowane za pomocą MI przy użyciu danych zarówno

⁷¹ 3 (1,4%) z 213 chorych nie zostało włączonych do fazy przedłużonej badania w 36. tygodniu obserwacji

⁷² odpowiedź ASAS40 w 16. tygodniu w podgrupie chorych nie stosujących inhibitorów TNF w wywiadzie → odpowiedź ASAS20 w 16. tygodniu → zmiana wyniku BASDAI po 16 tygodniach względem wartości początkowej → częściowa remisja ASAS w 16. tygodniu → ASDAS-MI w 16. tygodniu → odpowiedź ASAS 5/6 w 16. tygodniu → zmiana wyniku BASFI po 16 tygodniach względem wartości początkowej → zmiana wyniku oceny bólu w nocy po 16 tygodniach względem wartości początkowej → zmiana wyniku ASQoL po 16 tygodniach względem wartości początkowej → zmiana wyniku SF-36 PCS po 16 tygodniach względem wartości początkowej → zmiana wyniku BASMI po 16 tygodniach względem wartości początkowej

BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023⁶⁸, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023)

z grupy BIM, jak i placebo. Wszystkie różnice między grupami są skorygowanymi różnicami ryzyka z modelu regresji logistycznej dla binarnych punktów końcowych lub średnimi różnicami w porównaniu z placebo z modelu analizy kowariancji (ANCOVA) dla ciągłych punktów końcowych, z powiązanymi wartościami p i 95% przedziałami ufności (CI). Wyniki dla wszystkich punktów końcowych, które nie były częścią hierarchii statystycznej, są podsumowywane z szacunkami punktowymi i nie są kontrolowane pod kątem wielokrotności. W przypadku tych nierankingowych punktów końcowych zastosowano MI w przypadku brakujących danych dla ASDAS, hs-CRP, zmiany względem wartości początkowej w skali MASES SJC i TJC oraz zmęczenia BASDAI Q1. Imputację braku odpowiedzi (NRI) zastosowano w przypadku brakujących danych w punktach dotyczących ASAS40 u chorych nieleczonych wcześniej TNF-alfa i chorych z nieodpowiednią odpowiedzią na terapię TNF-alfa, całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz binarnych pomiarów SJC i TJC (SJC= 0 (u chorych z SJC>0 na początku badania) i TJC=0 (u chorych z TJC>0 na początku badania)). Analizy obserwowanych przypadków wykorzystano do oceny stanu zapalnego MRI Berlin kręgosłupa i MRI SPARCC SIJ.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla 52 tygodnia obserwacji analizowano za pomocą powyższych metod statystycznych.

Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu Statistical Analysis System® (SAS®) w wersji 9.3 lub nowszej

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- aktywna spondyloartropatia osiowa definiowana jako wynik BASDAI ≥ 4 i wynik całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2) ≥ 4 ;
- ZZSK i spełnienie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, w tym udokumentowane radiologiczne cechy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych⁷³ (≥ 2 . stopień obustronny lub ≥ 3 . stopień jednostronny)⁷⁴;
- spełnienie kryteriów klasyfikacji ASAS;
- wcześniejsze niepowodzenie terapii ≥ 2 lekami z grupy NLPZ lub nietolerancja bądź przeciwwskazania do stosowania NLPZ;

Kryteria wykluczenia:

- zastosowanie >1 inhibitora TNF-alfa⁷⁵, >2 dodatkowe leki modyfikujące odpowiedź biologiczną (inne niż inhibitory TNF-alfa, w tym otrzymanie leku badanego we wcześniejszych badaniach klinicznych) bądź zastosowanie dowolnego leku modyfikującego odpowiedź IL-17;
- choroby zapalne inne niż ZZSK;
- IBD w wywiadzie było dozwolone pod warunkiem, że chory nie miał żadnych aktywnych objawów podczas badania przesiewowego lub na początku badania;
- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka w wywiadzie było dozwolone, pod warunkiem że nie wystąpiło zaostrzenie w ciągu 6 tygodni od wizyty początkowej;

⁷³ Zdjęcia rentgenowskie były centralnie odczytywane przez dwie niezależne osoby, które musiały niezależnie wydać zgodną ocenę, w przypadku rozbieżności decyzję podejmowała trzecia osoba

⁷⁴ przed włączeniem na etapie randomizacji sprawdzono również spełnienie kryteriów klasyfikacyjnych ASAS i wszyscy chorzy w badaniu BE MOBILE 2 spełniali zarówno zmodyfikowane kryteria nowojorskie, jak i kryteria ASAS

⁷⁵ Chorzy którzy wcześniej stosowali inhibitor TNF musieli wykazać nietolerancję lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie stosowane w zatwierdzonej dawce przez co najmniej 12 tygodni

BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023⁶⁸, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023)

- aktywne zakażenie (oprócz zwykłego przeziębienia), rozpoznanie czynnej gruźlicy lub wysokie ryzyko zachorowania na gruźlicę, objawy fibromialgii lub choroby zwyrodnieniowej stawów, które mogą zakłócać ocenę skuteczności;
- umiarkowanie ciężka lub ciężka znaczna depresja wskazana przez wynik ≥ 15 w Kwestionariuszu Zdrowia Chorego (PHQ)-9 podczas badania przesiewowego;
- utajona gruźlica była dozwolona pod warunkiem, że chory był poddawany odpowiedniemu leczeniu zakażenia przez ≥ 4 tygodnie i nie miał dowodów hepatotoksyczności związanej z terapią (transaminaza alaninowa/transaminaza asparaginianowa) $\leq 3 \times$ GGN) przed podaniem pierwszej dawki leku badanego;

Dane demograficzne

Parametr		BIM (160 mg co 4 tyg.)	PLC
Liczba chorych		221	111
Mężczyźni, n (%)		160 (72,4)	80 (72,1)
Wiek, średnia (SD) [lata]		41,0 (12,1)	39,2 (12,6)
Region geograficzny, n (%)	Azja*	40 (18,1)	21 (18,9)
	Europa Wschodnia**	108 (48,9)	55 (49,5)
	Europa Zachodnia***	67 (30,3)	32 (28,8)
	Ameryka Północna [^]	6 (2,7)	3 (2,7)
BMI, średnia (SD) [kg/m ²]		26,8 (5,7)	27,1 (5,8)
Liczba chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność HLA-B27, n (%)		191 (86,4)	93 (83,8)
Stosowanie inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie ^{^^} , n (%)		37 (16,7)	17 (15,3)
Czas od wystąpienia pierwszych objawów axSpA, średnia (SD) [lata]		14,2 (11,0)	11,9 (8,6)
Czas od pierwszego rozpoznania axSpA, średnia (SD) [lata]		6,7 (8,3)	5,7 (6,9)
hs-CRP, średnia geometryczna (geometryczna CV, %), [mg/l]		6,5 (275,0)	6,7 (197,4)
hs-CRP >GGN ^{^^^} , n (%)		137 (62,0)	67 (60,4)
ASDAS-CRP, średnia (SD)		3,7 (0,8) [#]	3,7 (0,8)
BASDAI, średnia (SD)		6,5 (1,3)	6,5 (1,3)
Poranna sztywność (średni wynik dla pytań BASDAI 5 i 6) ^{##} , średnia (SD)		6,7 (1,9)	6,8 (1,6)
Całkowity ból kręgosłupa ^{##} , średnia (SD)		7,1 (1,6)	7,2 (1,2)
Nocny ból kręgosłupa, średnia (SD)		6,6 (1,9)	6,8 (1,8)
BASMI, średnia (SD)		4,0 (1,6) ^{#§}	3,8 (1,6) ^{¥§§}
BASFI ^{##} , średnia (SD)		5,3 (2,2)	5,2 (2,0)

BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023⁶⁸, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023)			
ASQoL, średnia (SD)		9,0 (4,7)	8,5 (4,3)
SF-36 PCS, średnia (SD)		34,3 (8,4) [#]	34,6 (8,7)
PtGADA ^{##} , mean (SD)		6,6 (2,0) [#]	6,7 (1,8)
Wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin ^{yy} , średnia (SD)		3,8 (5,3) ^{yyysss}	3,3 (4,9) ^{sssss}
Wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ ^{yy} , średnia (SD)		7,4 (10,7) ^{ssfl}	5,8 (7,7) ^{ssfl}
Obecne zapalenie przyczepów ścięgniastych (MASES >0) ^{sss} , n (%)		132 (59,7)	67 (60,4)
MASES, średnia (SE)		4,2 (0,3)	4,4 (0,3)
Obecne zapalenie stawów obwodowych (SJC>0), n (%)		44 (19,9)	22 (19,8)
Zapalenie stawów obwodowych w wywiadzie ^{###} , n (%)		84 (38,0)	38 (34,2)
IBD w wywiadzie ^{###} , n (%)		3 (1,4)	1 (0,9)
Zapalenie błony naczyniowej oka w wywiadzie ^{###} , n (%)		33 (14,9)	24 (21,6)
Łuszczyca w wywiadzie ^{###} , n (%)		16 (7,2)	10 (9,0)
Leczenie towarzyszące stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	NLPZ	180 (81,4) ^{flfl}	85 (76,6)
	Doustne glikokortykosteroidy	15 (6,8)	8 (7,2)
	ksLMPCh ^β	47 (21,3)	19 (17,1)
INTERWENCJA			
Bimekizumab i PLC podskórnie za pomocą wcześniej wypełnionych strzykawk o pojemności 1 ml podawał niezależny personel badania niez zaangażowany w inne aspekty badania.			
W badaniu wyodrębniono 16.-tygodniowy podwójnie zaślepiiony okres kontrolowany placebo oraz następujący po nim 36.-tygodniowy okres aktywnego leczenia. Od 16. tygodnia wszyscy chorzy otrzymywali BIM w dawce 160 mg co 4 tygodnie. Następnie chorzy mogli uczestniczyć w badaniu fazy przedłużonej <i>BE MOVING</i> (NCT04436640) mającym na celu długookresową ocenę odpowiedzi na leczenie i ocenę bezpieczeństwa terapii ⁷⁶			
Interwencja badana: BIM 160 mg podawany co 4 tyg. przez 52 tygodnie.			
Interwencja kontrolna: PLC podawane co 4 tyg. przez 16 tygodni, następnie BIM 160 mg co 4 tygodnie w tygodniach od 16. do 52.			
Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować nie-biologiczne leczenie ratunkowe od 20. tyg. badania według decyzji badacza, kontynuując jednocześnie stosowanie BIM			
PUNKTY KOŃCOWE			
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:			

⁷⁶ Dla chorych nie uczestniczących w badaniu fazy przedłużonej ostatnia wizyta w ramach okresu obserwacji w ocenie bezpieczeństwa odbyła się 20 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku

BE MOBILE 2 (van der Heijde 2023⁶⁸, Baraliakos 2023, ab. konf. Baraliakos 2023a, ab. konf. Baraliakos 2023c, ab. konf. Proft 2023, ab. konf. Ramiro 2023a, ab. konf. Baraliakos 2022a, EMA EPAR 2023)

- ASAS;
- BASDAI;
- ASDAS;
- BASFI;
- nocny ból kręgosłupa;
- ASQoL;
- SF-36 PCS;
- BASMI;
- PtGADA;
- całkowity ból kręgosłupa;
- hs-CRP;
- wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ;
- wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin;
- MASES;
- SJC;
- TJC;
- profil bezpieczeństwa

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- punkty końcowe przedstawione dla innych okresów obserwacji niż 16., 24. i 52. tyg.;
- punkty końcowe przedstawione dla fazy podtrzymania leczenia (*maintenance period*) od 16 do 52 tyg. z publikacji *Baraliakos 2023⁷⁷*;
- wyniki dla innych grup niż BIM Q4W, PLC→BIM Q4W i PLC;
- wyniki podane łącznie dla grup PLC i BIM;
- dane przedstawione łącznie dla badań *BE MOBILE 1* i *BE MOBILE 2.*;
- informacje dotyczące wpływu pandemii COVID na przebieg badania.

*Turcja, Japonia i Chiny

**Bułgaria, Czechy, Węgry i Polska

***Belgia, Francja, Niemcy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania

^tylko Stany Zjednoczone

^^definiowano jako chorzy z nietolerancją lub u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie z zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa stosowanych w zatwierdzonej dawce przez

co najmniej 12 tygodni

^^^GGN definiowano jako 5 mg/l

#N=220

##część pierwszorzędowego punktu końcowego

¥N=108

¥¥dotyczy chorych z wynikiem badania MRI

¥¥¥N=82

\$N=45

\$\$N=83

\$\$\$u chorych z wynikiem MASES>0 w chwili rozpoczęcia badania

###na podstawie oceny układu poza mięśniowo-szkieletowego podczas badania przesiewowego lub na początku badania

ßw tym metotreksat u 12 chorych, sulfasalazyna u 52 chorych

\$w publikacji *Baraliakos 2023* podano wartość 3,9 (1,6) przy N=221

\$\$w publikacji *Baraliakos 2023* podano wartość przy N=111

⁷⁷Uwzględniano dane w 16 tyg. oraz ogółem 0-52 tyg.

§§§w publikacji *Baraliakos 2023* podano wartość 3,3 (4,5) przy N=89

§§§§w publikacji *Baraliakos 2023* podano wartość 3,2 (4,1) przy N=48

¶w publikacji *Baraliakos 2023* podano wartość 5,4 (8,4) przy N=90

¶¶w publikacji *Baraliakos 2023* podano wartość 3,8 (6,1) przy N=48

¶¶¶w publikacji *Baraliakos 2023* podano wartość 181 (81,9)

11.12.2. BE AGILE

BE AGILE (van der Heijde 2020, Baraliakos 2022)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepiione, wielośrodkowe, międzynarodowe, badanie dawki, fazy IIb (zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączono dane przedstawione dla grupy PLC i BIM 160 mg Q4W do 12 tyg. badania oraz grupę leczoną BIM 160 mg i PLC → BIM 160 mg Q4W od 12 tyg. do 48 tyg. badania. W celach poglądowych uwzględniono także populację ogółem leczoną BIM 160 mg Q4W od 48 do 156 tyg. badania (otwarta przedłużona faza badania – OLE)

Kod badania: NCT02963506; badanie OLE: NCT03355573;

Opis metody randomizacji: tak, w fazie podwójnie zaślepiionej badania chorzy zostali losowo przydzieleni do grupy przyjmującej placebo (PLC), BIM 16 mg, 64 mg, 160 mg lub 320 mg Q4W, w stosunku 1:1:1:1 przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IXRS). Pod koniec podwójnie zaślepiionej fazy badania w 12. tygodniu, przeprowadzono ponowną randomizację chorych do fazy badania z zaślepieniem dawki, w następujący sposób: chorych początkowo otrzymujących PLC i BIM w dawce 16 mg lub 64 mg losowo przydzielono w stosunku 1:1 do BIM w dawce 160 lub 320 mg co Q4W do tygodnia 48. Chorzy w grupach otrzymujących BIM w dawce 160 i 320 mg kontynuowali ten sam schemat leczenia do tygodnia 48. Randomizację stratyfikowano według regionu geograficznego (Europa Zachodnia, Europa Wschodnia i Ameryka Północna) oraz ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie. Po zakończeniu 48 tyg. chorzy mogli kontynuować badanie w ramach fazy OLE, gdzie wszyscy włączeni otrzymywali leczenie BIM 160 mg Q4W do 252 tyg.⁷⁸ badania niezależnie od wcześniejszego schematu dawkowania;

Zaślepienie: tak, podwójnie zaślepiione do 48. tyg., następnie chorzy mogli uczestniczyć w otwartej fazie przedłużonej;

Opis metody zaślepienia: chorzy oraz cały personel badawczy, z wyjątkiem personelu zaangażowanego w przygotowywanie i podawanie zastrzyków PLC lub BIM był zaślepiiony pod kątem podawanego leczenia i jego dawki. Interaktywny system odpowiedzi internetowej zapewniał unikalne numery zestawów badanego leku, które maskowały zawarte w nich leczenie. Zaślepienie chorych utrzymywano przy użyciu identycznych strzykawek/igieł oraz podawania wszystkim chorym dwóch wstrzyknięć, w przypadku wszystkich ramion badania;

Opis utraty chorych z badania:

Spośród 303 zrandomizowanych chorych (BIM 16 mg: 61; BIM 64 mg: 61; BIM 160 mg: 60; BIM 320 mg: 61; placebo: 60) łącznie utracono 37 (12,2%) chorych, w tym do zakończenia 12. tyg. utracono łącznie 6 (2,0%) chorych:

- w grupie BIM 16 mg 2 (3,3%) z 61 chorych: po 1 (1,6%) chorym z powodu utraty z okresu obserwacji i innych powodów;
- w grupie BIM 64 mg 2 (3,3%) z 61 chorych: po 1 (1,6%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie BIM 160 mg 2 (3,3%) z 60 chorych: po 1 (1,7%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie BIM 320 mg nie utracono żadnego chorego;
- w grupie PLC nie utracono żadnego chorego;

Do 48. tygodnia utracono łącznie 31 (10,5%) z 296 chorych, w tym:

- w grupie PLC → BIM 160 mg 4 (16,7%) z 24 chorych: po 1 (4,2%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu, utraty z okresu obserwacji i innych powodów;
- w grupie PLC → BIM 320 mg 5 (13,9%) z 36 chorych: 3 (8,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 2 (5,6%) wycofania zgody na udział w badaniu;

⁷⁸ Ostatnia dawka BIM

BE AGILE (van der Heijde 2020, Baraliakos 2022)

- w grupie BIM 16 mg → BIM 160 mg 5 (16,1%) z 31 chorych: po 2 (6,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (3,2%) chory z powodu braku skuteczności leczenia;
- w grupie BIM 16 mg → BIM 320 mg 3 (11,1%) z 27 chorych: 2 (7,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (3,7%) z powodu utraty z okresu obserwacji;
- w grupie BIM 64 mg → BIM 160 mg 4 (11,8%) z 34 chorych: 2 (5,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych i wycofania zgody na udział w badaniu oraz 1 (2,9%) chory z powodu braku skuteczności leczenia;
- w grupie BIM 64 mg → BIM 320 mg 1 (4,0%) z 25 chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
- w grupie BIM 160 mg 2 (3,4%) z 58 chorych: po 1 (1,7%) chorym z powodu zdarzeń niepożądanych i utraty z okresu obserwacji;
- w grupie BIM 320 mg 7 (11,5%) z 61 chorych: 6 (9,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych i 1 (1,6%) z innych powodów.

W populacji ogółem w badaniu OLE utracono łącznie 32 (12,5%) z 255 chorych: 15 (5,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 12 (4,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu, po 2 (0,8%) chorych z powodu braku skuteczności leczenia i innych powodów oraz 1 (0,4%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji⁷⁹;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki oceny skuteczności przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę BIM lub PLC i mieli ważny pomiar komponentów odpowiedzi ASAS na początku badania; wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę BIM lub PLC;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: UCB Pharma;

Liczba ośrodków: 74 w 10 krajach w Europie i USA do 48 tyg. badania oraz 50 w 10 krajach w Europie i USA w fazie badania OLE;

Okres obserwacji: 272 tyg., w tym 48 tyg. faza randomizowana (12 tyg. faza podwójnie zaślepiona a następnie faza zaślepiona pod kątem dawki) oraz następująca po tym okresie otwarta przedłużona faza badania OLE; w publikacji *van der Heijde 2020* przedstawiono wyniki dla maksymalnie 48 tyg. badania *BE AGILE*, w publikacji *Baraliakos 2022* dla maksymalnie 156 tyg. obserwacji w badaniu OLE [analiza pośrednia, ang. *interim analysis*];

Analiza statystyczna: w randomizowanej fazie badania pierwszorzędowym punktem końcowym w ramach oceny skuteczności był ASAS40 po 12 tygodniach leczenia. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały: odpowiedź ASAS20 i ASAS5/6, zmianę wyniku BASDAI, BASFI i ASDAS względem wartości początkowych w 12 tygodniu leczenia. W przedłużonej fazie OLE pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa, a drugorzędowym ocena skuteczności.

Obliczenia wielkości próby w badaniu opierały się o dwustronny test do wykrywania liniowego trendu w proporcjach na poziomie $\alpha=0,05$. Wielkość próby określono na 57 chorych w każdej leczonej grupie, w celu wykrywania całkowitej odpowiedzi na dawkę w oparciu o odpowiedź ASAS40 z $>99\%$ mocą statystyczną. Pełna populacja (FAS) obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku i mieli aktualne wyniki komponentów odpowiedzi ASAS na początku badania. W 12 tyg. obserwacji wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku zostali włączeni do fazy zaślepienia dawkowania. Populacja PP obejmowała wszystkich chorych z populacji FAS, którzy nie mieli istotnego odchylenia od protokołu wpływającego na główny punkt końcowy skuteczności. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Podstawowa analiza opierała się o test *Mantel-Haenszel* i zmodyfikowane wyniki *ridit* z odpowiednią wartością p, z imputacją braku odpowiedzi (NRI) zastosowaną w przypadku brakujących danych. Porównania parami każdej dawki BIM z PLC dla ASAS40 w 12. tygodniu oparto na modelu regresji logistycznej ze stałymi efektami leczenia, regionu

⁷⁹ Spośród 256 chorych 255 zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa OLE, ponieważ 1 chory został włączony do badania OLE, ale nie otrzymał leczenia bimekizumabem

BE AGILE (van der Heijde 2020, Baraliakos 2022)

i ekspozycji na inhibitor TNF-alfa w wywiadzie. W przypadku brakujących danych dla ciągłych punktów końcowych (ASDAS, BASDAI i BASFI) zastosowano model wielokrotnych imputacji (MI). Dane dotyczące drugorzędowych i dodatkowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono jedynie w sposób opisowy. Analizy post hoc i dane dotyczące bezpieczeństwa zostały podsumowane przy użyciu statystyk opisowych dla każdej wizyty. W badaniu zastosowano procedury testowania ustalonej sekwencji z każdą dawką bimekizumabu testowaną sekwencyjnie w porównaniu z placebo, od najwyższej do najniższej dawki; każdy test był przeprowadzany tylko wtedy, gdy poprzedni test osiągnął istotność na dwustronnym poziomie istotności $\alpha = 0,05$, aby kontrolować ogólny poziom błędów typu 1. Do uwzględnienia długoterminowej, skumulowanej ekspozycji chorych na BIM dla TEAE przedstawiono współczynniki częstości występowania skorygowane o ekspozycję (EAIR) na 100 pacjentolat. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu Statistical Analysis System® (SAS®) w wersji 9.3 lub nowszej;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia⁸⁰:

- wiek ≥ 18 r.ż.;
- wiek w chwili wystąpienia choroby < 45 lat;
- ZZSK rozpoznane na podstawie udokumentowanych radiologicznych cech zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych⁸¹ i spełnienia zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- czas trwania objawów choroby ≥ 3 miesiące;
- aktywna spondyloartropatia osiowa definiowana jako wynik BASDAI ≥ 4 i wynik całkowitego bólu pleców (BASDAI pyt. 2) ≥ 4 na skali numerycznej NRS 0-10;
- co najmniej jedno z następujących kryteriów: niewystarczająca odpowiedź na NLPZ (zdefiniowana jako brak odpowiedzi przez ≥ 4 tyg. ciągłej terapii NLPZ lub brak odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce przez ≥ 4 tyg.), brak tolerancji ≥ 1 NLPZ bądź przeciwwskazania do stosowania NLPZ;
- dozwolone było leczenie maksymalnie jednym inhibitorem TNF-alfa w wywiadzie, które musiało zostać przerwane, z powodu niewystarczającej odpowiedzi, braku tolerancji lub utraty dostępu;

Kryteria wykluczenia:

- aktywna lub objawowa choroba Leśniowskiego-Crohna lub WZJG⁸²;
- całkowite zeszywnienie kręgosłupa;
- obecna lub przebyta choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat;
- rozpoznanie innych stanów zapalnych (np. RZS);
- aktywne zakażenie lub zarażenie wymagające antybiotykoterapii w ciągu 2 tyg. od rozpoczęcia badania, przewlekłe bądź nawracające zakażenie w wywiadzie lub ciężkie/ zagrażające życiu zakażenie w ciągu ostatnich 6 mies. od wizyty początkowej;
- obecne istotne, niekontrolowane zaburzenia neuropsychiatryczne;
- aktywne myśli samobójcze lub skuteczne zachowania samobójcze w ciągu ostatnich 6 mies.

⁸⁰ Chorzy, którzy ukończyli 48 tyg. leczenia, kwalifikowali się do włączenia do badania OLE na dodatkowe 204 tyg. leczenia, z kolejną wizytą kontrolną 20 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki w 252 tyg. badania;

⁸¹ Zdjęcia rentgenowskie były centralnie odczytywane przez dwie niezależne osoby, które musiały niezależnie wydać zgodną ocenę, w przypadku rozbieżności decyzję podejmowała trzecia osoba

⁸² Kryterium wykluczenia nie była choroba Leśniowskiego-Crohna lub WZJG w wywiadzie;

BE AGILE (van der Heijde 2020, Baraliakos 2022)						
Dane demograficzne						
BE AGILE						
Parametr	PLC	BIM (16 mg co 4 tyg.)	BIM (64 mg co 4 tyg.)	BIM (160 mg co 4 tyg.)	BIM (320 mg co 4 tyg.)	
Liczba chorych	60	61	61	60	61	
Mężczyźni, n (%)	49 (81,7)	53 (86,9)	52 (85,2)	52 (86,7)	50 (82,0)	
Wiek, średnia (SD) [lata]	39,7 (10,3)	43,3 (12,6)	40,4 (10,9)	42,4 (13,1)	45,0 (11,4)	
Rasa biała (kaukaska), n (%)	60 (100,0)	58 (95,1)	60 (98,4)	59 (98,3)	61 (100,0)	
Liczba chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność HLA-B27, n (%)	57 (95,0)	51 (83,6)	56 (91,8)	52 (86,7)	54 (88,5)	
Czas od wystąpienia pierwszych objawów ZZSK, średnia (SD) [lata]	14,1 (8,4)	16,2 (10,6)	12,4 (8,3)	14,8 (10,3)	15,3 (10,6)	
Czas od pierwszego rozpoznania ZZSK, średnia (SD) [lata]	6,6 (7,2)	8,0 (9,4)	7,3 (7,8)	8,8 (9,2)	8,8 (8,8)	
ASDAS, średnia (SD)	3,8 (0,9)	3,9 (0,7)	4,2 (0,8)	3,9 (0,8)	3,9 (0,7)	
hs-CRP, średnia (SD) [mg/l]	17,6 (24,6)	15,2 (17,7)	23,5 (21,6)	20,5 (19,3)	18,4 (20,6)	
BASDAI, średnia (SD)	6,5 (1,4)	6,7 (1,4)	6,7 (1,3)	6,3 (1,3)	6,5 (1,6)	
BASMI, średnia (SD)	4,4 (1,6)	4,8 (1,7)	4,7 (1,7)	4,6 (1,8)	4,8 (1,8)	
BASFI, średnia (SD)	5,6 (2,0)	5,9 (1,7)	6,0 (1,8)	5,6 (2,2)	5,9 (2,0)	
Całkowity ból kręgosłupa, średnia (SD)	7,0 (1,7)	7,2 (1,9)	7,4 (1,6)	6,6 (2,0)	7,3 (1,5)	
PtGADA, średnia (SD)	7,0 (1,7)	7,1 (1,5)	7,3 (1,6)	6,5 (1,8)	7,1 (1,9)	
Stosowanie inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie, n (%)	7 (11,7)	8 (13,1)	7 (11,5)	7 (11,7)	5 (8,2)	
NLPZ stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	1	51 (85,0)	53 (86,9)	50 (82,0)	54 (90,0)	56 (91,8)
	2	2 (3,3)	3 (4,9)	1 (1,6)	1 (1,7)	1 (1,6)
Stosowanie ksLMPCh, n (%)	13 (21,7)	9 (14,8)	18 (29,5)	18 (30,0)	21 (34,4)	
OLE – BIM 160 mg[^]						
Liczba chorych	255					
Mężczyźni, n (%)	217 (85,1)					
Wiek, średnia (SD) [lata]	41,8 (11,4)					
Liczba chorych z dodatnim wynikiem testu na obecność HLA-B27, n (%)	232 (91,0)*					

BE AGILE (van der Heijde 2020, Baraliakos 2022)		
Czas trwania objawów ZZSK, mediana (zakres) [lata]	12,1 (0,2; 47,2)	
Czas trwania ZZSK, mediana (zakres) [lata]	4,6 (0,0; 37,3)	
Wiek w chwili pierwszego rozpoznania ZZSK, średnia (SD) [lata]	34,5 (10,2)	
ASDAS-CRP, średnia (SD)	3,9 (0,8)	
hs-CRP	średnia (SD), [mg/l]	19,5 (21,5)**
	mediana (zakres) [mg/l]	12,1 (0,3; 130,1)**
BASDAI, średnia (SD)	6,4 (1,4)	
BASMI, średnia (SD)	b/d	
BASFI, średnia (SD)	5,7 (1,9)	
Całkowity ból kręgosłupa, średnia (SD)	7,0 (1,8)	
PtGADA, średnia (SD)	6,9 (1,7)	
Stosowanie inhibitorów TNF-alfa w wywiadzie, n (%)	29 (11,4)	
NLPZ stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	232 (91,0)	
Leczenie towarzyszące ksLMPCh stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	67 (26,3)	
Leczenie towarzyszące kortykosteroidami stosowane w chwili rozpoczęcia badania, n (%)	23 (9,0)	
Stosowanie ksLMPCh, n (%)	b/d	
Choroba Leśniowskiego-Crohna w wywiadzie, n (%)	1 (0,4)	
Wrzodziejące zapalenie jelita grubego w wywiadzie, n (%)	4 (1,6)	
Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka w wywiadzie, n (%)	39 (15,3)	
Łuszczyca w wywiadzie, n (%)	7 (2,7)	
INTERWENCJA		
<p>BIM w postaci sterylnego roztworu w jednorazowych fiolkach zawierających 160 mg/ml. PLC w postaci 0,9% wodnego roztworu chlorku sodu. BIM i PLC podawano podskórnie (identyczne strzykawki/igły, 2 wstrzyknięcia).</p> <p>Interwencja badana:</p> <p><u>Do 12. tyg. badania:</u> BIM 16 mg, 64 mg, 160 mg lub 320 mg Q4W;</p>		

BE AGILE (van der Heijde 2020, Baraliakos 2022)

Do 48. tyg. badania: chorzy początkowo otrzymujących BIM w dawce 16 mg lub 64 mg → BIM w dawce 160 mg lub 320 mg Q4W. Chorzy w grupach otrzymujących BIM w dawce 160 mg i 320 mg kontynuowali ten sam schemat leczenia;

Interwencja kontrolna:

Do 12. tyg. badania: PLC Q4W;

Do 48. tyg. badania: chorzy początkowo otrzymujący PLC → BIM w dawce 160 mg lub 320 mg Q4W;

OLE do 252 tyg. badania: wszyscy chorzy otrzymywali BIM 160 mg Q4W ((w tym 129 chorych otrzymało BIM 160 mg a 126 BIM 320 mg w czasie fazy zaślepionej pod kątem dawki);

Leczenie wspomagające: w 16., 24. i 36. tyg. badania, chorzy z poprawą <10% w stosunku do wartości początkowej, zarówno w odpowiedzi PGADA, jak i w numerycznej skali oceny bólu kręgosłupa, kwalifikowali się do leczenia ratunkowego za pomocą NLPZ i/lub stosowania iniekcji dostawowych kortykosteroidów, podawanych wg uznania badacza, kontynuując jednocześnie przydzieloną losowo dawkę BIM. Chorzy przerwali udział w badaniu, jeśli nie uzyskali odpowiedniej odpowiedzi po leczeniu ratunkowym stosowanym podczas leczenia BIM i/lub badacz uznał, że uzasadnione jest zastosowanie alternatywnego leku biologicznego.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ASAS;
- BASDAI;
- ASDAS;
- BASFI;
- ASQoL;
- SF-36 PCS;
- BASMI;
- PtGADA;
- całkowity ból kręgosłupa;
- hs-CRP;
- wynik dotyczący stanu zapalnego MRI SPARCC SIJ;
- wynik oceny kręgosłupa MRI Berlin;
- MASES;
- jakość snu;
- profil bezpieczeństwa

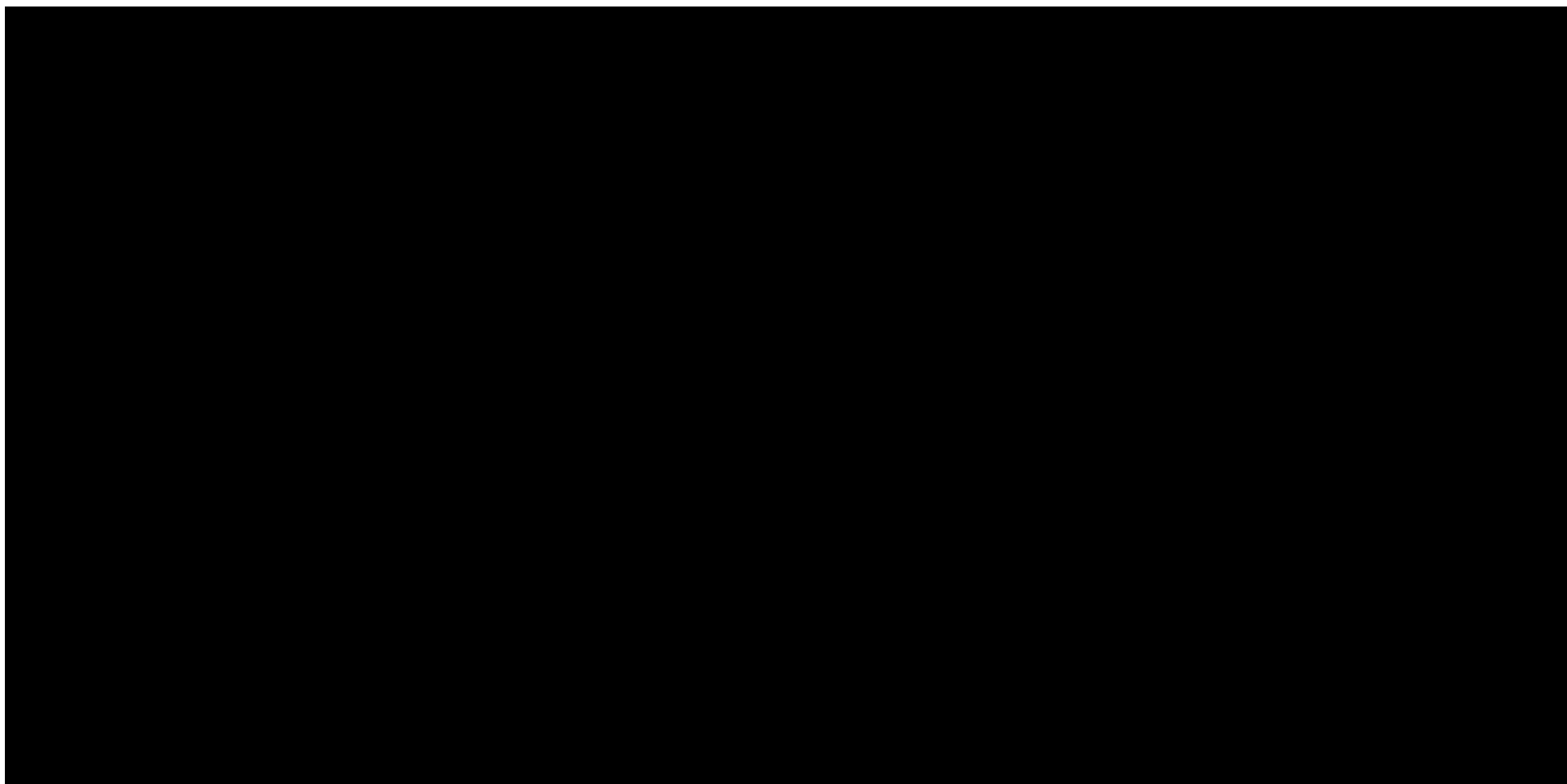
Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

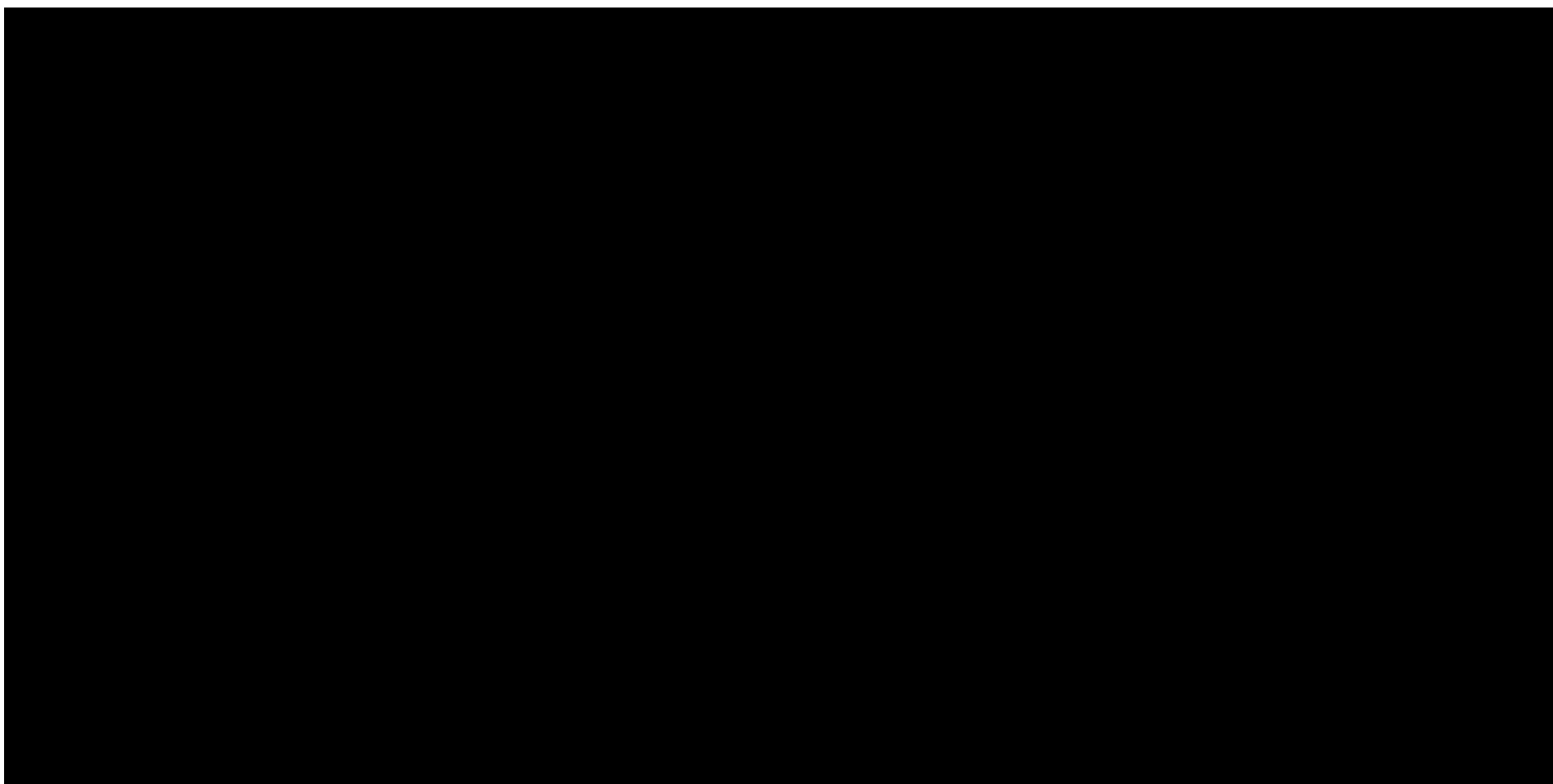
- dane dla innych grup z badania niż spełniające kryteria włączenia do analizy, tj. grupy stosującej przez 12 tygodni BIM w dawce 160 mg Q4W oraz grupy PLC. Z fazy przedłużonej (48 tyg.) przedstawiono dane wyłącznie dla chorych kontynuujących stosowanie BIM w dawce 160 mg Q4W oraz poglądowo dane dla chorych którzy zmienili terapię PLC na BIM w dawce 160 mg Q4W (wyniki dla pozostałych grup z badania nie zostały uwzględnione w raporcie). Nie uwzględniano w raporcie danych dla BIM w innej dawce niż 160 mg oraz danych dla łącznej grupy BIM (160 mg i 320 mg);
- wyniki podane łącznie dla grup BIM bez względu na dawkę BIM;
- w przypadku oceny bezpieczeństwa nie przedstawiano liczby indywidualnych przypadków zdarzeń niepożądanych (przedstawiono częstość występowania u poszczególnych chorych);
- z Tabeli 3 z publikacji *van der Heijde 2020* nie przedstawiono wdanych dla 12 tyg., a jedynie dane dla 48 tyg. okresu obserwacji, należy zauważyć że dane dla 12 tyg. nie zostały w tej tabeli przedstawione dla wszystkich chorych stosujących do 12 tyg. PLC lub BIM w dawce 160 mg gdyż dane przedstawiono dla chorych stosujących dane leczenie przez 48 tygodni okresu obserwacji [dane te uwzględniono jedynie w Załączniku]
- Figura 3 z suplementu do badania *van der Heijde 2020* – wykres *Kaplan-Meier* dla czasu do wystąpienia odpowiedzi ASAS40;
- *Navarro-Compán_ab*: nie przedstawiano danych dla dawki 320 mg BIM i danych dla innych OBS niż 12, 48 i 156 tyg.

