

Produkt leczniczy Cosentyx[®]
(sekukinumab) w leczeniu chorych na
młodzieńcze idiopatyczne zapalenie
stawów z towarzyszącym zapaleniem
przyczepów ścięgnistych oraz
młodzieńcze łuszczycowe zapalenie
stawów – analiza kliniczna

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17,

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, lipiec 2022



DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Polska Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa Tel./Fax: +48 22 37 54 758
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków Tel./Fax: +48 12 26 36 038 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Lipiec 2022	

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWYWANIE ANALIZY

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">▪ Metodyka▪ Opracowanie strategii wyszukiwania▪ Przeszukiwanie baz danych▪ Selekcja badań do analizy▪ Ekstrakcja danych▪ Analiza wyników▪ Opublikowane przeglądy systematyczne▪ Dodatkowa ocena bezpieczeństwa▪ Streszczenie i wnioski▪ Dyskusja i ograniczenia• Synteza jakościowa i ilościowa wyników
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">• Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło 3 czołowych ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii mających doświadczenie w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w Polsce. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMIT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (Novartis Polska Sp. z o.o.). Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

SPIS TREŚCI

DANE DOTYCZĄCE OPRACOWANIA ANALIZY	2
SPIS TREŚCI.....	3
Indeks skrótów	5
1. Streszczenie.....	7
2. Metodyka.....	12
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej.....	12
2.2. Pytanie kliniczne.....	13
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	13
2.4. Metody identyfikacji badań.....	15
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	15
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	16
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych.....	17
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	19
2.6. Ocena jakości danych.....	19
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna.....	19
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna.....	21
2.7. Analiza ilościowa.....	21
2.7.1. Parametry efektywności klinicznej.....	21
2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych.....	21
2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	22
3. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	23
4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	24
5. Analiza porównawcza efektywności klinicznej sekukinumabu z placebo, dodanych do terapii standardowej, w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów – analiza główna ...	25
5.3.1. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby.....	29
5.3.2. Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100 oraz status choroby nieaktywnej (ang. inactive disease).....	30
5.3.3. Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27.....	34
5.3.4. Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. enthesitis count).....	35
5.3.5. Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (ang. active joint count).....	36
5.3.6. Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. dactylitis count).....	36
5.3.7. Częstość ustępowania objawów.....	36
5.3.8. Pozostałe punkty końcowe analizowane w populacji pacjentów z ERA.....	37
6. Dodatkowa analiza efektywności praktycznej.....	45
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	48
8. Wnioski.....	58
9. Ograniczenia.....	61
10. Dyskusja.....	62
11. Załączniki.....	67
11.4.1. Ocena wg Cochrane Collaboration.....	82
11.4.2. Ocena badań w skali NICE.....	83
11.4.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR.....	85

11.5.1. Odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 30, 50, 70, 90 i 100 oraz status choroby nieaktywnej (ang. <i>inactive disease</i>).....	86
11.5.2. Poprawa według poszczególnych składowych kryterium JIA ACR	89
11.5.3. Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba palców objętych stanem zapalnym oraz liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów.....	91
11.5.4. Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27 oraz w skali JADAS-71	92
11.5.5. Ustąpienie objawów	93
11.5.6. Globalna ocena nasilenia choroby w skali IGA Mod 2011	94
11.5.7. Pozostałe punkty końcowe analizowane w populacji pacjentów z ERA.....	94
12. Piśmiennictwo.....	96
13. Spis tabel	101
14. Spis wykresów.....	103

INDEKS SKRÓTÓW

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
JIA ACR 30/50/70/90/100	Kryteria poprawy według Gianniniego, umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie poprawy odpowiednich parametrów specyficznych dla MIZS; odpowiedź na leczenie określa się jako poprawę względem wartości początkowych o 30%/50%/70%/90%/100% w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników
ADA	Przeciwciała przeciwlekowe (ang. <i>anti-drug antibodies</i>)
ADRs	Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DMARDs	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERA	Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>)
FAS	ang. <i>full analysis set</i>
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IgA	Immunoglobulina A
IGA Mod	Skala do globalnej oceny nasilenia choroby przez badacza (ang. <i>Investigator's Global Assessment Modified</i>)
ILAR	Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (ang. <i>International League Against Rheumatism</i>)
IRT	Technologia interaktywnych odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
ITT	<i>Intention-to-treat</i>
JADAS	Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i>)
kLMPCh	Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby
MACEs	Poważne zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MD	Różnica średnich (ang. <i>mean difference; difference in means</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MHRA	<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>

MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MŁZS	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
MTX	Metotreksat (ang. <i>methotrexate</i>)
nd	Nie dotyczy
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>number needed to treat</i>)
NRI	ang. <i>non responder imputation</i> : metodologia w ramach, której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PGA	Globalna ocena nasilenia choroby przez lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
r.ż.	Rok życia
RCT	Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SEK	Sekukinumab
SOC	Ang. <i>System Organ Class</i>
TNF	Czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
TP1	Pierwszy okres leczenia w badaniu JUNIPERA bez zaślepienia (ang. <i>open label treatment period</i>)
TP2	Drugi okres leczenia w badaniu JUNIPERA z zaślepieniem (ang. <i>double blind treatment period</i>)
URPLWMIpB	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	<i>Visual analogue scale</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
WHO-UMC	<i>WHO Uppsala Monitoring Centre</i>

1. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu (produkt leczniczy Cosentyx®), w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, w porównaniu z komparatorem w populacji dzieci i młodzieży w wieku lat 6 i starszych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS), u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Cosentyx® i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

Metodyka

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego oraz przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej, jak i charakterystyki ocenianej technologii medycznej (produkt leczniczy Cosentyx®). Wykonano przegląd rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, posilkowano się również wynikami badania ankietowego przeprowadzonego wśród kluczowych ekspertów klinicznych w Polsce. Na podstawie tych informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer’s Handbook)* oraz Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT).

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano bazy *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library (via Ovid)* oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych. W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov; www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą. Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych.

Podczas identyfikowania doniesień kwalifikujących się do włączenia w ramach niniejszego przeglądu, planowano uwzględnić publikacje dotyczące efektywności praktycznej. Natomiast dodatkowa ocena bezpieczeństwa obejmowała identyfikację możliwych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) i Centrum Monitorującego Uppsala (WHO-UMC) oraz badań niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej, a niosących dodatkowe dane z zakresu analizy profilu bezpieczeństwa omawianej terapii.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy, jak i włączonych do analiz dodatkowych, określono za pomocą narzędzia *Cochrane Collaboration* (badania randomizowane). Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (ang. *Evidence Based Medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*.

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego pytania klinicznego.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego do dn. 13.07.2022 r. odnaleziono 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne: *JUNIPERA* (NCT03031782). Celem analizowanej próby klinicznej było porównanie efektywności klinicznej sekukinumabu (Cosentyx®) i placebo, stosowanych ± terapia standardowa konwencjonalnymi

lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs), w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS).

W ramach efektywności praktycznej przedstawiono dane z dostępnego badania retrospektywnego *Baer 2022*.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa zamieszczono listę zdarzeń niepożądanych, których wystąpienie jest możliwe podczas terapii sekukinumabem na podstawie aktualnej Charakterystyki Leczniczego Cosentyx®. Przeszukano również komunikaty dotyczące ww. zakresu opublikowane na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA, i WHO UMC. Zdaniem autorów niniejszego przeglądu zasadne było również uwzględnienie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z próby *JUNIPERA*, które nie spełniały kryteriów włączenia do przeglądu, a poszerzały zakres dowodów na temat profilu bezpieczeństwa sekukinumabu.

Wyniki analizy efektywności klinicznej

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SEK±cDMARDs w porównaniu z PLC±cDMARDs przeprowadzono na podstawie wyników opublikowanego badania *JUNIPERA*.

Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że sekukinumab w analizowanej populacji cechuje się lepszą skutecznością niż placebo. Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs) obserwowano różnice istotne statystycznie w zakresie następujących punktów końcowych:

■ czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. *time to disease flare*) w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS: zastosowanie sekukinumabu pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC±cDMARDs o 72%; HR=0,28 (95% CI: 0,13; 0,63).

- odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR 30: znamiennej statystycznie różnicę między grupami na korzyść chorych stosujących SEK±cDMARDs w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo±cDMARDs odnotowano podczas 12-104 tyg. okresu leczenia w populacji pacjentów z ERA/MŁZS (OR=4,47 [95% CI: 1,30; 15,41], p=0,018);
- odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR 70: w populacji pacjentów z ERA i MŁZS odnotowano istotne statystyczne różnice na korzyść ocenianej interwencji (OR=2,73 [95% CI: 1,06; 7,05] p=0,021);
- liczba przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem (ang. *enthesitis count*): różnica średniej zmiany liczby przyczepów ścięgniowych objętych zapaleniem względem wartości wyjściowych dla porównania SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs wynosi -1,20 (95% CI: -2,36; -0,04) w populacji pacjentów z ERA. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji (p=0,042);
- ustąpienia zapalnego bólu pleców oraz ustąpienia klinicznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych: wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji co do ustąpienia zapalnego bólu pleców [OR=45,00 (95% CI: 2,43; 833,74)] oraz ustąpienia klinicznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych [OR=45,00 (95% CI: 2,43; 833,74)].

Pomiędzy porównywanymi grupami (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs) nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji pacjentów z ERA. Nie odnotowano też znamienych statystycznie różnic w przypadku JIA ACR 50, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz choroby nieaktywnej w populacji z ER i MŁZS. Należy jednak podkreślić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 50, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz status choroby nieaktywnej były numerycznie wyższe w grupie leczonej sekukinumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (78,4% vs 62,2%; 51,4% vs 40,5%; 43,2% vs 37,8%; 47,2% vs 37,8%). W przypadku pacjentów z ERA ze względu na małe liczebności analizowanych grup (N=22 w grupie SEK±cDMARDs oraz N=22 w grupie PLC±cDMARDs) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz status choroby nieaktywnej).

Mimo, iż różnica nie była znamienna statystycznie w odniesieniu do oceny aktywności choroby w skali JADAS-27, uzyskane wyniki wykazały większe zmniejszenie wyniku w skali JADAS-27 w grupie leczonej sekukinumabem w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji z ERA i MŁZS oraz w populacji z ERA.

Również w odniesieniu do liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w populacji z ERA i MŁZS (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs). Jednakże wyższą redukcję liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem odnotowano w grupie badanej.

Pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów. Większą redukcję odnotowano jednak w grupie pacjentów stosujących sekukinumab w porównaniu z grupą stosującą PLC±cDMARDs (-6,8 vs -5,5).

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do liczby palców objętych stanem zapalnym ($p=0,663$).

W populacji pacjentów z ERA w analizie częstości ustępowania objawów (całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz test Fabera) nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów. Ponadto w populacji pacjentów z ERA obliczone różnice zmian pomiędzy grupami (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs) dla wskaźnika JSpADA, oceny stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ oraz wskaźnika CRP dla 12-104 tyg. okresu leczenia nie osiągnęły znamienności statystycznej. W przypadku tych punktów końcowych również obserwowano większą redukcję w grupie pacjentów stosujących sekukinumab w porównaniu z grupą kontrolną.

Reasumując, przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej sekukinumabu i placebo, stosowanych ±cDMARDs, potwierdziła **znamienną statystycznie korzyść kliniczną** (czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR30 oraz JIA ACR 70) związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS).

Ocena bezpieczeństwa

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia wynosiła w grupie SEK±cDMARDs odpowiednio, 91,7% oraz 14,6%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania sekukinumabu przez cały okres leczenia należały: zapalenie nosogardzieli (33,3%), biegunka (22,9%), nudności (22,9%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Podczas trwania badania JUNIPERA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

W przypadku grupy chorych otrzymujących placebo podczas fazy *double-blind* częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia wynosiła odpowiednio 92,1% oraz 10,5%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania placebo podczas fazy *double-blind* należały: zapalenie nosogardzieli (28,9%), nudności (21,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (23,7%) oraz biegunka (15,8%).

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą leczoną sekukinumabem a grupą placebo były niewielkie i nie uznano ich za klinicznie znaczące.

Częstość występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych była niska zarówno w grupie leczonej sekukinumabem, jak i w grupie otrzymującej placebo.