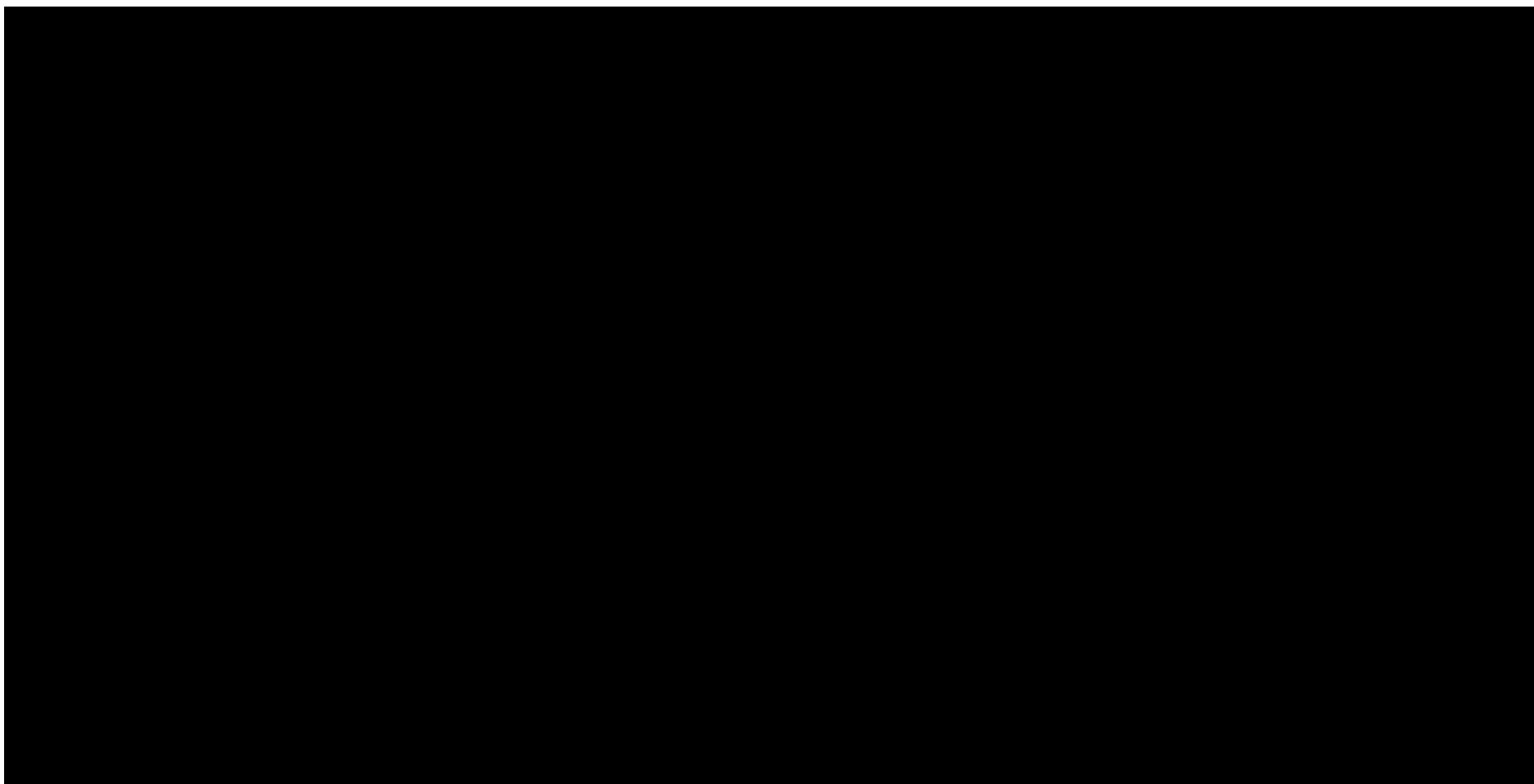
*w tym 5 chorych z brakującymi wynikami;

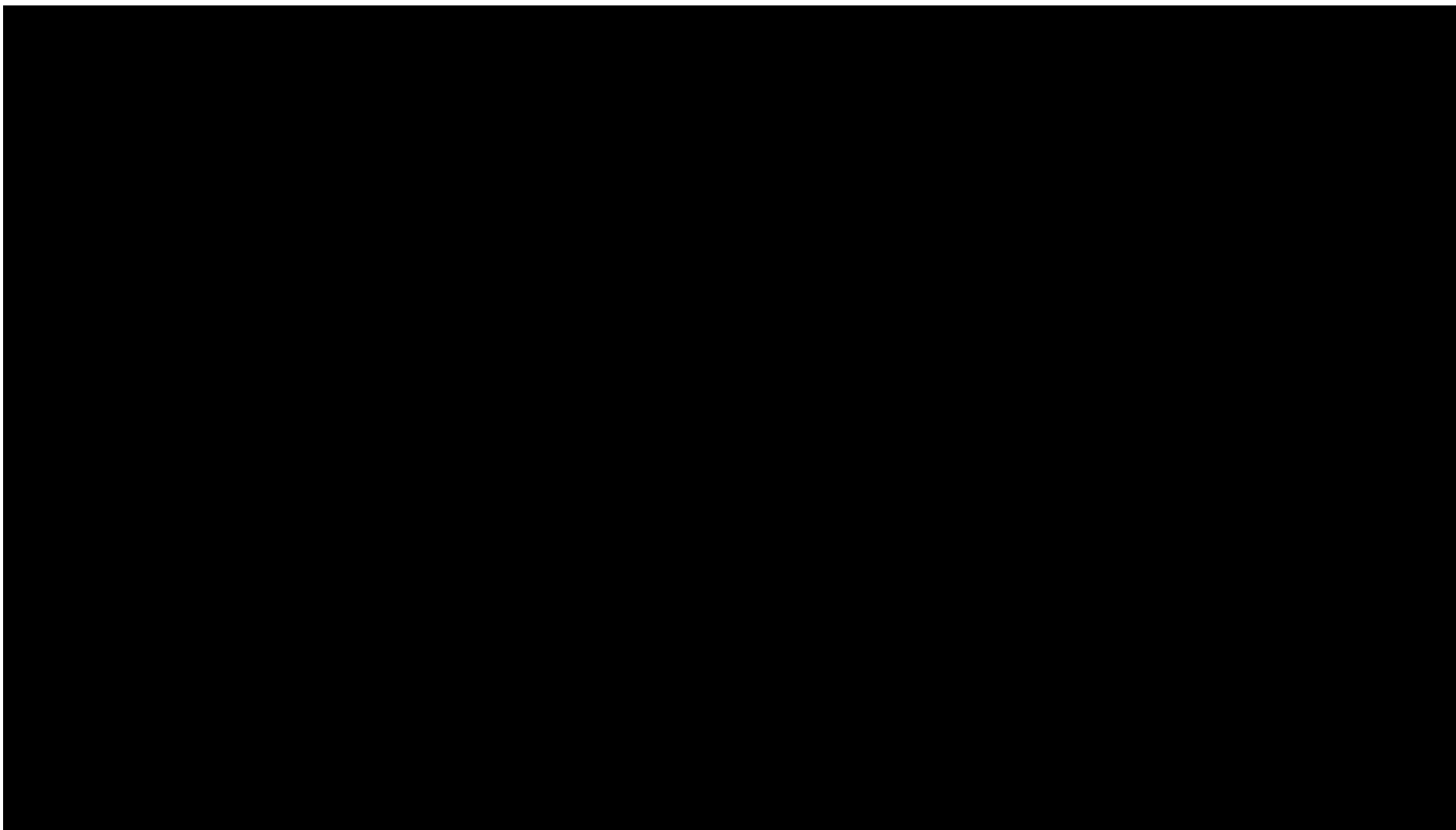
**N=254;

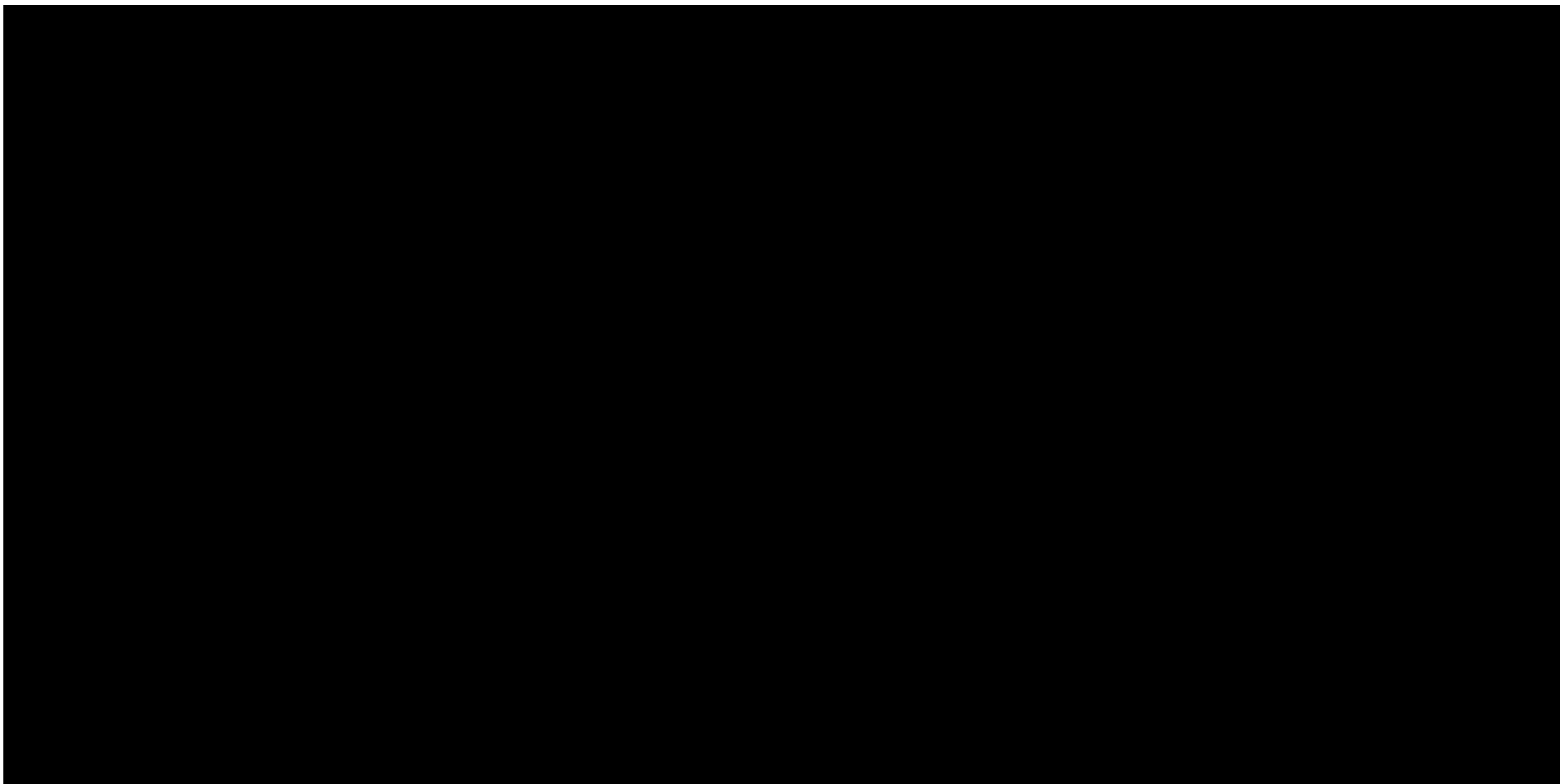
^analiza bezpieczeństwa; wszystkie dane podano dla wartości wyjściowych w tygodniu 0., a nie dla początkowych wartości z badania OLE (48 tyg.)

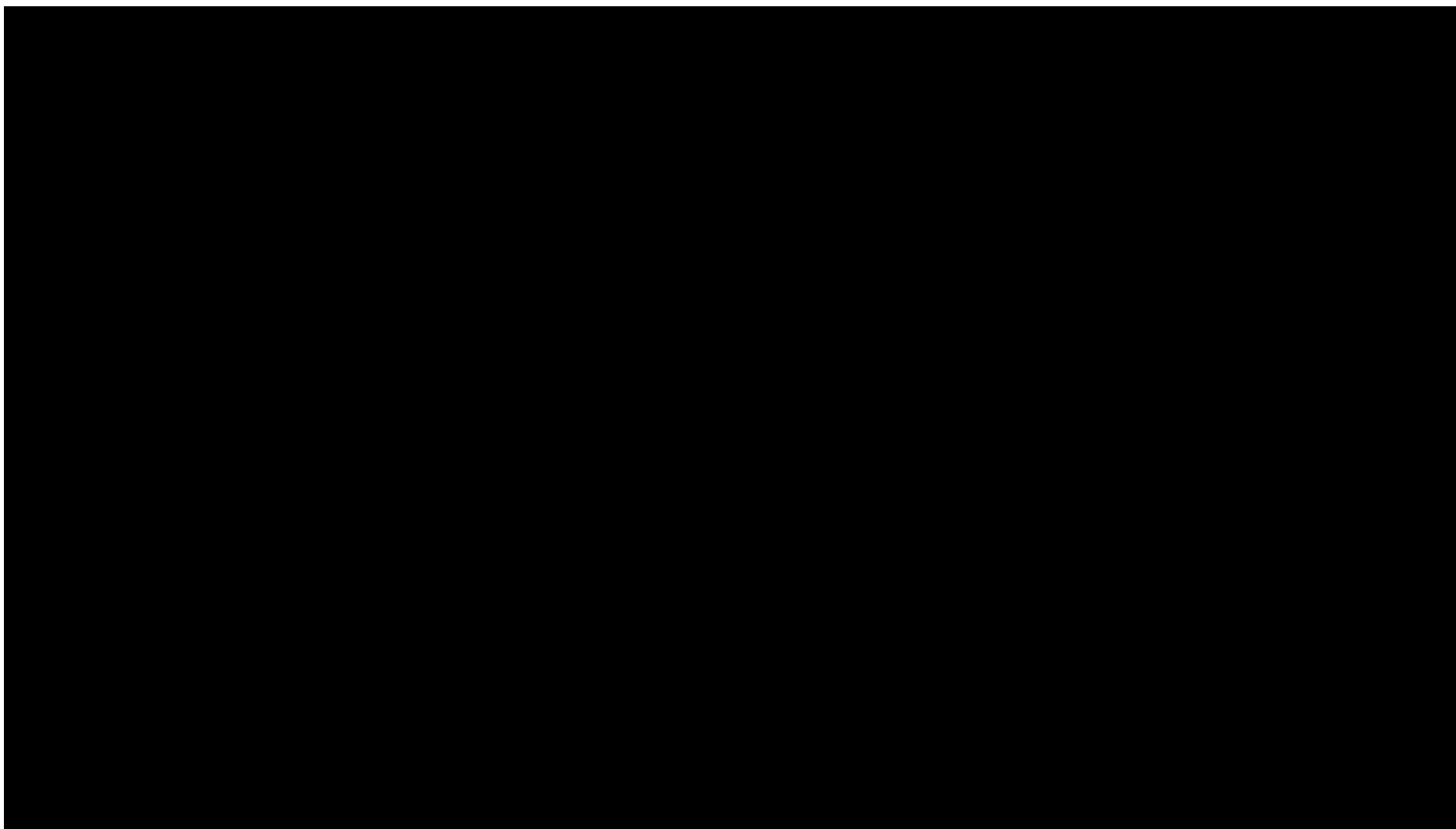


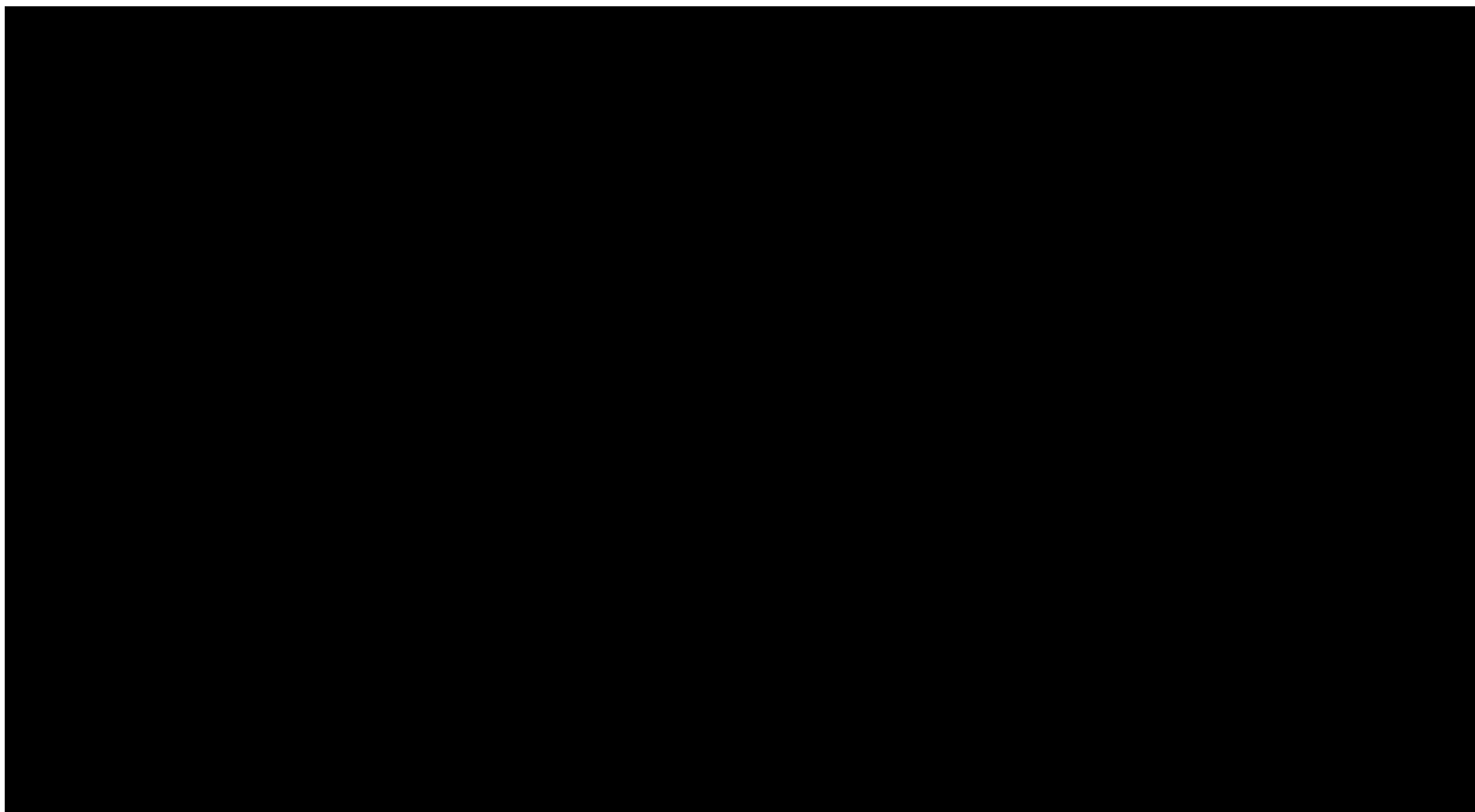


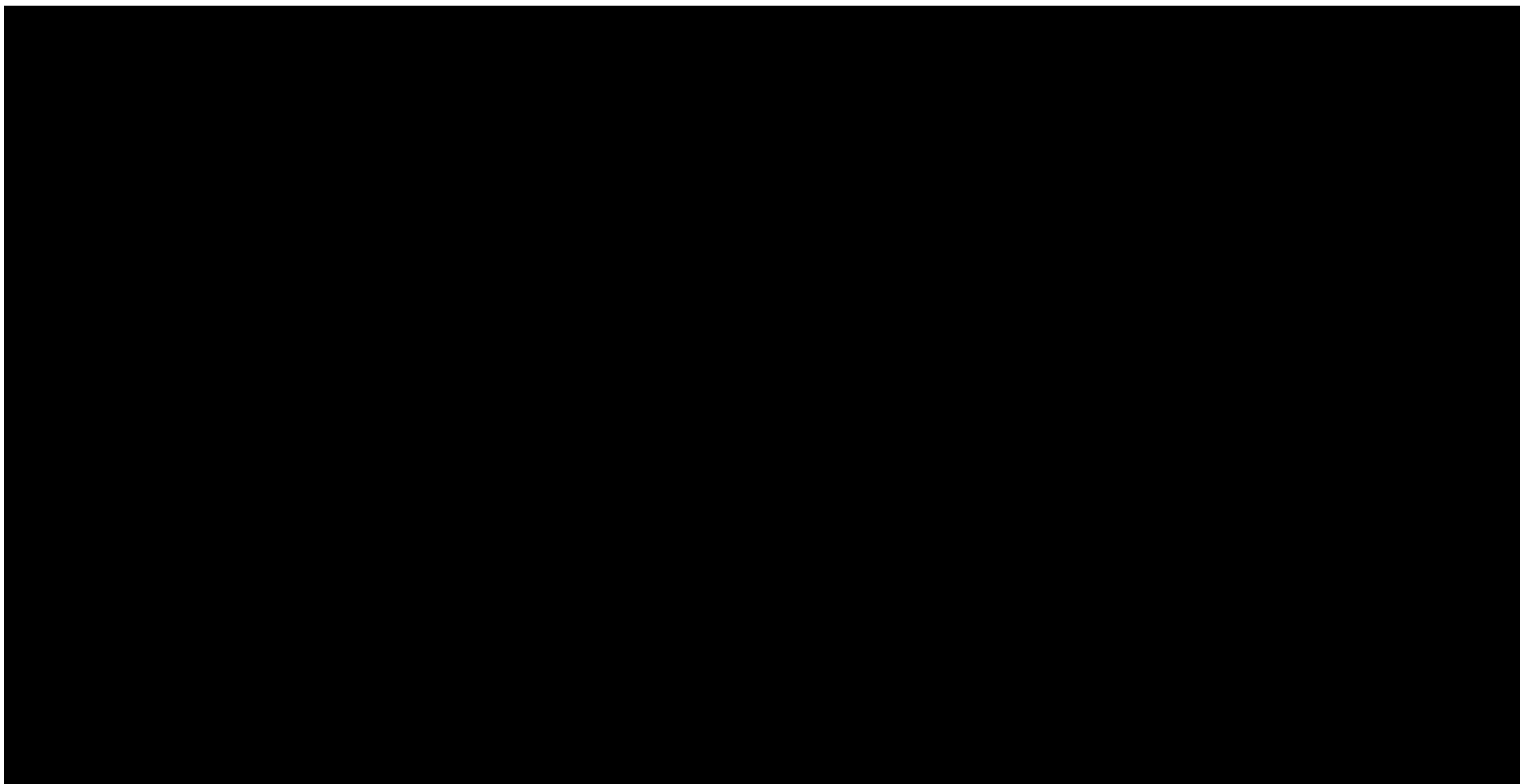


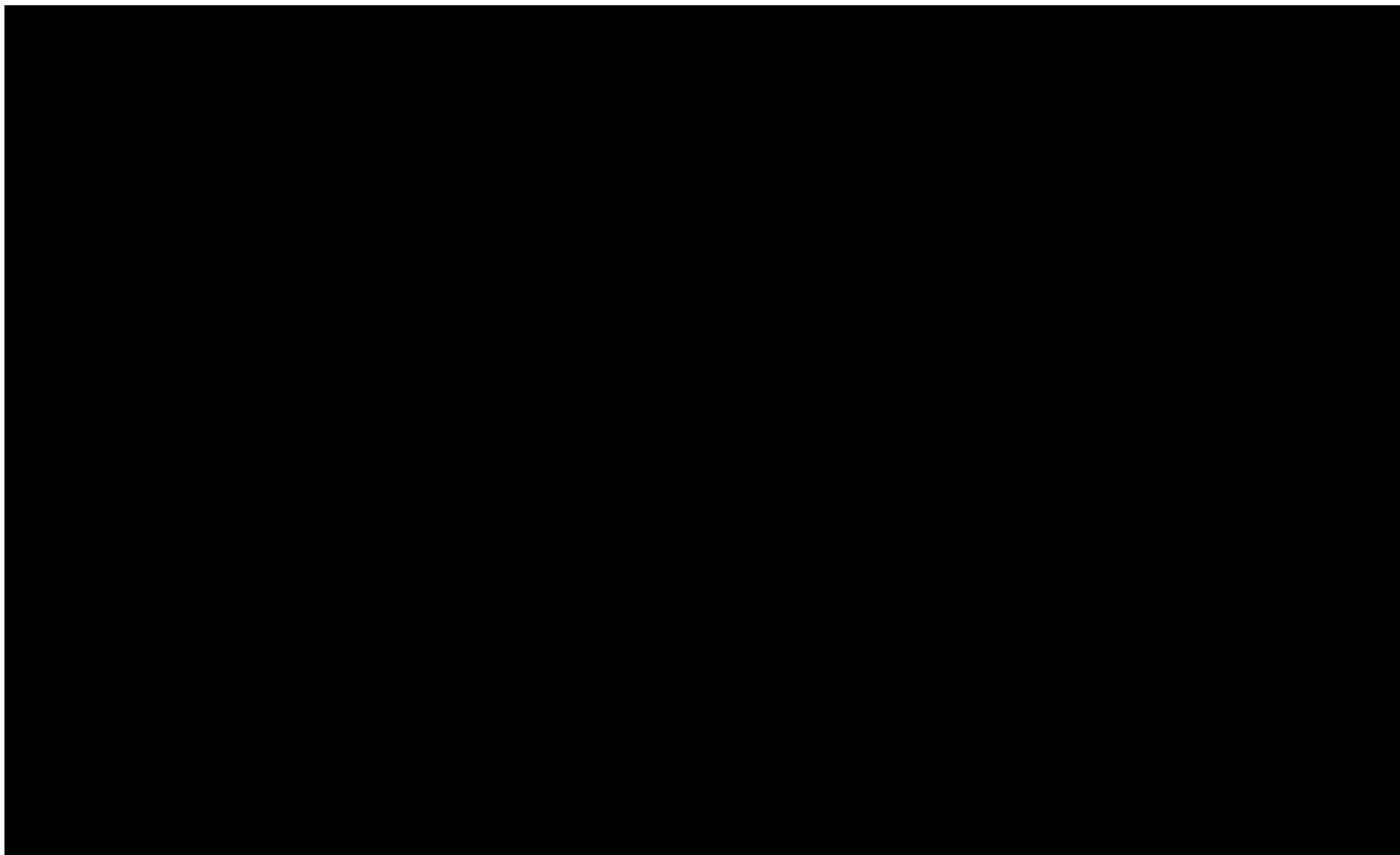


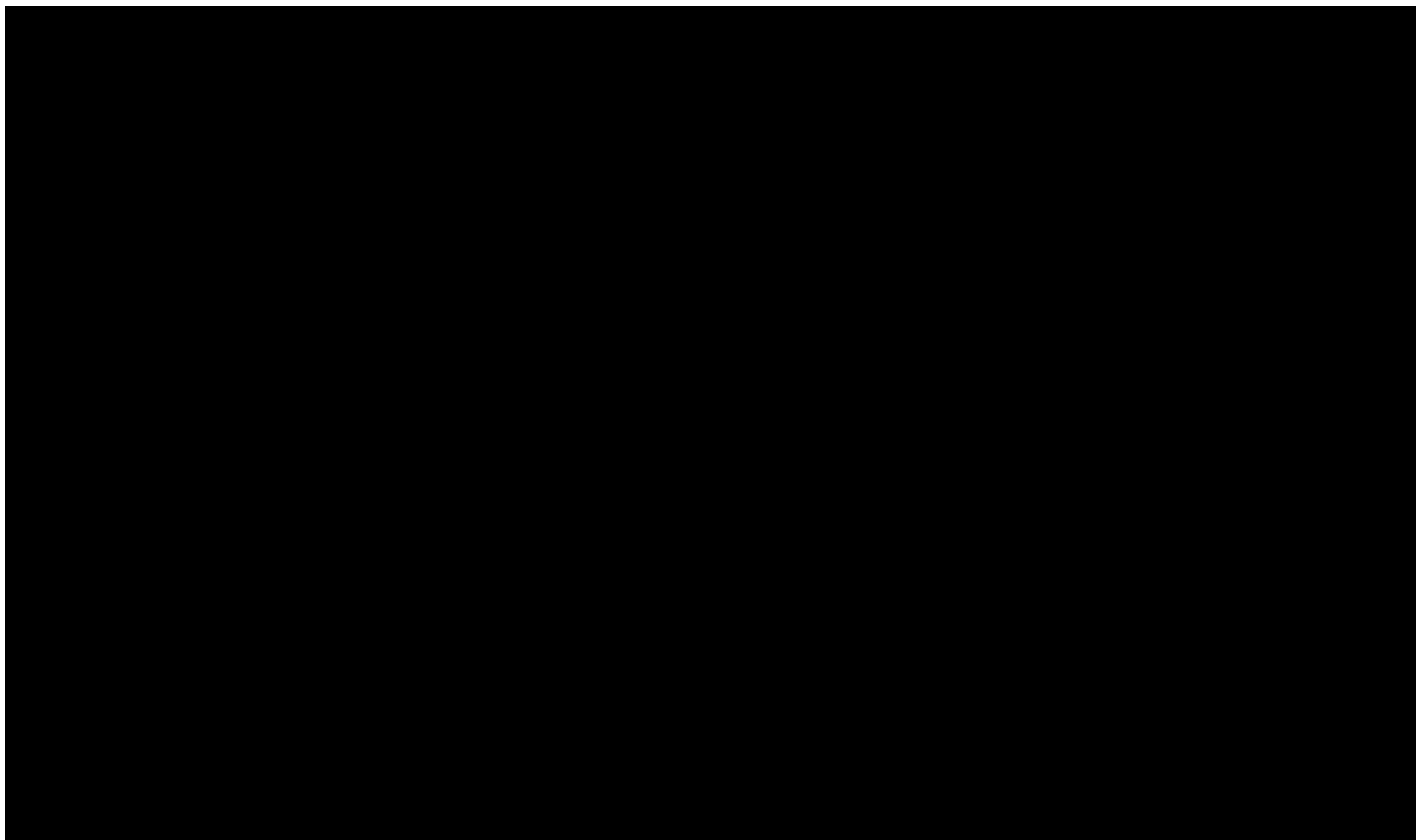


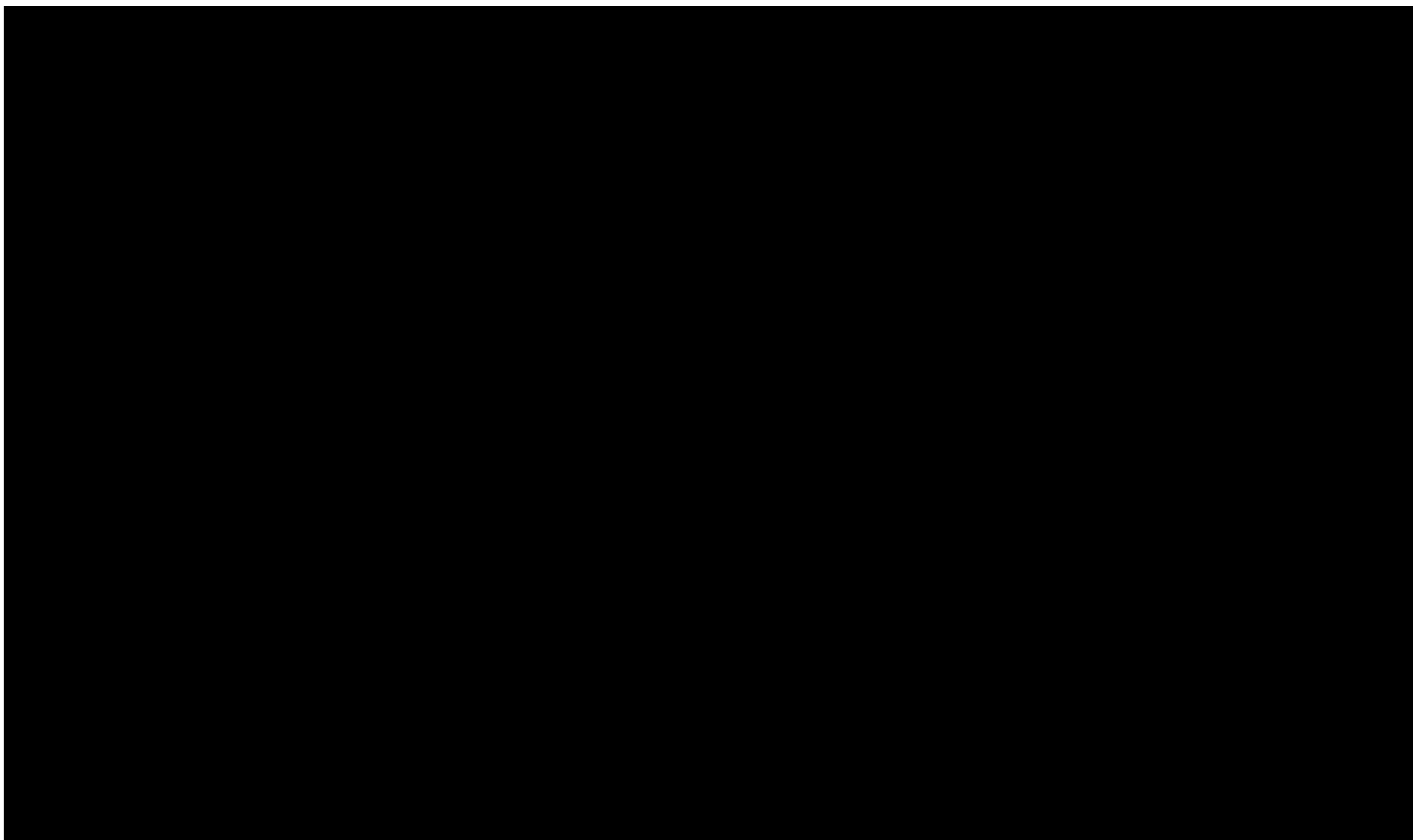


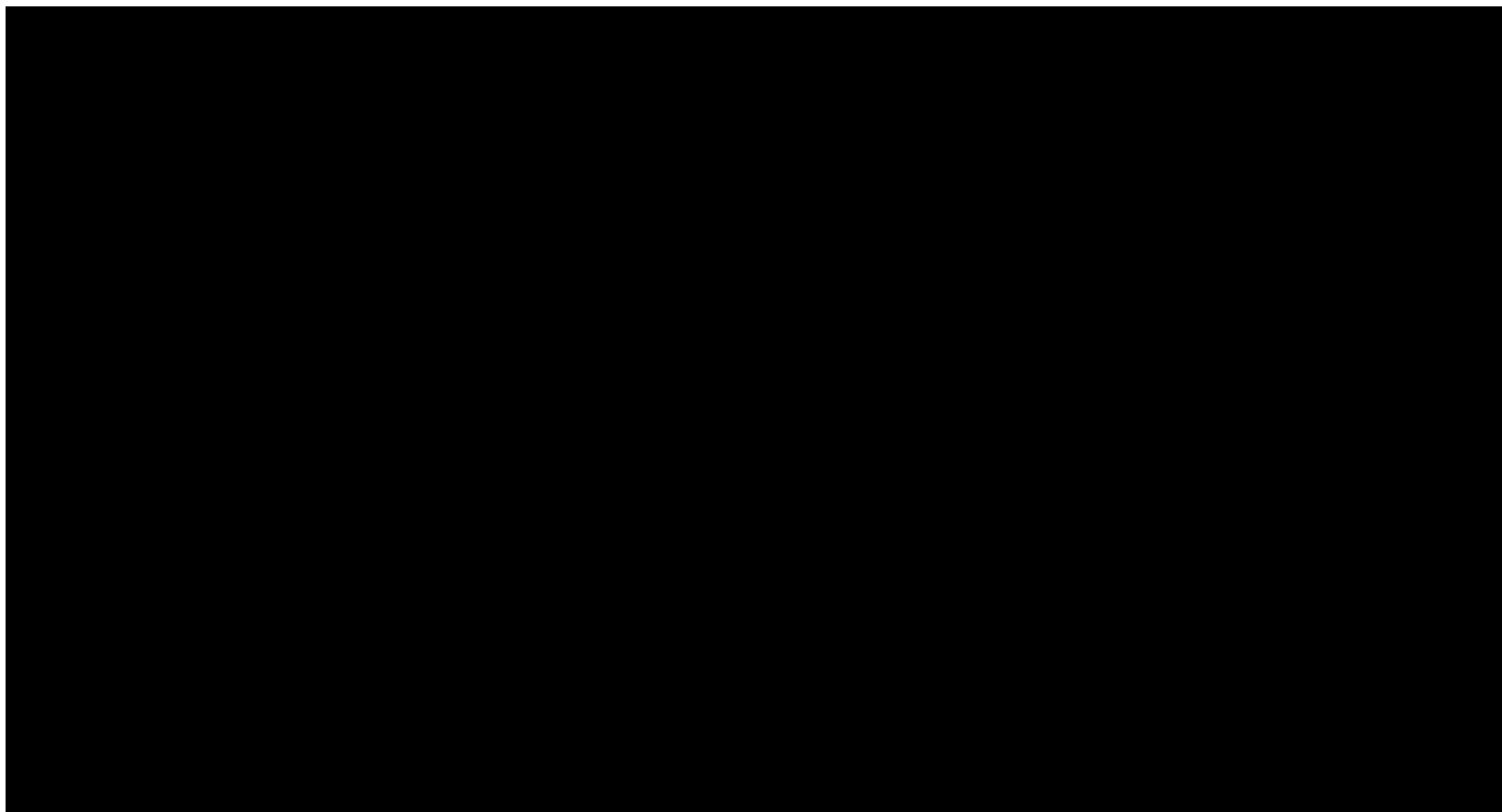


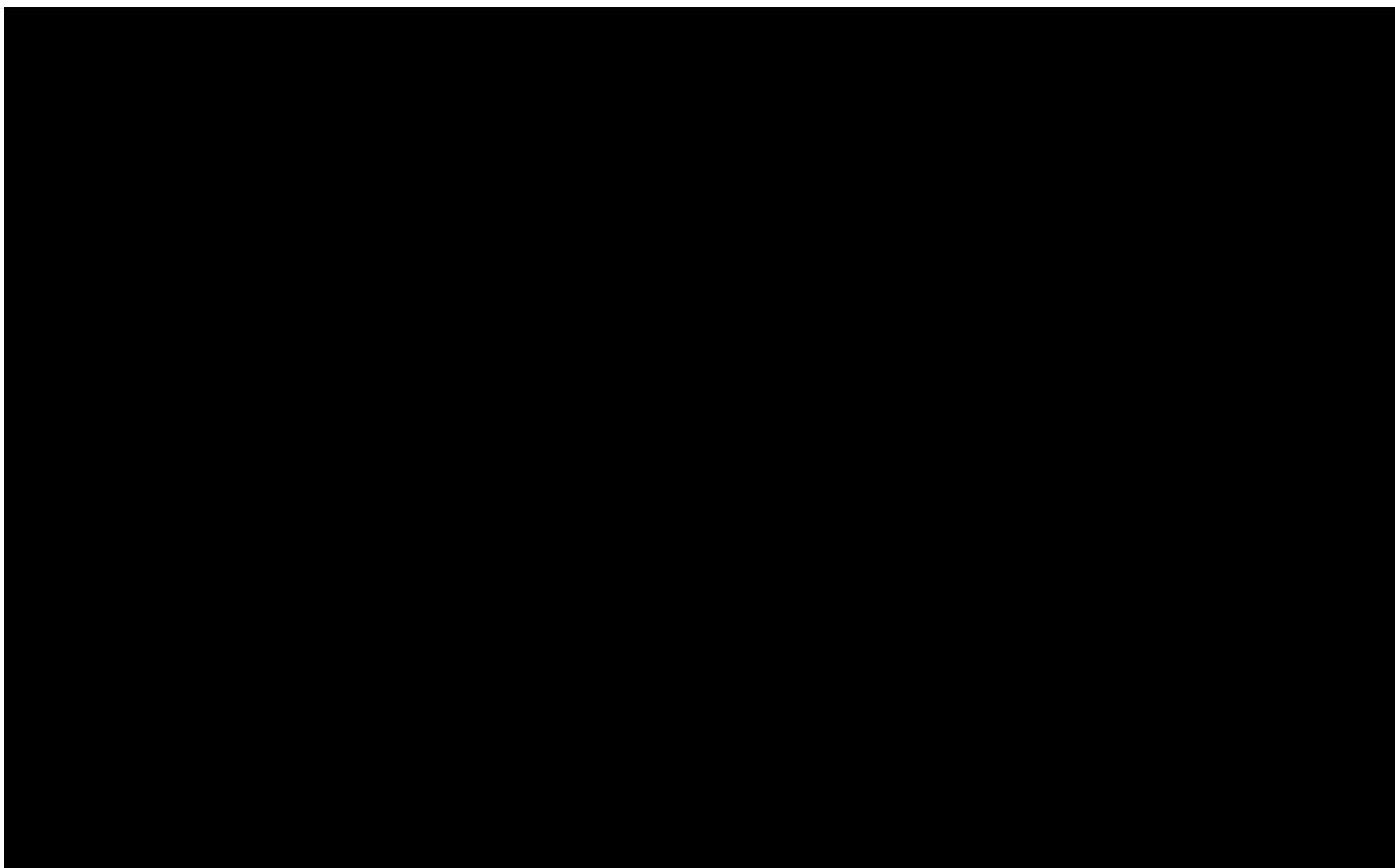


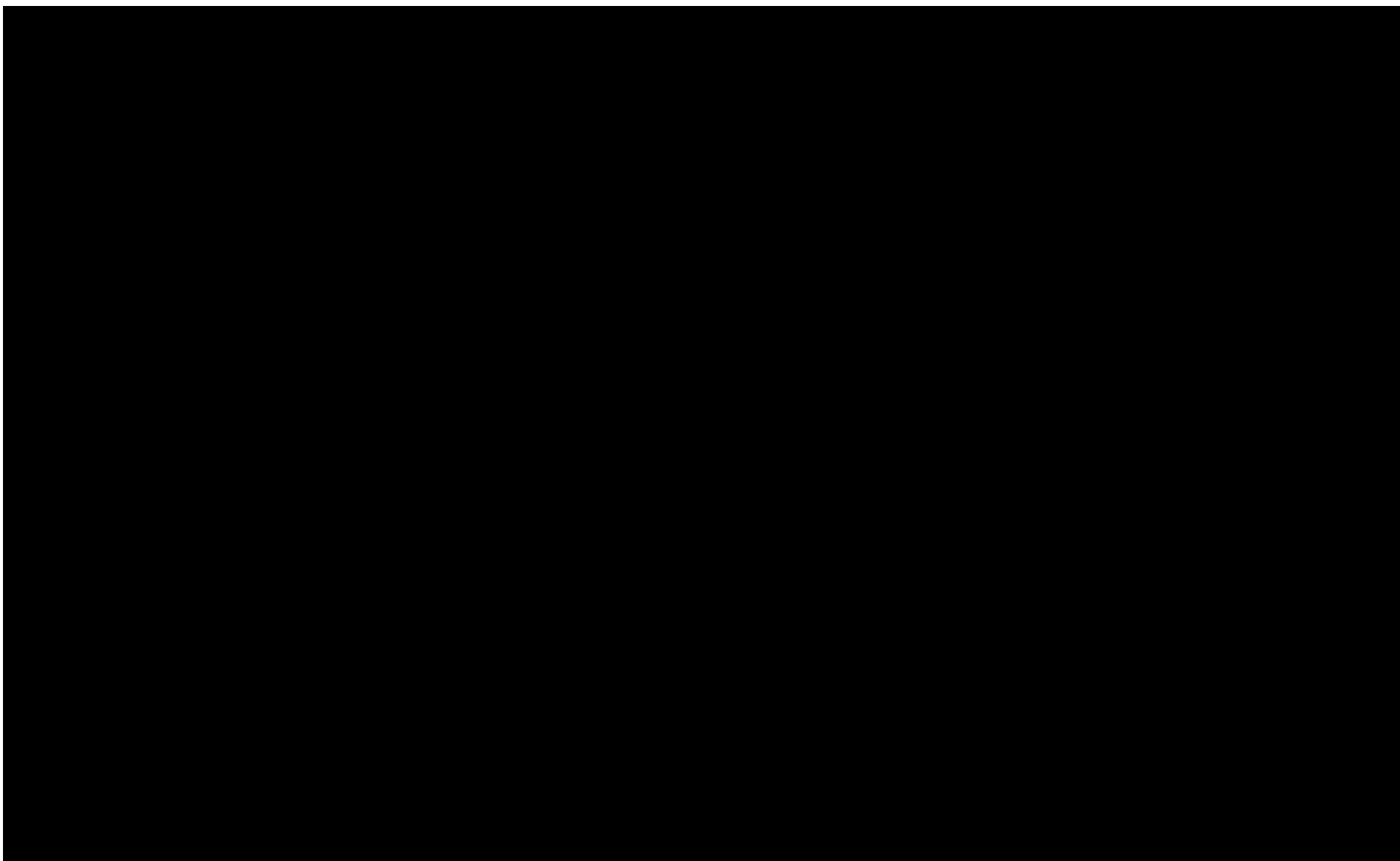


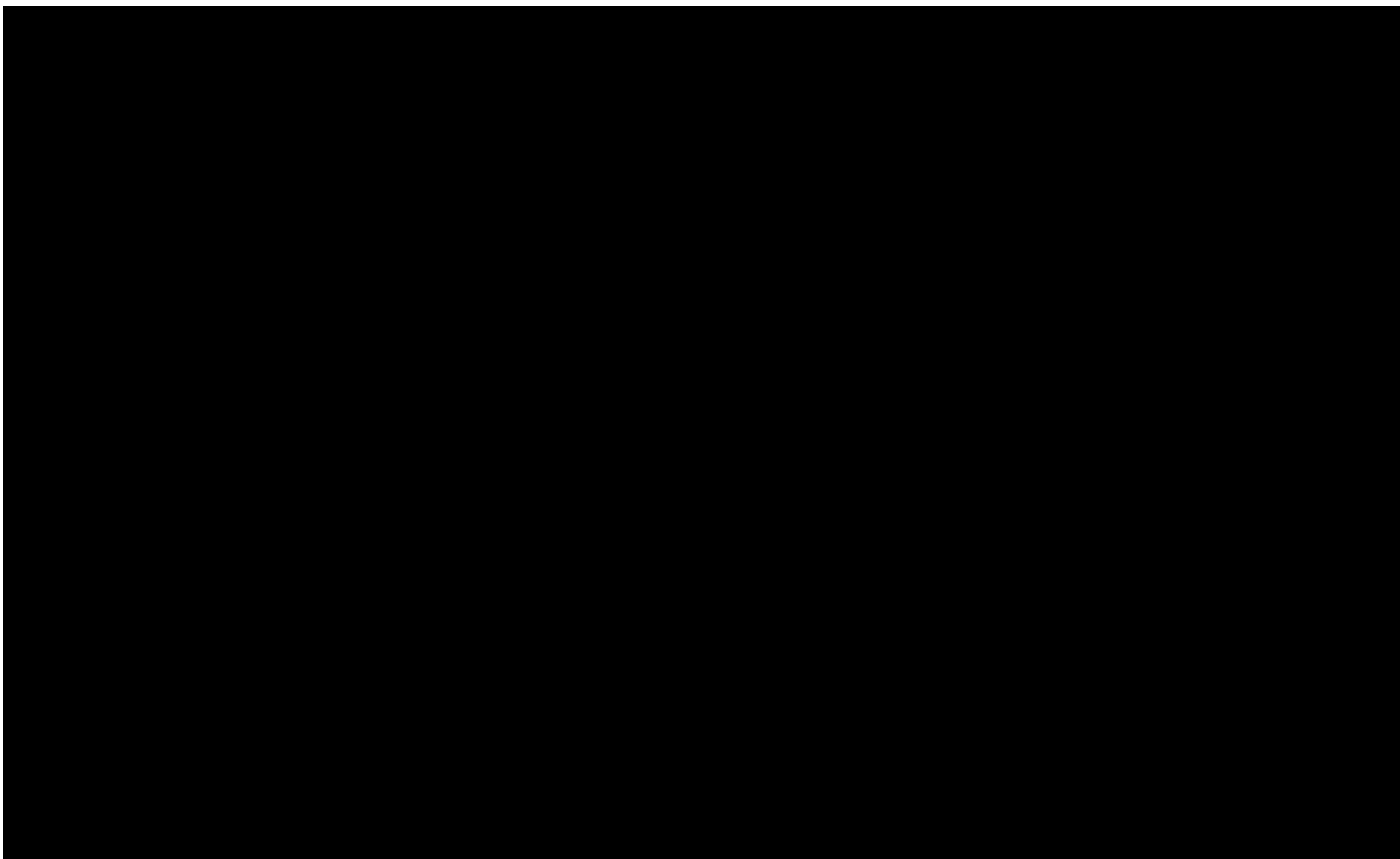


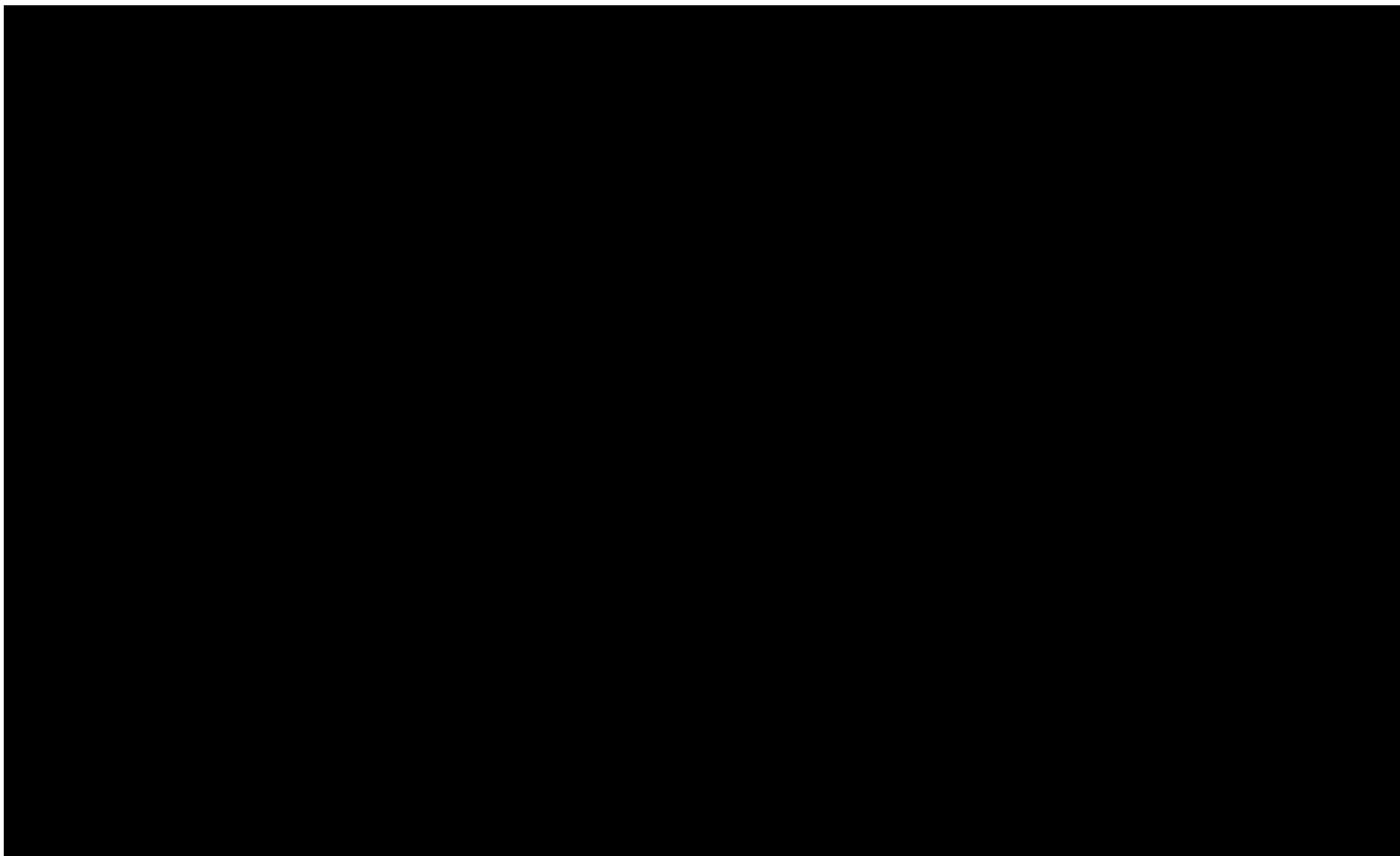


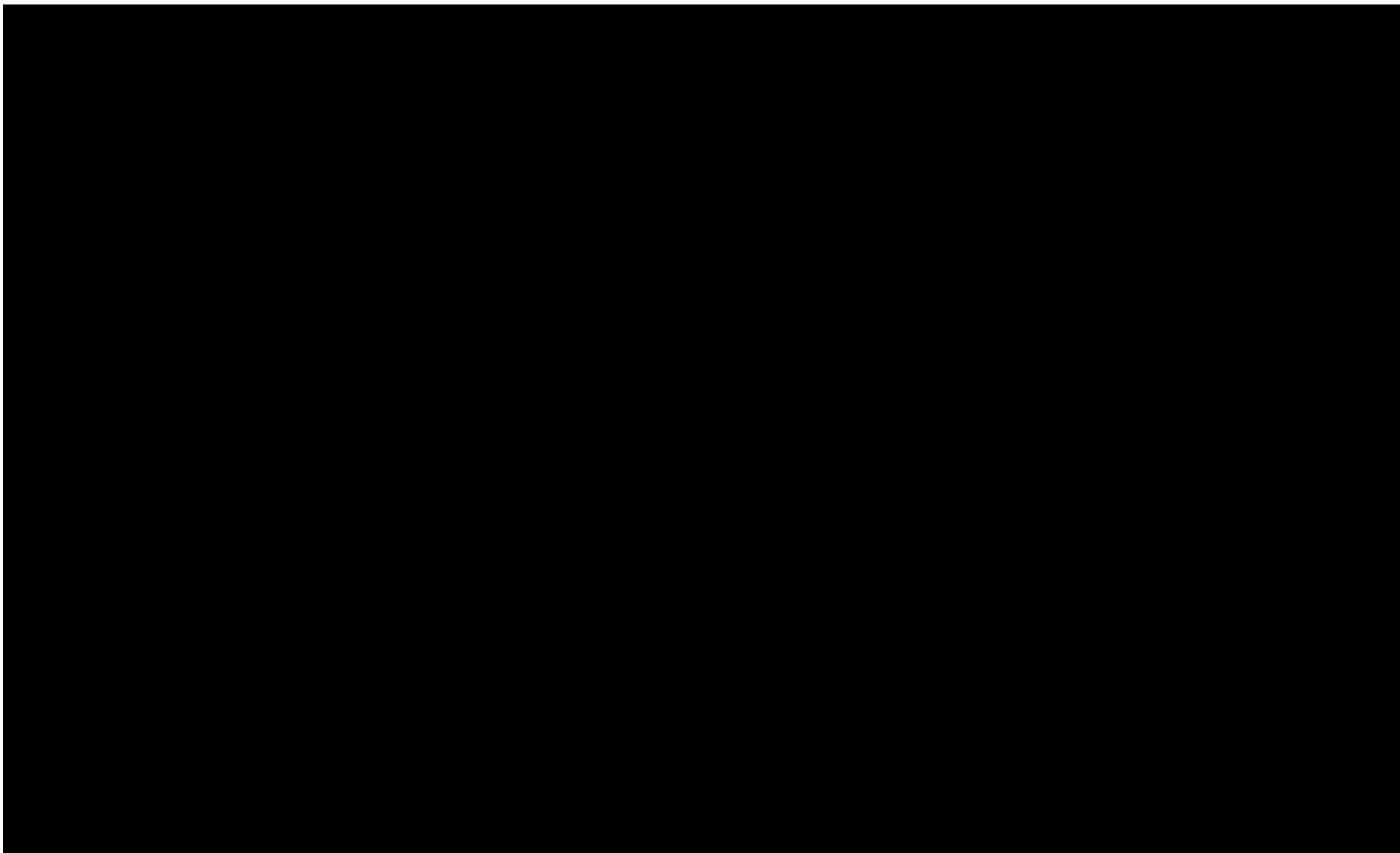


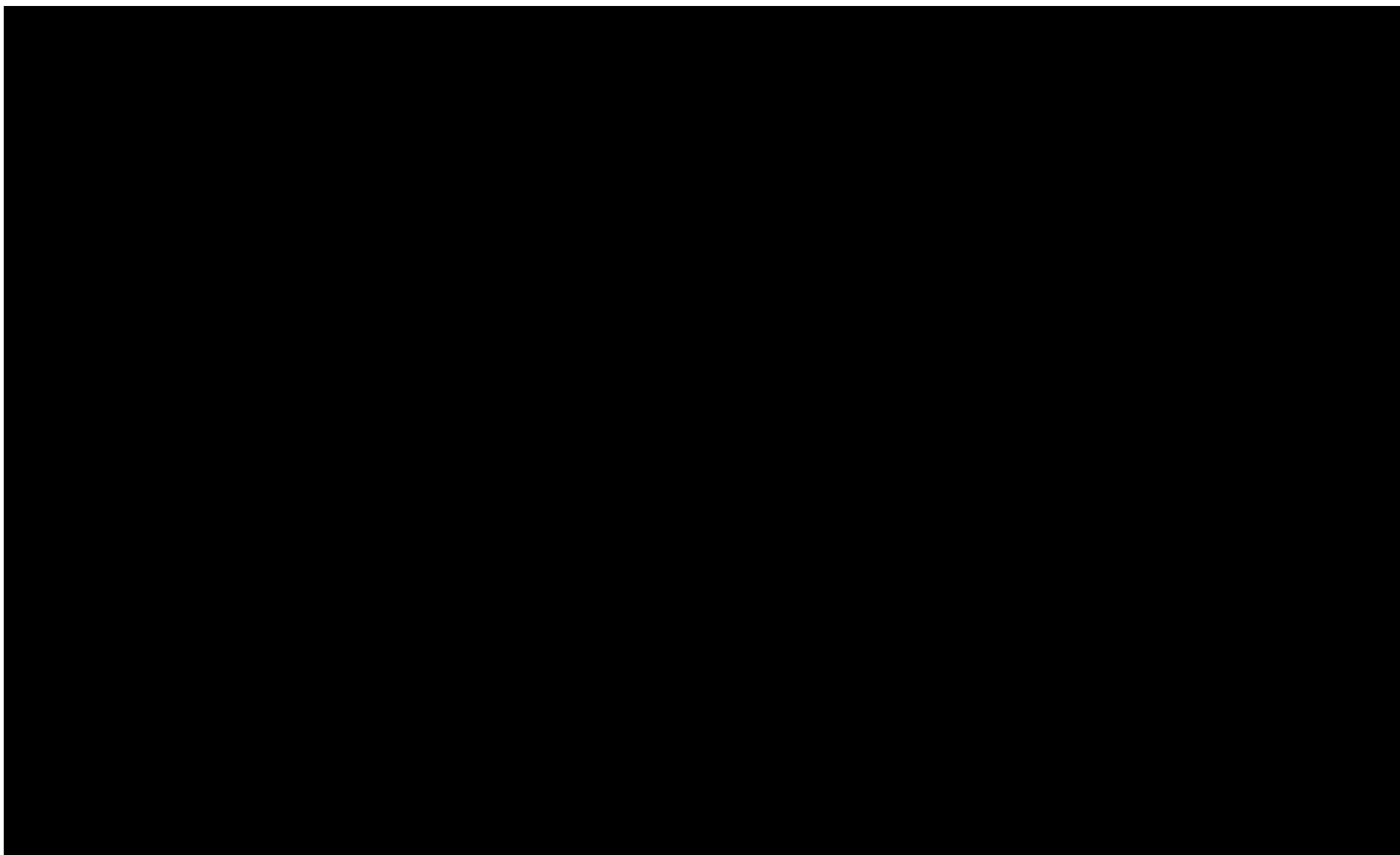


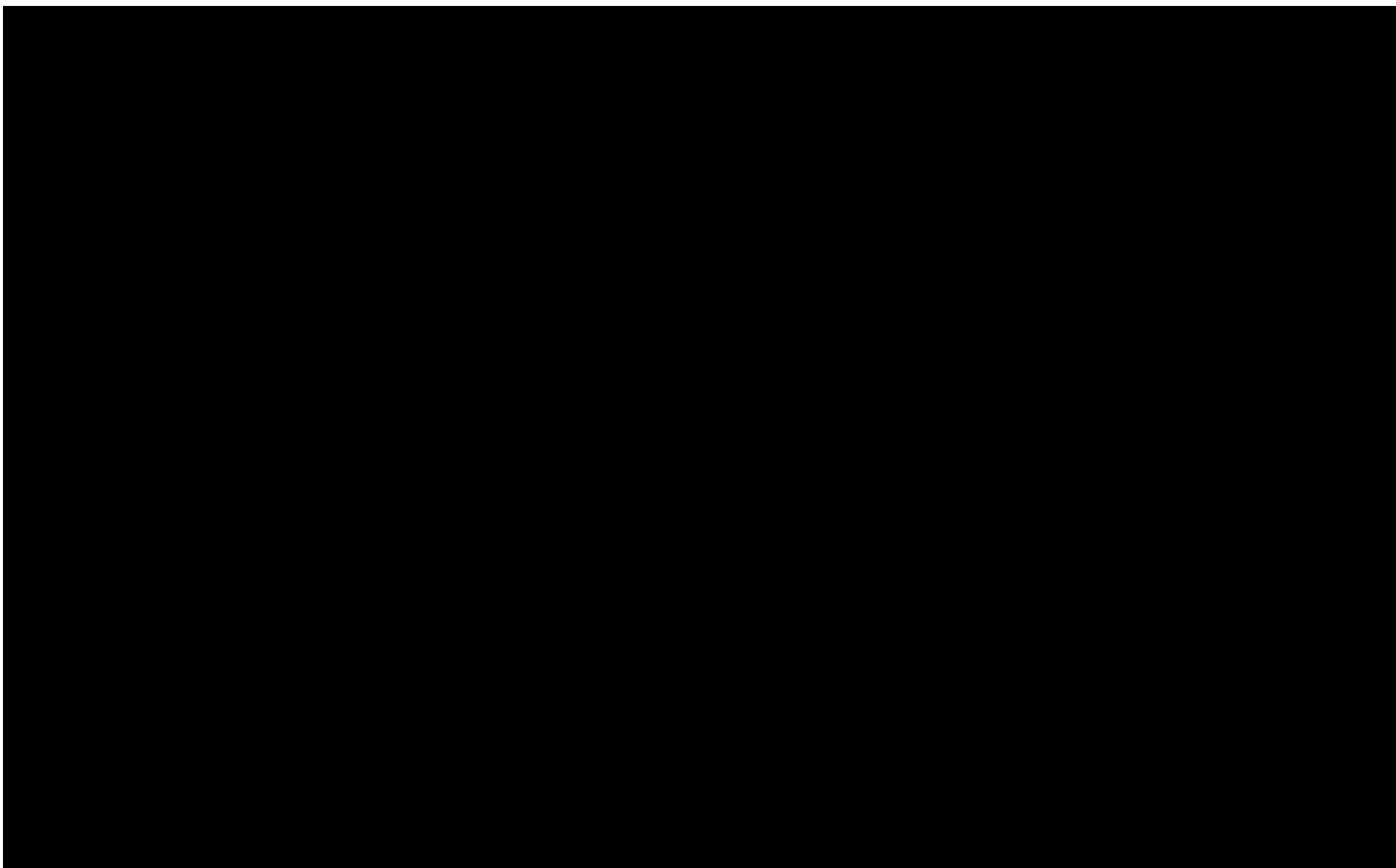


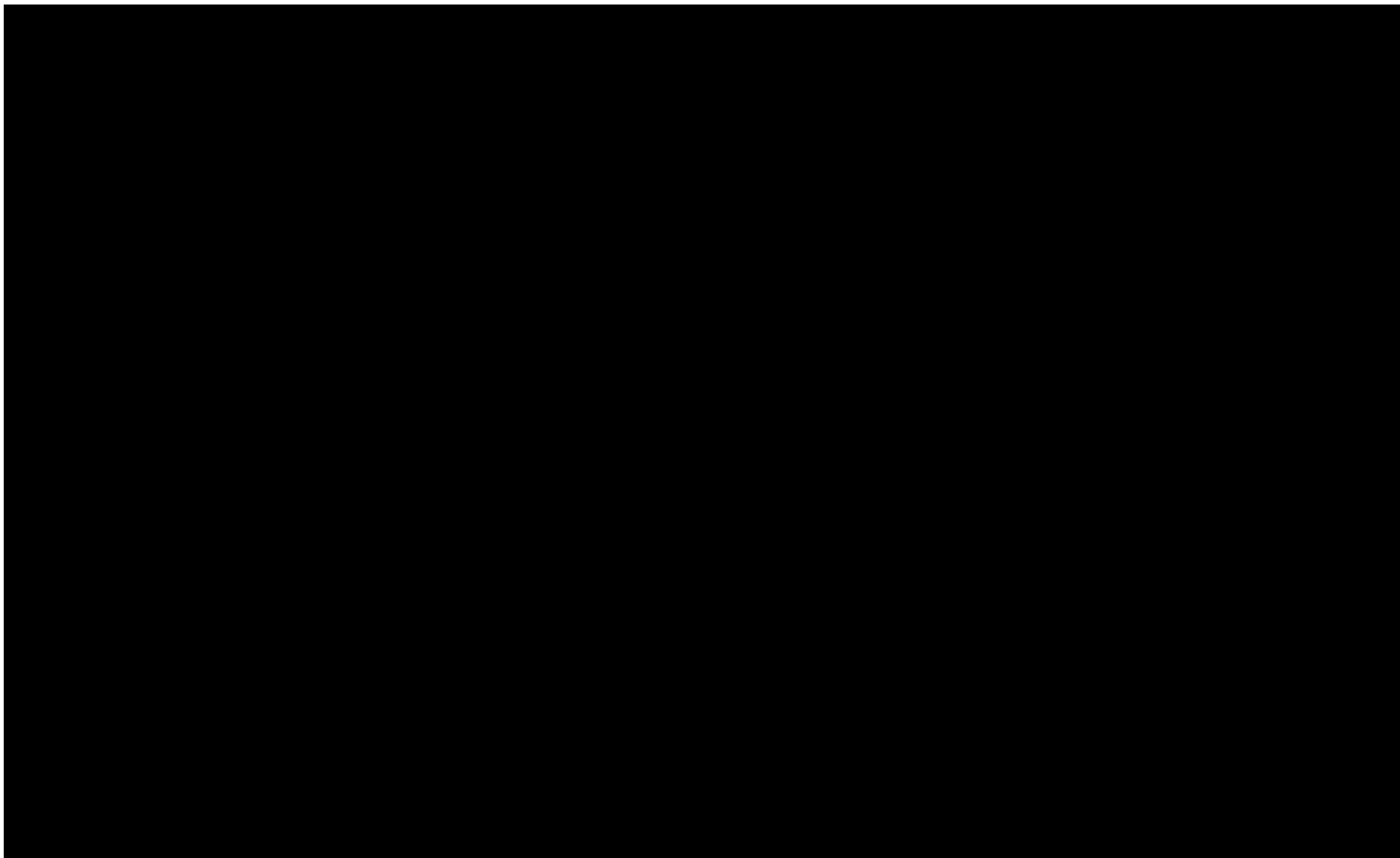


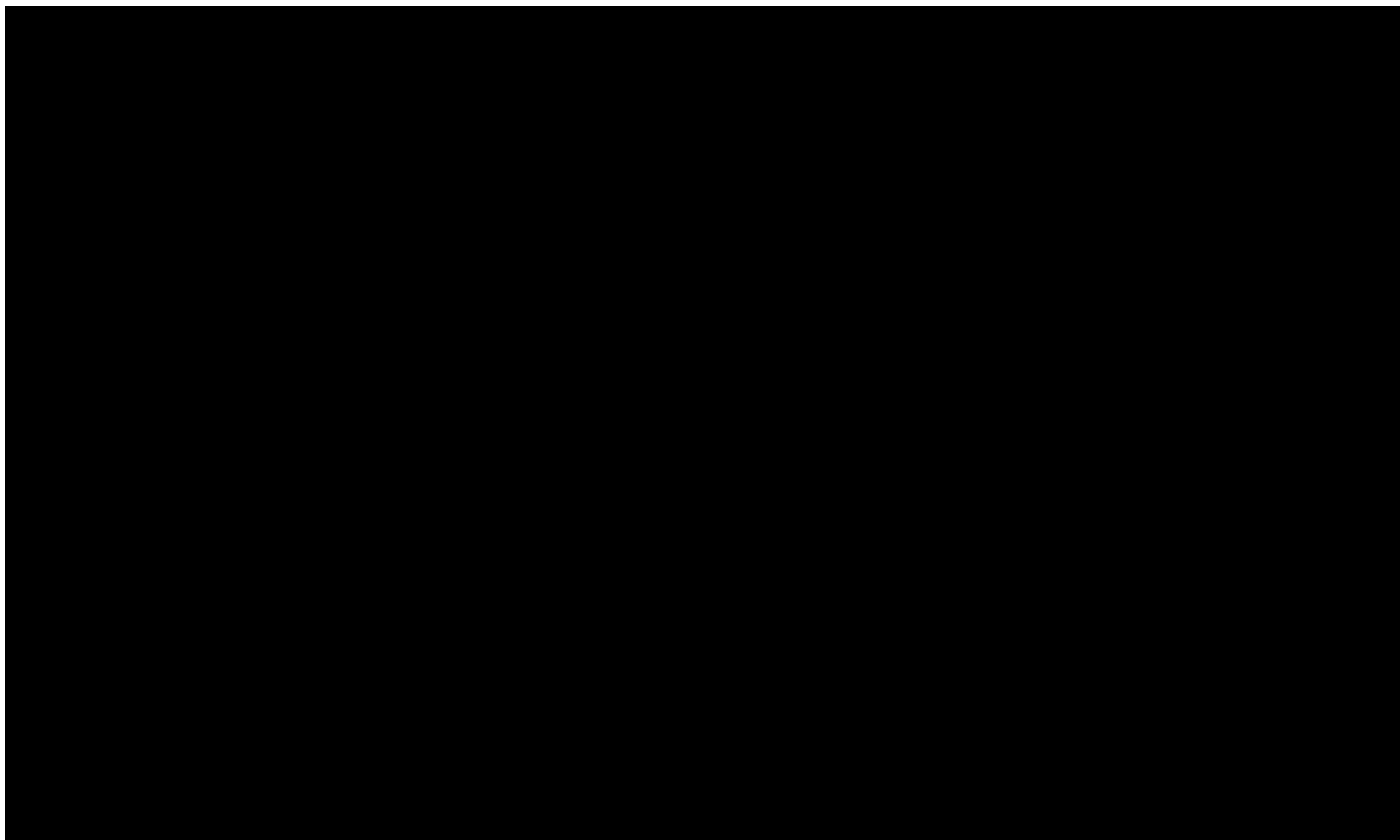


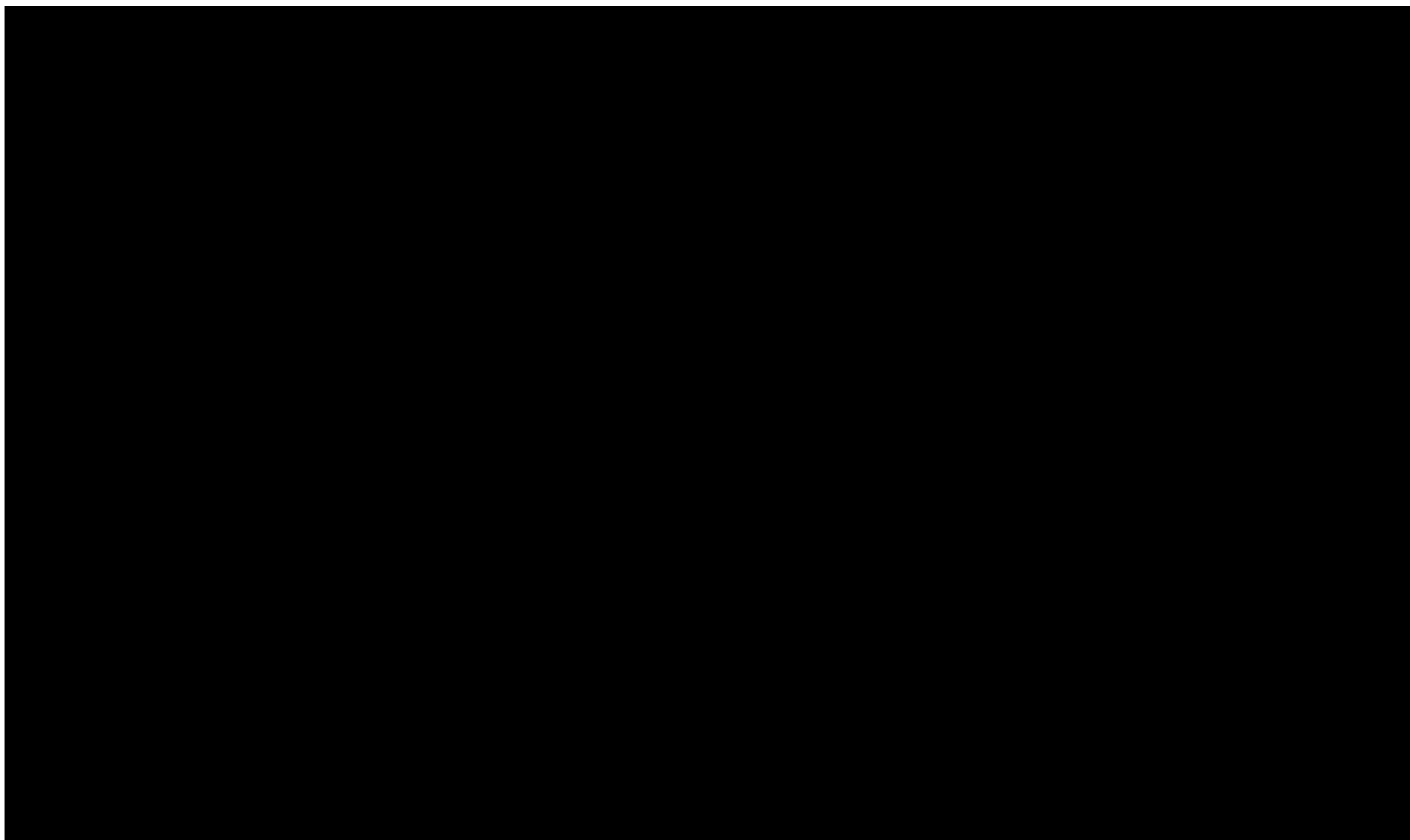


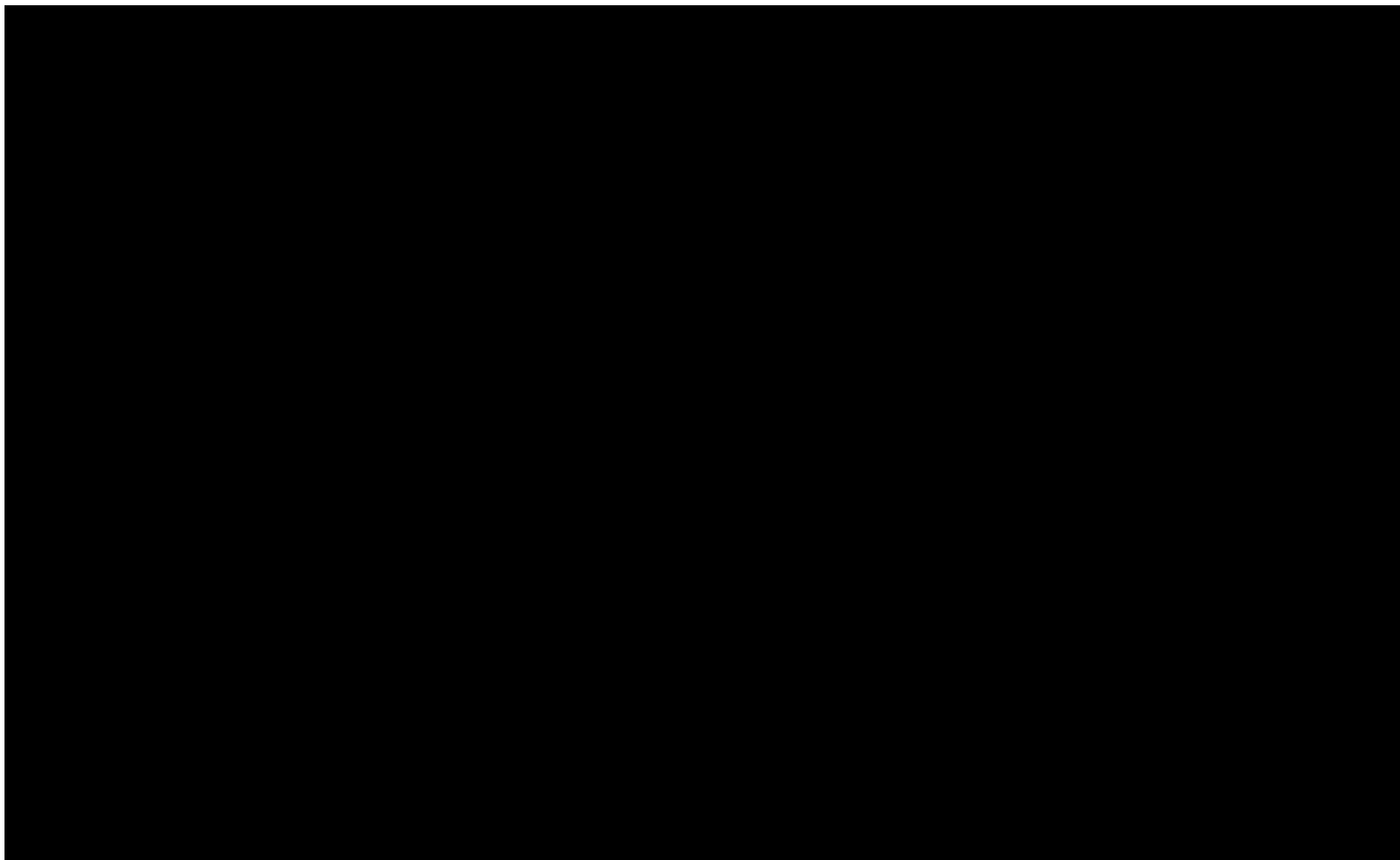


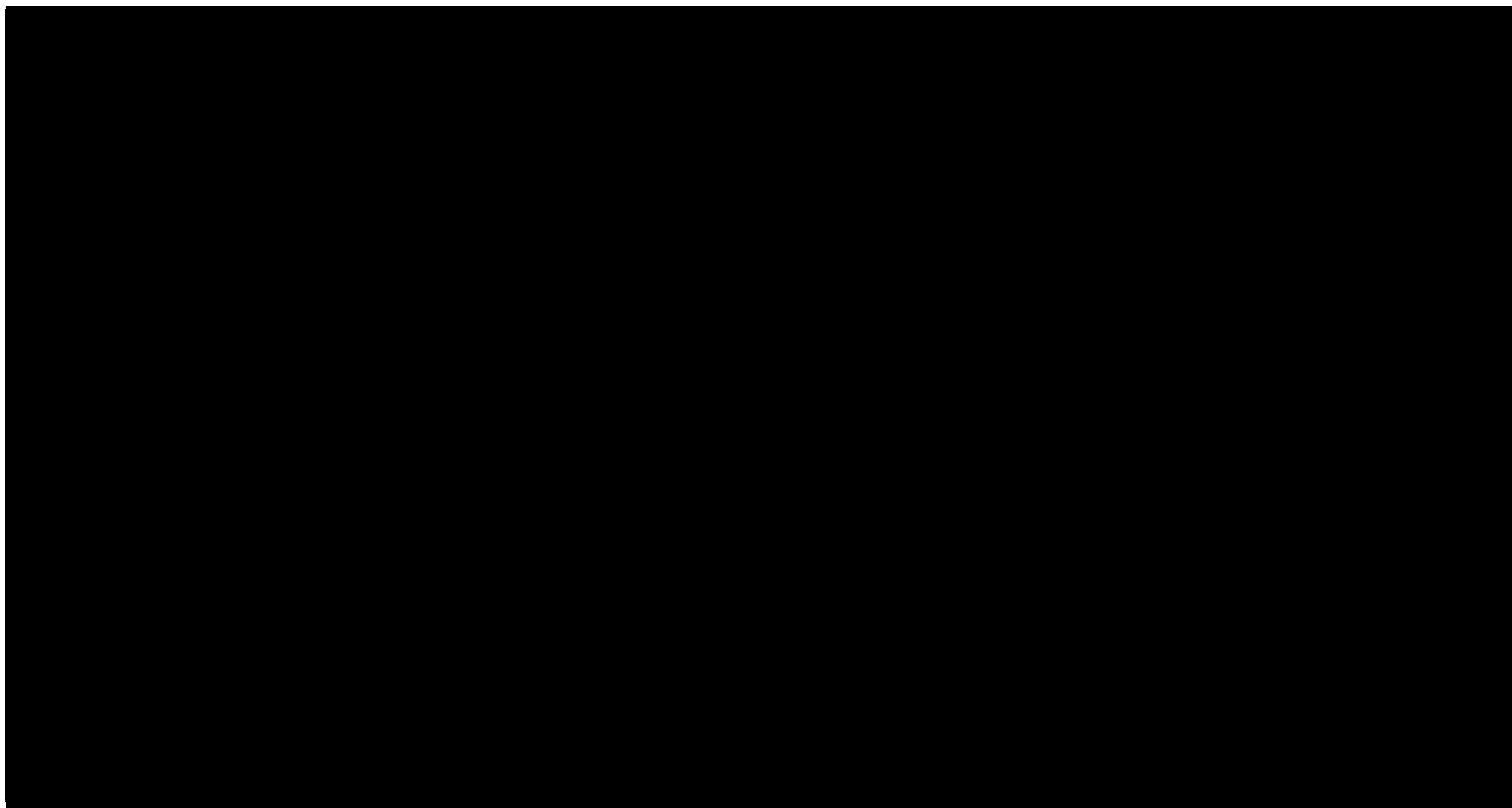


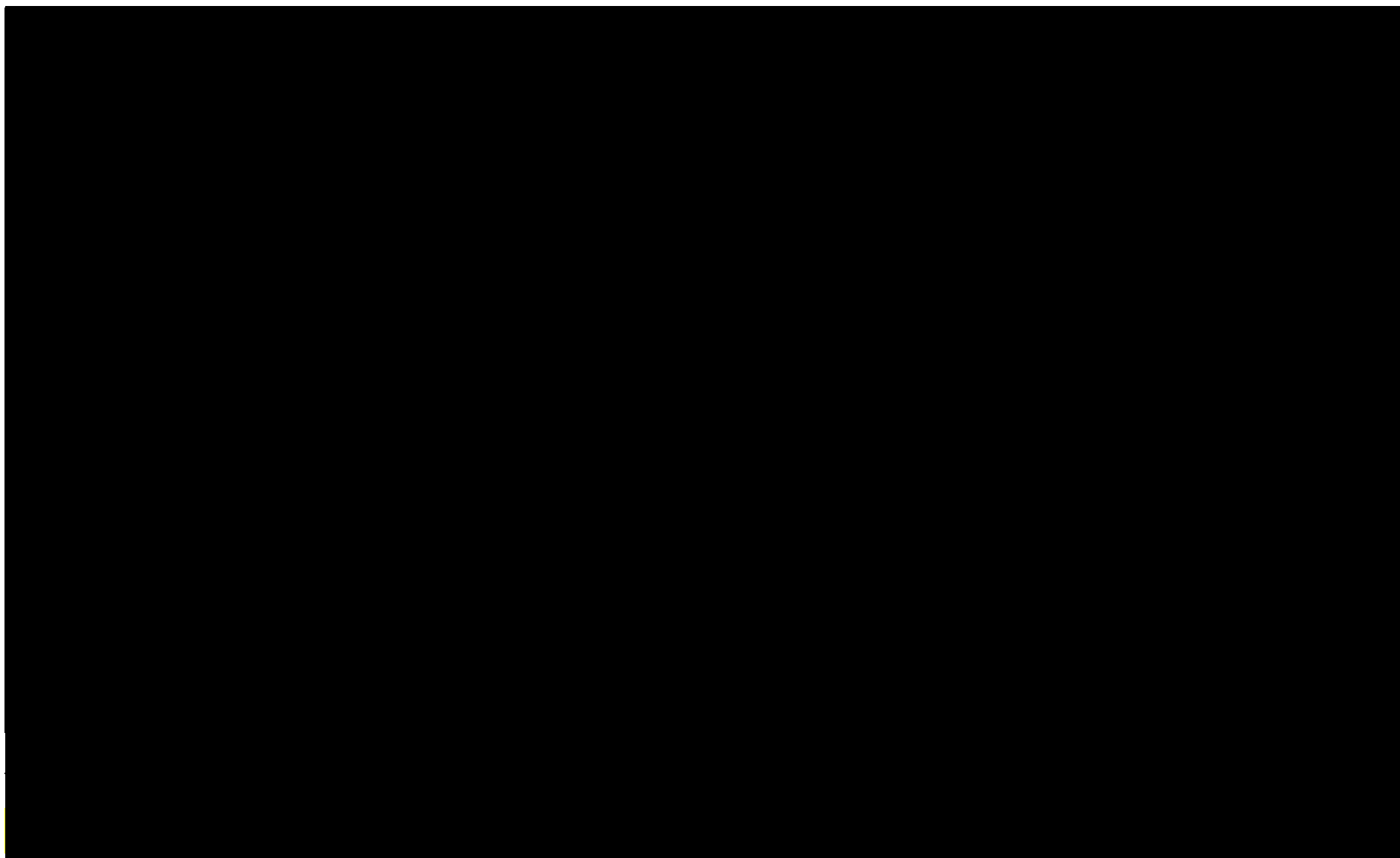


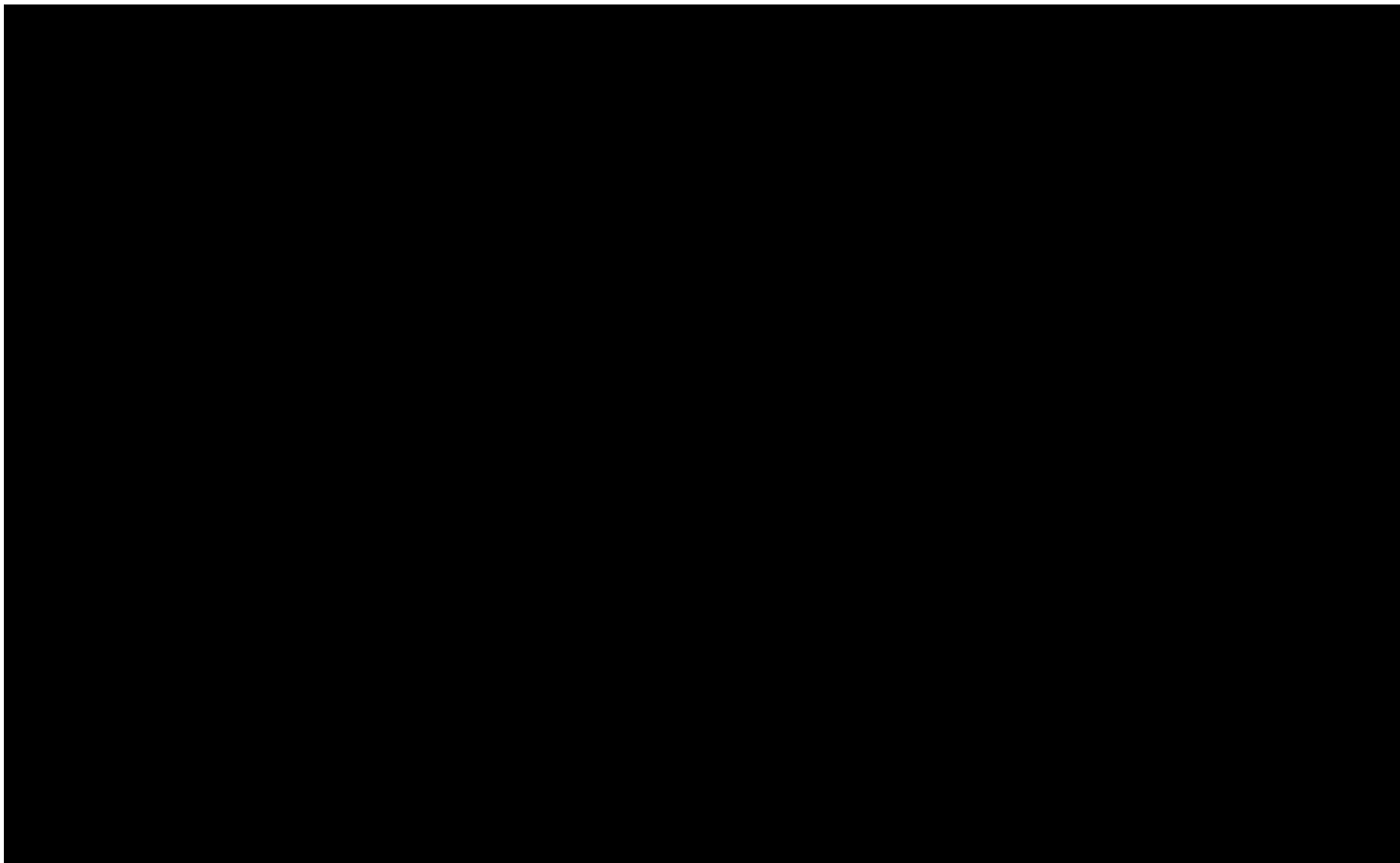


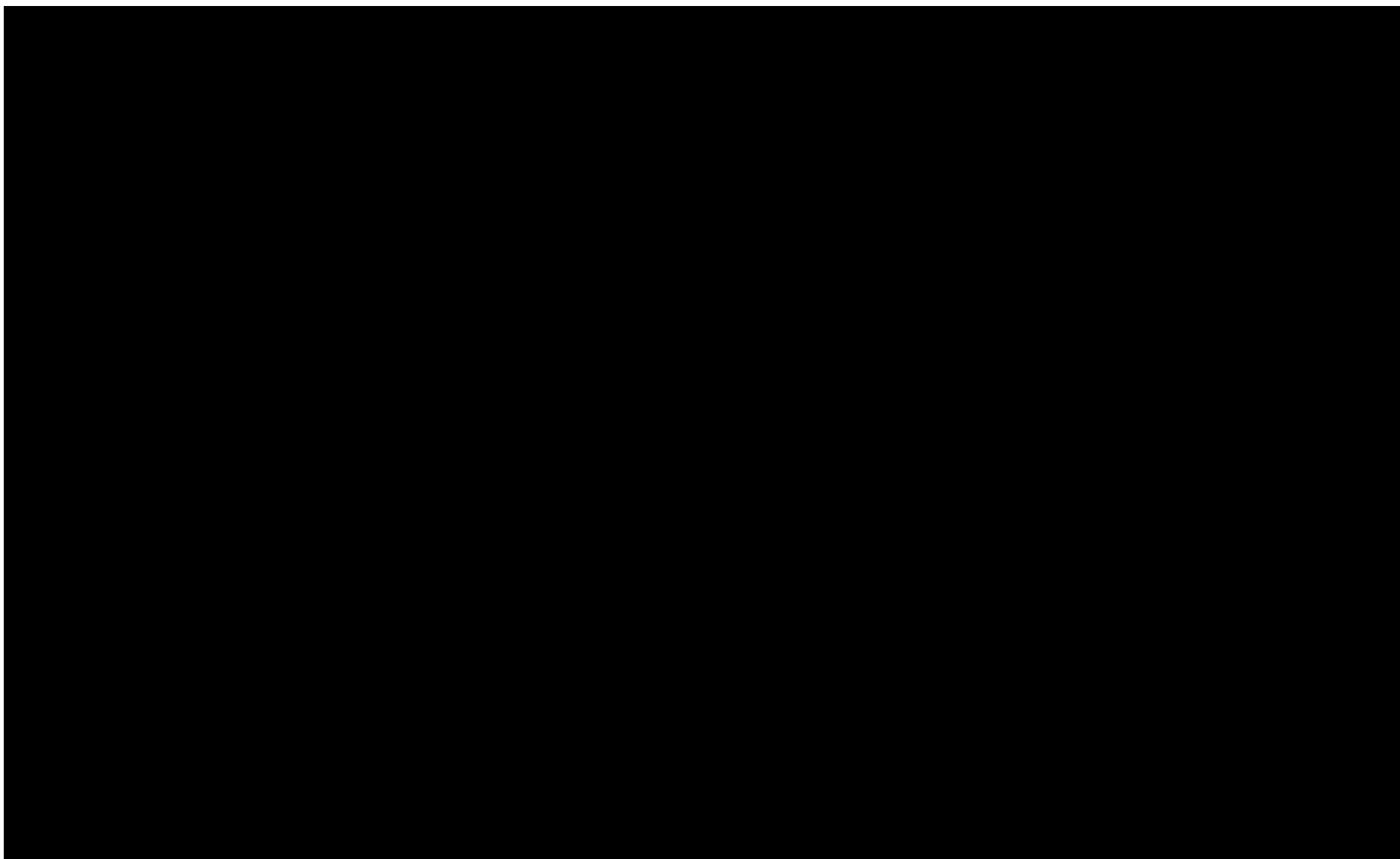


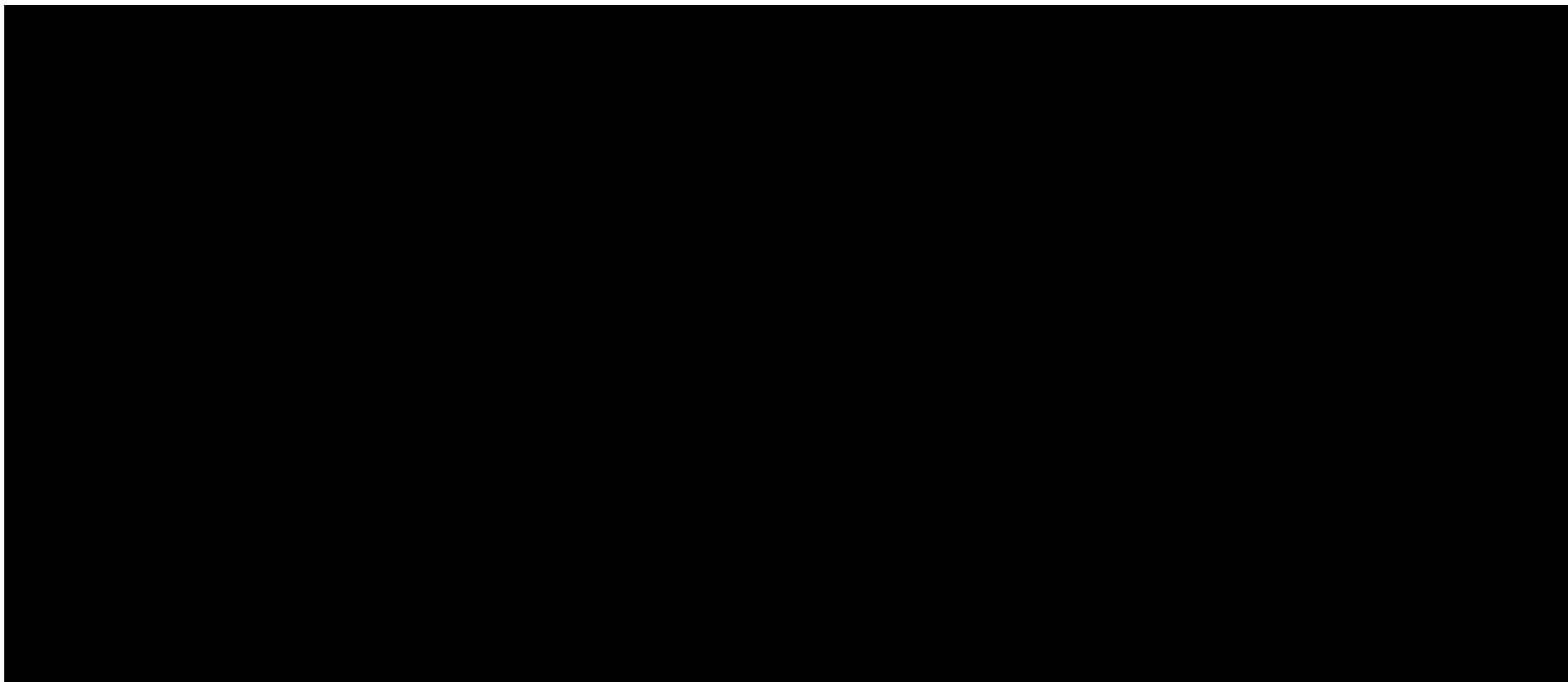


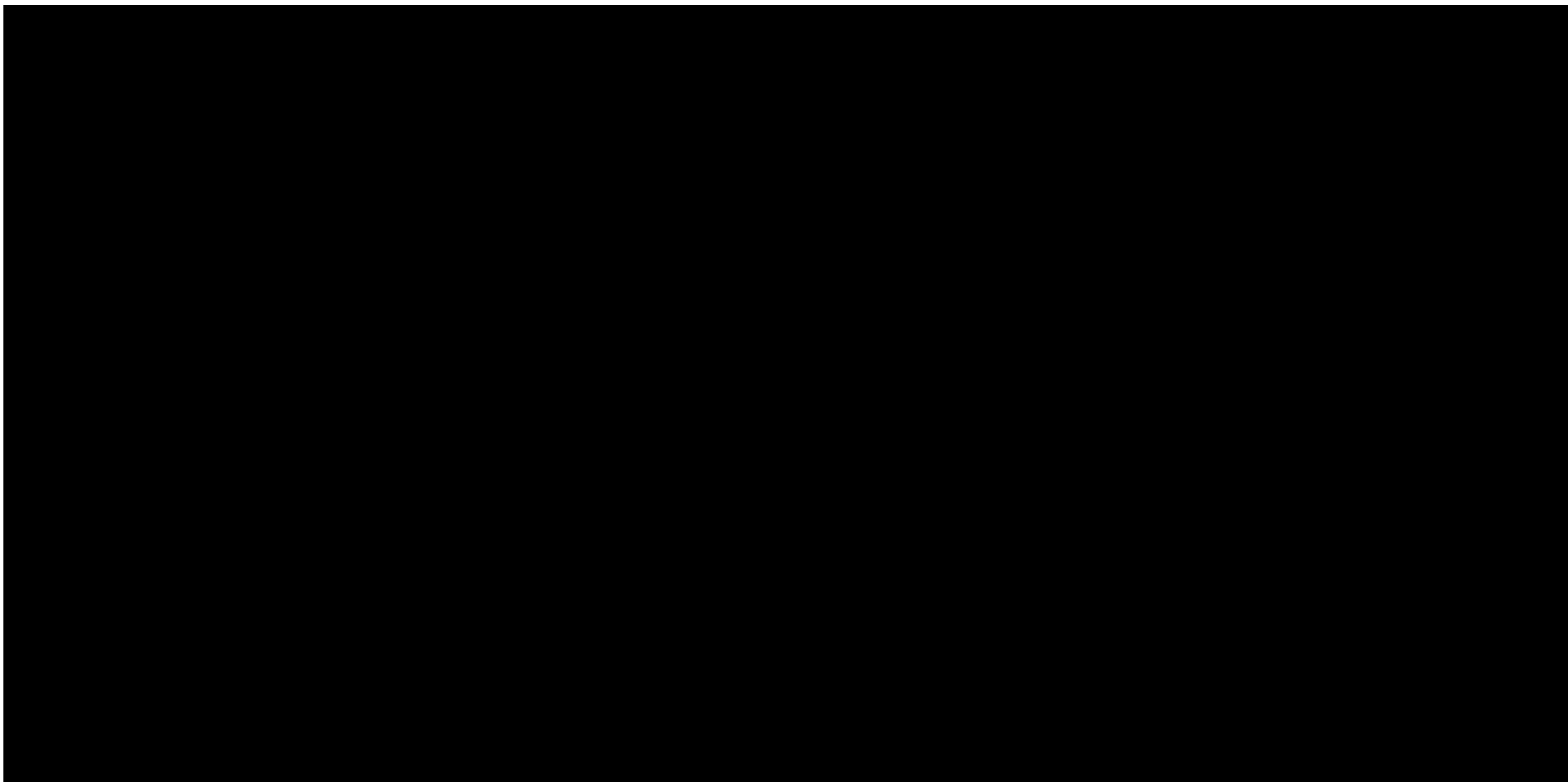