Nie odnotowano nowych sygnałów odnośnie bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących sekukinumab (reakcja w miejscu wstrzyknięcia, $n=1$; ogółem pt-lat =141,5).

Autorzy raportu EMA wskazują również, że analiza profilu bezpieczeństwa sekukinumabu w populacji dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) nie wykazała nowych oraz nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Podkreślono również, iż profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest zbieżny z ogólnym profilem bezpieczeństwa na podstawie istniejących obszernych danych dotyczących bezpieczeństwa w wielu innych wskazaniach: tłuszczycza, tłuszczycowe zapalenie stawów, osiowe spondyloartropatie.

Efektywność praktyczna

Przeanalizowane w ramach oceny efektywności praktycznej retrospektywne badanie *Baer 2022* podkreśla wagę terapii sekukinumabem w populacji pacjentów z ERA. Przytaczane dane potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa terapii sekukinumabem. W ramach badania *Baer 2022* u pacjentów leczonych sekukinumabem uzyskano znamienne statystycznie zmniejszenie względem wartości wyjściowej wskaźnika JspADA o -1,3 (-1,9; -0,7), $p < 0,001$. Ponadto znamienne statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych odnotowano w przypadku wyniku w skali JADAS-10 (-2,4 [95% CI: -4,5; -0,4]; $p = 0,021$). Odnotowano ponadto zmniejszenie odsetka pacjentów z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowej z 53% pacjentów do 33% pacjentów. W trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, jak również nie odnotowano wystąpienia zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia sekukinumabem. Dodatkowo nie obserwowano wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka oraz nieswoistego zapalenia jelit. Ogółem w trakcie badania, podczas leczenia sekukinumabem u 8 pacjentów (47,1%) odnotowano wystąpienie 15 zdarzeń niepożądanych (58,3 zdarzenia na 100 lat). Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w próbie klinicznej *Baer 2022* były: ból brzucha (23,5%), ból głowy (17,7%) oraz nudności (17,7%).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa analiza profilu bezpieczeństwa potwierdziła, iż leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów przy użyciu sekukinumabu jest bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Cosentyx® najczęściej odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi, występującymi w trakcie leczenia ocenianą interwencją były: zakażenia górnych dróg oddechowych notowane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz: opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp, ból głowy, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, nudności i zmęczenie raportowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).
- W zidentyfikowanym Planie Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla produktu leczniczego Cosentyx® ujęto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. W dokumencie wskazuje się, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ujęte w ramach tego planu.
- Przedstawiono w nim dane dotyczące bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z MIZS (ERA i MŁZS) zaczerpnięte z badania fazy 3 o akronimie F2304. W próbie tej nie wykazano nowych lub nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Zgodnie z raportem EMA, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cosentyx® w analizowanym wskazaniu jest pozytywny.
- Odnaleziono również zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Cosentyx® w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring*. Całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zamieszczonych w bazie wyniosła ponad 107 tys., z czego jedynie około 160 zgłoszeń dotyczyło populacji pediatrycznej (0,15% ogółu przypadków).
- Na stronach MHRA, WHO-UMC nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx® w populacji pacjentów z ERA i MŁZS.
- Na stronie URPL odnaleziono informację dotyczącą zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych w postaci poszerzenia zakresu AEs, których lista ujęta jest w ChPL Cosentyx®, o zapalenie naczyń z nadwrażliwości (zapalenie naczyń związane z IgA).
- W zasobach internetowych FDA zidentyfikowano źródła oparte o zgłoszenia AEs po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Cosentyx®. Wskazano 5 potencjalnych problemów dotyczących bezpieczeństwa: 1) zgony związane z sepsą i infekcją, 2) poważne zakażenie związane z neutropenią, 3) egzema, 4) liszaj płaski/liszajowate zapalenie błony śluzowej, 5) błędy związane z podaniem leku. FDA ocenia zgłoszenia ww. zdarzeń niepożądanych, aby określić czy konieczne jest podjęcie działań regulacyjnych.
- Ocena bezpieczeństwa dla całej populacji pacjentów włączonych do badania *JUNIPERA* ($n = 86$ pacjentów) wykazała, iż sekukinumab jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. U 12,8% pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas całego okresu leczenia, z czego najczęściej wg klasyfikacji SOC występowały infekcje i zakażenia (8,1% z ogółu populacji). U ~92% chorych raportowano jakiegokolwiek AEs, a najczęściej notowanymi AEs były infekcje i zakażenia (~79%), zaburzenia

żołądkowo-jelitowe (~52%) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (~37%). AEs zaistniałe w okresie leczenia raportowane w obu grupach miały głównie charakter łagodny lub umiarkowany.

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* [2]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanym na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce [2, 3].

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [5].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;

- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [7].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

2.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej sekukinumabu (produkt leczniczy Cosentyx[®]), stosowanego z lub bez metotreksatu, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, w porównaniu z komparatorem w populacji dzieci i młodzieży w wieku lat 6 i starszych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS), u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Pacjenci od 6 roku życia, spełniający kryteria rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych z nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca oraz nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, albo ▪ zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych z nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca oraz nietolerancją lub niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy. <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [14].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. dorośli pacjenci)
Interwencja	Produkt leczniczy Cosentyx® (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.); schemat dawkowania zgodny z ChPL oraz proponowanym programem lekowym.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby, kLMPCh (ang. classic disease-modifying antirheumatic drugs, cDMARD) tj. metotreksat (MTX), sulfasalazyna (SSZ), cyklosporyna (CSA).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby; ▪ Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100; ▪ Choroba nieaktywna (ang. inactive disease); ▪ Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27; ▪ Liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem (ang. <i>enthesis count</i>); ▪ Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>dactylitis count</i>); ▪ Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą (ang. <i>active joint count</i>); ▪ Częstość ustępowania objawów, wskaźnik JSpADA, ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ, CRP – dla populacji pacjentów z ERA; ▪ Jakość życia. <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zgony; ▪ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>non-fatal SAEs</i>); ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>) występujące u >5% pacjentów; ▪ Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. <i>System Organ Class</i>). 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<p>Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT).</p> <p>W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*Dopuszcza się włączenie badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, pod warunkiem dostępu do dodatkowych danych (np. udostępnionych przez Zleceniodawcę lub organy regulujące: EMA). W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Pozostałe zidentyfikowane publikacje prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej sekukinumabu niespełniające kryteriów włączenia do **analizy głównej** przedstawiono w rozdziałach dodatkowych, z zastosowaniem następujących kryteriów:

- **Przegląd badań wtórnych** - opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS dla populacji i porównywanych interwencji;
- **Efektywność praktyczna** sekukinumabu – dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne (jeśli są dostępne);
- **Poszerzona analiza bezpieczeństwa:**
 - Profil bezpieczeństwa sekukinumabu na podstawie ChPL Cosentyx®;
 - Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA, WHO-UMC itp.;
 - Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne na temat bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu we wnioskowanej populacji pacjentów;
 - Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentem leku.

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano sekukinumab w leczeniu pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów, którzy spełniają szczegółowe kryteria populacyjne, stanowiące zarazem kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - MEDLINE via Ovid;
 - EMBASE via Ovid;
 - Cochrane Library via Ovid – *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library zamieszczono w Załączniku 11.1.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 13.07.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji, gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej. Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:
 - Medline;
 - Cochrane Library (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
 - EMBASE;
- b) rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych dla ocenianej interwencji (sekukinumab) przeprowadzono w dniu 13.07.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku 11.1.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (██████████). Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano by je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym) (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień, z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [7].

2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych: clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Szczegóły strategii wyszukiwania znajdują się w Tabeli 24.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych, tj. Clinicaltrials.gov oraz Clinicaltrialsregister.eu odnaleziono odpowiednio 2 i 2 rekordów. Spełniały one predefiniowane kryteria włączenia do analizy oparte o schemat PICOS.

W tabeli poniżej zestawiono charakterystykę zidentyfikowanych badań.

Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrials.gov

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
N=86				
NCT03031782 (A Three-part Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Secukinumab Treatment in Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes of Psoriatic and Enthesitis-related Arthritis)	Badanie randomizowane, 3 fazy, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi; okres obserwacji: 104 tygodnie	Pacjenci w wieku 2-17 lat ze zdiagnozowanym zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) lub młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) zgodnie z kryteriami klasyfikacji ILAR, trwającymi co najmniej 6 miesięcy, z aktywną postacią choroby	Sekukinumab ± cDMARDs (AIN457) vs placebo ± cDMARDs	Zakończone (JUNIPERA)

Numer NCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencje	Status badania
NCT03769168 (An Extension Study of Subcutaneous Secukinumab to Evaluate the Long-term Efficacy, Safety and Tolerability up to 4 Years in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis Subtypes of Juvenile Psoriatic Arthritis and Enthesitis Related Arthritis)	Badanie jednoramienne, fazy 3, typu <i>open-label</i> ; okres obserwacji: 308 tygodni	N=56 Pacjenci w wieku ≥ 2 r.ż., którzy uczestniczyli w próbie klinicznej JUNIPERA i którzy ukończyli leczenie do 104 tygodnia tego badania, odnosząc, w ocenie badacza, korzyści z leczenia sekukinumabem	Sekukinumab (AIN457) w dwóch wielkościach dawki (zależnych od masy ciała): 75 mg i 150 mg	Aktywne, bez rekrutacji

Data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2022 r.

Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie www.clinicaltrialsregister.eu

Numer EudraCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Status badania
EudraCT Number: 2016-003761-26 (A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis-related arthritis)	Badanie randomizowane, 3 fazy, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi; okres obserwacji: 104 tygodnie	N=80 Pacjenci w wieku 2-17 lat ze zdiagnozowanym zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) lub młodzieńczym tłuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) zgodnie z kryteriami klasyfikacji ILAR, trwającymi co najmniej 6 miesięcy, z aktywną postacią choroby	Sekukinumab \pm cDMARDs (AIN457) vs placebo \pm cDMARDs	Zakończone (JUNIPERA)
EudraCT Number: 2018-002521-30 (An extension study of subcutaneous secukinumab to evaluate the long-term efficacy, safety and tolerability up to 4 years in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis subtypes of	Badanie jednoramienne, fazy 3, typu <i>open-label</i> ; okres obserwacji: 308 tygodni	N=63 Pacjenci w wieku ≥ 2 r.ż., którzy uczestniczyli w próbie klinicznej JUNIPERA i którzy ukończyli leczenie do 104 tygodnia tego badania, odnosząc, w ocenie badacza,	Sekukinumab (AIN457) w dwóch wielkościach dawki (zależnych od masy ciała): 75 mg i 150 mg	W toku

Numer EudraCT	Rodzaj badania, okres obserwacji	Populacja	Interwencja	Status badania
Juvenile Psoriatic Arthritis and Enthesitis Related Arthritis)		korzyści z leczenia sekukinumabem		

Data wyszukiwania: 13.07.2022 r.

2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametry OR/HR;
 - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

2.6. Ocena jakości danych

2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki. Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [2], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [6]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania, współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [9].

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku 11.4.

2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

2.7. Analiza ilościowa

2.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [2, 8, 9, 11].

2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentową różnicę efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń była bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library przez Ovid (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- MEDLINE przez Ovid,
- EMBASE przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 13.07.2022 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Zgodnie z polskimi Wytycznymi HTA [1] w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. W wyniku zastosowanego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 randomizowane badanie oceniające efektywność stosowania sekukinumabu w postaci podskórnych wstrzyknięć \pm cDMARDs w porównaniu z placebo \pm cDMARDs w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS) – badanie *JUNIPERA* (NCT03031782).

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych *Brunner 2021* [16], *Ruperto 2021a* [17], *Ruperto 2021b* [18] oraz *Ruperto 2022* [19]. Dane zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym *Ruperto 2022* odnoszą się do populacji pacjentów z ERA. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także dodatkowe materiały do badania *JUNIPERA*: opublikowany raport EMA z 2021 r. (*EMA 2021* [21]), dane przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych *ClinicalTrials.gov* [22] oraz dostępne na stronie *ClinicalTrials.gov* dwa protokoły badania [23], [24]. Ponadto Zleceniodawca udostępnił materiały nieopublikowane [*data on file*], w których przedstawione są m.in. wyniki dotyczące omawianej próby klinicznej [25], [26].

Ponadto w ramach wyszukiwania zidentyfikowano 1 badanie retrospektywne *Baer 2022* [27]. Wyniki z badania retrospektywnego przedstawiono w dodatkowej analizie efektywności praktycznej (Rozdział 6).

Pełną charakterystykę wszystkich badań odnalezionych w ramach systematycznego wyszukiwania, które uwzględniono w analizie głównej i analizach dodatkowych niniejszego raportu HTA zamieszczono w załączniku (Charakterystyka badań włączonych do przeglądu: Rozdział 11.3).

5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SEKUKINUMABU Z PLACEBO, DODANYCH DO TERAPII STANDARDOWEJ, W LECZENIU CHORYCH NA MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW Z TOWARZYSZĄCYM ZAPALENIEM PRZYPŁCÓW ŚCIĘGNIĘTYCH ORAZ MŁODZIEŃCZE ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW – ANALIZA GŁÓWNA

5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 1 pierwotne, wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne wysokiej wiarygodności (podtyp II A), typu *withdrawal trial*, spełniające kryteria włączenia do analizy, tj. *JUNIPERA*. Konstrukcja typu *withdrawal trial* polegała na tym, że po I fazie wstępnej, podczas której wszyscy pacjenci przez 12 tygodni otrzymywali sekukinumab, pacjenci którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR 30 byli randomizowani do grupy sekukinumabu lub placebo.

W omawianym badaniu bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną sekukinumabu \pm cDMARDs z placebo \pm cDMARDs w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ERA) oraz młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS).

Badanie *JUNIPERA* stanowi główne źródło informacji na temat efektywności wnioskowanej interwencji w populacji docelowej, a jego wyniki przedstawiono w ramach analizy głównej niniejszego opracowania.

Wyniki badania zostały opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych *Brunner 2021* [16], *Ruperto 2021a* [17], *Ruperto 2021b* [18] oraz *Ruperto 2022* [19]. Dane zaprezentowane w abstrakcie konferencyjnym *Ruperto 2022* odnoszą się do populacji pacjentów z ERA. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także dodatkowe materiały do badania *JUNIPERA*: opublikowany raport EMA z 2021 r. (*EMA 2021* [21]), dane przedstawione na stronie rejestru badań nieopublikowanych *ClinicalTrials.gov* [22] oraz dostępne na stronie *ClinicalTrials.gov* dwa protokoły badania [23], [24]. Ponadto Zleceniodawca udostępnił materiały nieopublikowane [*data on file*], w których przedstawione są m.in. wyniki dotyczące omawianej próby klinicznej [25], [26].

W ramach prac nad niniejszą analizą zidentyfikowano rozbieżność w dostępnych źródłach pomiędzy liczbą pacjentów z grupy placebo uwzględnioną w ocenie analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym podjęto decyzję, iż w przypadku takich rozbieżności, przedstawione zostaną dane z różnych źródeł. Zostało to podyktowane brakiem publikacji pełnotekstowej do badania *JUNIPERA*, co związane jest ze złożeniem wniosku o objęcie refundacją w bardzo krótkim odstępie czasowym od daty rejestracji ocenianego produktu w rozpatrywanym wskazaniu (decyzja z 20 czerwca 2022 r.).

Źródła danych uwzględnione w analizie zostały odpowiednio oznaczone. Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej próby klinicznej przedstawiono w Rozdziale 11.3. Opis głównych elementów zamieszczono poniżej.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu \pm cDMARDs oceniano u 86 pacjentów w randomizowanym badaniu III fazy uzależnionym od występowania zdarzeń, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo \pm cDMARDs, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym ERA lub MŁZS rozpoznanym w oparciu o zmodyfikowane kryteria klasyfikacji

Międzynarodowej Ligi Stowarzyszeń Reumatologicznych (ang. *International League of Associations for Rheumatology*, ILAR) (badanie JUNIPERA).

W analizowanym badaniu większy odsetek dzieci stanowili chłopcy (66,3% w I fazie badania, 68% w II fazie badania). Średnia wieku osób biorących udział w I fazie badania oraz w II fazie badania wynosiła odpowiednio 13,1 i 12,8 lat. W punkcie początkowym wiek pacjentów wahał się od 2 do 17 lat, przy czym 3 pacjentów było w wieku od 2 do <6 lat, 22 pacjentów miało od 6 do <12 lat, a 61 pacjentów było w wieku od 12 do <18 lat.¹ Pacjenci o masie ciała <50 kg w punkcie początkowym (n=30) otrzymali dawkę 75 mg sekukinumabu, a pacjenci o masie ciała ≥50 kg (n=56) otrzymali dawkę 150 mg².

Do badania włączono 60,5% pacjentów z ERA i 39,5% pacjentów z MŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub brak tolerancji leczenia ≥1 lekiem modyfikującym przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD) i ≥1 niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ). Wyjściowo metotreksat (MTX) stosowało 65,1% pacjentów; (63,5% [33/52] pacjentów z ERA i 67,6% [23/34] pacjentów z MŁZS).

Dwunastu z 52 pacjentów z ERA było jednocześnie leczonych sulfasalazyną (23,1%). Wyjściowy wynik aktywności choroby według wskaźnika JADAS-27 wyniósł 15,1 w populacji pacjentów biorących udział w I fazie badania oraz 15,4 dla pacjentów biorących udział w II fazie badania.

Na podstawie informacji zawartych w badaniu można wnioskować o podobieństwie badanych grup (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs) pod względem cech demograficznych oraz wyjściowej charakterystyki choroby.

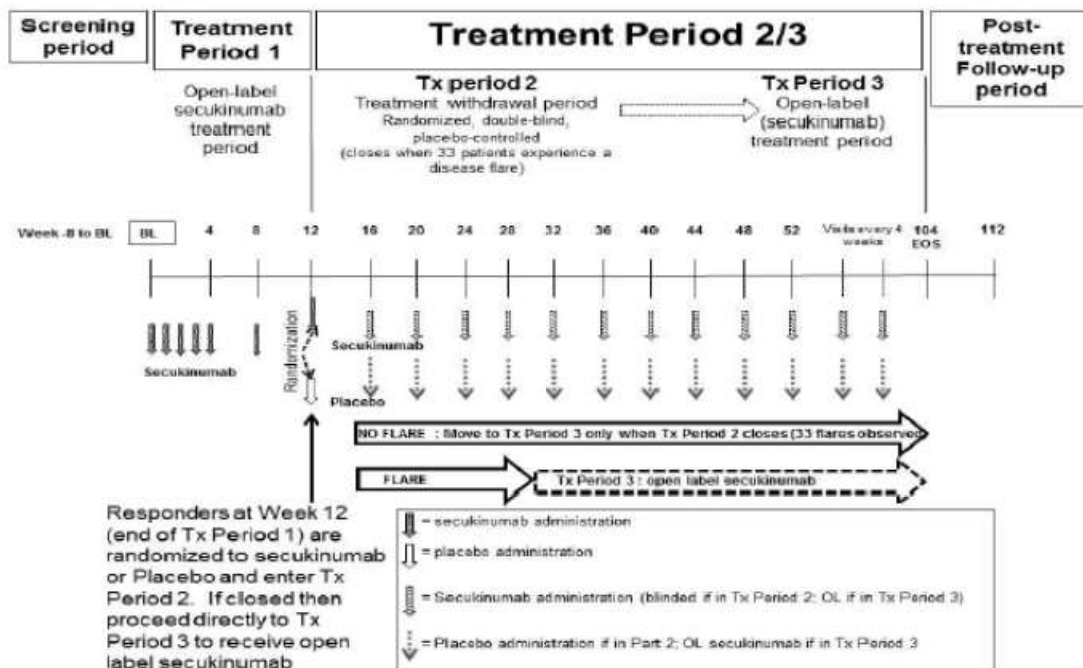
[Redacted content]

¹ Ze względu na udział niewielkiej grupy pacjentów w wieku poniżej 6 lat, sekukinumab został zarejestrowany przez EMA w grupie pacjentów od 6 roku życia i tacy też pacjenci będą mogli być włączani do programu lekowego zgodnie z kryteriami włączenia.

² Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx

Schemat wieloetapowości zastosowany w badaniu JUNIPERA wynika z samej jednostki chorobowej oraz jej przewlekłego charakteru. Szczegóły przedstawiono na poniższym wykresie (Wykres 1).

Wykres 1. Diagram opisujący schemat badania JUNIPERA [EMA]



Na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe informacje o utracie pacjentów z poszczególnych etapów badania wraz z przyczynami (Wykres 2).

Pod względem metodologicznym badanie *JUNIPERA* reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych w odniesieniu do badań pierwotnych (poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją – podtyp IIA wg wytycznych HTA). Badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie przewagi sekukinumabu nad placebo w odniesieniu do czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. *time to disease flare*) podczas II fazy badania (12-104 tyg.) – hipoteza *superiority*.

5.2. Ocena heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności klinicznej, metodologicznej oraz statystycznej badań przeprowadza się w przypadku identyfikacji co najmniej dwóch prób klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy głównej przeglądu.

W związku z faktem, iż w ramach systematycznego wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby ekspertyzy dotyczącej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu we wnioskowanej populacji odnaleziono tylko 1 badanie z randomizacją (*JUNIPERA*), brak natomiast doniesień innego typu, zamieszczanie opisu dotyczącego heterogeniczności jest w niniejszym rozdziale bezzasadne.

Szczegółowa charakterystyka randomizowanego badania klinicznego *JUNIPERA* włączonego do analizy efektywności klinicznej, pełna charakterystyka wyjściowa pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki zastosowanych interwencji przedstawiono w rozdziale „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 11.3).

5.3. Skuteczność kliniczna

Ocenę efektywności klinicznej SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs w leczeniu dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) oraz młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS) przeprowadzono dla II fazy badania (faza randomizowana *double-blind*) trwającej od 12 do 104 tyg.

Natomiast w załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.5) przedstawiono dane pochodzące z I fazy leczenia (faza *open-label*, trwająca 12 tygodni), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie z zastosowaniem sekukinumabu. Pierwsza faza leczenia była prowadzona bez udziału grupy kontrolnej.

Analiza skuteczności podczas fazy *double-blind* została przeprowadzona dla populacji FAS (ang. *full analysis set*) obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę analizowanego leku. Analiza ITT nie została zachowana w przypadku statusu choroby nieaktywnej (populacja ogółem) oraz częstości ustępowania objawów. W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza ITT została zachowana (oceniwane punkty końcowe w wielu przypadkach zostały przedstawione na dwie populacje, w zależności od danych źródłowych).

W badaniu *JUNIPERA* przeprowadzonym w populacji chorych na ERA oraz MŁZS w ramach oceny skuteczności analizie poddano następujące punkty końcowe:

- Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100;
- Choroba nieaktywna (ang. *inactive disease*);
- Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27;
- Liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem (ang. *enthesitis count*);
- Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. *dactylitis count*);
- Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą (ang. *active joint count*);
- Częstość ustępowania objawów, wskaźnik JSpADA, ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ, CRP – dla populacji pacjentów z ERA.

Definicje ocenianych punktów końcowych zamieszczono w załączniku „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” (Rozdział 11.3).

5.3.1. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby

W badaniu *JUNIPERA* jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. *time to disease flare*).

Dane dotyczące pierwszorzędowego punktu końcowego zostały przedstawione dla populacji ogółem (ERA oraz MŁZS), dla populacji pacjentów z ERA oraz dla populacji pacjentów z MŁZS.