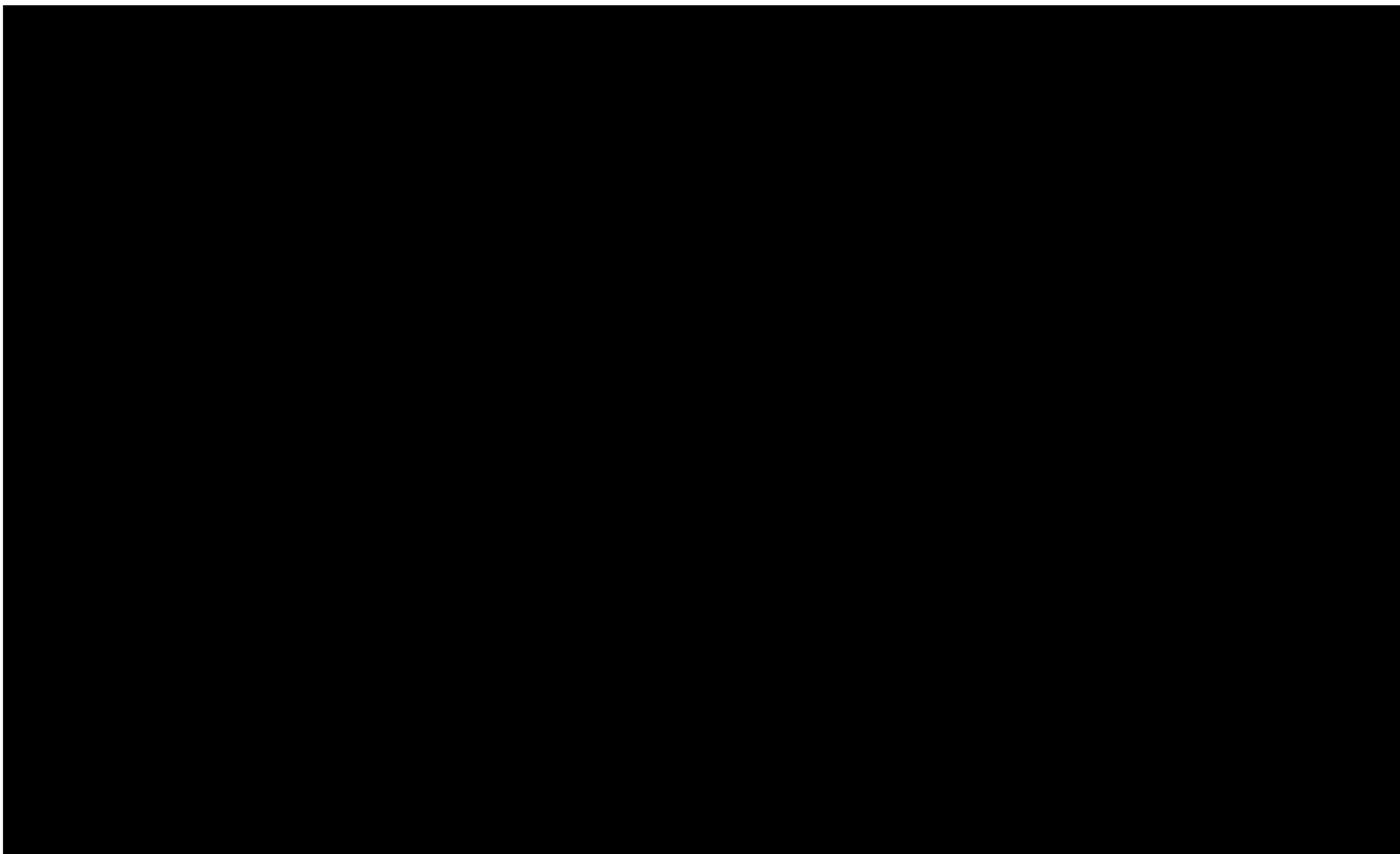


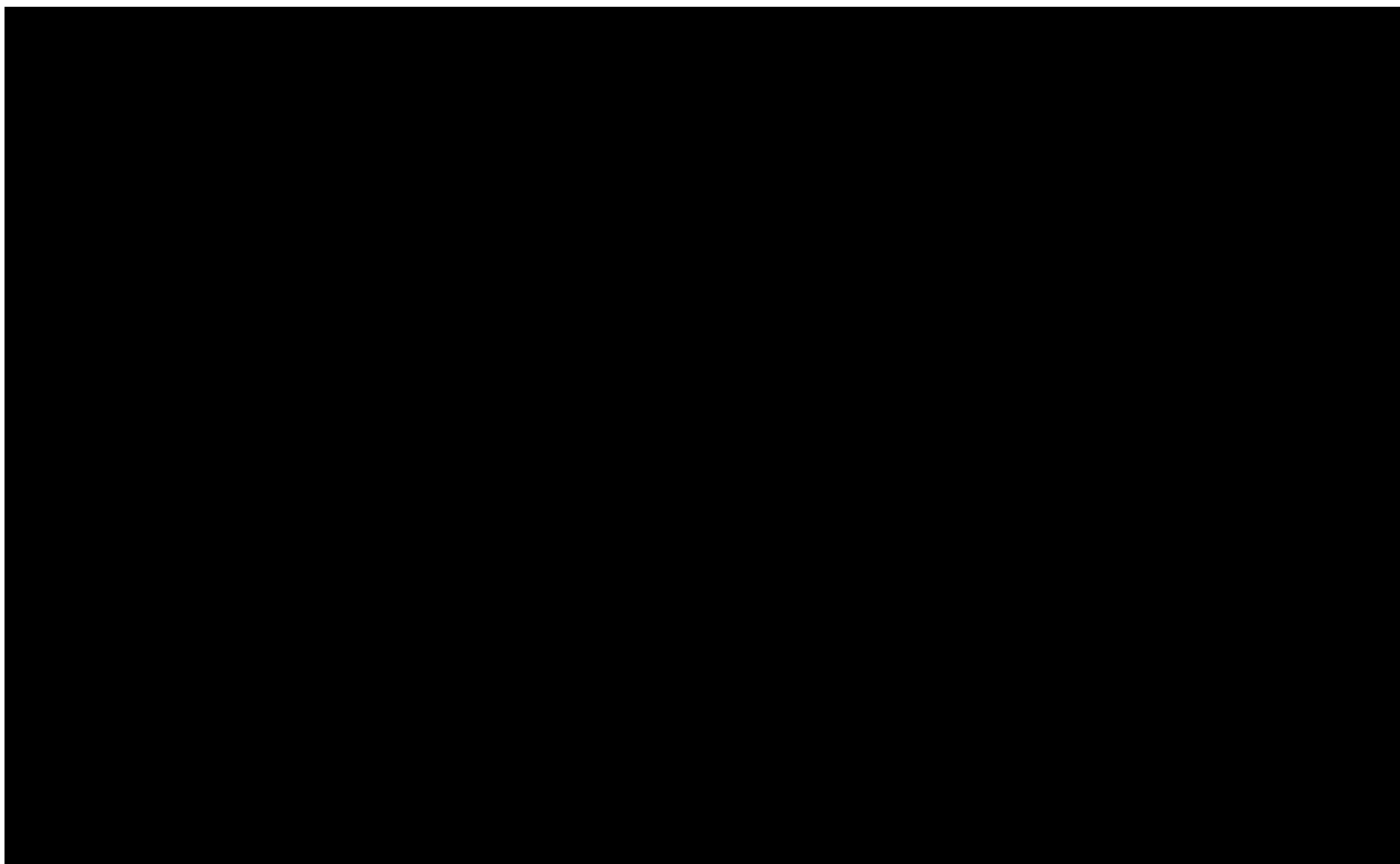


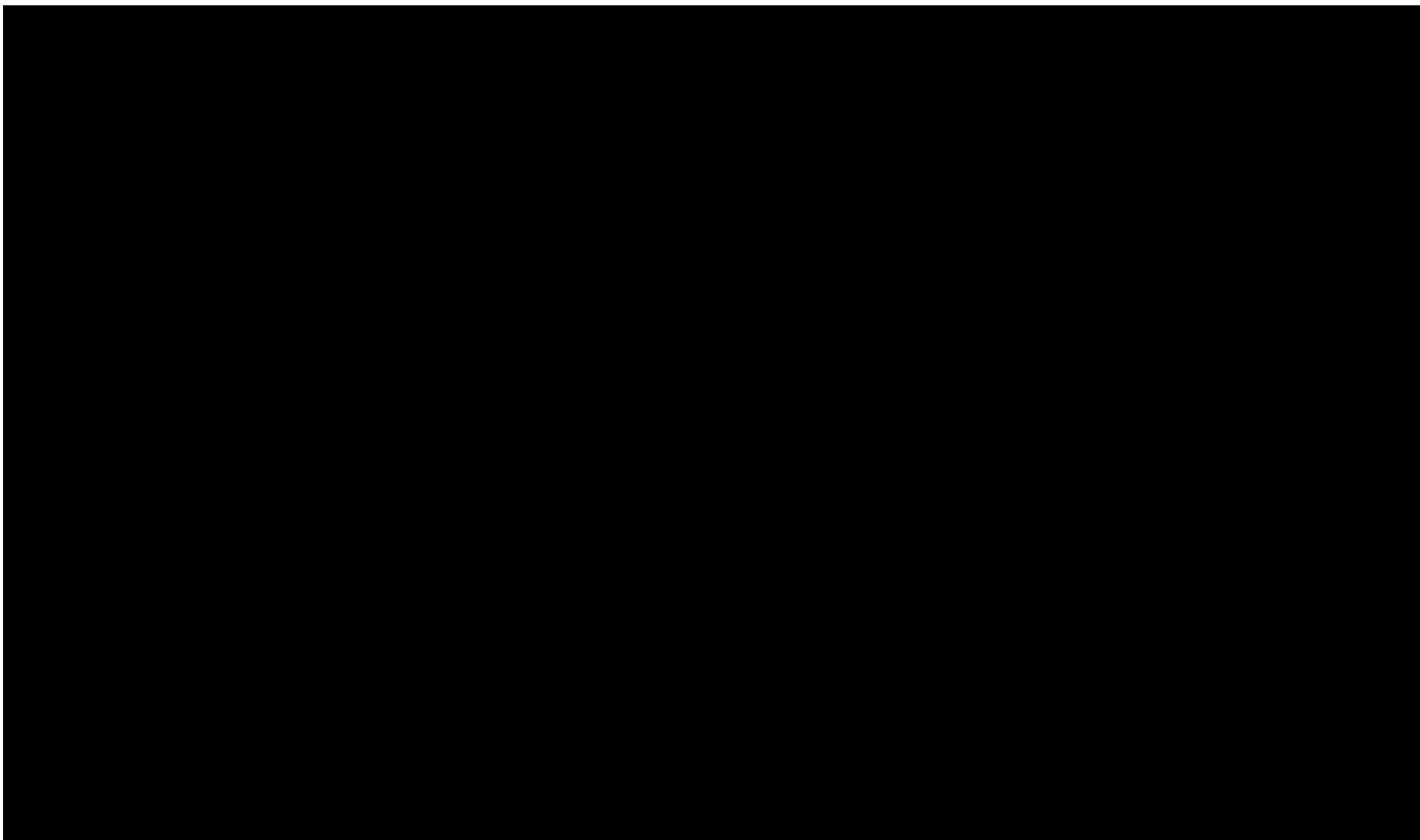


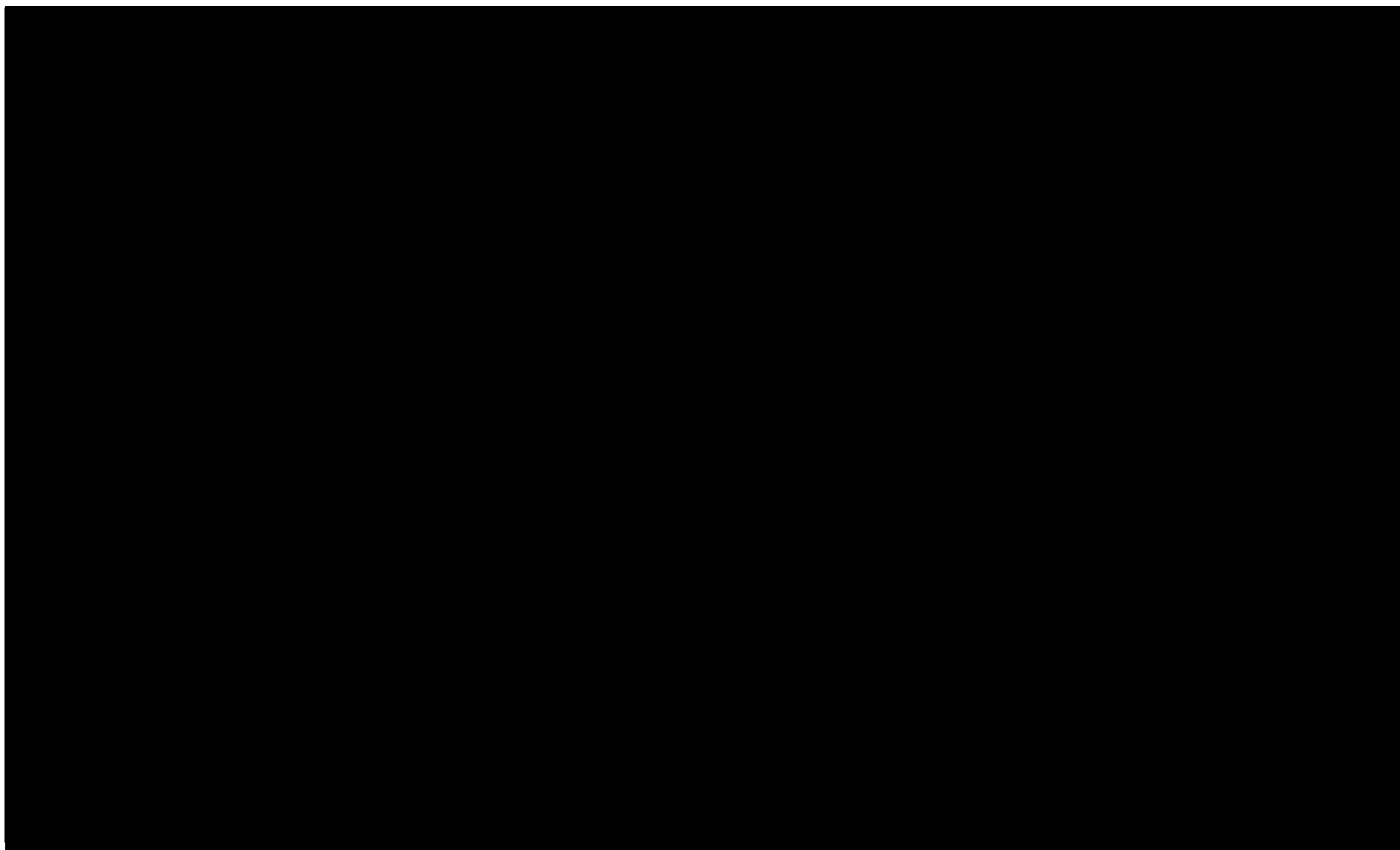


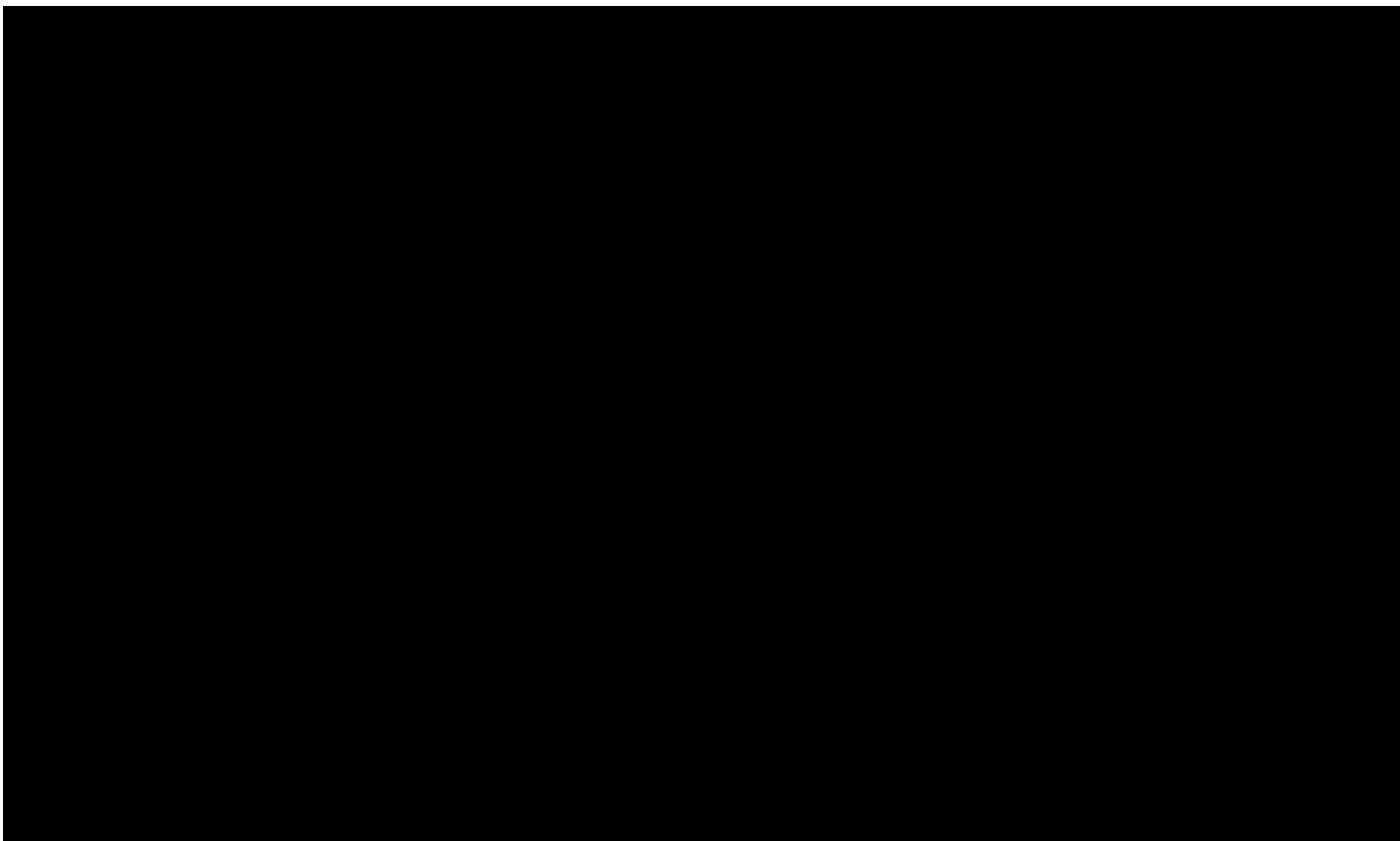


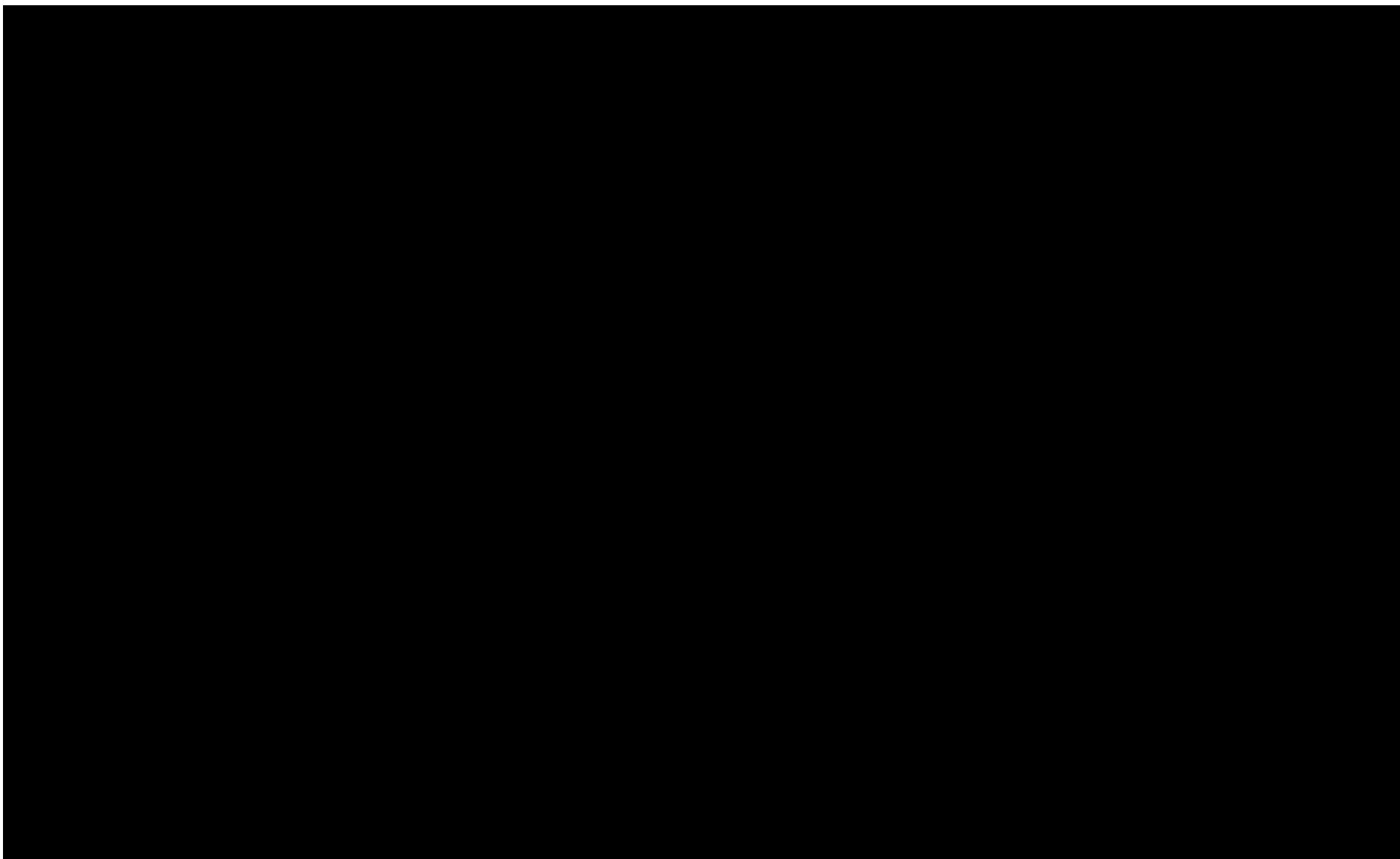


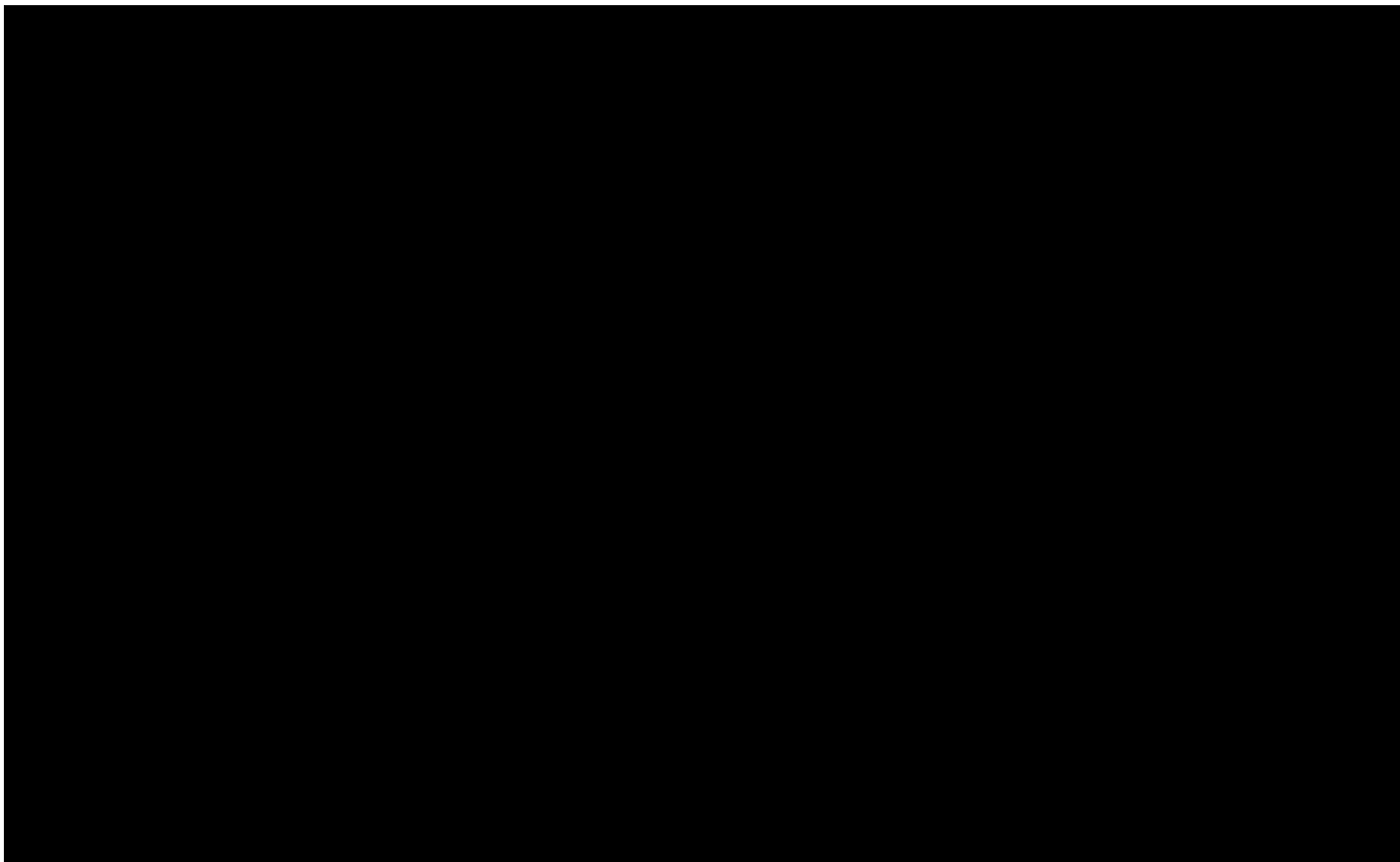


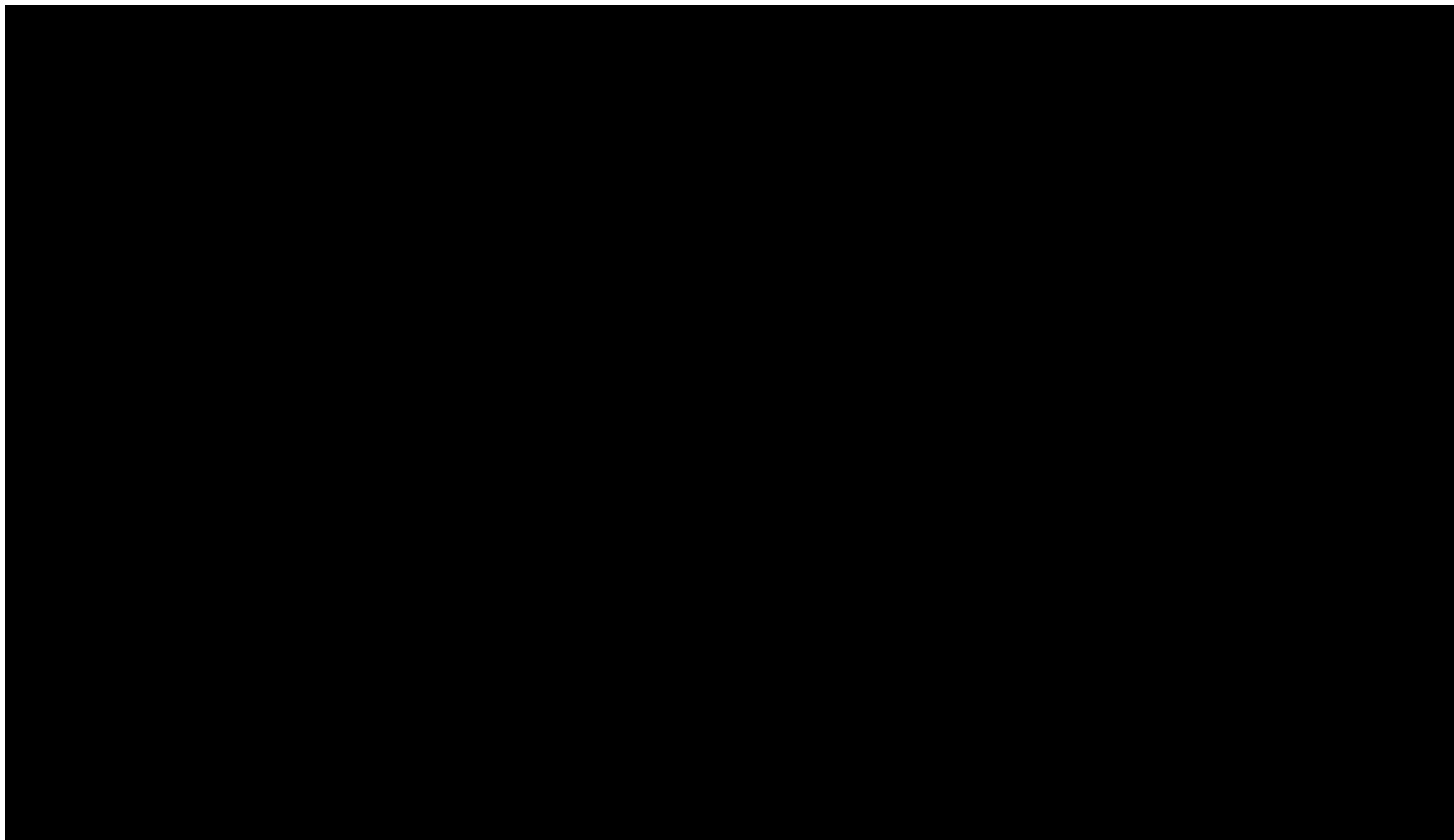


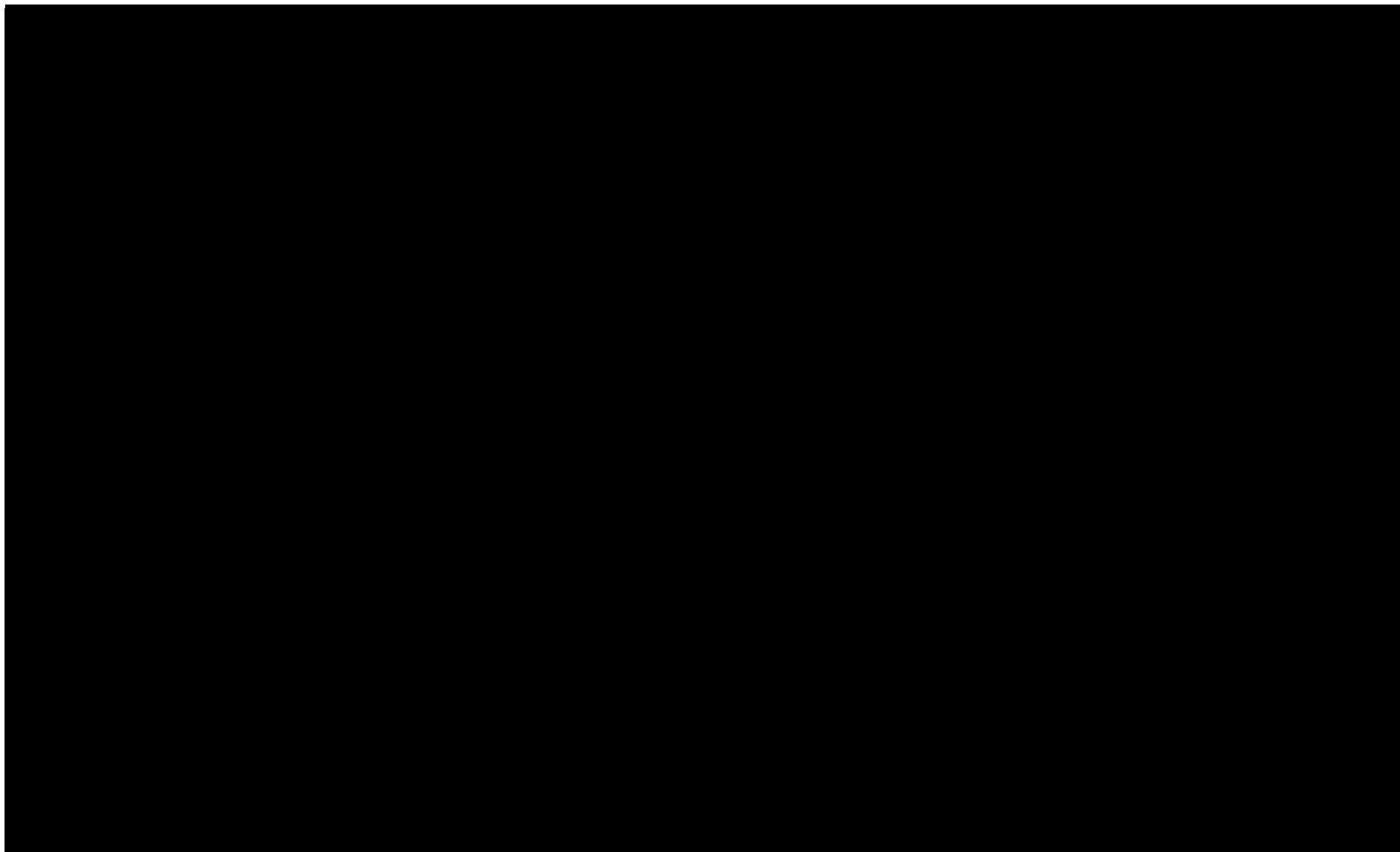


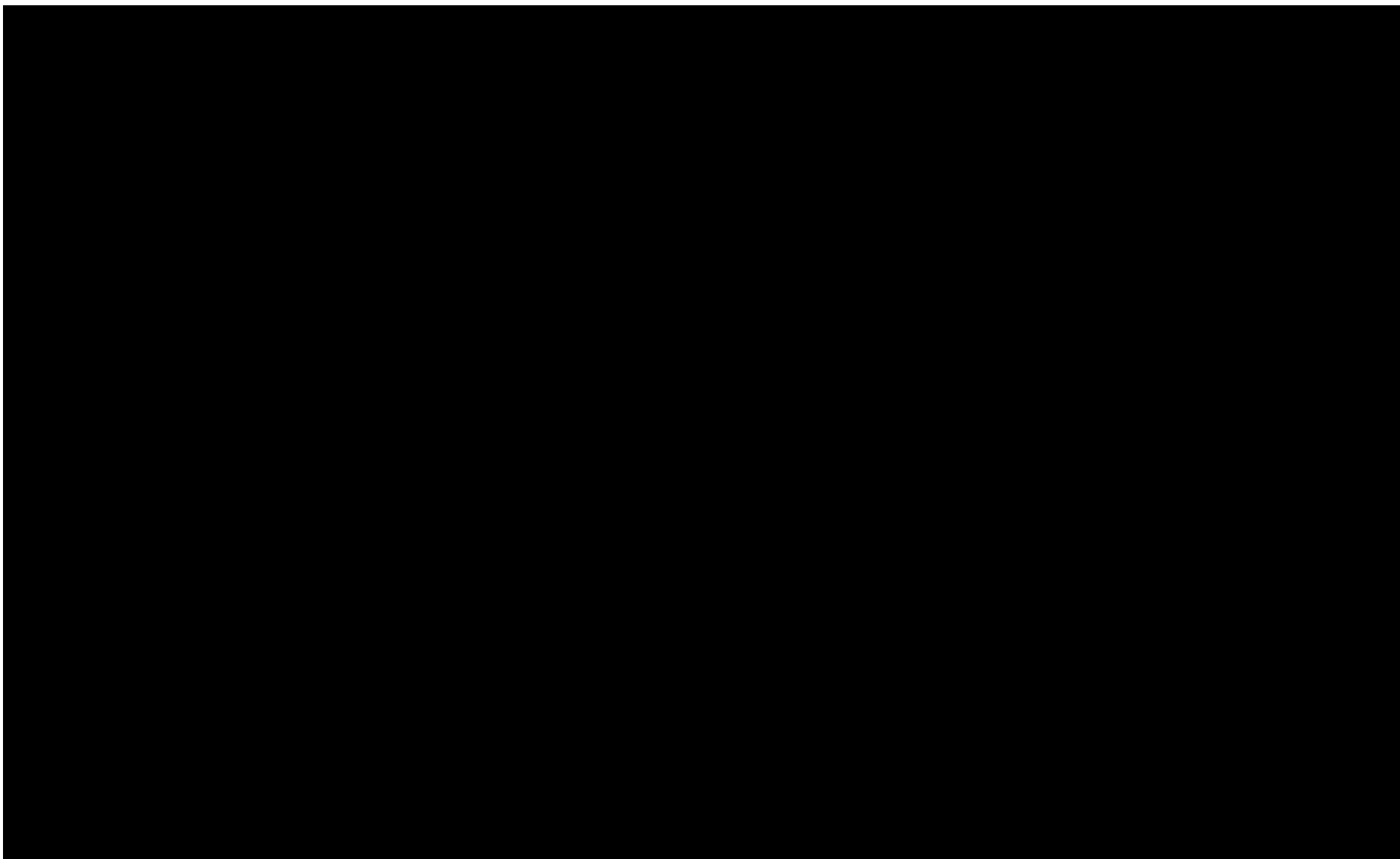


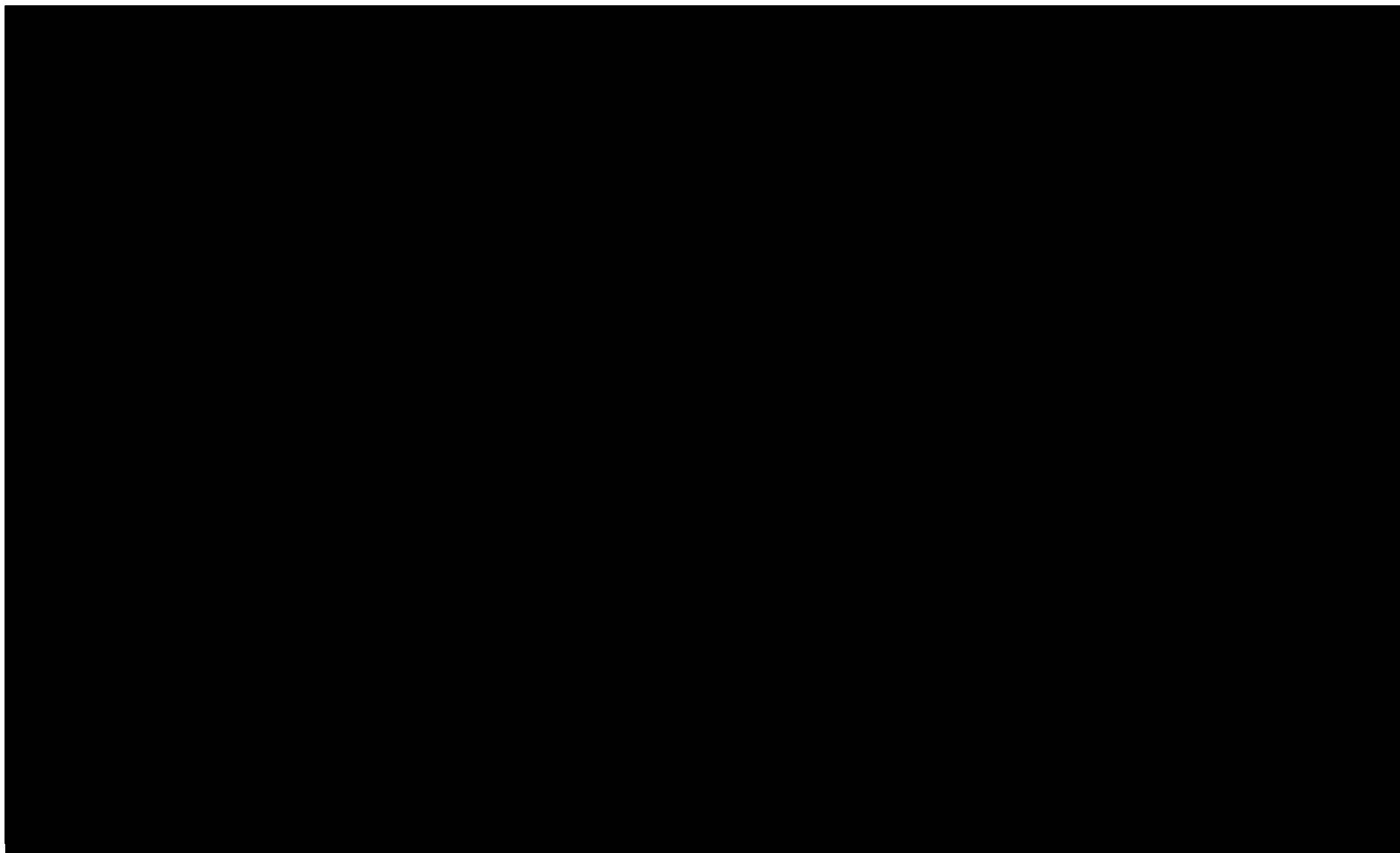


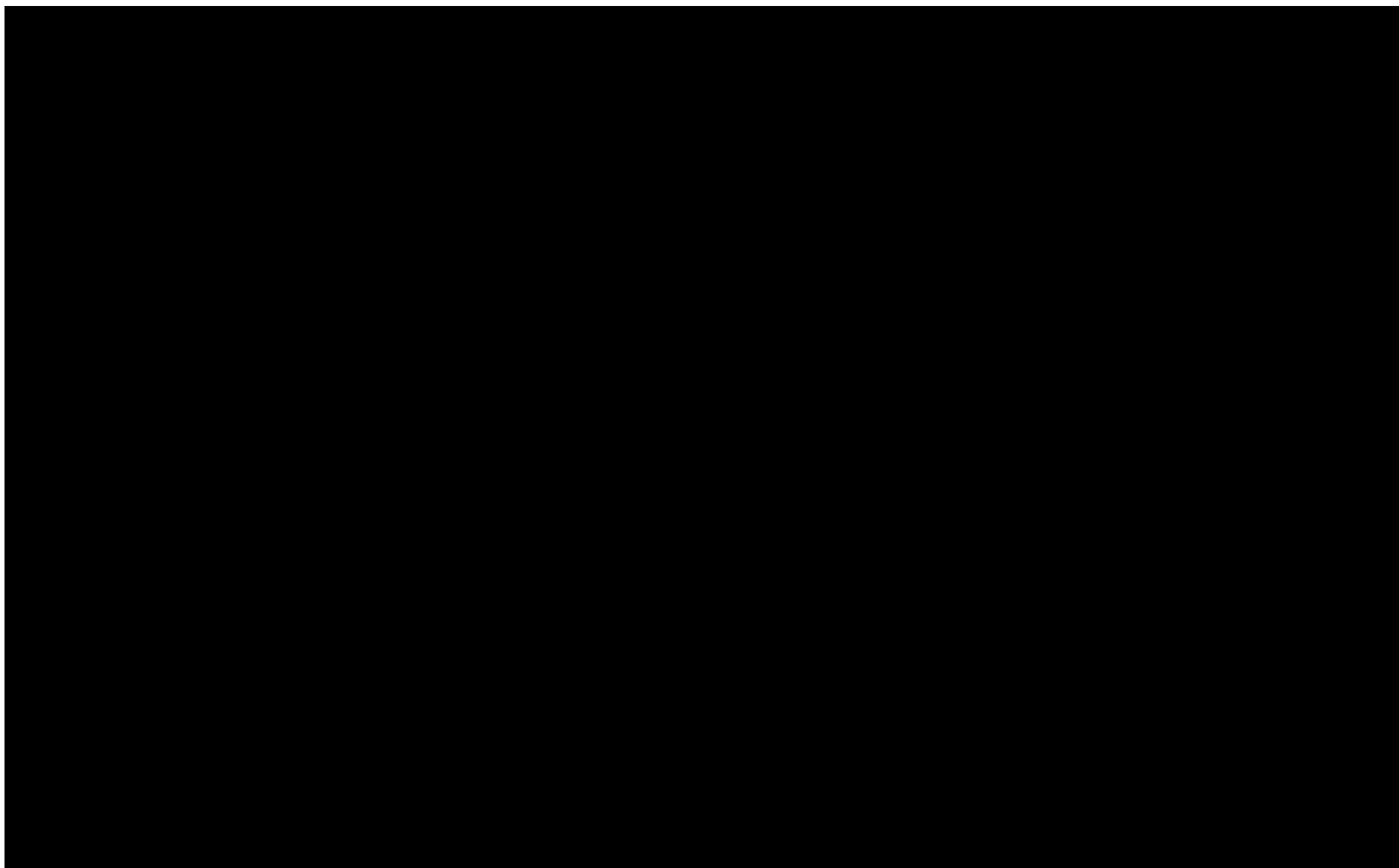


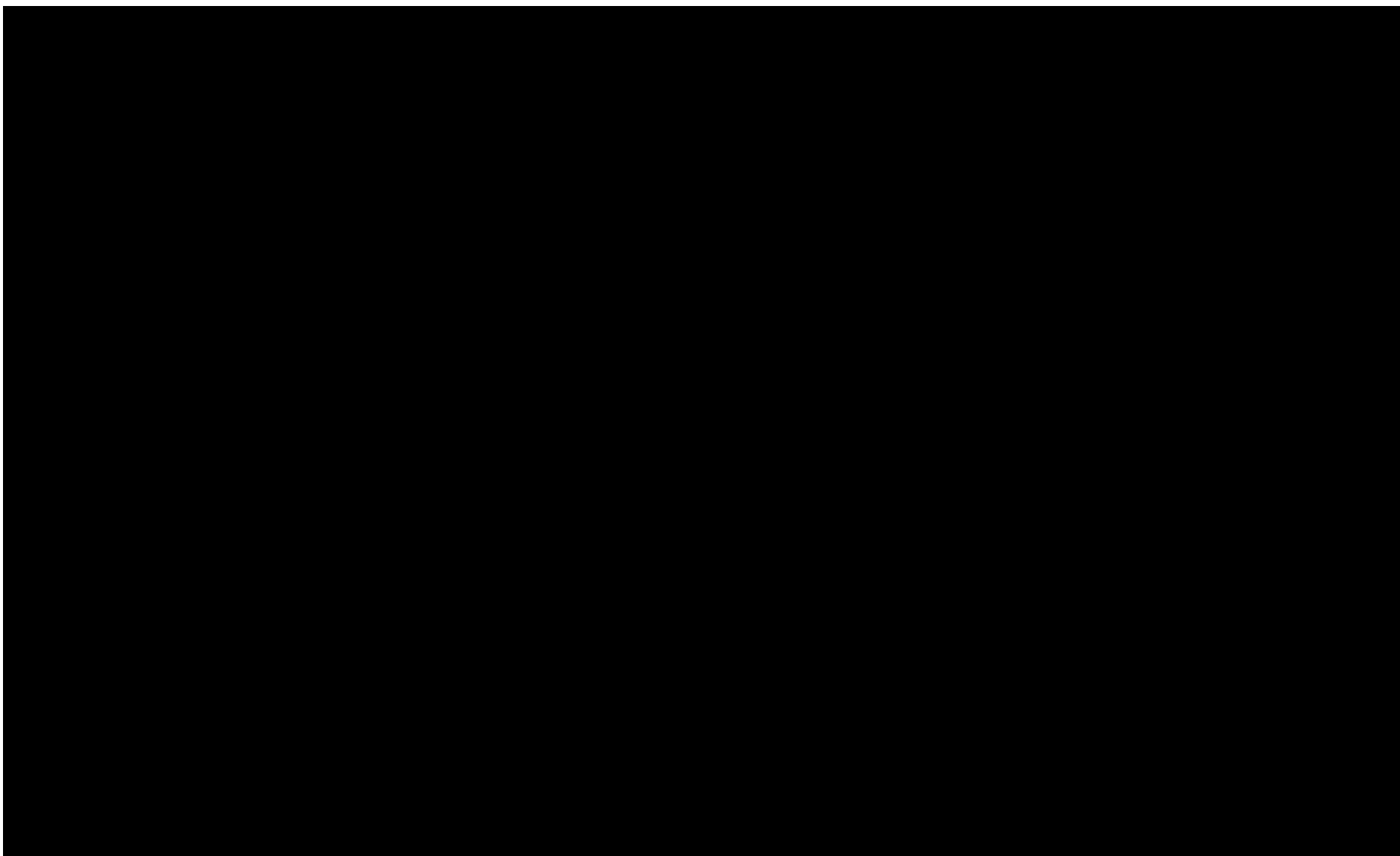


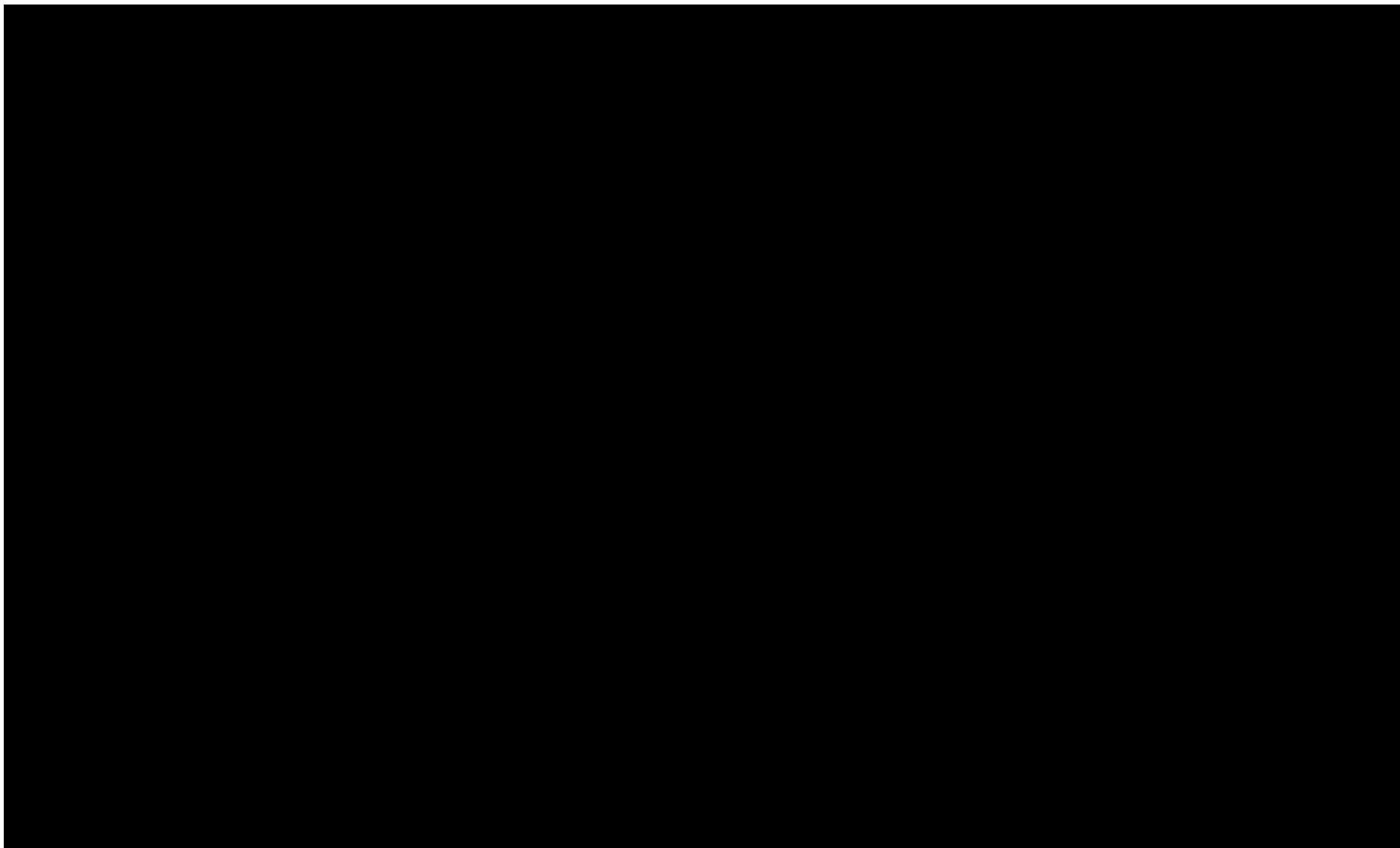


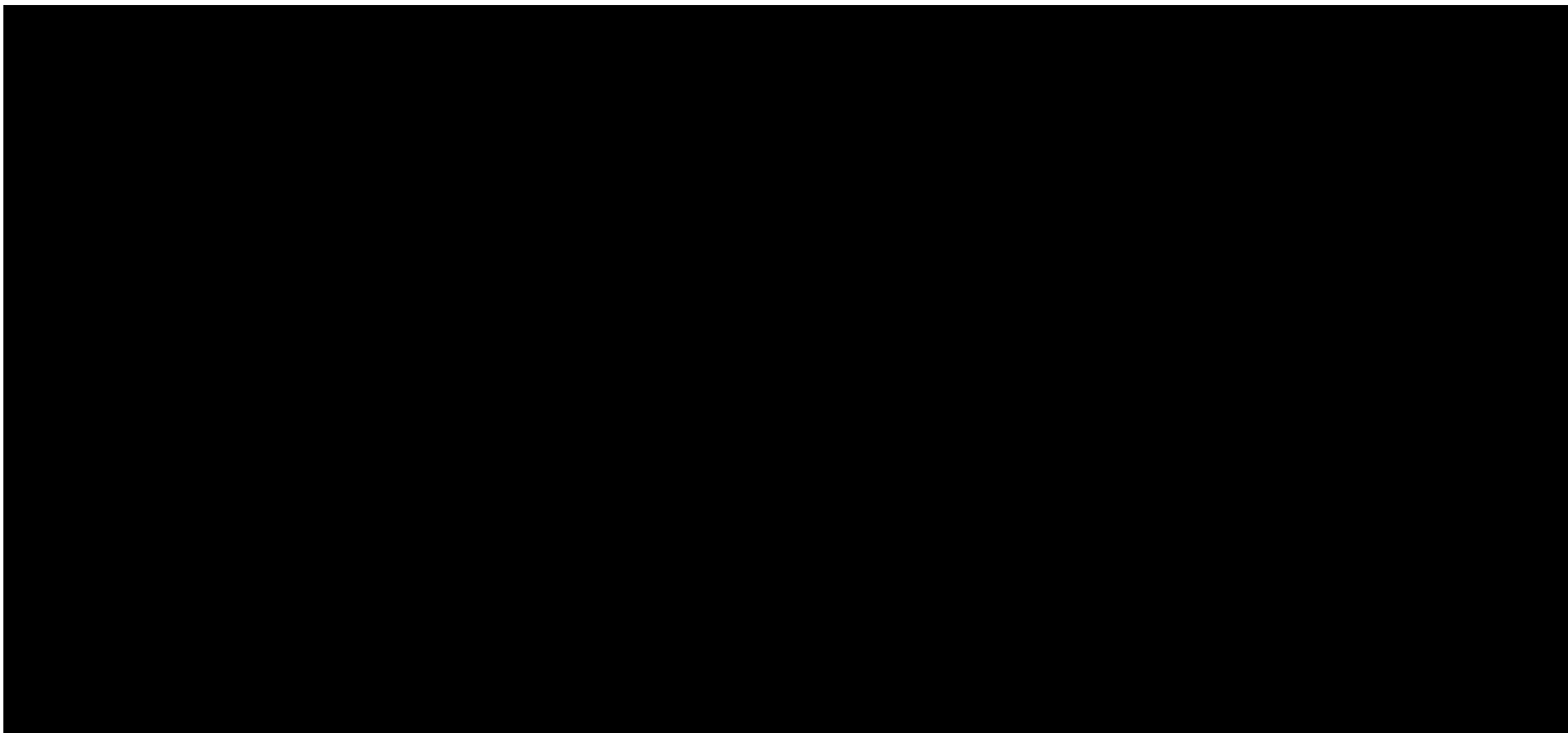


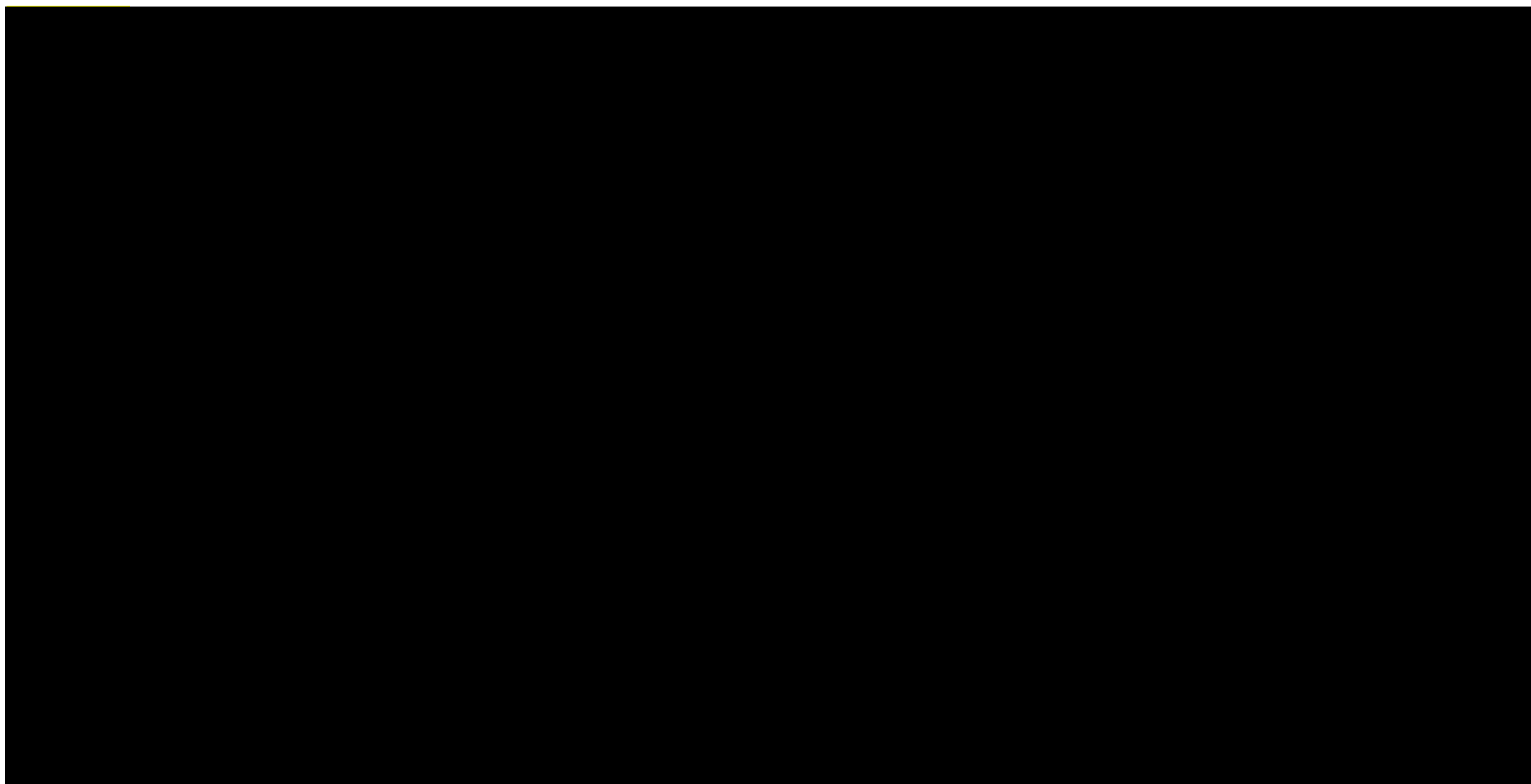


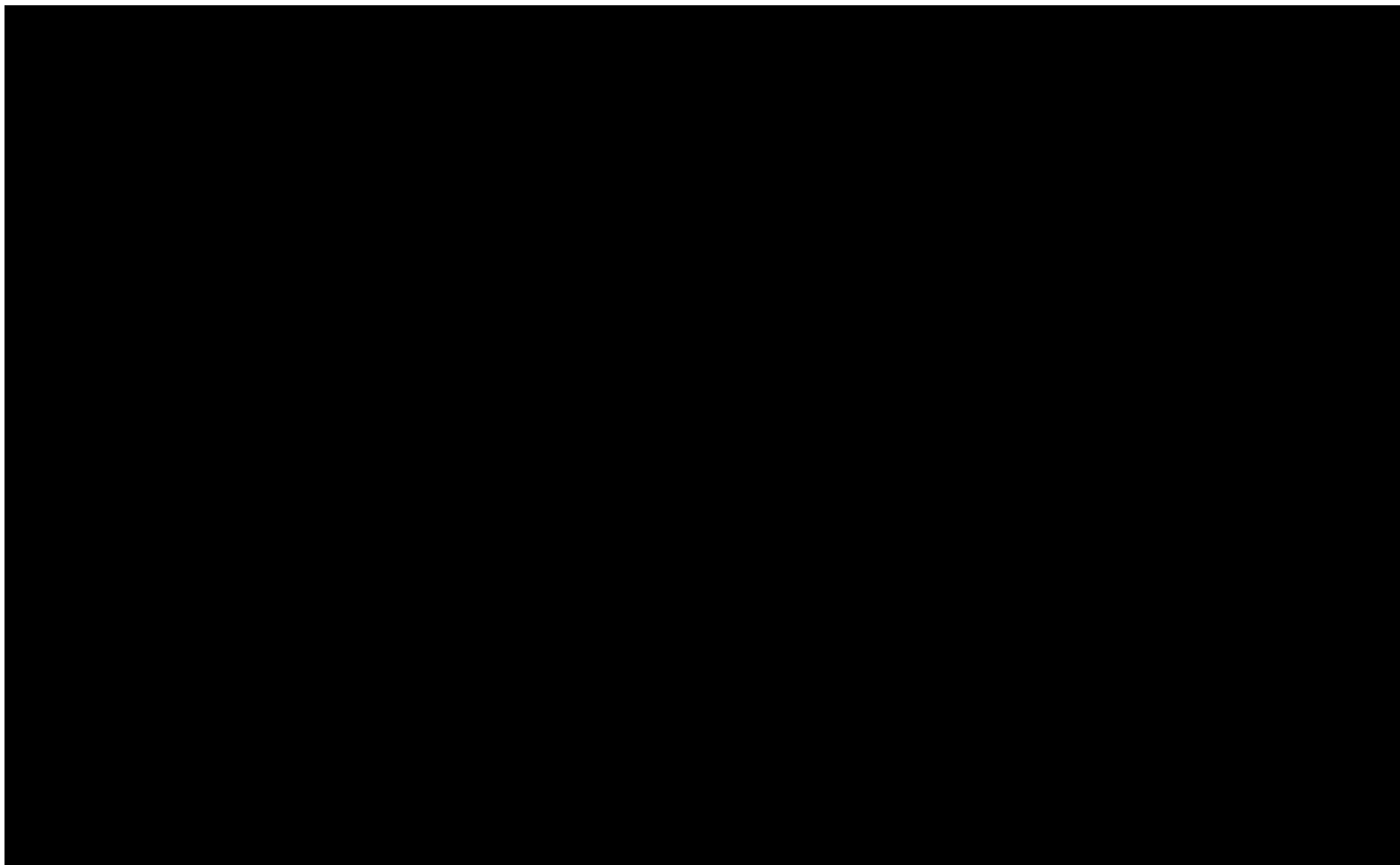


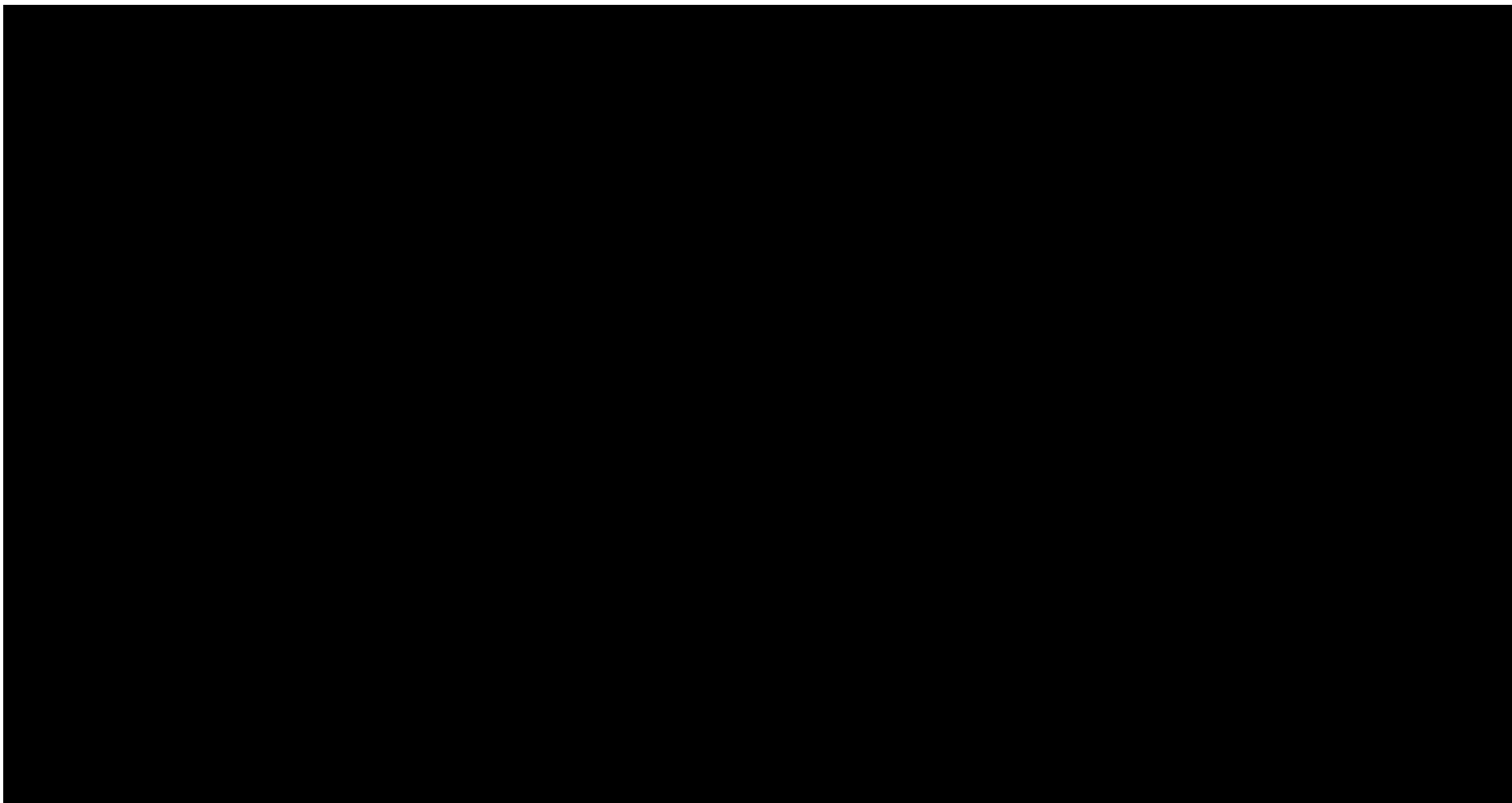




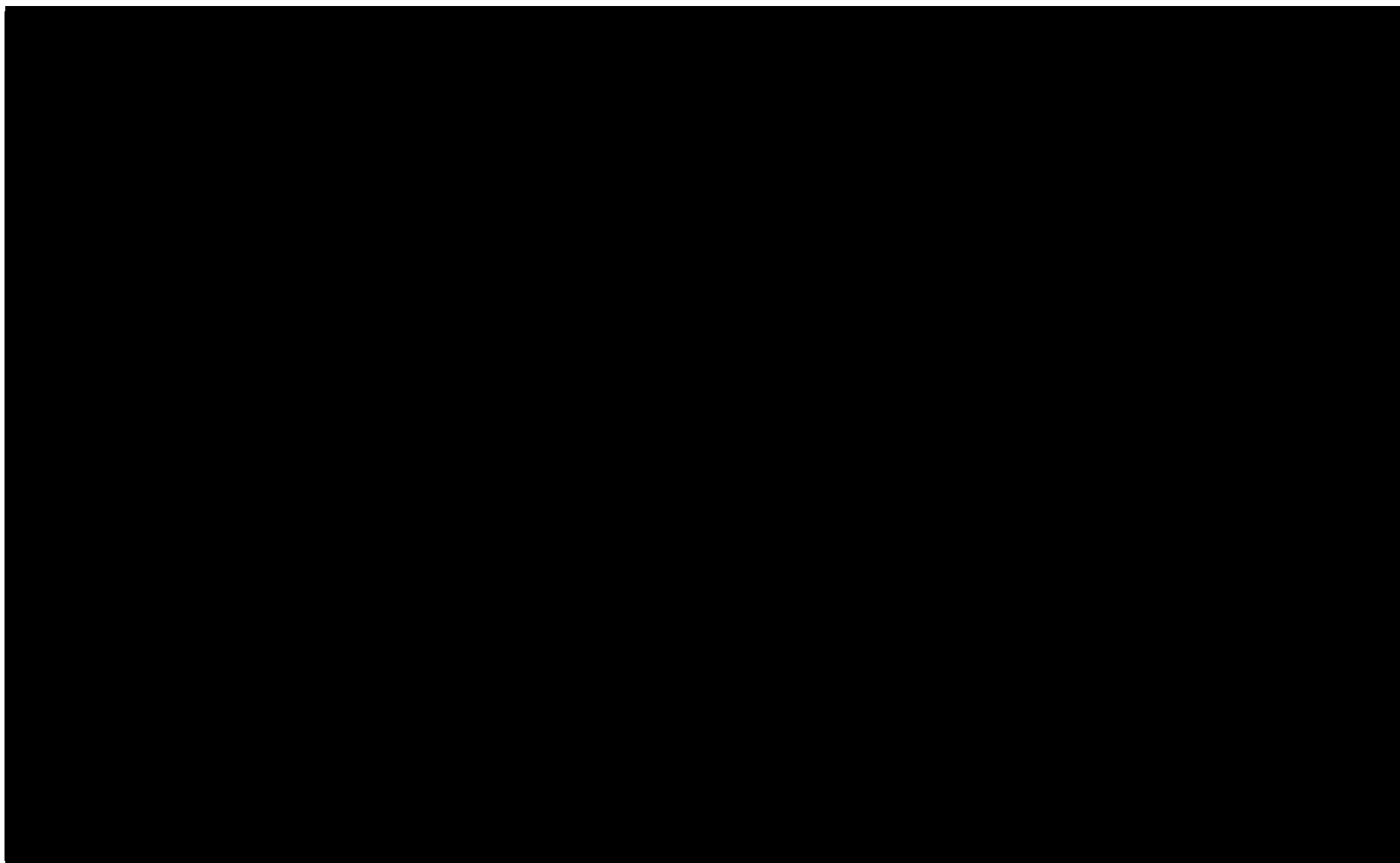


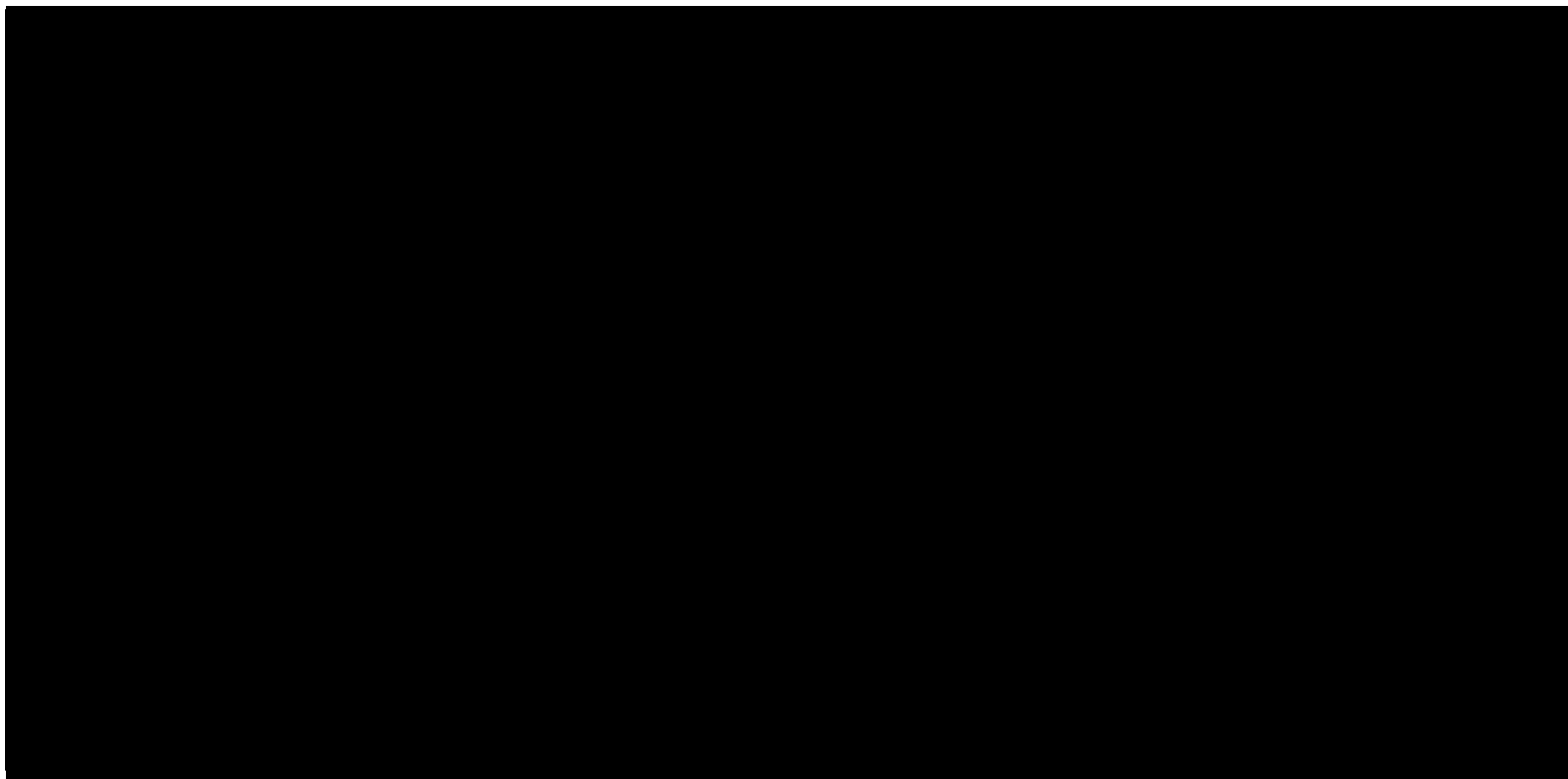


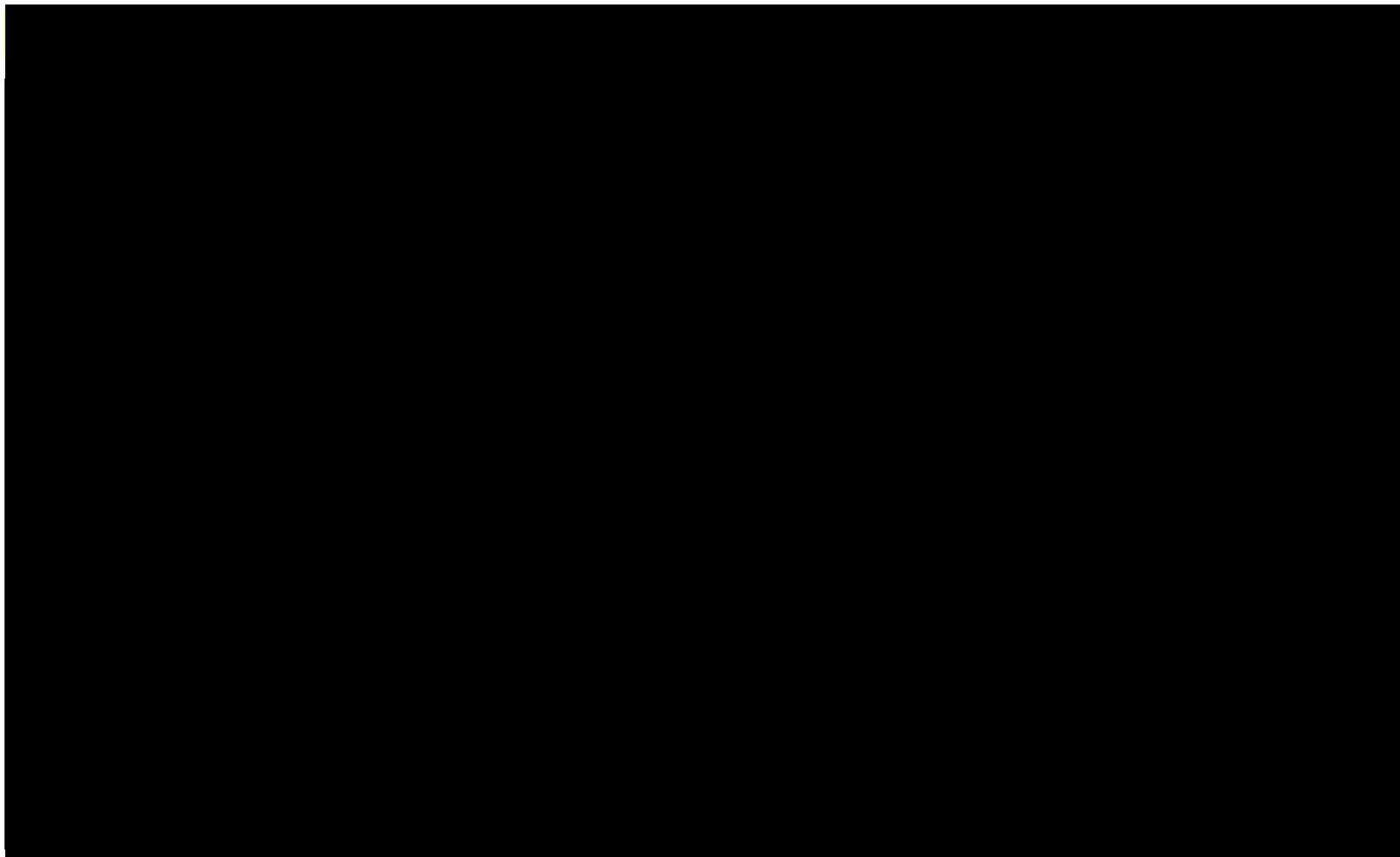


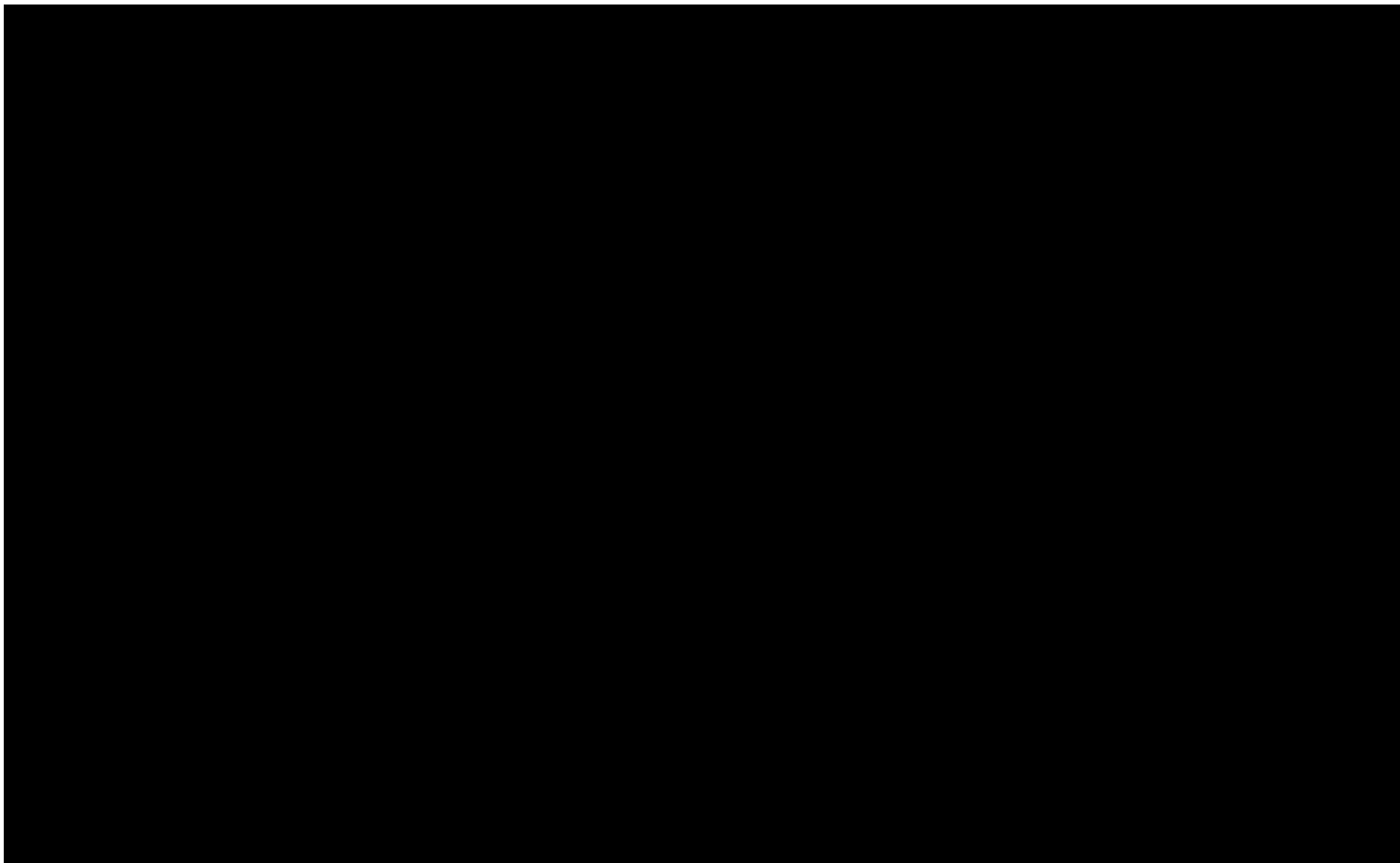


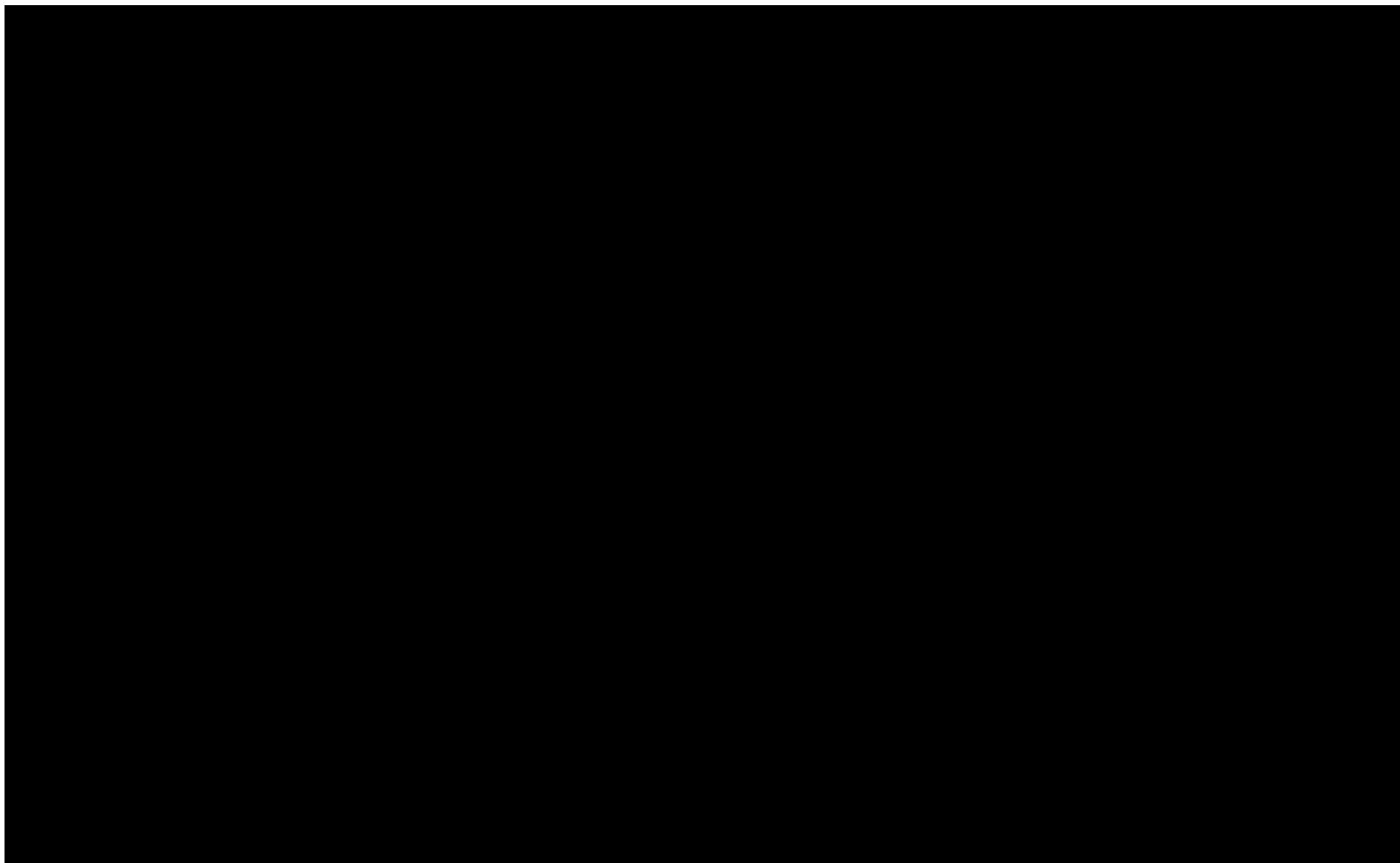
[Redacted text block]