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. *time to disease flare*) podczas TP2 (*JUNIPERA*)

Populacja	Interwencja	N	n	Mediana (95% CI)* [dni]	HR (95% CI)*, p
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)	SEK±cDMARDs	37	10	██████████	0,28 (0,13; 0,63); p<0,001
	PLC±cDMARDs	38	21	██████████	
Pacjenci z ERA	SEK±cDMARDs	22	bd	bd	██████████
	PLC±cDMARDs	22	bd	bd	
Pacjenci z MŁZS	SEK±cDMARDs	15	bd	bd	██████████
	PLC±cDMARDs	16	bd	bd	

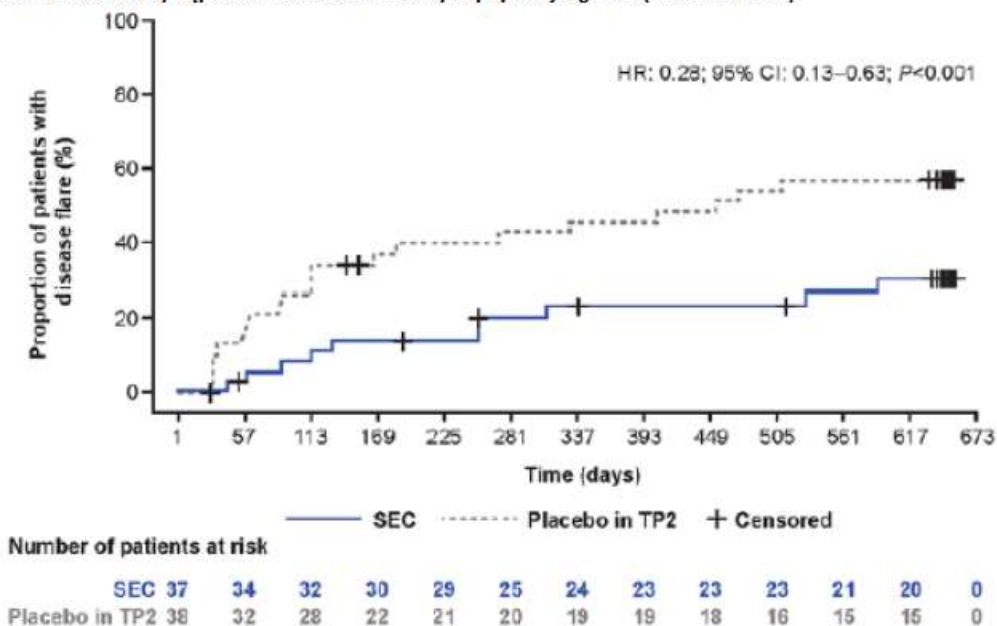
*Dane zaczerpnięto z materiałów Zleceniodawcy (*data on file*); *Oszacowano metodą *Kapłana-Meiera*

W badaniu JUNIPERA została spełniona hipoteza w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego wykazując, iż w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS zastosowanie sekukinumabu ± cDMARDs pozwoliło na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą leczoną PLC±cDMARDs o 72%; HR=0,28 (95% CI: 0,13; 0,63).

Podczas fazy *double-blind* (TP2) jedynie u 10 pacjentów leczonych SEK±cDMARDs wystąpiło zaostrzenie choroby. Natomiast w grupie otrzymującej PLC±cDMARDs zaostrzenie choroby odnotowano u 21 pacjentów.

Dane dotyczące czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji ogółem (ERA oraz MŁZS) przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 3. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji ogółem (ERA oraz MŁZS)



SEC: all subjects who did not take any placebo. Placebo in TP2: all subjects who took placebo in TP2 and SEC in other periods. Day 1 = date of randomisation. Disease flare was derived relative to the end of TP1 (Week 12 visit). Patients who did not experience a disease flare in TP2 were censored at the date of their last non-missing flare evaluation in TP2. Patients at risk = patients in TP2 who did not have flare and were not censored before or at the start of the specified day. NC: data not calculable

Ogółem, u 73% pacjentów leczonych sekukinumabem przez okres 2 lat nie wystąpiło zaostrzenie choroby. Natomiast w grupie otrzymującej placebo jedynie u 45% pacjentów nie wystąpiło zaostrzenie choroby.

5.3.2. Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100 oraz status choroby nieaktywnej (ang. *inactive disease*)

W badaniu JUNIPERA oceniano częstość występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologiczne (ang. *American College of Rheumatology*, ACR). Jako punkt

końcowy analizowano również odsetki pacjentów, u których nie odnotowano aktywnej choroby (ang. *inactive disease*). Definicję choroby nieaktywnej zaadaptowano na podstawie kryteriów JIA ACR z 2011 r.

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego były dostępne dla populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS (populacja ogółem) oraz dla populacji pacjentów z ERA.

Zidentyfikowano rozbieżność w dostępnych źródłach pomiędzy liczbą pacjentów z grupy placebo uwzględnionych w ocenie analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu danych pochodzących zarówno z abstraktu konferencyjnego *Ruperto 2022*, jak również z materiałów otrzymanych od Zleceniodawcy.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Źródło	Czas trwania leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI) *, p*	NNT (95% CI) *
Populacja ogółem (ERA + MZS)							
JIA ACR 30			SEK&tdMARDs	37	33 (89,2)	4,47 (1,30; 15,41); p=0,018	5 (3; 20)
JIA ACR 50			PLC&tdMARDs	37	24 (64,9)		
JIA ACR 70			SEK&tdMARDs	37	29 (78,4)	2,21 (0,79; 6,16); p=0,131	-
JIA ACR 90			PLC&tdMARDs	37	23 (62,2)		
JIA ACR 70	JUNIPERA (poster Rupert 2021)	12-104 tyg.	SEK&tdMARDs	37	25 (67,6)	2,73 (1,06; 7,05); p=0,037	5 (3; 58)
JIA ACR 90			PLC&tdMARDs	37	16 (43,2)		
JIA ACR 70			SEK&tdMARDs	37	19 (51,4)	1,55 (0,62; 3,88); p=0,352	-
JIA ACR 90			PLC&tdMARDs	37	15 (40,5)		
JIA ACR 100			SEK&tdMARDs	37	16 (43,2)	1,25 (0,49; 3,17); p=0,636	-
JIA ACR 100			PLC&tdMARDs	37	14 (37,8)		
Choroba nieaktywna (ang. <i>inactive disease</i>)			SEK&tdMARDs	36	17 (47,2)	1,47 (0,58; 3,73); p=0,418	-
			PLC&tdMARDs	37	14 (37,8)		
JIA ACR 30	JUNIPERA (abstrakt Brunner 2021 → NRI data**)	12-104 tyg.	SEK&tdMARDs	37	20 (54,1)	1,80 (0,72; 4,51); p=0,207	-
JIA ACR 50			PLC&tdMARDs	38	15 (39,5)		
JIA ACR 30			SEK&tdMARDs	37	19 (51,4)	1,62 (0,65; 4,04); p=0,303	-
JIA ACR 50			PLC&tdMARDs	38	15 (39,5)		

Punkt końcowy	Źródło	Czas trwania leczenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p	NNT (95% CI)*
JIA ACR 70			SEK&cdMARDs	37	19 (51,4)	1,62 (0,65; 4,04); p=0,303	-
			PLC&cdMARDs	38	15 (39,5)		
JIA ACR 90			SEK&cdMARDs	37	16 (43,2)	1,17 (0,47; 2,93); p=0,740	-
			PLC&cdMARDs	38	15 (39,5)		
JIA ACR 100			SEK&cdMARDs	37	14 (37,8)	1,04 (0,41; 2,66); p=0,929	-
			PLC&cdMARDs	38	14 (36,8)		
Choroba nieaktywna (ang. <i>inactive disease</i>)			SEK&cdMARDs	37	15 (40,5)	1,17 (0,46; 2,96); p=0,742	-
			PLC&cdMARDs	38	14 (36,8)		
Populacja z ERA							
JIA ACR 30			SEK&cdMARDs	22	20 (90,9)	4,67 (0,85; 25,75); p=0,077	-
			PLC&cdMARDs	22	15 (68,2)		
JIA ACR 50			SEK&cdMARDs	22	18 (81,8)	2,10 (0,51; 8,57); p=0,301	-
			PLC&cdMARDs	22	15 (68,2)		
JIA ACR 70	JUNIPERA (poster Ruperto 2022)	12-104 tyg.	SEK&cdMARDs	22	15 (68,2)	1,79 (0,52; 6,10); p=0,355	-
			PLC&cdMARDs	22	12 (54,5)		
JIA ACR 90			SEK&cdMARDs	22	10 (45,5)	0,83 (0,25; 2,72); p=0,763	-
			PLC&cdMARDs	22	11 (50,0)		
JIA ACR 100			SEK&cdMARDs	22	8 (36,4)	0,69 (0,20; 2,29); p=0,540	-
			PLC&cdMARDs	22	10 (45,5)		
Choroba nieaktywna (ang. <i>inactive disease</i>)			SEK&cdMARDs	22	11 (50,0)	1,00 (0,31; 3,26); p=1,00	-
			PLC&cdMARDs	22	11 (50,0)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **NRI, ang. *non responder imputation*: metodologia w ramach której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi

Znamienną statystycznie różnicę między grupami na korzyść chorych stosujących SEK±cDMARDs w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo odnotowano podczas 12-104 tyg. okresu leczenia dla parametrów JIA ACR 30 oraz JIA ACR 70. Obliczone przez autorów przeglądu ilorazy szans wyniosły odpowiednio 4,47 (95% CI: 1,30; 15,41) dla parametru JIA ACR 30 oraz 2,73 (95% CI: 1,06; 7,05) dla parametru JIA ACR 70. A zatem szansa wystąpienia wskazanych powyżej odpowiedzi na leczenie w grupie dzieci i młodzieży leczonych sekukinumabem jest istotnie większa od analogicznej szansy w grupie placebo.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 50, JIA ACR 90 oraz JIA ACR 100 były wyższe w grupie leczonej sekukinumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (78,4% vs 62,2%; 51,4% vs 40,5%; 43,2% vs 37,8%). Jednakże różnice pomiędzy analizowanymi grupami były nieistotne statystycznie.

Również w przypadku spełniania kryteriów choroby nieaktywnej wyższe odsetki pacjentów zaobserwowano w grupie chorych otrzymujących ocenianą interwencję w porównaniu do komparatora (47,2% vs 37,8%).

Natomiast w przypadku pacjentów z ERA ze względu na małe liczebności analizowanych grup (N=22 w grupie SEK±cDMARDs oraz N=22 w grupie PLC±cDMARDs) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz status choroby nieaktywnej).

Dodatkowo w abstrakcie konferencyjnym *Brunner 2021* przedstawiono dane oparte o NRI, tj. metodologię w ramach której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi. Należy mieć na uwadze, iż choć podejście NRI jest proste do wdrożenia i postrzegane jako konserwatywne, to w pewnych sytuacjach może powodować błędną ocenę efektu leczenia, poprzez znaczne zaniżenie skuteczności względem wartości rzeczywistych. Jednym z przykładów jest sytuacja, kiedy odsetek pacjentów utraconych z badania z różnych przyczyn (niezwiązanych z efektywnością leczenia) jest wyższy w grupie ocenianej w porównaniu do ramienia komparatora (16% v 5% w ERA i MŁZS w badaniu *JUNIPERA*) - wówczas do interpretacji wyników uzyskanych metodą NRI należy podchodzić z dużą ostrożnością.

5.3.3. Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27

W badaniu *JUNIPERA* ocenę aktywności choroby przeprowadzono za pomocą skali JADAS-27.

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego były dostępne dla populacji pacjentów z ERA i MŁZS (populacja ogółem), jak również dla populacji pacjentów z ERA.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Aktywność choroby w skali JADAS-27 dla populacji pacjentów z ERA i MŁZS oraz dla populacji z ERA (*JUNIPERA*)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*; p*
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)						
JADAS-27	<i>JUNIPERA</i> (abstrakt <i>Brunner 2021</i>)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	37	-13,3 (8,0)	-0,40 (-3,59; 2,79); p=0,806
			PLC±cDMARDs	38	-12,9 (5,9)	
Populacja z ERA						
JADAS-27	<i>JUNIPERA</i> (abstrakt <i>Ruperto 2022</i>)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	22	-11,0 (8,9)	-3,40 (-8,66; 1,86); p=0,205
			PLC±cDMARDs	22	-7,6 (8,9)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji pacjentów z ERA i MŁZS nie odnotowano różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie aktywności choroby w skali JADAS-27 ($p=0,205$).

W populacji z ERA w grupie leczonej sekukinumabem zaobserwowano większe zmniejszenie wyniku w skali JADAS-27 w porównaniu do grupy kontrolnej (-11,0 vs -7,6). Jednakże różnica pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęła istotności statystycznej.

5.3.4. Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. *enthesis count*)

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego były dostępne dla populacji pacjentów z ERA i MŁZS (populacja ogółem) oraz dla populacji pacjentów z ERA. Zidentyfikowano rozbieżność w dostępnych źródłach pomiędzy liczbą pacjentów z grupy placebo uwzględnionych w ocenie analizowanego punktu końcowego w populacji z ERA i MŁZS.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (*JUNIPERA*)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*, p*
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)						
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem	<i>JUNIPERA</i> (abstrakt <i>Ruperto 2021</i>)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	37	-2,1 (2,0)	-0,20 (-0,95; 0,55); p=0,602
			PLC±cDMARDs	37	-1,9 (1,2)	
	<i>JUNIPERA</i> (abstrakt <i>Brunner 2021</i>)		SEK±cDMARDs	37	-2,1 (2,0)	-0,20 (-0,95; 0,55); p=0,601
			PLC±cDMARDs	38	-1,9 (1,2)	
Populacja z ERA						
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem	<i>JUNIPERA</i> (abstrakt <i>Ruperto 2022</i>)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	22	-2,5 (2,1)	-1,20 (-2,36; -0,04); p=0,042
			PLC±cDMARDs	22	-1,3 (1,8)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W populacji pacjentów z ERA i MŁZS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do zmiany liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, chociaż wyższą redukcję odnotowano w grupie badanej.

Natomiast w populacji pacjentów z ERA w 12-104 tygodniu leczenia średnia zmiana liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem w stosunku do wartości wyjściowych wynosiła -2,5 w grupie sekukinumabu oraz -1,3 w grupie placebo. Obliczona na podstawie powyższych danych różnica średniej zmiany liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem względem wartości wyjściowych dla porównania SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs wynosi -1,20 (95% CI: -2,36; -0,04). Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p=0,042$).

5.3.5. Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (ang. *active joint count*)

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego były dostępne dla populacji pacjentów z ERA i MŁZS (populacja ogółem).

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*; p*
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)						
Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów	JUNIPERA (abstrakt Brunner 2021)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	37	-6,8 (5,3)	-1,30 (-3,30; 0,70); p=0,204
			PLC±cDMARDs	38	-5,5 (3,3)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Większą redukcję w odniesieniu do liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów odnotowano w grupie pacjentów stosujących sekukinumab ± cDMARDs w porównaniu z grupą stosującą PLC±cDMARDs. Średnia różnica pomiędzy grupami wynosiła -1,30. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie (p=0,204).

5.3.6. Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. *dactylitis count*)

Dane dotyczące średniej zmiany liczby palców objętych stanem zapalnym (ang. *total dactylitis count*) zestawiono w poniższej tabeli. Wyniki dostępne były dla populacji pacjentów z ERA.

Tabela 9. Liczba palców objętych stanem zapalnym (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Okres leczenia	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*; p*
Populacja z ERA						
Liczba palców objętych stanem zapalnym	JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	22	-0,2 (1)	-0,10 (-0,55; 0,35); p=0,663
			PLC±cDMARDs	22	-0,1 (0,4)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można stwierdzić, iż w okresie obserwacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do liczby palców objętych stanem zapalnym (p=0,663).

5.3.7. Częstość ustępowania objawów

W populacji pacjentów z ERA analizowano częstość ustępowania osiowych i/lub obwodowych objawów, które obecne były na początku badania.

Dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Częstość ustępowania objawów (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	n* (%)	OR (95% CI)*; p*	NNT (95% CI)*	
Populacja z ERA								
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych	JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	14	11 (78,6)	0,73 (0,12; 4,35); p=0,733		
			PLC±cDMARDs	18	15 (83,3)			
Całkowite ustąpienie zapalenia palców			SEK±cDMARDs	3	2 (66,7)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych		
			PLC±cDMARDs	0	0	statystycznych		
Test Schöbera			SEK±cDMARDs	22	22 (100)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych		
			PLC±cDMARDs	22	22 (100)	statystycznych		
Zapalny ból pleców			SEK±cDMARDs	22	22 (100)	45,00 (2,43; 833,74); p=0,011		2 (2; 4)
			PLC±cDMARDs	22	11 (50)			
Kliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych	SEK±cDMARDs	22	22 (100)	45,00 (2,43; 833,74); p=0,011	2 (2; 4)			
	PLC±cDMARDs	22	11 (50)					
Test Fabera	SEK±cDMARDs	22	22 (100)	10,95 (0,55; 216,77); p=0,116	-			
	PLC±cDMARDs	22	18 (83,3)					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analiza przeprowadzona w oparciu o dane z badania JUNIPERA wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w przypadku ustąpienia zapalnego bólu pleców [OR=45,00 (95% CI: 2,43; 833,74)] oraz ustąpienia klinicznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych [OR=45,00 (95% CI: 2,43; 833,74)]. Wąskie przedziały ufności parametru NNT dla tych punktów końcowych świadczą o klinicznej istotności uzyskanych wyników. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

5.3.8. Pozostałe punkty końcowe analizowane w populacji pacjentów z ERA

W poniższej tabeli przedstawiono pozostałe punkty końcowe analizowane w populacji pacjentów z ERA.

Tabela 11. Pozostałe analizowane punkty końcowe w populacji pacjentów z ERA (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	Różnica średnich zmian (95% CI)*
Populacja z ERA						
Wskaźnik JSpADA	JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022)	12-104 tyg.	SEK±cDMARDs	22	-2,7 (1,7)	-0,40 (-1,53; 0,73)
			PLC±cDMARDs	22	-2,3 (2,1)	p=0,487
SEK±cDMARDs			22	-0,6 (0,7)	-0,20 (-0,56; 0,16)	
PLC±cDMARDs			22	-0,4 (0,5)	p=0,275	
SEK±cDMARDs			22	-5,8 (38,3)	-5,80 (-27,74; 16,14)	
PLC±cDMARDs			22	0 (35,9)	p=0,604	

*Mediana (SD); ^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone różnice zmian pomiędzy grupami (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs) dla wskaźnika JSpADA, oceny stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ oraz wskaźnika CRP dla 12-104 tyg. okresu leczenia nie osiągnęły znamienności statystycznej (wartości p wyniosły odpowiednio: p=0,487; p=0,275; p=0,604). Jednakże należy podkreślić, iż średnie zmiany w analizowanych punktach końcowych były nieznacznie wyższe lub wyższe w przypadku ocenianej interwencji.

5.4. Bezpieczeństwo

Analizę profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak:

- Zgony;
- Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *non-fatal SAEs*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. *Preferred Term*) występujące u >5% pacjentów;
- Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. *System Organ Class*).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów *safety set* (wszyscy włączeni pacjenci, którzy otrzymali analizowane leczenie). Analiza ITT została zachowana.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji pacjentów z ERA i MŁZS (populacja ogółem).

W przypadku sekukinumabu dane przedstawiono zbiorczo dla fazy wstępnej *open-label* (12 tyg.), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab, dla fazy *double-blind* (12-104 tyg.) oraz dla ostatniej fazy *open-label*. W przypadku placebo przedstawiono wyniki dla fazy *double-blind*.

Autorzy niniejszej analizy odstąpili zatem od przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie oceny bezpieczeństwa dla porównania sekukinumabu z placebo, ze względu na różne czasy ekspozycji dla tych grup.

Przeprowadzenie obliczeń statystycznych było możliwe wyłącznie dla utraty pacjentów z badania ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych oraz z powodu braku skuteczności leczenia.

Ekspozycja prezentowanego profilu bezpieczeństwa dla sekukinumabu wyniosła 141,5 pacjento-lat (601,0 ± 232,67 dni).

Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa w populacji dzieci i młodzieży z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (populacja ogółem) w oparciu o jedną randomizowaną próbę kliniczną JUNIPERA przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Populacja ogółem (ERA + MZS)					
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	44 (91,7)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	35 (92,1)
Zgony	JUNIPERA (EMA)	Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>non-fatal SAEs</i>)		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	7 (14,6)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	4 (10,5)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (>5%) według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>)					
Zapalenie nosogardzieli		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	16 (33,3)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	11 (28,9)
Biegunka		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	11 (22,9)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	6 (15,8)
Nudności	JUNIPERA (ClinicalTrials.gov)	Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	11 (22,9)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	8 (21,1)
Zakażenie górnych dróg oddechowych		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	10 (20,8)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	9 (23,7)
Ból stawów		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	8 (16,7)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Kaszel		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	4 (10,5)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	8 (16,7)
Ból jamy ustnej i gardła		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	5 (13,2)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	7 (14,6)
Ból głowy		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	5 (13,2)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	6 (12,5)
Ból gardła		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	6 (15,8)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	6 (12,5)
Gorączka		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	3 (7,9)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	6 (12,5)
Wymioty		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	6 (15,8)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	5 (10,4)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	4 (10,5)
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według podziału SOC (ang. System Organ Class)					
Choroba Crohna	JUNIPERA (ClinicalTrials.gov)	Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	1 (2,08)
		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0 (0)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	1 (2,08)
Zatrucie pokarmowe		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0 (0)
Infekcje i zakażenia		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0 (0)
Ostre zapalenie zatok		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0 (0)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Zapalenie wyrostka robaczkowego		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	1 (2,63)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	1 (2,08)
Zapalenie mieszków włosowych		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0 (0)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	1 (2,08)
Torbiel włosowa		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0 (0)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	1 (2,08)
Zapalenie płuc		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0 (0)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0 (0)
Infekcja rany pooperacyjnej		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	1 (2,63)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0 (0)
Zapalenie migdałków		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	1 (2,63)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0 (0)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	1 (2,63)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	1 (2,08)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0 (0)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0 (0)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	1 (2,63)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	1 (2,08)
Perlak		12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	0 (0)
		Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	48	0 (0)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przerost migdałka gardłowego	12-104 tyg.	PLC±cDMARDs	38	1 (2,63)

6. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dodatkowe dane dla produktu leczniczego Cosentyx® pochodzące z retrospektywnego przeglądu kart pacjentów (ang. *chart review*): badanie *Baer 2022* [27].

Badanie *Baer 2022* to jednośrodkowy, retrospektywny przegląd kart pacjentów. Dane pochodziły od 17 pacjentów z ERA leczonych sekukinumabem do 15 marca 2019 roku. Średni wiek pacjentów w momencie wystąpienia choroby wynosił 12,3. W analizowanym badaniu większy odsetek dzieci stanowiły dziewczynki (77%). Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia sekukinumabem wynosił 19,5 lat. Natomiast średni czas trwania choroby w momencie rozpoczęcia leczenia sekukinumabem wynosił 6,3 lat. Do badania włączono pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF.

Przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem średnia liczba wcześniej stosowanych konwencjonalnych cDMARDs oraz biologicznych cDMARDs wynosiła odpowiednio 1,8 oraz 1,9. Metotreksat był stosowany wyłącznie w leczeniu zapalenia stawów obwodowych i zapalenia przyczepów ścięgniastych, natomiast, zgodnie z rekomendacjami, nie był stosowany w przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. W momencie rozpoczęcia leczenia sekukinumabem 13 pacjentów otrzymywało NPLZ a 8 pacjentów metotreksat. Podczas trwania badania wszyscy pacjenci otrzymywali NPLZ. Przed przejściem na terapię sekukinumabem leczenie pierwszej linii przy zastosowaniu inhibitorów TNF uwzględniało: etanercept (11 pacjentów), adalimumab (4 pacjentów) oraz golimumab (2 pacjentów). Drugą linię leczenia inhibitorami TNF zastosowano u 10 pacjentów, natomiast trzecią linię leczenia inhibitorami TNF – u 6 pacjentów. Powodami przejścia na leczenie sekukinumabem była nieskuteczność leczenia inhibitorami TNF (n=15 pacjentów, 88,2%) oraz zdarzenia niepożądane (n=2 pacjentów, 11,8%).

Szczegółowa charakterystyka omawianego badania znajduje się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 11.3).

6.1. Skuteczność

W badaniu *Baer 2022* analizowano następujące punkty końcowe:

- Wskaźnik JspADA;
- Aktywność choroby w skali JADAS-10;
- Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza;
- Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza CHAQ;
- Zmniejszenie zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych.

Okres obserwacji wynosił 24 miesiące.