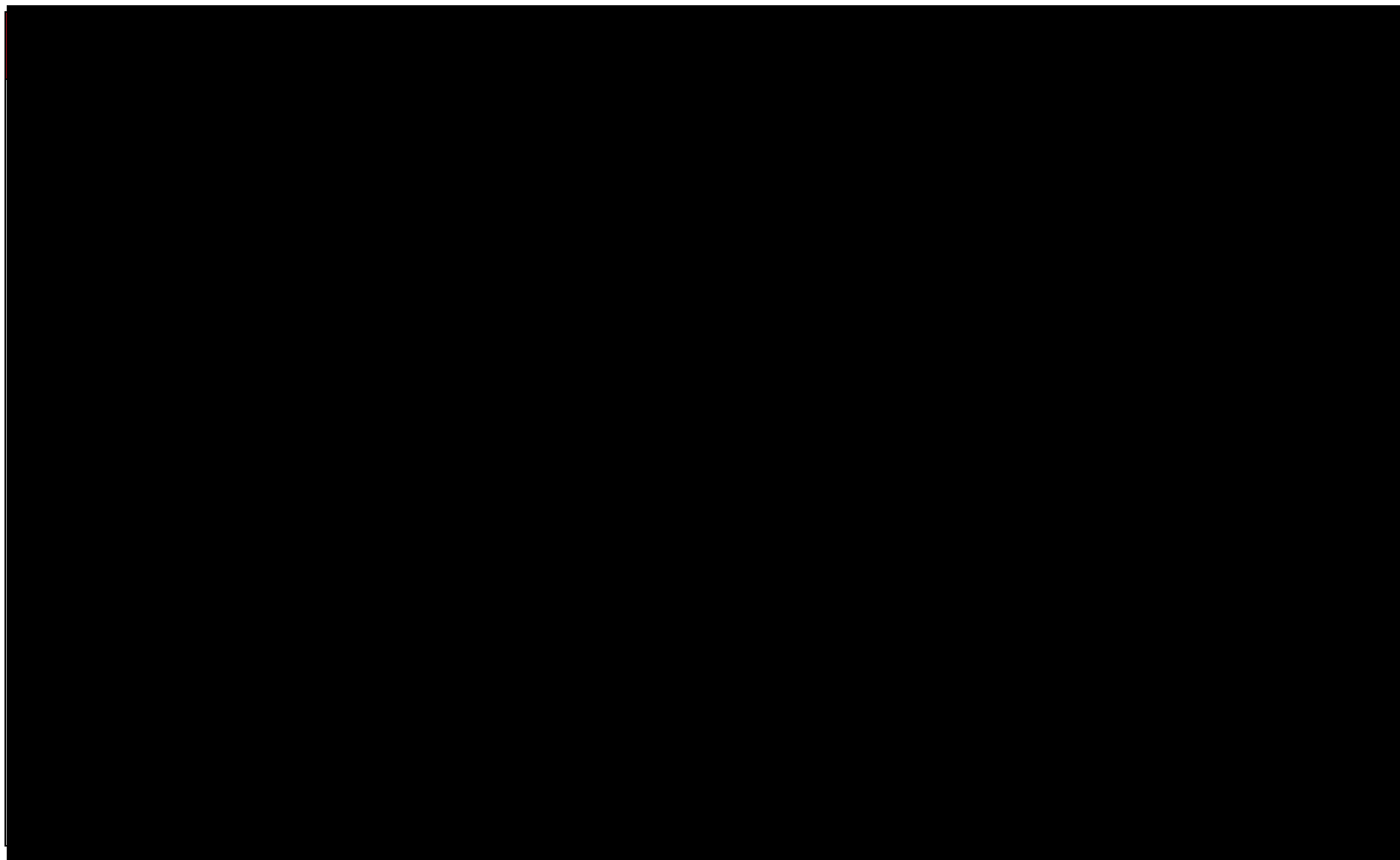


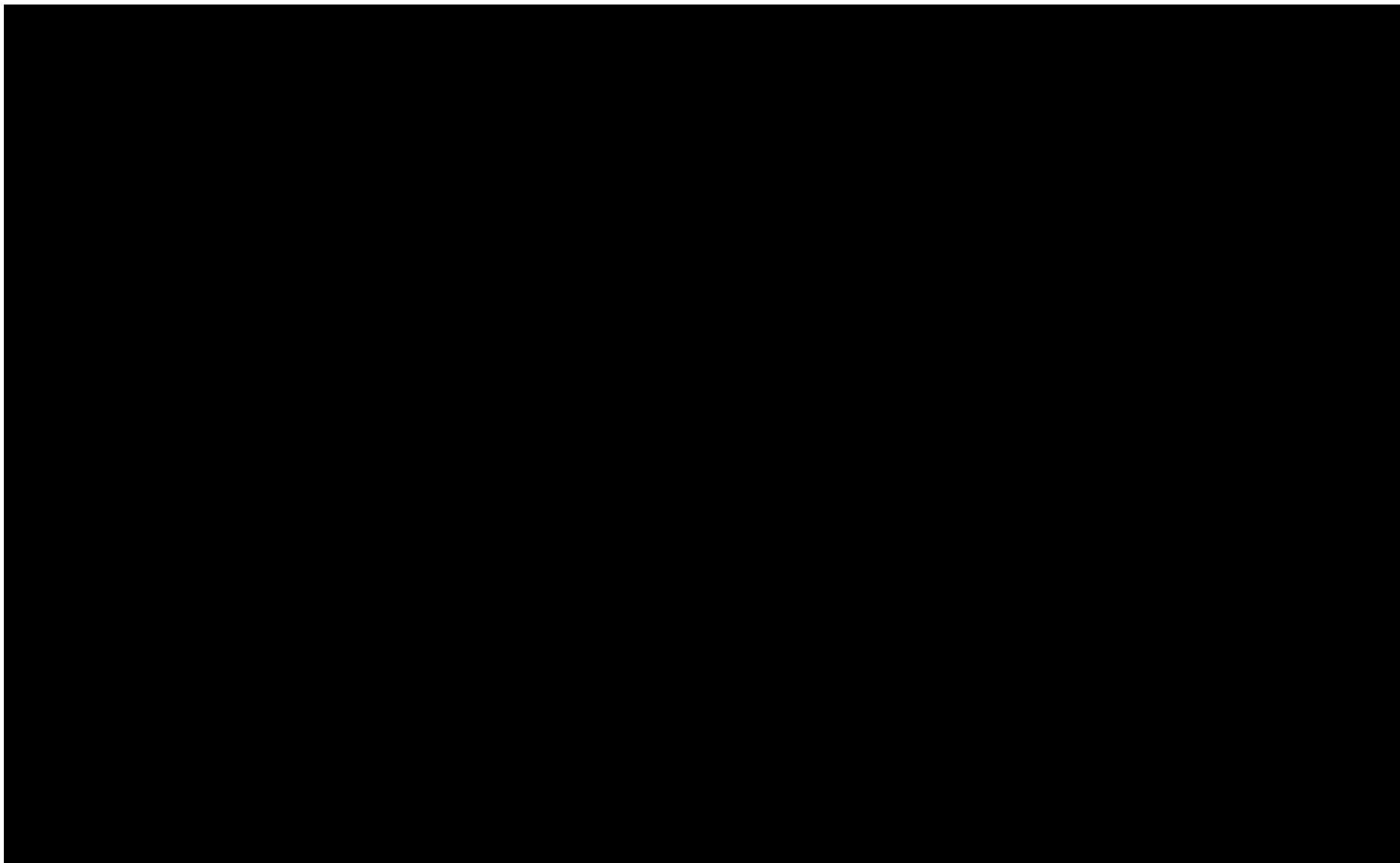


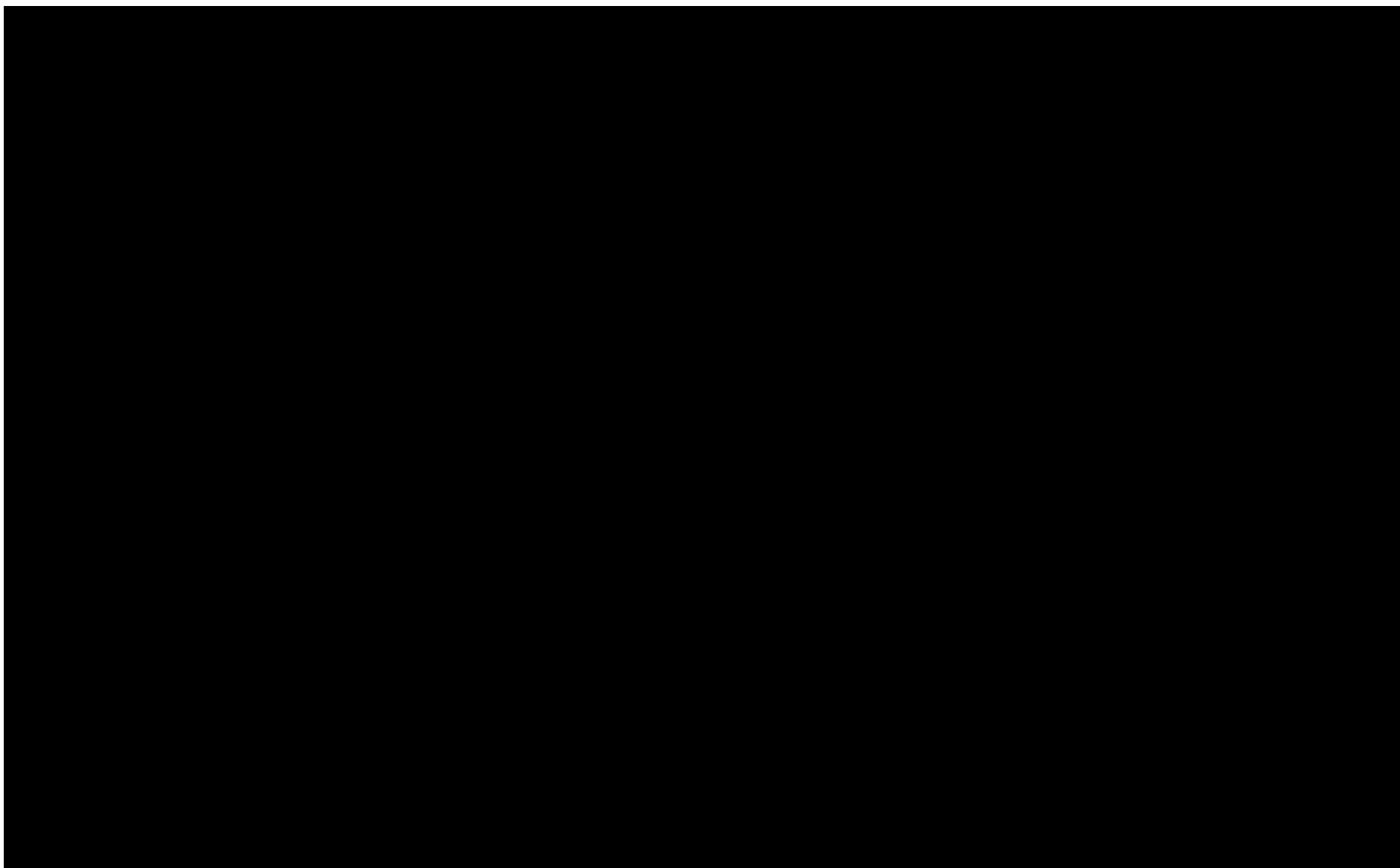


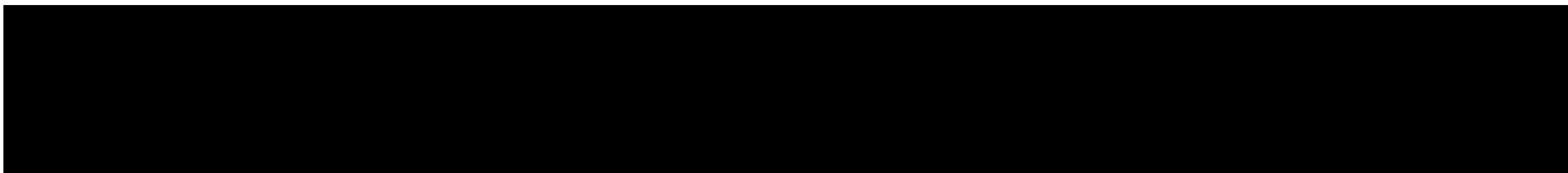












11.13. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

11.13.1. Porównanie bezpośrednie

Tabela 112.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Baraliakos 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE AGILE</i> i fazy przedłużonej OLE. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE AGILE</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 48 tygodni obserwacji. Z fazy OLE w abstrakcie dane przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych lub łącznie dla wszystkich chorych którzy dostali dawkę BIM 160 mg lub 320 mg. Nie wyodrębniono danych dla chorych którzy stosowali BIM 160 mg od początku badania <i>BE AGILE</i>	Baraliakos X., Deodhar A., Dougados M., i in., Bimekizumab Long-Term Efficacy and Safety over 96 Weeks in Patients with Ankylosing Spondylitis: interim Results from a Phase 2b Open-Label Extension Study, <i>Arthritis & rheumatology</i> 2020; 72, SUPPL 10, 2759-2762
<i>ab. konf. Baraliakos 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane z fazy OLE do badania <i>BE AGILE</i> . W abstrakcie konferencyjnym dane przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych bez względu na terapię stosowaną w chwili rozpoczęcia badania <i>BE AGILE</i> . W abstrakcie konferencyjnym nie wyodrębniono danych dla chorych kontynuujących stosowanie BIM 160 mg od początku badania fazy IIb.	Baraliakos X., Dougados M., Gaffney K. i in., Bimekizumab shows sustained longterm improvements in patient-reported outcomes and quality of life in Ankylosing spondylitis: 3-year results from a phase 2b study, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2021; 80, SUPPL 1, 720-721
<i>ab. konf. Baraliakos 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 2</i> . Dane przedstawione w	Baraliakos X., Deodhar A., Van der Heijde D., i in., Pos1103 Bimekizumab Maintained Improvements In Efficacy Endpoints And Had A Consistent Safety