Dane dotyczące skuteczności praktycznej oceniane w badaniu *Baer 2022* zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Skuteczność praktyczna (*Baer 2022*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI); p
Wskaźnik JspADA	<i>Baer 2022</i>	24 msc.	SEK±cDMARDs	17	-1,3 (-1,9; -0,7); p<0,001
JADAS-10				17	-2,4 (-4,5; -0,4); p=0,021
Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza				17	-0,5 (-1,2; 0,3); p=0,207
Ocena jakości życia za pomocą skali				17	0,15 (-0,14; 0,45);

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana (95% CI); p	
CHAQ					p=0,306	
Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*, p*
Zmniejszenie zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych	Baer 2022	Wyjściowo	SEK±cDMARDs	17	9 (53)	0,11 (0,01; 1,37);
		24 msc.		9	3 (33)	p=0,081

*Wartości podane przez autorów badania

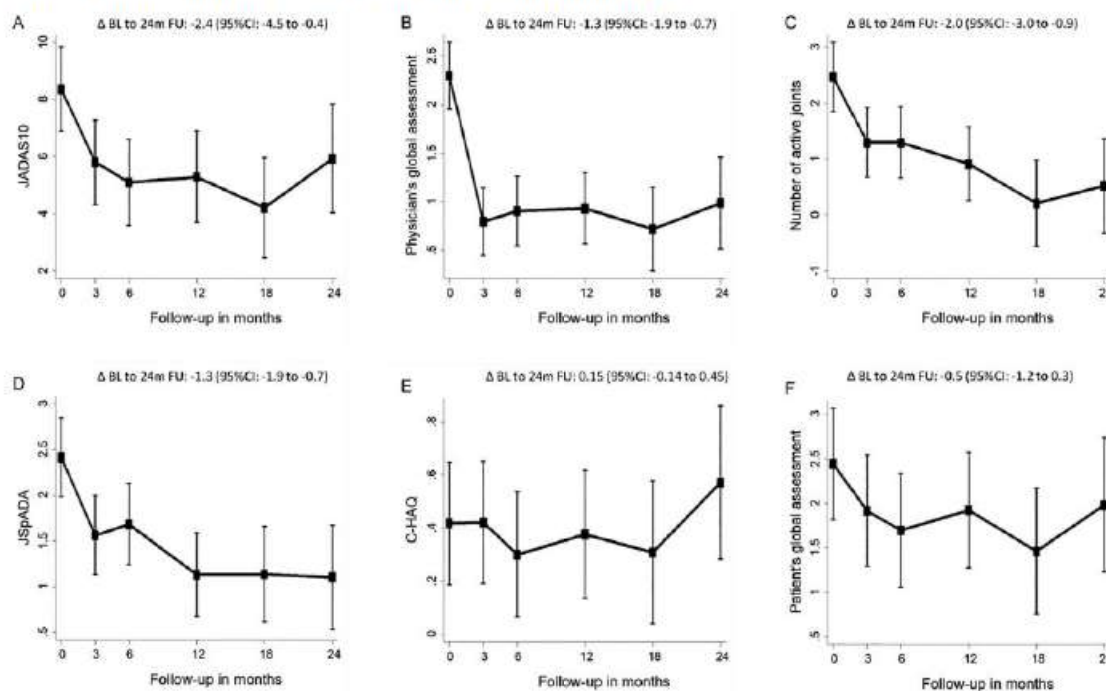
W ramach badania *Baer 2022* u pacjentów leczonych sekukinumabem uzyskano znamienne statystycznie zmniejszenie względem wartości wyjściowej wskaźnika JspADA o -1,3 (-1,9; -0,7), p<0,001. Ponadto znamienne statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych odnotowano w przypadku wyniku w skali JADAS-10 (-2,4 [95% CI: -4,5; -0,4]; p=0,021).

W przypadku ogólnej oceny aktywności choroby dokonanej przez lekarza oraz oceny jakości życia za pomocą skali CHAQ podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji nie odnotowano znamiennej statystycznie poprawy względem wartości wyjściowych.

Odnotowano zmniejszenie odsetka pacjentów z zajęciem stawów krzyżowo-biodrowych podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji w porównaniu do wartości wyjściowej z 53% pacjentów do 33% pacjentów. Przedstawiony przez autorów publikacji *Baer 2022* iloraz szans nie osiągnął jednak znamienności statystycznej (OR=0,11 [95% CI: 0,01; 1,37], p=0,081).

Na poniższym wykresie przedstawiono punkty końcowe z zakresu skuteczności analizowane w badaniu *Baer 2022* podczas 24-miesięcznego okresu obserwacji.

Wykres 4. Analizowane punkty z zakresu skuteczności klinicznej (*Baer 2022*)



6.2. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa w badaniu *Baer 2022* analizowano następujące punkty końcowe:

- Zdarzenia niepożądane ogółem;
- Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious AEs*);
- Poszczególne zdarzenia niepożądane.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Bezpieczeństwo sekukinumabu (*Baer 2022*)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	n (%) N=17	Liczba zdarzeń AE	Wskaźnik na 100 lat ekspozycji 25,8 lat
Zdarzenia niepożądane ogółem				8 (47,1)	15	58,3 (32,6; 96,1)
Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia				2 (11,8)	-	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia				0 (0)	0	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane				0 (0)	0	-
Ból głowy	<i>Baer 2022</i>	24 msc.	SEK±cD MARDs	3 (17,7)	3	11,7 (2,4; 34,0)
Nudności				3 (17,7)	3	11,7 (2,4; 34,0)
Ból brzucha				4 (23,5)	6	23,3 (8,6; 50,7)
Biegunka				1 (5,9)	3	11,7 (2,4; 34,0)
Drożdżycy jamy ustnej				1 (5,9)	1	3,9 (0,1; 21,6)
Infekcje górnych dróg oddechowych				1 (5,9)	1	3,9 (0,1; 21,6)
Gorączka				1 (5,9)	1	3,9 (0,1; 21,6)

Ogółem w trakcie badania podczas leczenia sekukinumabem u 8 pacjentów (47,1%) odnotowano wystąpienie 15 zdarzeń niepożądanych (58,3 zdarzenia na 100 lat). 2 pacjentów (11,8%) po 24 miesiącach przerwało leczenie sekukinumabem i przeszło na leczenie tofacytynibem.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w próbie klinicznej *Baer 2022* były: ból brzucha (23,5%), ból głowy (17,7%) oraz nudności (17,7%).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 47,1% pacjentów leczonych sekukinumabem. Należy podkreślić, iż nie zaraportowano wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, jak również nie odnotowano wystąpienia zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia sekukinumabem. Dodatkowo nie obserwowano wystąpienia zapalenia błony naczyniowej oka oraz nieswoistego zapalenia jelit.

7. DODATKOWA OCENA PROFILU BEZPIECZEŃSTWA

7.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji – podawania produktu leczniczego Cosentyx® w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów.

W związku z tym, przeprowadzono poszerzoną, dodatkową ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu leczniczego Cosentyx® w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Ocena ta wykonana została zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1].

7.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [3], w analizie zawarto informacje o zdarzeniach niepożądanych pochodzące z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx® oraz z raportów o zdarzeniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych (aktualne na dzień 13.07. 2022 r.): European Medicines Agency (www.ema.europa.eu) [29], Food and Drug Administration (www.fda.gov) [30], Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency) [34], WHO Uppsala Monitoring Centre (<http://www.who-umc.org/>) [32] oraz polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) [31].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano (13.07.2022 r.) m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Mając na uwadze wytyczne HTA [1] rozszerzono kryteria włączenia o badania prospektywne bez randomizacji (jeśli będą dostępne) i badania randomizowane niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (np. nieadekwatny komparator) oraz badania retrospektywne (jeśli są dostępne). Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne ma na celu zidentyfikowanie zdarzeń niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji badania RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono dane pochodzące z włączonego do analizy głównej badania *JUNIPERA*, niespełniające predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej z powodu braku grupy kontrolnej.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cosentyx® [35].

7.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Cosentyx®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [35].

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (brak możliwości określenia częstości na podstawie dostępnych danych).

Sekukinumab podawano ponad 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (tłuszczycza plackowata, tłuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 pacjento-lat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. W związku z tym, iż profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach, zasadnym jest przedstawienie pełnego wykazu zdarzeń niepożądanych raportowanych podczas badań klinicznych oraz zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu ujętych w aktualnej ChPL produktu Cosentyx®.

Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Cosentyx® w oparciu o ChPL

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Opryszczka jamy ustnej	Często
	Grzybica stóp	Często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
	Zapalenie ucha zewnętrznego	Niezbyt często
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych	Niezbyt często
	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)	Nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wodnisty wyciek z nosa	Często
	Biegunka	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Nieswoiste zapalenia jelit	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk dyshidrotyczny	Niezbyt często
	Złuszczające zapalenie skóry	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Zdarzenie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia
	Zapalenie naczyń z nadwrażliwości	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Często

Opis wybranych zdarzeń niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych z łuszczycą plackowatą, w okresie kontrolowanym placebo (łącznie 1 382 pacjentów było leczonych sekukinumabem i 694 pacjentów otrzymywało placebo przez okres do 12 tygodni) zakażenia zgłaszano u 28,7% pacjentów leczonych sekukinumabem w porównaniu do 18,9% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zakażeń stanowiły lekkie zakażenia górnych dróg oddechowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takie jak zapalenia nosa i gardła, które nie wymagały przerwania leczenia. Obserwowano wzrost częstości występowania kandydozy błon śluzowych i skóry, wynikający z mechanizmu działania leku, jednak przypadki te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, nie były ciężkie, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 0,14% pacjentów leczonych sekukinumabem oraz u 0,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Przez cały okres leczenia (łącznie 3 430 pacjentów leczonych sekukinumabem w większości przez okres do 52 tygodni) zakażenia zgłaszano u 47,5% pacjentów leczonych sekukinumabem (0,9 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji). Ciężkie zakażenia zgłaszano u 1,2% pacjentów otrzymujących sekukinumab (0,015 na pacjento-rok okresu przedłużonej obserwacji).

Częstość występowania zakażeń obserwowana w badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była podobna do częstości obserwowanych w badaniach dotyczących łuszczycy plackowatej.

Neutropenia

W badaniach klinicznych III fazy we wskazaniu łuszczycy plackowatej neutropenia była częściej obserwowana po zastosowaniu sekukinumabu niż placebo, ale w większości przypadków była ona łagodna, przejściowa i odwracalna. Neutropenię $<1,0-0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 3 wg CTCAE) zgłaszano u 18 z 3 430 (0,5%) pacjentów leczonych sekukinumabem, bez zależności od dawki i bez związku czasowego z zakażeniami w 15 z 18 przypadków. Nie zgłaszano przypadków cięższej neutropenii. W pozostałych 3 przypadkach zgłaszano zakażenia niezdefiniowane jako ciężkie, wykazujące zwykłą odpowiedź na standardowe postępowanie i niewymagające przerwania stosowania sekukinumabu.

Częstość występowania neutropenii w łuszczycowym zapaleniu stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) była podobna jak w łuszczycy.

Zgłaszano rzadkie przypadki neutropenii $<0,5 \times 10^9/l$ (stopnia 4 wg CTCAE).

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych opisano przypadki pokrzywki i rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznej na sekukinumab.

Immunogenność

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez

zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS) mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko leкови wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi.

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży z ERA i MŁZS

Bezpieczeństwo stosowania sekukinumabu oceniano także w badaniu III fazy z udziałem 86 pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów pod postacią ERA i MŁZS, w wieku od 2 do mniej niż 18 lat. Profil bezpieczeństwa zgłaszany w tym badaniu był spójny z profilem bezpieczeństwa zgłaszanym u dorosłych pacjentów.

7.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLW MiPB i WHO-UMC

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono identyfikację zdarzeń niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* [29], *Food and Drug Administration* [30], Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [31], WHO-UMC [32] oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) [34].

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab), w którym zawarto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne [36]. Podnosi się w nim, że podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem.

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa.

Zidentyfikowane ryzyko związane z leczeniem produktem leczniczym Cosentyx® wynika z istnienia wystarczających dowodów, wskazujących na związek z zastosowaniem danego leku.

Potencjalne ryzyko to obawy, dla których możliwe jest powiązanie występującego zagrożenia ze stosowaniem leku na podstawie dostępnych danych, ale związek ten nie został jeszcze potwierdzony i wymaga dalszej oceny.

Brakujące informacje to dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego, których obecnie nie ma i należy je zebrać (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku).

Tabela 17. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Cosentyx®

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Cosentyx®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Zakażenia i zarażenia (w MIZS zaobserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia infekcji bakteryjnych) Reakcje nadwrażliwości
Ważne potencjalne ryzyko	Nowotwory złośliwe lub nieokreślone (w MIZS odnotowano nieznacznie zwiększone ryzyko wystąpienia limfoproliferacji) Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. MACE) (w przypadku MIZS, chociaż występuje kilka czynników ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, to nie wykazano wzrostu częstości incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów do 29 lat od wystąpienia choroby w porównaniu z populacją ogólną) Reaktywacja zapalenia wątroby typu B Myśli i zachowania samobójcze
Brakujące informacje	Narażenie płodu w macicy

Ważne zagrożenia oraz brakujące informacje dotyczące produktu leczniczego Cosentyx®	
Ważne zidentyfikowane ryzyko	Zakażenia i zarażenia (w MIZS zaobserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia infekcji bakteryjnych) Reakcje nadwrażliwości
	Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa (gromadzone są dla dzieci z MIZS (w wieku 2-6 lat) w 2-letnim przedłużeniu badania klinicznego)

Należy podkreślić, iż wskazane powyżej zagrożenia dotyczą zastosowania produktu leczniczego Cosentyx® w całym zakresie zarejestrowanych wskazań. Ponadto, szczegółowy opis ww. zagrożeń przedstawiony w RMP nie odnosi w bezpośredni sposób do wnioskowanej populacji pacjentów.

Ponadto, zidentyfikowano raport EMA [37] oceniający produkt leczniczy Cosentyx® w analizowanym wskazaniu, w ramach którego przedstawiono dane o bezpieczeństwie dla populacji pacjentów z MIZS (ERA i MŁZS) z badania fazy 3 o akronimie F2304 z udziałem populacji dzieci w wieku 6 lat i starszych z kategoriami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych. W próbie tej nie wykazano nowych lub nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Dane dotyczące bezpieczeństwa wydawały się zasadniczo zgodne z ogólnym profilem bezpieczeństwa sekukinumabu na podstawie istniejących obszernych danych dotyczących bezpieczeństwa dla dorosłych w wielu wskazaniach, a także z danymi pacjentów z niedawno zatwierdzonym wskazaniem w postaci łuszczycy u dzieci.

Główny problem związany z niepewnością i bezpieczeństwem związany był z bardzo ograniczonymi doświadczeniami u dzieci w wieku <6 r.ż. Rozwiązanie tego ograniczenia m.in. poprzez odpowiednio zaprojektowane badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia nie zostało uznane za wykonalne, a podmiot odpowiedzialny zdecydował o wykluczeniu tej grupy wiekowej ze wskazania terapeutycznego podczas procedury.

CHMP uznał, że profil bezpieczeństwa sekukinumabu w leczeniu dzieci w wieku 6 lat i starszych z kategoriami młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – łuszczycowego zapalenia stawów i zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, jest akceptowalny.

Zgodnie z raportem EMA, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cosentyx® w analizowanym wskazaniu (ERA i MŁZS jako typów MIZS) jest pozytywny.

Na stronie EMA zidentyfikowano ponadto dokument wskazujący na zakres czynności proceduralnych i informacji naukowych podejmowanych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [38]. Wśród najbardziej aktualnych wymieniono informację o aktualizacji punktu 4.8 ChPL, w ramach, której dodano nowe zdarzenie niepożądane w postaci wyprysku dyshidrotycznego. Częstość jego występowania określono jako „niezbyt często”. Punkt 4 ulotki dołączonej do opakowania został odpowiednio zaktualizowany. Potwierdzają to dane ujęte w Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [40].

Na stronach MHRA, WHO UMC nie odnaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji (sekukinumab).

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zareportowanych do bazy wyniosła: 107 072, z czego 162 zgłoszenia dotyczyły populacji <18 r.ż., co stanowi ~0,15% wszystkich ADR (ang. *adverse drug reactions*). Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18. Działania niepożądane (ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Cosentyx® [33]

Działania niepożądane	Całkowita liczba raportowanych ADR: 107 072
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	869
Zaburzenia w obrębie serca	1 535
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	101
Zaburzenia ucha i błędnika	1 196
Zaburzenia endokrynologiczne	238
Zaburzenia oka	2 085
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	11 796
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	47 953
Zaburzenia wątroby oraz dróg żółciowych	712
Zaburzenia układu immunologicznego	3 032
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	21 913
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	23 244
Badania diagnostyczne	5 658
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	1 882
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	17 594
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 926
Zaburzenia układu nerwowego	9 085
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	306
Zgłoszenia dotyczące produktu	4 216
Zaburzenia psychiczne	4 637
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 418
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	774
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7 922
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	30 020
Uwarunkowania społeczne	200
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 254
Zaburzenia naczyniowe	2 079
Rozkład ADR w podziale na kategorie wiekowe	Liczba ADR n
0-27 dni	8
1-23 miesięcy	25
2-11 lat	26
12-17 lat	103
18-44 lat	13 418
45-64 lat	22 682
65-74 lat	5 508
≥ 75 lat	1 727
Nieznana kategoria wiekowa	63 575

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Cosentyx®, aktualne na dzień 13.07.2022 r.

Na stronie URPL odnaleziono informację dotyczącą zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych, w tym w zakresie sekukinumabu. Pismo to stanowi przekierowanie do dokumentu określonego jako „Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń” (EMA/PRAC/275353/2021 Corr; Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [39], w którym poszerzono zakres zdarzeń niepożądanych, których lista ujęta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Nowodnotowanym AE, zamieszczonym w aktualnej ChPL jest zapalenie naczyń z nadwrażliwości (zapalenie naczyń związane z IgA - choroba Schönleina i Henocha), wg klasyfikacji MedDRA mieszczące się w grupie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Przeszukanie zasobów internetowych FDA pozwoliło zidentyfikować dwa źródła dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji:

- a) *Postmarket Drug and biologic safety_2017* [40]: Na podstawie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu zidentyfikowano pięć potencjalnych problemów dotyczących bezpieczeństwa: 1) zgony związane z sepsą i infekcją, 2) poważne zakażenie związane z neutropenią, 3) egzema, 4) liszaj płaski/liszajowate zapalenie błony śluzowej, 5) błędy związane z podaniem leku. FDA ocenia zgłoszenia ww. zdarzeń niepożądanych, aby określić, czy konieczne jest podjęcie działań regulacyjnych.
- b) *FDA FOIA Log - December 2019.xlsx*: FAERS donosi o zapaleniu jelit, chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego wymienionymi jako reakcje na następujące leki biologiczne: etanercept, anakinra, kanakinumab, ryloncept, tocilizumab, sarilumab, **sekukinumab**, iksekizumab, guselkumab, abatacept, belimumab i baricytynib.

7.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dodatkowych danych z badania JUNIPERA

Autorzy niniejszego raportu uznali za zasadne przedstawienie dodatkowych danych pochodzących z włączonego do analizy głównej badania JUNIPERA, niespełniających predefiniowanych kryteriów włączenia do analizy głównej z powodu braku grupy kontrolnej.

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa dla całej populacji pacjentów włączonych do badania JUNIPERA (n=86 pacjentów).

Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa dla populacji ogółem

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Populacja ogółem (ERA + MLZS)					
Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs)	JUNIPERA (EMA)	Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	86	79 (91,9)
Zgony			SEK±cDMARDs	86	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>non-fatal SAEs</i>)			SEK±cDMARDs	86	11 (12,8)
AEs prowadzące do przerwania leczenia			SEK±cDMARDs	86	8 (9,3)
AEs prowadzące do czasowego przerwania dawkowania			SEK±cDMARDs	86	7 (8,1)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane (>5%) według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>)					
Zapalenie nosogardzieli			SEK±cDMARDs	86	27 (31,4)

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)			
Biegunka	JUNIPERA (ClinicalTrials.gov)	Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	86	17 (19,8)			
Nudności			SEK±cDMARDs	86	19 (22,1)			
Zakażenie górnych dróg oddechowych			SEK±cDMARDs	86	19 (22,1)			
Ból stawów			SEK±cDMARDs	86	12 (14,0)			
Kaszel			SEK±cDMARDs	86	13 (15,1)			
Ból jamy ustnej i gardła			SEK±cDMARDs	86	12 (14,0)			
Ból głowy			SEK±cDMARDs	86	12 (14,0)			
Ból gardła			SEK±cDMARDs	86	9 (10,5)			
Gorączka			SEK±cDMARDs	86	12 (14,0)			
Wymioty			SEK±cDMARDs	86	9 (10,5)			
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według podziału SOC (ang. System Organ Class)								
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Choroba Crohna	JUNIPERA (ClinicalTrials.gov)	Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
	Zatrucie pokarmowe			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
Infekcje i zakażenia	Ostre zapalenie zatok			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
	Zapalenie wyrostka robaczkowego			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
	Zapalenie mieszków włosowych			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
	Torbiel włosowa			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
	Zapalenie płuc			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
	Infekcja rany pooperacyjnej			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
	Zapalenie migdałków			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	Uraz jamy brzusznej					SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów					SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Perlak			SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)		

Punkt końcowy	Badanie	Okres leczenia	Interwencja	N	n (%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przerost migdałka gardłowego		SEK±cDMARDs	86	1 (1,16)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane według podziału SOC (ang. System Organ Class)					
Infekcje i zakażenia			SEK±cDMARDs	86	68 (79,1)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	JUNIPERA (EMA)	Cały okres leczenia	SEK±cDMARDs	86	45 (52,3)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej			SEK±cDMARDs	86	32 (37,2)

Podczas trwania badania JUNIPERA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Ogółem u 11 pacjentów (12,8%) odnotowano wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych podczas całego okresu leczenia (ang. *treatment-emergent SAEs*), z czego najczęściej według podziału SOC (ang. *System Organ Class*) występowały infekcje i zakażenia (7/86, 8,1%). Wszystkie występujące SAEs według podziału SOC były pojedynczymi zdarzeniami.

Częstość występowania SAEs według SOC w całym okresie leczenia, wynosiła 8,2/100 pacjento-lat dla wszystkich pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi SAEs były infekcje i zakażenia oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odpowiednio 5,1/100 pacjento-lat i 1,4/100 pacjento-lat).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia w całej populacji pacjentów wynosiła 91,9%. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi według podziału SOC były infekcje i zakażenia (79,1%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (52,3%) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (37,2%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały zapalenie nosogardzieli (31,4%), biegunka (19,8%), nudności (22,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (22,1%) oraz kaszel (15,1%).

W ramach EMA Assessment report dla leku Cosentyx wskazano dodatkowo, iż zdarzenia niepożądane zaistniałe w okresie leczenia (TEAEs) miały charakter łagodny (40/86, 46,5%) oraz umiarkowany (37/86, 43%). Poważne zdarzenia niepożądane (severe AEs) odnotowano u 2 pacjentów (2/86, 2,3%), do których należały wysięk w stawie oraz aftowe owrzodzenie.

U 7 pacjentów (8,1%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego przerwania dawkowania.

Analiza wyników badań laboratoryjnych, parametrów życiowych, analiza moczu oraz EKG podczas całego okresu leczenia nie wykazała nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Najczęstsze raportowane odchylenia od normy w zakresie hematologii oraz chemii klinicznej były pierwszego lub drugiego stopnia nasilenia według CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Nieprawidłowości stopnia 3. w parametrach hematologicznych bezwzględnych granulocytów obojętnochłonnych (<1,0-0,5 x10⁹/l) zaobserwowano u 2 pacjentów (2/85 pacjentów, 2,4%) w grupie leczonej sekukinumabem przez cały okres leczenia (podczas fazy *double-blind*). Nieprawidłowości stopnia 3. w parametrach aminotransferazy asparaginianowej w surowicy (>5,0-20,0 x GGN) zaobserwowano u 1 pacjenta (1/86 pacjentów, 1,2%) w grupie leczonej sekukinumabem przez cały okres leczenia (podczas ostatniego okresu leczenia, faza *open-label*). Nieprawidłowości stopnia 3. w parametrach aminotransferazy alaninowej w surowicy (>5,0-20,0 x GGN) zaobserwowano u 2 pacjentów (2/86 pacjentów, 2,3%) w grupie leczonej sekukinumabem w całej grupie leczonej (podczas fazy *double-blind*). Jeden z tych pacjentów otrzymywał MTX w momencie wystąpienia nieprawidłowości 3. stopnia.