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		abstrakcie uwzględniono w analizie na podstawie publikacji <i>Baraliakos 2023</i> . Brak dodatkowych wyników w abstrakcie konferencyjnym.	Profile Through 52 Weeks In Patients With Non-Radiographic And Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results From Two Parallel Phase 3 Studies, <i>The EULAR Journal 2023</i> ; 873-874
<i>ab. konf. Bird 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	Bird P., Mease P.J., Deodhar A., i in., BIMEKIZUMAB IMPROVED KEY PATIENT-REPORTED SYMPTOMS OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS INCLUDING SPINAL PAIN AND FATIGUE: RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, <i>Internal Medicine Journal 2023</i> ; 53 Supplement 1 (24-25)
<i>ab. konf. Deodhar 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane z fazy OLE do badania <i>BE AGILE</i> . W abstrakcie konferencyjnym dane przedstawiono łącznie dla wszystkich chorych bez względu na terapię stosowaną w chwili rozpoczęcia badania <i>BE AGILE</i> . W abstrakcie konferencyjnym nie wyodrębniono danych dla chorych kontynuujących stosowanie BIM 160 mg od początku badania fazy IIb	Deodhar A., Dougados M., Gaffney K., i in., Bimekizumab shows sustained and meaningful long-term improvements in health-related quality of life in Ankylosing spondylitis: interim results after 3 years of treatment in an ongoing phase 2b study, <i>Arthritis & rheumatology 2021</i> ; 73, SUPPL 9, 1918-1921
<i>ab. konf. Dubreuil 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	Dubreuil M., Gaffney K., Gensler L., i in., Bimekizumab Improves Physical Function and Health-Related Quality of Life in Patients with Axial Spondyloarthritis: results from Two Phase 3 Studies, <i>Arthritis & rheumatology 2022</i> ; 74: 820-823
<i>ab. konf. Gaffney 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty	Gaffney K., McKay N., Sengupta R., i in., BIMEKIZUMAB IMPROVES KEY SYMPTOMS, DISEASE ACTIVITY AND FUNCTION IN PATIENTS ACROSS THE FULL SPECTRUM OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS UP TO WEEK

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	24: RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, Rheumatology (United Kingdom) 2023; 62 Supplement 2 (ii119-ii120)
<i>ab. konf. Gensler 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 12 tyg. z badania <i>BE AGILE</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE AGILE</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 48 tygodni okresu obserwacji	Gensler L.S., Deodhar A., Baraliakos X., i in., Dual neutralization of IL-17A and IL-17F with Bimekizumab in patients with active Ankylosing spondylitis (AS): 12-week results from a phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, Journal of the American Academy of Dermatology 2019; 81(4):AB443
<i>ab. konf. Gensler 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla max 48 tyg. z badania <i>BE AGILE</i> oraz 156 tygodni z fazy OLE. Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE AGILE</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 48 tygodni okresu obserwacji. W abstrakcie konferencyjnym dane da 48 tygodni nie zostały przedstawione dla chorych kontynuujących stosowanie BIM 160 mg od początku badania. W przypadku danych dla 156 tyg. z fazy OLE w abstrakcie nie wyodrębniono wyników dla chorych kontynuujących stosowanie BIM od początku badania fazy IIb. Podano jedynie dane łącznie dla wszystkich grup lub dane dla chorych stosujących BIM w dawce 160 mg od 48-156 tyg., ale łącznie	Gensler L., Deodhar A., van der Heijde D., i in., Bimekizumab long-term safety and efficacy in patients with Ankylosing spondylitis: interim results after 3 years of treatment in an ongoing phase 2b study, Arthritis & rheumatology 2021; 73, SUPPL 9, 1015-1019

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		(bez wyodrębnienia danych dla chorych kontynuujących stosowanie BIM od początku badania fazy IIb)	
ab. konf. Magrey 2022	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 16 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	Magrey M., Deodhar A., Mease P.J., i in., PCR196 Association of Clinical Response Criteria and Disease Activity Levels With Physical Function and HRQoL in Patients With Active Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results From Two Phase 3 Randomised, Placebo-Controlled Studies, <i>Value in health</i> 2022; 25(12):S427-S428
ab. konf. Magrey 2022a	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 16 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	Magrey M., Deodhar A., Mease P.J., i in., Achieving Increasingly Stringent Clinical Response Criteria & Lower Levels of Disease Activity Is Associated with Greater Improvements in Physical Function & HRQoL in Patients with Active Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results from Two Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Studies, <i>Arthritis & rheumatology</i> 2022; 74:814-816
ab. konf. Magrey 2023	Niewłaściwa interwencja	Wyniki w abstrakcie konferencyjnym podano łącznie dla grupy BIM i PLC	Magrey M., Deodhar A., Mease P.J., i in., PCR68 Association of Clinical Response Criteria and Disease Activity Levels with Physical Function and HRQoL in Patients with Axial Spondyloarthritis: 52-Week Results from Two Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Studies, <i>Value in Health</i> 2023; 26:6 Supplement (S323-)
ab. konf. Magrey 2023a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>BE MOBILE 2</i> . Wyniki analizowano łącznie bez względu na pierwotnie przydzielone leczenie (PLC-->BIM lub BIM 160 mg przez cały okres trwania badania). Dodatkowo w badaniu analizowano jedynie związek między wystąpieniem odpowiedzi ASAS a	Magrey M.; Deodhar A.; Mease P.J.; i in., ACHIEVEMENT OF INCREASINGLY STRINGENT CLINICAL RESPONSE CRITERIA AND LOWER LEVELS OF DISEASE ACTIVITY WAS ASSOCIATED WITH GREATER IMPROVEMENTS IN PHYSICAL FUNCTION AND HRQOL IN PATIENTS WITH ACTIVE AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 52-WEEK RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES ON BIMEKIZUMAB, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2023) 82 Supplement 1 (1721)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		poprawą wyniku BASFI lub poprawą jakości życia.	
<i>ab. konf. Magrey 2023b</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny m.in.. do badania <i>BE MOBILE 2</i> . Wyniki analizowano łącznie z badania <i>BE MOBILE 1</i> i <i>BE MOBILE 2</i> .	Magrey M., Van De Sande M., Breban M. i in., BIMEKIZUMAB ACHIEVED SUSTAINED IMPROVEMENTS IN EFFICACY OUTCOMES IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS, REGARDLESS OF PRIOR TNF INHIBITOR TREATMENT: WEEK 52 POOLED RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2023, VL: 82, PG: 876-877
<i>ab. konf. McKay 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 16 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	McKay N., Bennett A., Goodson N., i in., BIMEKIZUMAB IS ASSOCIATED WITH IMPROVEMENT IN QUALITY OF LIFE IN PATIENTS ACROSS THE FULL SPECTRUM OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS AT WEEK 16: RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> 2023; 62 Supplement 2 (ii120-ii121)
<i>ab. konf. Mease 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	Mease P.J., Deodhar A., Dougados M., i in., Bimekizumab Improves Key Patient Reported Symptoms of Axial Spondyloarthritis Including Spinal Pain and Fatigue: results from Two Phase 3 Studies, <i>Arthritis & rheumatology</i> 2022; 74:810-813
<i>ab. konf. Nicholls 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono	Nicholls D., Dubreuil M., Gaffney K., i in., BIMEKIZUMAB IMPROVED PHYSICAL FUNCTION AND HEALTHRELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS FROM TWO PHASE 3 STUDIES, <i>Internal Medicine Journal</i> 2023; 53 Supplement 1 (26-27)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	
<i>ab. konf. Robinson 2021</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Ocena chorych z ZZSK z badania fazy IIb dla BIM przed i w czasie pandemii COVID-19	Robinson P., Machado P., Haroon N., i in., Minimal impact of the COVID-19 pandemic on patient-reported disease activity and health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis receiving bimekizumab: Post hoc analyses from a phase 2b study, <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2021; 73:SUPPL 9 (1922-1925)
<i>ab. konf. Rudwaleit 2023a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 16 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji. Dodatkowo w abstrakcie przedstawiono jedynie łączną analizę danych z badań III fazy lub badań II i III fazy.	Rudwaleit M., Brown M., Van Gaalen F., i in., LOW UVEITIS RATES IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS TREATED WITH BIMEKIZUMAB: POOLED RESULTS FROM PHASE 2B/3 TRIALS., <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2023, VL: 82
<i>ab. konf. van der Heijde 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 12 tyg. z badania <i>BE AGILE</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE AGILE</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 48 tygodni okresu obserwacji	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar A., i in., Dual neutralisation of IL-17a and IL-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis (AS): 12-week results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2018; 77 Supplement 2 (70-)
<i>ab. konf. van der Heijde 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 12 tyg. z badania <i>BE AGILE</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar A., i in., Dual neutralisation of IL-17A and IL-17F with Bimekizumab was associated with improvements in patient-reported and quality-of-life outcomes in patients with active Ankylosing spondylitis: results from a Phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2019; 78:193-

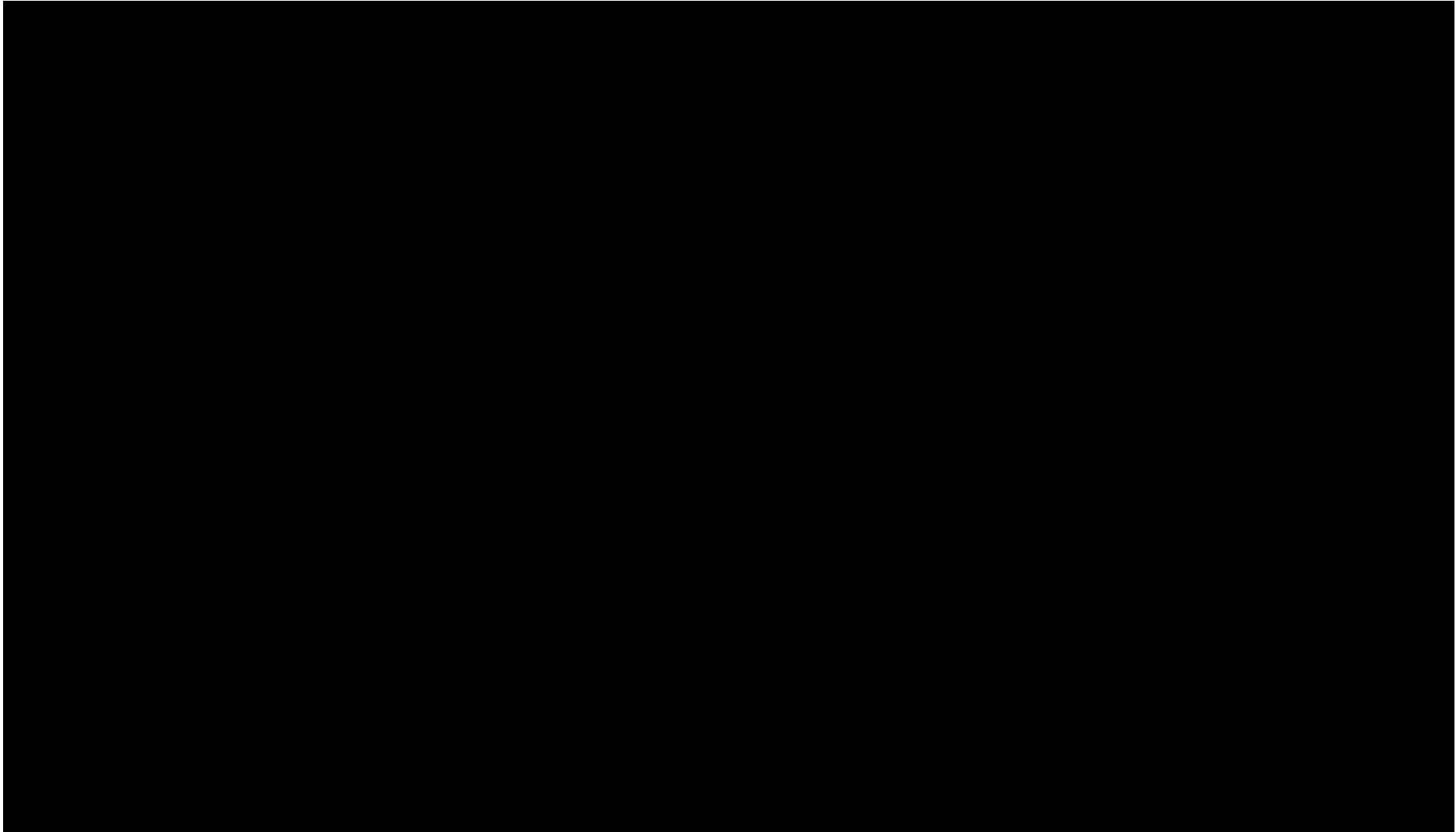
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		<i>BE AGILE</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 48 tygodni okresu obserwacji	
<i>ab. konf. van der Heijde 2019a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 48 tyg. z badania <i>BE AGILE</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE AGILE</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 48 tygodni okresu obserwacji	van der Heijde D., Gensler L., Deodhar A., i in., Dual neutralization of IL-17A and IL-17F with Bimekizumab in patients with active Ankylosing spondylitis: 48-week efficacy and safety results from a phase 2b, randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study, <i>Arthritis & rheumatology</i> 2019; 71:1628-1631
<i>ab. konf. van der Heijde 2020a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar A., i in., Efficacy and safety of Bimekizumab in Ankylosing spondylitis: 48-week patient-reported outcomes from a phase 2b, randomised, double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2020; 79 SUPPL 1, 68-69
<i>ab. konf. van der Heijde 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 48 tyg. z badania <i>BE AGILE</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE AGILE</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 48 tygodni okresu obserwacji	van der Heijde D., Baraliakos X., Dougados M., i in., BIMEKIZUMAB in PATIENTS with ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS: 24-WEEK EFFICACY & SAFETY from BE MOBILE 2, A PHASE 3, MULTICENTRE, RANDOMISED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2022; 81:12-13
<i>ab. konf. van der Heijde 2022a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej	van der Heijde D., Baraliakos X., Dougados M., i in., Bimekizumab Improves Signs and Symptoms Including Inflammation in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 24-Week Efficacy & Safety from a Phase 3, Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Study, <i>Arthritis & rheumatology</i> 2022; 74:816-819

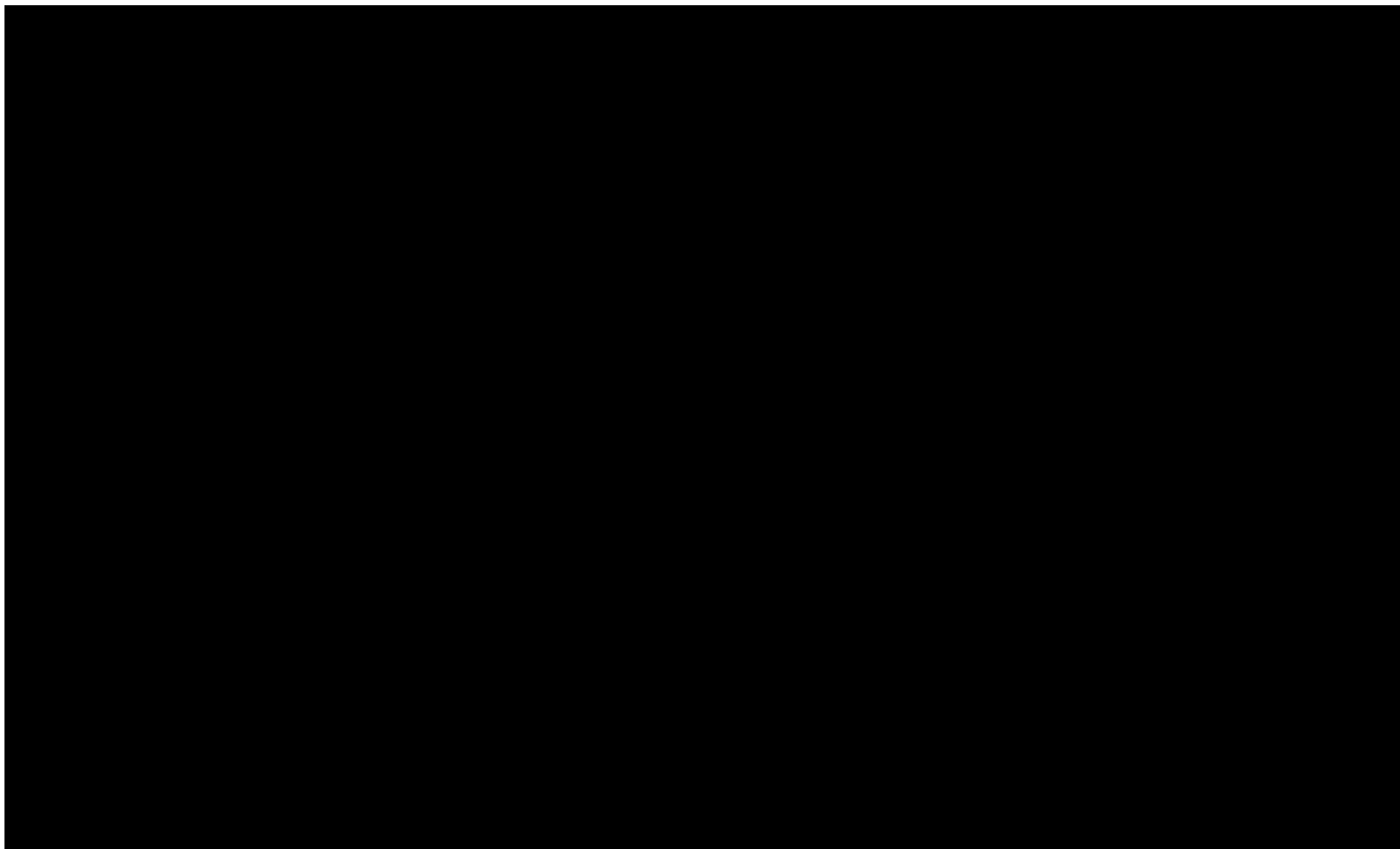
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	
<i>ab. konf. van der Heijde 2023a</i>	Niewłaściwa metodyka	Dane dla maksymalnie 24 tyg. z badania <i>BE MOBILE 2</i> . Zgodnie z kryteriami włączenia do analizy włączano abstrakty konferencyjne tylko jeśli zawierały dane dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w publikacji pełnotekstowej włączonej do analizy, a w głównej publikacji do badania <i>BE MOBILE 2</i> przedstawiono dane dla maksymalnie 24 tygodni okresu obserwacji	van der Heijde D., Baraliakos X., Dougados M., i in., Bimekizumab improves signs and symptoms of active Ankylosing spondylitis: 24-week results from the phase 3 BE MOBILE 2 study, <i>International journal of rheumatic diseases</i> 2023; 26:362-363
<i>Adams 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Badanie ma na celu scharakteryzowanie i określenie generacji BIM.	Adams R., Maroof A., Baker T., i in., Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F, <i>Front Immunol.</i> 2020; 11:1894
<i>Atzeni 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Atzeni F., Carriero A., Boccassini L., i in., Anti-IL-17 Agents in the Treatment of Axial Spondyloarthritis, <i>Immunotargets Ther.</i> 2021; 10:141-153
<i>Baker 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Baker K.F., Isaacs J.D., Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, Psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018; 77(2):175-187
<i>Baraliakos 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>OLE</i> stanowiącego otwartą fazę przedłużającą badanie <i>BE AGILE</i> . W publikacji dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono dla okresu obserwacji powyżej 48. tygodnia dla wszystkich chorych stosujących BIM łącznie (bez względu na dawkę stosowaną w badaniu <i>BE AGILE</i>). W przypadku oceny skuteczności wyniki podano łącznie dla BIM lub łącznie dla BIM 160 mg bądź 320 mg. Wyniki dla chorych stosujących BIM w dawce 160 mg obejmują wszystkich chorych, którzy	Baraliakos X., Deodhar A., Dougados M., i in., Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Three-Year Results From a Phase IIb Randomized Controlled Trial and Its Open-Label Extension Study, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022; 74(12):1943-1958

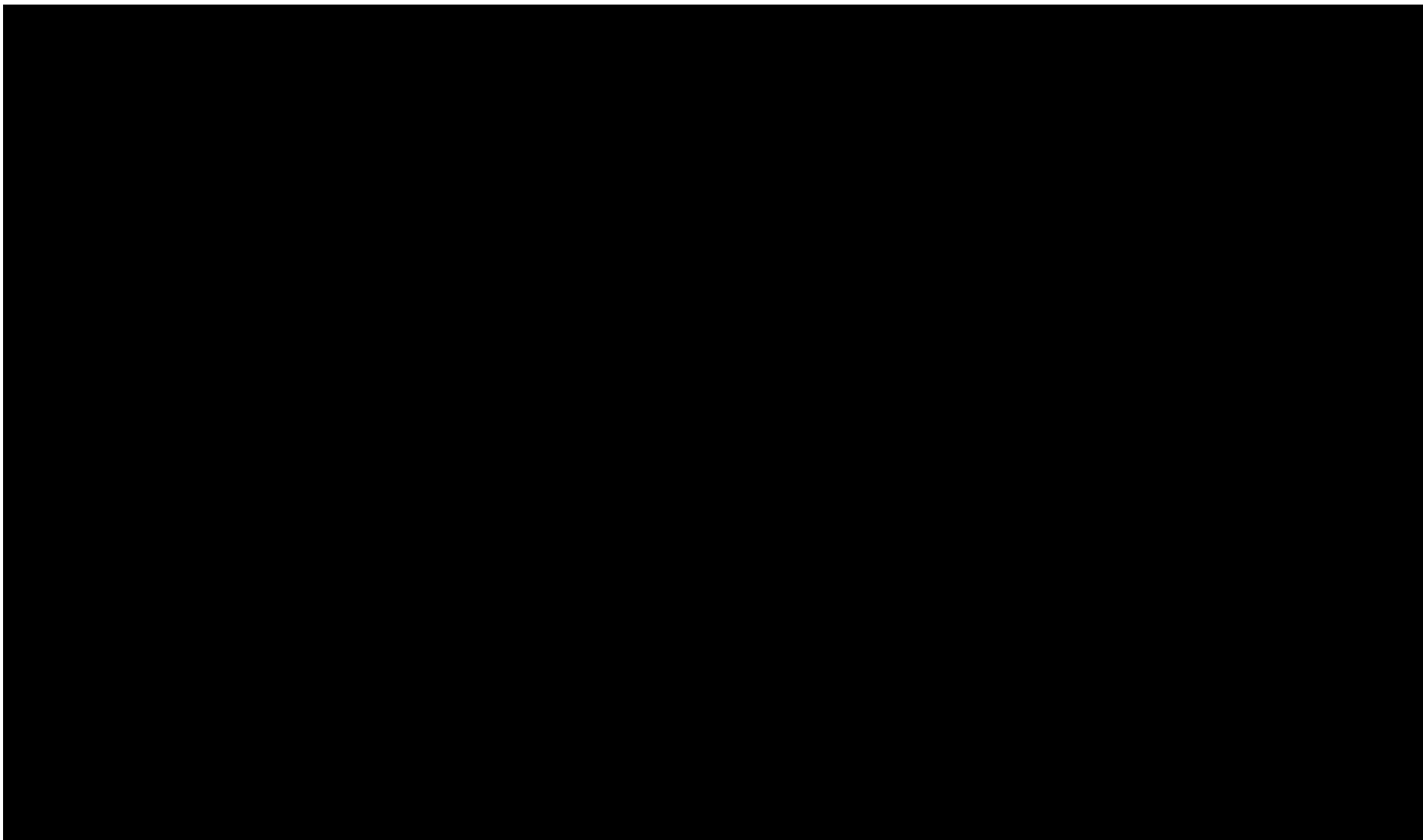
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		kiedykolwiek otrzymali dawkę 160 mg, bez względu na terapię stosowaną wcześniej (PLC lub dowolna dawka BIM) co oznacza, że w publikacji <i>Baraliakos 2022</i> nie wyodrębniono danych dla chorych stosujących BIM 160 mg przez cały okres badania <i>BE AGILE</i> i fazy <i>OLE</i>	
<i>Braun 2023</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (opinia eksperta)	Braun J., Kiltz U., Baraliakos X., Emerging therapies for the treatment of spondyloarthritis with focus on axial spondyloarthritis, <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2023; 23(2):195-206
<i>Clavel 2017</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (opinia eksperta)	Clavel G., Boissier M.C., Sigaux J., i in., Developments with experimental and investigational drugs for axial spondyloarthritis, <i>Expert Opin Investig Drugs.</i> 2017; 26(7):833-842
<i>Huang 2020</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Huang J.X., Zhang L.J., Wei J.C., Interleukin-17 Inhibitors for the Treatment of Ankylosing Spondylitis, <i>Rheumatol Immunol Res.</i> 2020; 1(1):25-29
<i>Jiang 2024</i>	Niewłaściwa populacja	W ramach przeglądu nie włączono dla BIM badań dotyczących populacji chorych z ZZSK. Włączono tylko 1 badanie u chorych z łuszczycą plackowatą.	Jiang K., Jia Y., Chen L., i in., Association of IL-17 Inhibitors with Hypertension in Patients with Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis on Randomized Controlled Trials., <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2024
<i>Lynde 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Lynde C.W., Beecker J., Dutz J., i in., Treating to Target(s) With Interleukin-17 Inhibitors, <i>J Cutan Med Surg.</i> 2019; 23(2_suppl):3S-34S
<i>Rademacher 2018</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (opinia eksperta)	Rademacher J., Poddubnyy D., Emerging drugs for the treatment of axial spondyloarthritis, <i>Expert Opin Emerg Drugs</i> 2018; 23(1):83-96
<i>Reis 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Reis J., Vender R., Torres T., Bimekizumab: The First Dual Inhibitor of Interleukin (IL)-17A and IL-17F for the Treatment of Psoriatic Disease and Ankylosing Spondylitis, <i>BioDrugs.</i> 2019; 33(4):391-399
<i>Robinson 2022</i>	Niewłaściwe punkty końcowe	Celem badania była ocena czy pandemia COVID-19 i związane z nią zmiany społeczne wpływały negatywnie na aktywność choroby i jakość życia u chorych z przedłużonej fazy otwartej badania fazy IIb	Robinson P.C., Machado P.M., Haroon N., i in., Minimal Impact of the COVID-19 Pandemic on Disease Activity and Health-Related Quality of Life in Patients With Ankylosing Spondylitis Receiving Bimekizumab: Exploratory Analyses From a Phase 2b Open-Label Extension Study, <i>ACR Open Rheumatol.</i> 2022; 4(9):819-824

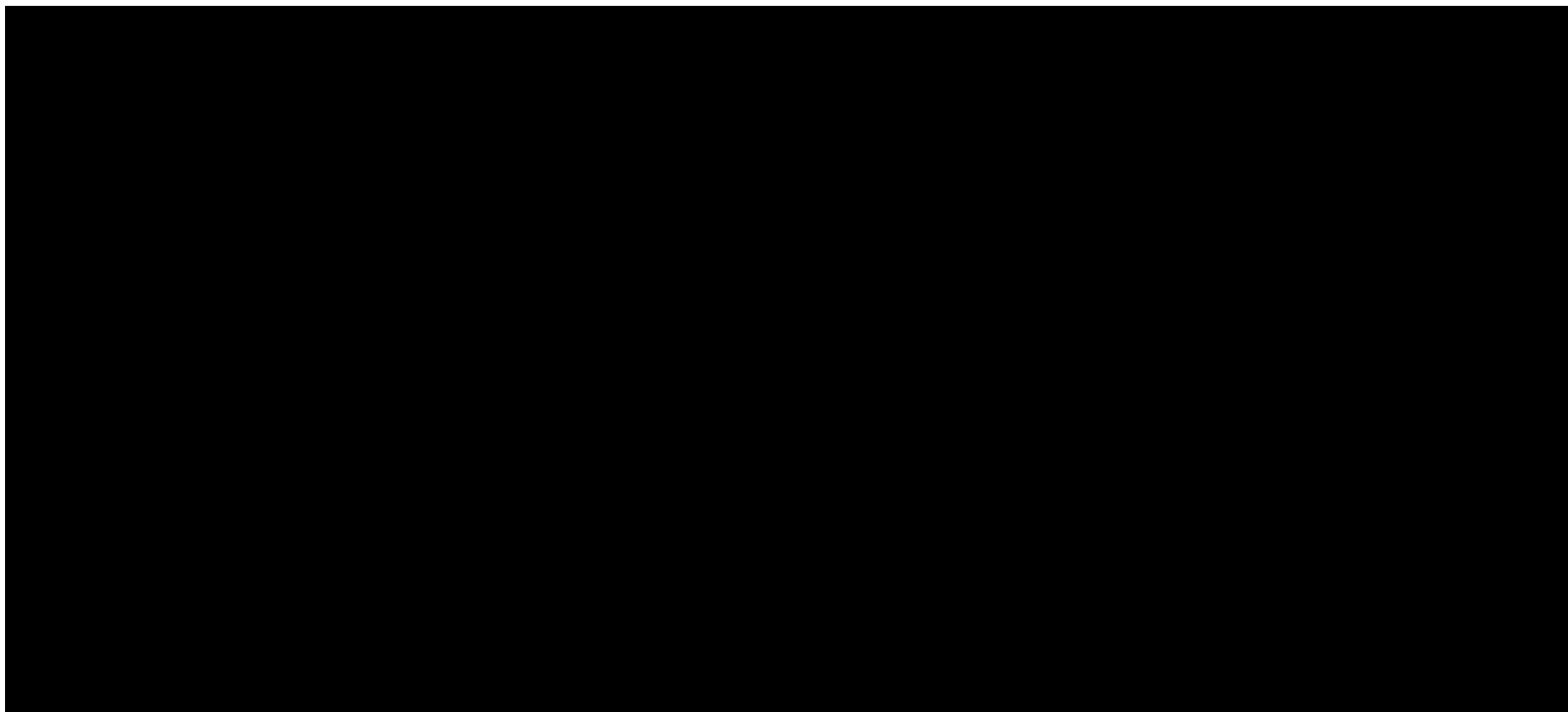
Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>Tam 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Tam H.K.J., Robinson P.C., Nash P., Inhibiting IL-17A and IL-17F in Rheumatic Disease: Therapeutics Help to Elucidate Disease Mechanisms, <i>Curr Rheumatol Rep.</i> 2022; 24(10):310-320
<i>Torgutalp 2019</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny (opinia eksperta)	Torgutalp M., Poddubnyy D., IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives, <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2019; 19(7):631-641
<i>van der Heijde 2021</i>	Niewłaściwa interwencja	Korekta do badania <i>BE AGILE</i> dotyczy chorego, który przyjmował dawkę BIM 320 mg – interwencja niezgodna z ChPL. Dane z badania <i>BE AGILE</i> dla chorych stosujących tą dawkę BIM nie zostały uwzględnione w raporcie	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar, i in., Correction: Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with Bimekizumab in patients with active Ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double blind, placebo-controlled, dose-ranging study, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2021; 80(11):e186
<i>van der Heijde 2023_korekta</i>	Niewłaściwa metodyka	Korekta do badania. Korekta dotyczy jedynie informacji w dyskusji.	van der Heijde D., Deodhar A., Baraliakos X., i in., Correction: Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials., <i>Ann Rheum Dis</i> 2023;82:515-26
<i>Yin 2020</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie przedstawiono danych dla BIM	Yin Y., i in., Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis, <i>Arthritis Research & Therapy</i> 2020; 22:111

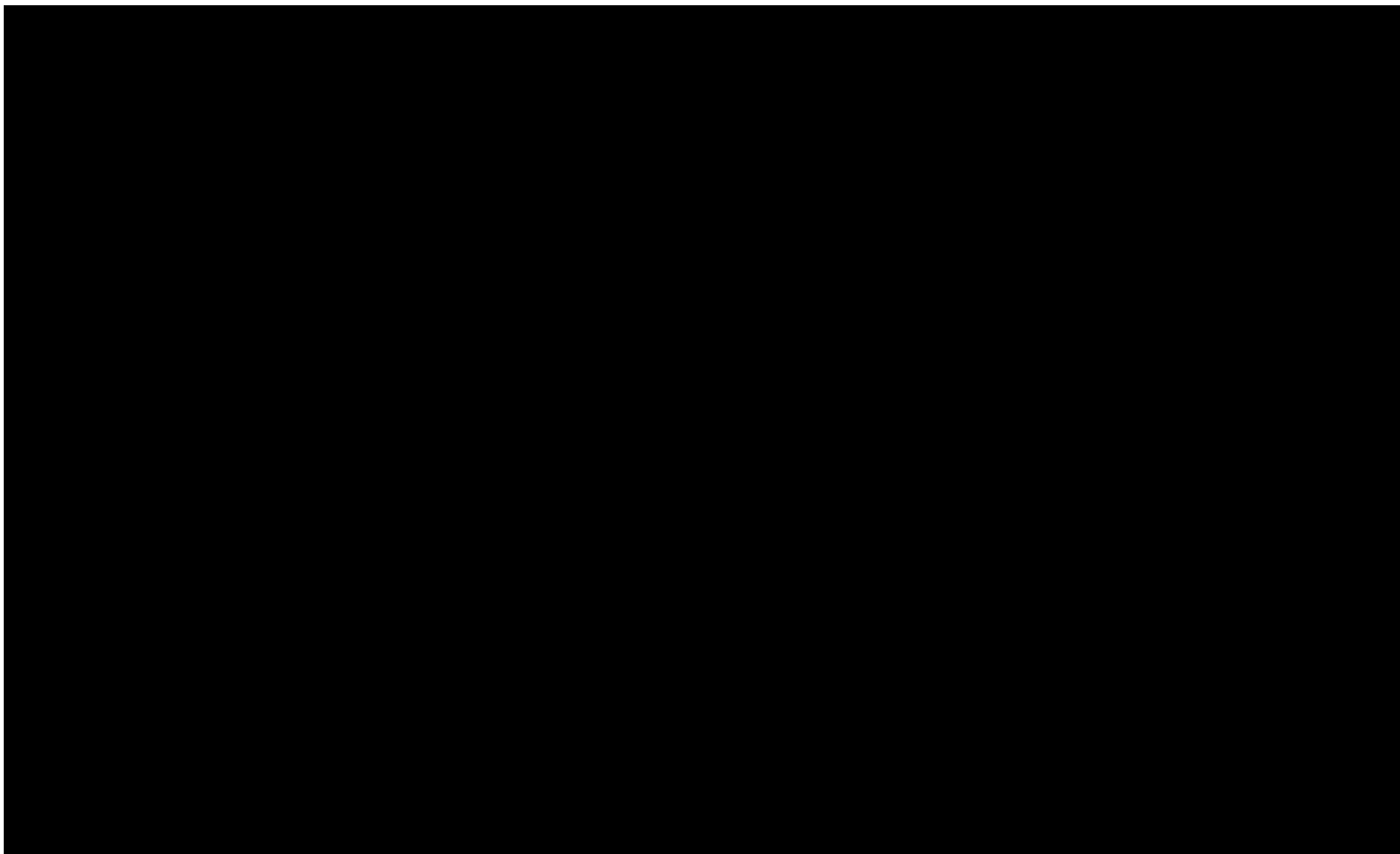
11.13.2. NMA

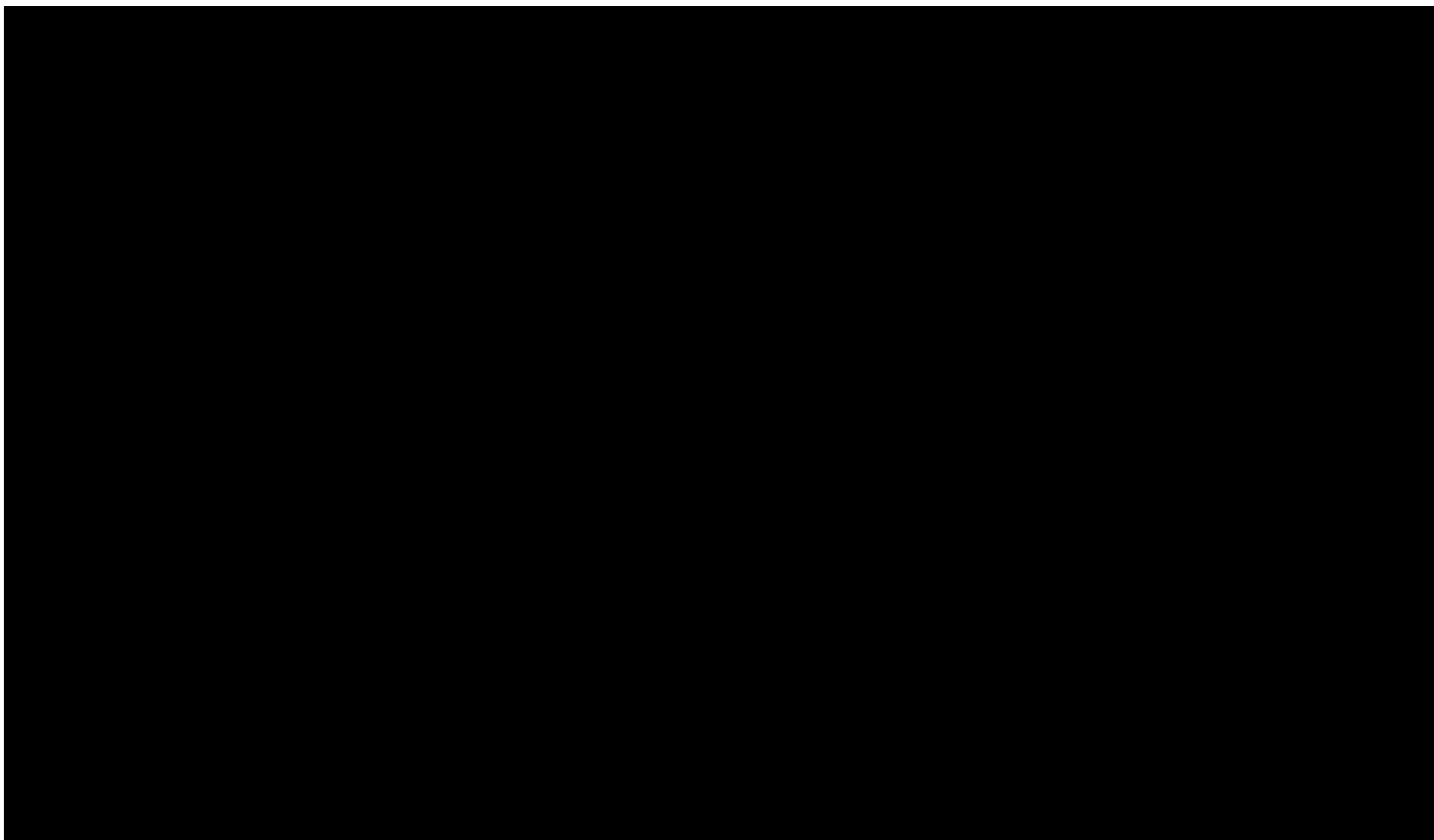












11.14. Skale oceny jakości badań

Tabela 115.
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 116.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 117.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 118.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 119.
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

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	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 równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest 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, 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

11.16. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

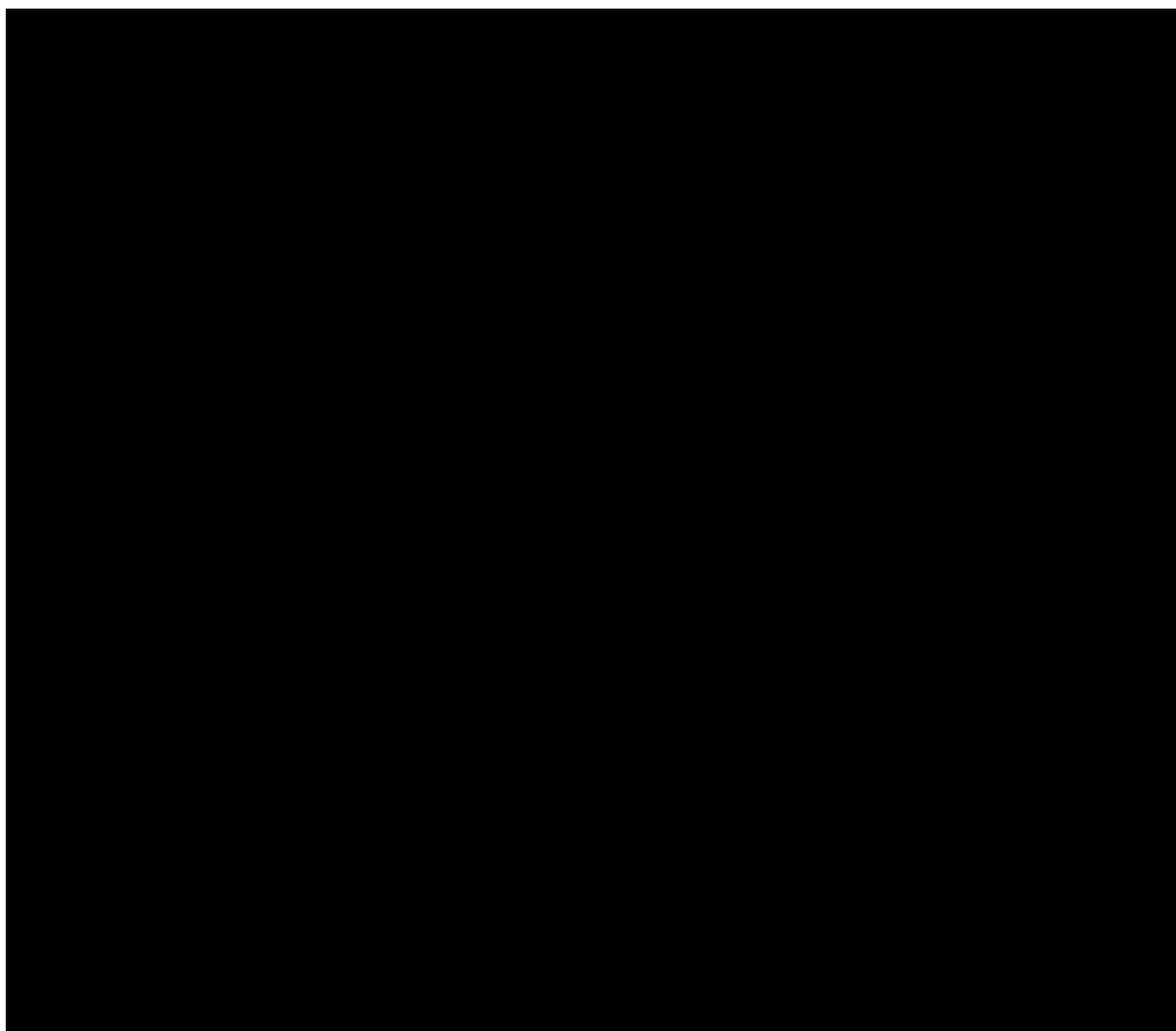
Tabela 122.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

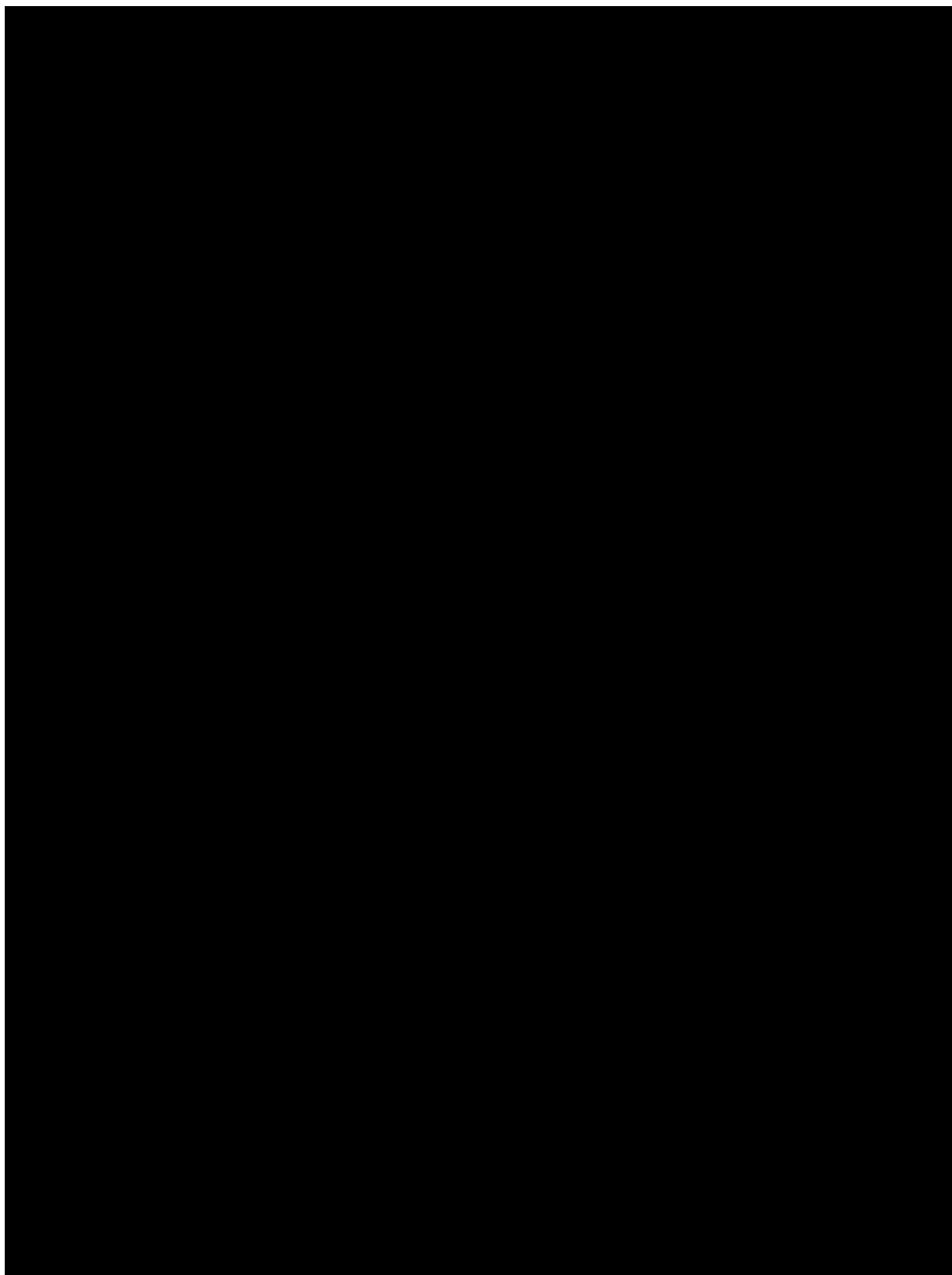
Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • 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 (3.6) i 4 (4.6)
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1, 11.10, 11.11
3.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 5.2, 5.3
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3 (3.6) i 4 (4.6)
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4, 4.4, 11.6, 11.7, 11.8
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 (3.6) i 4 (4.6), 11.13
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 3.6.2, 4.6.1, 11.12
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 5.2, 5.3, 6
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 (Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 7.1

12. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	27
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy	37
Tabela 3. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	42
Tabela 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań <i>BE MOBILE 2</i> oraz <i>BE AGILE</i> wg zaleceń Cochrane	57
Tabela 5. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	64





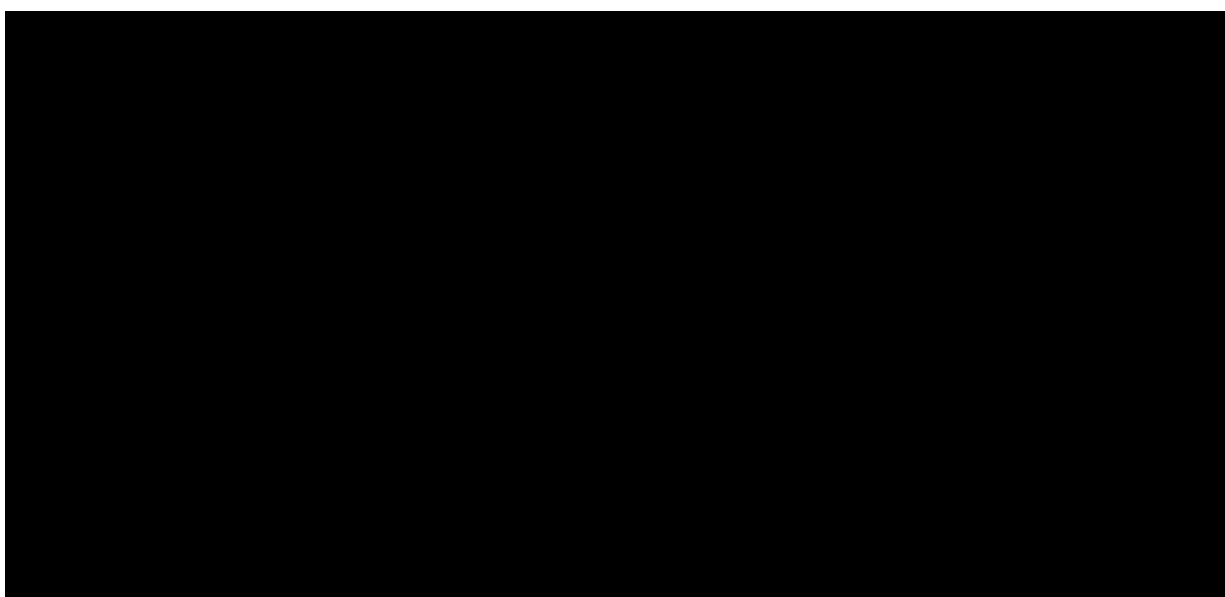


Tabela 32. Częstość występowania odpowiedzi ASAS w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji	177
Tabela 33. Częstość występowania odpowiedzi ASAS w przedłużonym okresie obserwacji	179
Tabela 34. Zmiana wyniku BASDAI w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	182
Tabela 35. Zmiana wyniku BASDAI w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	183
Tabela 36. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w czasie 16 tygodni obserwacji	184
Tabela 37. Częstość występowania odpowiedzi BASDAI50 w przedłużonym okresie obserwacji.....	184
Tabela 38. Częstość występowania niskiej aktywności choroby (BASDAI <4 oraz ASDAS <2,1 i BASDAI <4) w czasie 16 tygodni obserwacji	185
Tabela 39. Częstość występowania niskiej aktywności choroby (BASDAI <4 oraz ASDAS <2,1 i BASDAI <4) w czasie 52 tygodni obserwacji	185
Tabela 40. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji^	187

Tabela 41. Częstość występowania odpowiedzi ASDAS w przedłużonym okresie obserwacji.....	189
Tabela 42. Zmiana wyniku ASDAS w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	191
Tabela 43. Zmiana wyniku ASDAS w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	191
Tabela 44. Zmiana wyniku ASDAS-CRP w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	192
Tabela 45. Zmiana wyniku BASFI w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	193
Tabela 46. Zmiana wyniku BASFI w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	193
Tabela 47. Zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	194
Tabela 48. Zmiana wyniku nocnego bólu kręgosłupa w czasie 24 i 52 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	194
Tabela 49. Zmiana wyniku ASQoL w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	195
Tabela 50. Zmiana wyniku ASQoL w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	196
Tabela 51. Zmiana wyniku SF-36 PCS w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	197
Tabela 52. Zmiana wyniku SF-36 PCS i SF-36 MCS w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	197
Tabela 53. Zmiana wyniku BASMI w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	198

Tabela 54. Zmiana wyniku BASMI w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	199
Tabela 55. Zmiana wyniku PtGADA w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	200
Tabela 56. Zmiana wyniku PtGADA w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	200
Tabela 57. Zmiana wyniku całkowitego bólu kręgosłupa w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	201
Tabela 58. Zmiana wyniku całkowitego bólu kręgosłupa w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych.....	202
Tabela 59. Wskaźnik hs-CRP w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	203
Tabela 60. Wskaźnik hs-CRP w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	203
Tabela 61. Zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	204
Tabela 62. Zmiana wyniku MRI SPARCC SIJ w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	205
Tabela 63. Częstość występowania remisji SPARCC SIJ w czasie 16 tygodni obserwacji .	207
Tabela 64. Częstość występowania remisji SPARCC SIJ w czasie 52 tygodni obserwacji .	207
Tabela 65. Zmiana wyniku MRI Berlin w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	208
Tabela 66. Zmiana wyniku MRI Berlin w przedłużonym okresie obserwacji względem wartości początkowych	209
Tabela 67. Częstość występowania remisji MRI Berlin w czasie 16 tygodni obserwacji.....	210
Tabela 68. Częstość występowania remisji MRI Berlin w czasie 52 tygodni obserwacji.....	210

Tabela 69. Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w chwili rozpoczęcia badania	212
Tabela 70. Częstość występowania całkowitego ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgnistych (MASES=0) w czasie 16 tygodni obserwacji	212
Tabela 71. Zmiana wyniku MASES względem wartości początkowych u chorych z zapaleniem przyczepów ścięgnistych w przedłużonym okresie obserwacji	213
Tabela 72. Częstość występowania odpowiedzi MASES=0 w czasie 52 tygodni obserwacji	214
Tabela 73. Zmiana liczby obrzękniętych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	215
Tabela 74. Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji.....	215
Tabela 75. Częstość występowania wyniku SJC=0 u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji	216
Tabela 76. Zmiana wyniku SJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji.....	217
Tabela 77. Częstość występowania wyniku SJC=0 u chorych z co najmniej 1 obrzękniętym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji	217
Tabela 78. Zmiana liczby tkliwych stawów w czasie 16 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	219
Tabela 79. Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji.....	219
Tabela 80. Częstość występowania wyniku TJC=0 u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 16 tygodni obserwacji	220

Tabela 81. Zmiana wyniku TJC względem wartości początkowych u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji.....	221
Tabela 82. Częstość występowania wyniku TJC=0 u chorych z co najmniej 1 tkliwym stawem w chwili rozpoczęcia badania w czasie 52 tygodni obserwacji	221
Tabela 83. Zmiana oceny zaburzeń snu w czasie 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych	222
Tabela 84. Częstość występowania zgonów w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji	224
Tabela 85. Częstość występowania zgonów w przedłużonym okresie obserwacji.....	225
Tabela 86. Częstość występowania działań niepożądanych w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji.....	225
Tabela 87. Częstość występowania działań niepożądanych w przedłużonym okresie obserwacji.....	226
Tabela 88. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji	227
Tabela 89. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w przedłużonym okresie obserwacji	229
Tabela 90. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE w czasie 12 – 16 tygodni obserwacji	234
Tabela 91. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych TEAE w przedłużonym okresie obserwacji	242
Tabela 92. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych bimekizumabem.....	254
Tabela 93. Liczba najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych bimekizumabem	260
Tabela 94. Zakończone (nieopublikowane), trwające lub planowane badania kliniczne dla bimekizumabu w populacji docelowej.....	296

Tabela 95. Strategia wyszukiwania w bazach Cochrane Library, Medline i Embase wraz z
liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań297

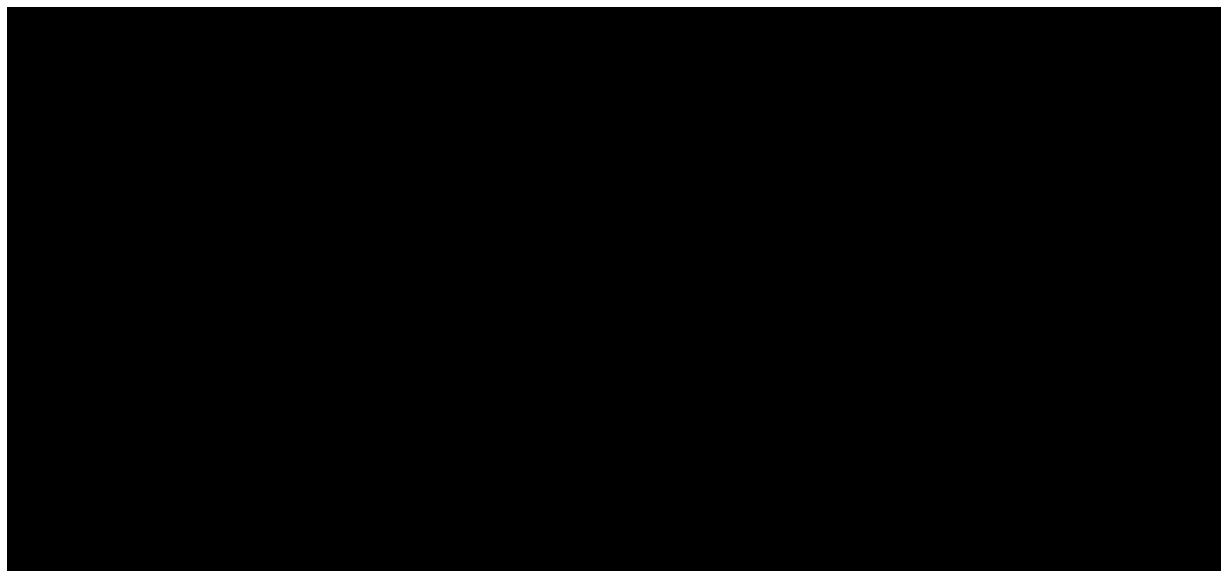


Tabela 100. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w
bazach dodatkowych309

Tabela 101. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy310

Tabela 102. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2316

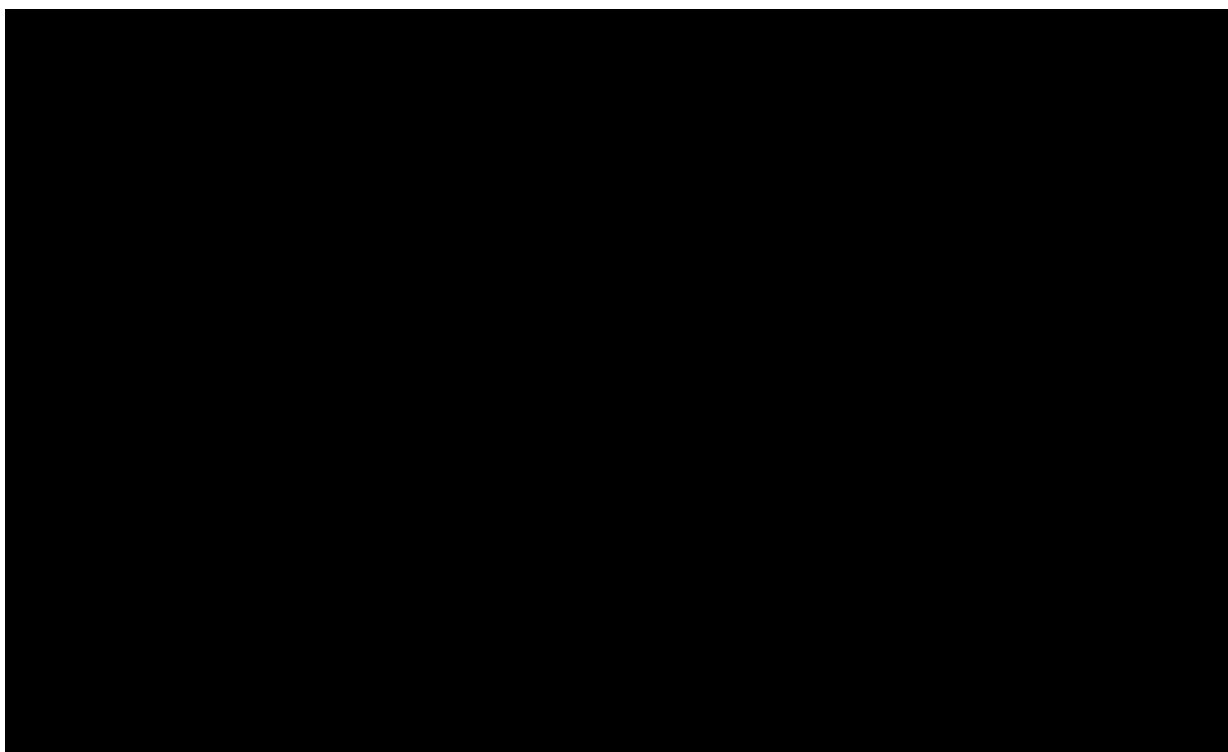


Tabela 112. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....389

Tabela 115. Kryteria Cook.....405

Tabela 116. Skala AMSTAR 2.....405

Tabela 117. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....407

Tabela 118. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane407

Tabela 119. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹408

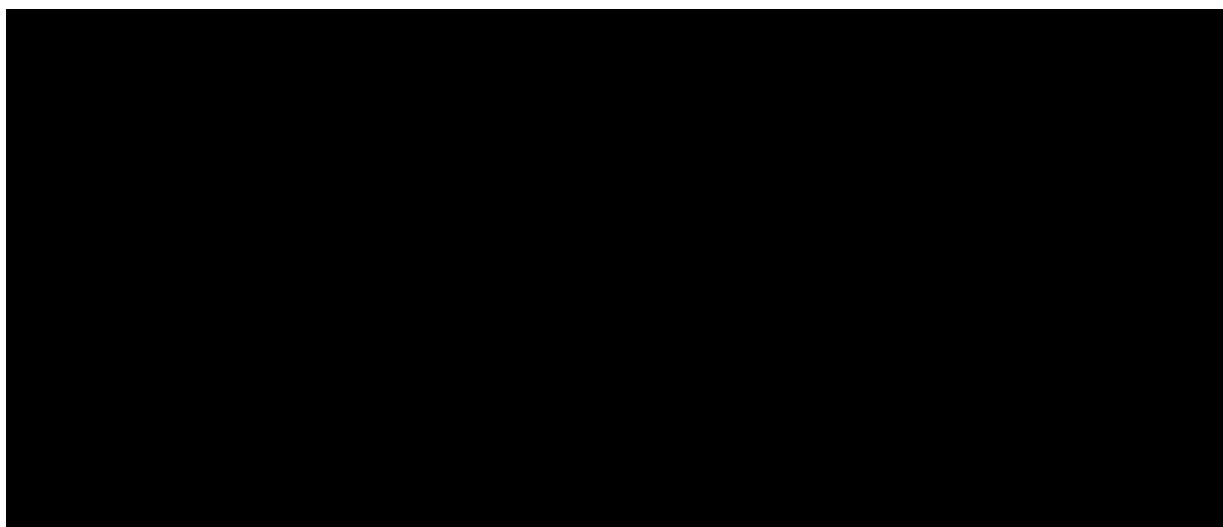
Tabela 120. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....410

Tabela 121. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych410

Tabela 122. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*.....411

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....31



Rysunek 6. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu *BE MOBILE 2* w czasie 52 tygodni obserwacji [Baraliakos 2023]176

Rysunek 7. Częstość występowania odpowiedzi ASAS40 w badaniu *BE AGILE* w czasie 48 tygodni obserwacji [van der Heijde 2020]176

Rysunek 8. Zmiana wyniku MRI SPARCC SI MRI w czasie 12 i 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniu *BE AGILE* [van der Heijde 2020].....205

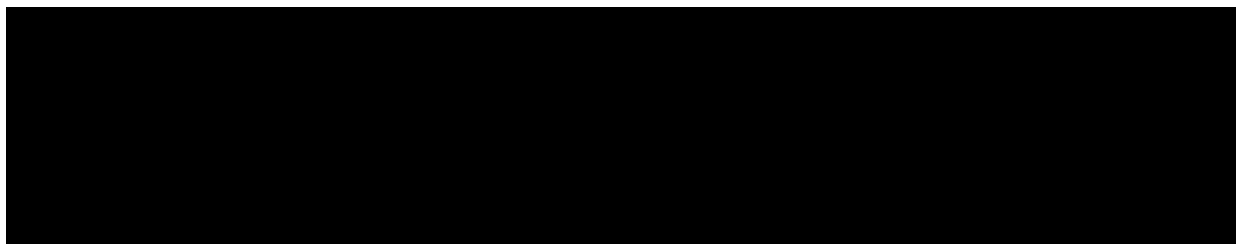
Rysunek 9. Zmiana wyniku oceny kręgosłupa MRI Berlin w czasie 12 i 48 tygodni obserwacji względem wartości początkowych w badaniu *BE AGILE* [van der Heijde 2020].....209

Rysunek 10. Wykres *forest plot* dla odpowiedzi ASAS40 – OR [EMA EPAR 2023]286

Rysunek 11. Pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności – dane dla 12 tygodni obserwacji [van der Heijde 2020] (cz.1)287

Rysunek 12. Pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności – dane dla 12 tygodni obserwacji [van der Heijde 2020] (cz.2)288

Rysunek 13. Pozostałe punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności – dane dla 12 tygodni obserwacji [van der Heijde 2020] (cz.3)	288
Rysunek 14. Częstość występowania odpowiedzi ASAS i zmiana wyniku BASDAI w czasie 156 tygodni obserwacji [Baraliakos 2022]	289
Rysunek 15. Częstość występowania określonej aktywności ASDAS i zmiana wyniku ASDAS w czasie 156 tygodni obserwacji [Baraliakos 2022]	290
Rysunek 16. Częstość występowania określonej aktywności ASDAS w czasie 156 tygodni obserwacji – dane dla poszczególnych chorych stosujących BIM w dawce 160 mg [Baraliakos 2022]	291
Rysunek 17. Zmiana wyniku MASES w czasie 156 tygodni obserwacji [Baraliakos 2022] ..	292



14. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Bimzelx® (bimekizumab) stosowany w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – analiza problemu decyzyjnego, Warszawa 2024 r.
Anderson 2001	Anderson J.J., Baron G., van der Heijde D., i in., Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis., <i>Arthritis Rheum.</i> 2001; 44(8):1876-86
Boel 2019	Boel A., Molto A., van der Heijde D., i in., Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2019;78(11):1545-9
Brandt 2004	Brandt J., Listing J., Sieper J., i in., Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF-alfa alpha treatment in ankylosing spondylitis., <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004; 63(11):1438-44
Braun 2018	Braun J., Deodhar A., Landewé R., i in., Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies. <i>RMD Open.</i> 2018;4(2):e000749
CADTH 2020	CADTH, Clinical Review Report, Ixekizumab, May 2020, 1-120
Calin 1994	Calin A., Garrett S., Whitelock H., i in., A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index., <i>J Rheumatol.</i> 1994, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7699629/ (data dostępu: 07.03.2024 r.)
Cole 2020	Cole S., Murray J., Simpson C. i in., Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling, <i>Frontiers in Immunology</i> 2020; 11:1-14
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126 (5): 376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017, https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (data dostępu: 08.03.2024 r.)
Doward 2003	Doward L.C., Spoorenberg A., Cook S.A., i in., Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis., <i>Ann Rheum Dis.</i> 2003; 62(1):20-6
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
Garrett 1994	Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G., i in., A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index., <i>J Rheumatol.</i> 1994, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7699630/ (data dostępu: 09.03.2024 r.)
Hays 1993	Hays R.D., Sherbourne C.D., Mazel R.M., i in. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. <i>Health Econ.</i> 1993; 2(3):217-27
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 07.03.2024 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication adjusted number needed to treat analysis, <i>UROLOGY</i> 2004, 64: 976–981

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Jani 2005	Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis, <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
Landewe 2015	Landewe R., van Tubergen A., Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis., <i>Curr Rheumatol Rep.</i> 2015; 17(7):47
Lukas 2009	Lukas C., Landewé R., Sieper J., i in., Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis., <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009; 68(1):18-24
Łukasik 2021	Łukasik Z., Gracey E., Venken K. i in., Crossing the boundaries: IL-23 and its role in linking inflammation of the skin, gut and joints, <i>Rheumatology</i> 2021; 60:iv16–iv27
Machado 2011	Machado P., Landewé R., Lie E., i in., Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores., <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011; 70(1):47-53
Maksymowych 2022	Maksymowych W.P., Bolce R., Gallo G., i in., Ixekizumab in radiographic axial spondyloarthritis with and without elevated C-reactive protein or positive magnetic resonance imaging. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2022;61(11):4324-34
NICE 2021	NICE. Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA718]. 2021
NICE 2021b	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single technology appraisal: ixekizumab for treating axial spondyloarthritis after NSAIDs [ID1532 [committee papers]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
Pike 2021	Pike J., Dong Y., Piercy J. i in., Cross-walk of the Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index and Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scores in Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis Patients, <i>Rheumatol Ther</i> 2021; 8:849-862
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 13.03.2024 r.)
PRISMA 2020a	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 13.03.2024 r.)
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. zmian opisów programów lekowych dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.01.2021 r., http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ (data dostępu: 05.03.2024 r.)
PTR 2021a	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, <i>Forum Reumatol.</i> 2021; 7(1):1-12
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie 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
Rudwaleit 2009	Rudwaleit M., Landewé R., van der Heijde D., i in., The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	(part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal., <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009; 68(6):770-6
Shea 2017	Shea B.J., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Stanisławska-Biernat 2015	Stanisławska-Biernat E., Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, 1-24
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.)
van der Linden 1984	van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A., Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. <i>Arthritis Rheum.</i> 1984, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.1780270401 (data dostępu: 07.03.2024 r.)
Ware 1992	Ware J.E., Jr., Sherbourne C.D., The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection., <i>Med Care.</i> 1992, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593914/ (data dostępu: 09.03.2024 r.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016
Zochling 2011	Zochling J., Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis, <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> 2011 Nov;63 Suppl 11:S47-58. doi: 10.1002/acr.20575
Publikacje włączone do analizy	
Azadeh 2022	Azadeh H., Alizadeh-Navaei R., Rezaeiemanesh A., i in., Immune-related adverse events (irAEs) in Ankylosing spondylitis (AS) patients treated with interleukin (IL)-17 inhibitors: a systematic review and meta-analysis, <i>Inflammopharmacology.</i> 2022; 30(2):435-451
Baraliakos 2022a_ab	Baraliakos X., Deodhar A., Van Der Heijde D., i in., Bimekizumab Maintains Improvements in Efficacy Endpoints and Has a Consistent Safety Profile Through 52 Weeks in Patients with Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis and Ankylosing Spondylitis: results from Two Parallel Phase 3 Studies, <i>Arthritis & rheumatology</i> 2022; 74:4560-4563
Baraliakos 2023	Baraliakos X., Deodhar A, van der Heijde D., i in., Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies, <i>Ann Rheum Dis</i> 2023; 0:1–15
Baraliakos 2023a_ab	Baraliakos X., Navarro-Compán V., Poddubnyy D., i in., Pos0246 Bimekizumab Reduced Mri Inflammatory Lesions In Patients With Axial Spondyloarthritis: Week 52 Results From The Be Mobile 1 And Be Mobile 2 Phase 3 Studies, <i>The EULAR Journal</i> 2023; 357-358
Baraliakos 2023c_ab	Baraliakos X., Ramiro S., Magrey M., i in., Achievement Of Low Disease Activity Over 52 Weeks In Patients With Active Axial Spondyloarthritis On Bimekizumab Treatment: Results From The Phase 3 Studies Be Mobile 1 And Be Mobile 2, <i>The EULAR Journal</i> 2023; <i>The EULAR Journal</i> 2023; 875-876

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cao 2022	Cao Z., Guo J., Li Q., i in., Optimal Biologic Drugs for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: Results from a Network Meta-Analysis and Network Metaregression, Biomed Res Int. 2022; 1-13
Deodhar 2023	Deodhar A, Machado PM, Mørup M, i in., Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis, Rheumatology (Oxford) 2023, kead598
He 2021	He C., Xue C., Zhu G., i in., Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis, J Clin Pharm Ther. 2021; 46(4):895-906

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Navarro-Compán 2022_ab	Navarro-Compan V., Rudwaleit M., De Peyrecave N., Maintenance Of Response To Bimekizumab Over 3 Years Of Treatment In Patients With Active Ankylosing Spondylitis: Post Hoc Analyses From The Be Agile Study And Its Open-Label Extension, Annals of the rheumatic diseases 2022, VL: 81, PG: 771-772
Proft 2023_ab	Proft F., Van der Heijde D., Baraliakos X., i in., Bimekizumab Maintained Stringent Clinical Responses Through Week 52 In Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From The Phase 3 Studies Be Mobile 1 And Be Mobile 2, The EULAR Journal 2023; 874-875
Ramiro 2023a_ab	Ramiro S., Poddubnyy D., Mease P.J., i in., Pos0247 Resolution of Enthesitis And Peripheral Arthritis With Bimekizumab In Patients With Axial Spodyloarthritis: Week 52 Results From The Be Mobile 1 And Be Mobile 2 Phase 3 Studies, The EULAR Journal 2023; 357-358
Rudwaleit 2023	Rudwaleit M., Mørup M., Humphries B., i in., Work productivity in patients with axial spondyloarthritis initiating biological or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review and meta-analysis., RMD Open. 2023 Nov 30;9(4):e003468

Odwołanie	Opis bibliograficzny
van der Heijde 2020	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar A., i in, Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with Bimekizumab in patients with active Ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020; 79(5):595-604
van der Heijde 2020b	van der Heijde D., Gensler L.S., Deodhar, i in, Correction: Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with Bimekizumab in patients with active Ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double blind, placebo-controlled, dose-ranging study, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020; 79(9):e121
van der Heijde 2023	van der Heijde D., Deodhar A., Baraliakos X., i in., Efficacy and safety of Bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2023; 82(4):515-26
Wang 2021	Wang P., Zhang S., Hu B. i in., Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials., <i>Clin Rheumatol.</i> 2021; 40(8):3053-3065
Webers 2022	Webers C., Ortolan A., Sepriano A., i in., Efficacy and Safety of Biological DMARDs: A Systematic Literature Review Informing the 2022 Update of the ASAS-EULAR Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis, <i>Arthritis and Rheumatology</i> 2022; 74 Supplement 9 (829-831)
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports	ADRReports, http://www.adrreports.eu/pl/search.html (data dostępu: 07.03.2024 r.)
ChPL Bimzelx®	EMA, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
EMA EPAR 2023	EMA, Bimzelx, Assessment report, 2023, 1-230
FDA 2023	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, BIMZELX® (bimekizumab-bkzx) injection, 2023
WHO UMC	WHO, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 07.03.2024 r.)