Ogólna częstość występowania nieprawidłowości enzymów wątrobowych w całym okresie leczenia była niska. W całym okresie leczenia nie zgłoszono żadnego pacjenta spełniającego kryteria laboratoryjne reguły Hy's (ang. *Hy's law*).

U żadnego pacjenta leczonego sekukinumabem nie wykryto przeciwciał przeciwlekowych (ang. *anti-drug antibodies*, ADA) powstałych w wyniku leczenia. U jednego pacjenta wyjściowo odnotowano obecność ADA, natomiast w trakcie trwania badania ADA nie zostały wykryte.

8. WNIOSKI

8.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu (produkt leczniczy Cosentyx®), stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, podawanego we wstrzyknięciu podskórnym, w porównaniu z komparatorem (PLC±cDMARDs) w populacji dzieci i młodzieży w wieku lat 6 i starszych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS), u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do projektowanego programu lekowego.

Substancją czynną wnioskowanego produktu jest sekukinumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, zaś wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx® w leczeniu chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Cosentyx® i rozpatrywana w analizie spełnia kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” oraz zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT).

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, spełniających predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych zidentyfikowano 1 pierwotne, randomizowane badanie kliniczne III fazy: JUNIPERA. Celem analizowanej próby klinicznej było porównanie efektywności klinicznej sekukinumabu (±cDMARDs) z placebo (±cDMARDs) w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS).

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że sekukinumab w analizowanej populacji cechuje się lepszą skutecznością niż placebo. Wyższą skuteczność terapii sekukinumabem w porównaniu do placebo odnotowano w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego: czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. *time to disease flare*) w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS oraz w populacji z MŁZS.

Istotną statystycznie różnicę między grupami zaobserwowano także dla parametrów: odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR 30 oraz kryteriów JIA ACR 70 w ogólnej populacji pacjentów z ERA i MŁZS. Wyniki te wskazywały na korzyść chorych leczonych SEK±cDMARDs.

W badaniu JUNIPERA zaobserwowano również znamienne statystycznie różnicę między grupami na korzyść pacjentów stosujących SEK±cDMARDs dla punktu końcowego zmniejszenie liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. *enthesitis count*) w populacji osób z ERA.

Istotną statystycznie różnicę między grupami, na korzyść chorych leczonych SEK±cDMARDs, odnotowano też w odniesieniu do ustąpienia zapalnego bólu pleców oraz ustąpienia klinicznego zapalenia stawów krzyżowo—biodrowych.

W badaniu JUNIPERA nie odnotowano natomiast znamienych statystycznie różnic pomiędzy SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs w przypadku JIA ACR 50, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz choroby nieaktywnej w populacji z ERA i MŁZS. Należy jednak podkreślić, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 50, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz status choroby nieaktywnej były wyższe w grupie leczonej sekukinumabem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo (78,4% vs 62,2%; 51,4% vs 40,5%; 43,2% vs 37,8%; 47,2% vs 37,8%). W przypadku pacjentów z ERA ze względu na małe liczebności analizowanych grup (N=22 w grupie SEK±cDMARDs oraz N=22 w grupie PLC±cDMARDs) nie odnotowano istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami dla analizowanych punktów końcowych (odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, JIA ACR 50, JIA ACR 70, JIA ACR 90, JIA ACR 100 oraz status choroby nieaktywnej).

Mimo, iż różnica nie była znamieną statystycznie w odniesieniu do oceny aktywności choroby w skali JADAS-27, uzyskane wyniki wykazały większe zmniejszenie wartości w skali JADAS-27 w grupie leczonej sekukinumabem w porównaniu do grupy kontrolnej w populacji z ERA i MŁZS oraz w populacji z ERA.

Również w odniesieniu do liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi grupami w populacji z ERA i MŁZS (SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs). Jednakże wyższą redukcję liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem odnotowano w grupie badanej.

Pomiędzy porównywanymi grupami nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów. Większą redukcję odnotowano jednak w grupie pacjentów stosujących sekukinumab w porównaniu z grupą stosującą PLC±cDMARDs.

Reasumując, **przeprowadzona analiza porównawcza efektywności klinicznej sekukinumabu z placebo, stosowanych ± cDMARDs, potwierdziła znamienne statystycznie korzyść kliniczną (czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR30 oraz JIA ACR 70) związaną z zastosowaniem ocenianej interwencji w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów.**

Podczas trwania badania JUNIPERA nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia wynosiła w grupie SEK±cDMARDs odpowiednio 91,7% oraz 14,6%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania sekukinumabu przez cały okres leczenia należały: zapalenie nosogardzieli (33,3%), biegunka (22,9%), nudności (22,9%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. W przypadku grupy chorych otrzymujących placebo podczas fazy *double-blind* częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych przez cały okres leczenia wynosiła odpowiednio 92,1% oraz 10,5%.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych podczas stosowania placebo podczas fazy *double-blind* należały: zapalenie nosogardzieli (28,9%), nudności (21,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (23,7%) oraz biegunka (15,8%).

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między grupą leczoną sekukinumabem a grupą placebo były niewielkie i nie uznano ich za klinicznie znaczące.

W ramach efektywności praktycznej przedstawiono dane z dostępnego badania retrospektywnego *Baer 2022*.

8.2. Wnioski z dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenie stawów przy użyciu sekukinumabu jest bezpieczne oraz bardzo dobrze tolerowane.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Cosentyx® najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi w trakcie leczenia sekukinumabem były: zakażenia górnych dróg oddechowych notowane bardzo często ($\geq 1/10$) oraz: opryszczka jamy ustnej, grzybica stóp, ból głowy, wodnisty wyciek z nosa, biegunka, nudności i zmęczenie raportowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Występowanie kandydoz błon śluzowych i skóry, wynikało z mechanizmu działania leku, jednak miały one nasilenie łagodne do umiarkowane, poddawały się standardowemu leczeniu i nie wymagały przerwania terapii.

Na stronie internetowej EMA odnaleziono Plan Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Cosentyx®, w ramach którego ujęto istotne informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Wskazano w nim, iż podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w Planie Zarządzania Ryzykiem. Szczegółowy opis zagrożeń przedstawiony w RMP nie uwzględnił w bezpośredni sposób wnioskowanej populacji pacjentów z ERA i MŁZS.

Zidentyfikowano także raport EMA dla produktu leczniczego Cosentyx® stosowanego w analizowanym wskazaniu. Przedstawiono w nim dane dotyczące bezpieczeństwa dla populacji pacjentów z MIZS (ERA i MŁZS) zaczerpnięte z badania fazy 3 o akronimie F2304. W próbie tej nie wykazano nowych lub nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Zgodnie z raportem EMA, stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Cosentyx® w analizowanym wskazaniu, tj. w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów, jest pozytywny.

Na stronach: Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cosentyx® w populacji pacjentów z ERA i MŁZS.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano natomiast na stronie internetowej <http://www.vigiaccess.org/>, na której zestawiono zdarzenia niepożądane raportowane w ramach *WHO Programme for International Drug Monitoring* podczas stosowania sekukinumabu. Całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych zamieszczonych w bazie wyniosła: ~107 000, z czego 162 zgłoszenia dotyczyły populacji pediatrycznej, co stanowi 0,15% wszystkich zgłoszeń zdarzeń niepożądanych.

Na stronie URPL odnaleziono informację dotyczącą zaleceń dla podmiotów odpowiedzialnych, w tym w zakresie sekukinumabu, w postaci poszerzenia zakresu zdarzeń niepożądanych, których lista ujęta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego, o zapalenie naczyń z nadwrażliwości (zapalenie naczyń związane z IgA - choroba Schönleina i Henocha), wg klasyfikacji MedDRA mieszczące się w grupie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

W zasobach internetowych FDA zidentyfikowano dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Na podstawie zgłoszeń AEs po wprowadzeniu do obrotu zidentyfikowano 5 potencjalnych problemów dotyczących bezpieczeństwa: 1) zgony związane z sepsą i infekcją, 2) poważne zakażenie związane z neutropenią, 3) egzema, 4) liszaj płaski/liszajowate zapalenie błony śluzowej, 5) błędy związane z podaniem leku. FDA ocenia zgłoszenia ww. zdarzeń niepożądanych, aby określić czy konieczne jest podjęcie działań regulacyjnych.

Ocena bezpieczeństwa dla całej populacji pacjentów włączonych do badania *JUNIPERA* (n=86 pacjentów) wykazała, iż sekukinumab jest bezpiecznym i dobrze tolerowanym lekiem. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. U 12,8% pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe podczas całego okresu leczenia, z czego najczęściej według podziału SOC (ang. *System Organ Class*) występowały infekcje i zakażenia (8,1% z ogółu populacji). U ~92% chorych raportowano jakiegokolwiek AEs, a najczęściej notowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje i zakażenia (~79%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (~52%) oraz zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (~37%). AEs zaistniałe w okresie leczenia raportowane w obu grupach miały głównie charakter łagodny (46,5%) lub umiarkowany (43%).

9. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1].

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Mała liczba odnalezionych dowodów naukowych (jedno badanie randomizowane w docelowej populacji chorych z ERA oraz MŁZS obejmujące ogółem 86 pacjentów);
- Brak publikacji pełnotekstowej badania *JUNIPERA*. Do analizy zostały włączone wyniki opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dane zidentyfikowane na stronie EMA, dane przedstawione na stronie rejestru badań *ClinicalTrials.gov*, materiały udostępnione od Zleceniodawcy (*data on file*);
- Zgodnie z ChPL wskazaniem rejestracyjnym dla produktu leczniczego Cosentyx® jest leczenie aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz leczenie aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Natomiast do badania *JUNIPERA* włączano dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat. Należy jednak podkreślić, iż na początku badania jedynie 3 pacjentów było w wieku od 2 do <6 lat. Pozostali pacjenci to pacjenci w wieku od 6 do <12 lat (22 pacjentów) oraz pacjenci w wieku od 12 do <18 lat (61 pacjentów). Średnia wieku osób biorących udział w I fazie badania oraz w II fazie badania wynosiła odpowiednio 13,1 i 12,8 lat. To właśnie niewielka liczba pacjentów w wieku poniżej 6 lat w badaniu rejestracyjnym *JUNIPERA* spowodowała, że we wskazaniu rejestracyjnym zdecydowano się uwzględnić pacjentów od 6 roku życia, gdyż badanie *JUNIPERA* zostało uznane za reprezentatywne właśnie dla takiej grupy chorych. Należy je więc uznać za reprezentatywne dla populacji wnioskowanej i dodatkowo zwrócić uwagę, że kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego są odzwierciedleniem kryteriów włączenia do badania *JUNIPERA* (poza wiekiem pacjentów, co wyjaśniono powyżej);
- Zidentyfikowano pewną rozbieżność pomiędzy dostępnymi źródłami w zakresie liczby pacjentów z grupy placebo uwzględnionej w ocenie analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym podjęto decyzję, iż w przypadku takich rozbieżności, przedstawione zostaną dane z różnych źródeł. Zostało to podyktowane brakiem publikacji pełnotekstowej do badania *JUNIPERA*. Różnice w uzyskanych wynikach były minimalne;
- W ocenie bezpieczeństwa w przypadku sekukinumabu dane przedstawiono zbiorczo dla fazy wstępnej *open-label* (12 tyg.), podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab, dla fazy *double-blind* (12-104 tyg.) oraz dla ostatniej fazy *open-label*. W przypadku placebo przedstawiono wyniki dla fazy *double-blind*. Autorzy niniejszej analizy odstąpili zatem od przeprowadzenia analizy statystycznej w zakresie oceny bezpieczeństwa dla porównania sekukinumabu z placebo, ze względu na różne czasy ekspozycji dla tych grup.

10. DYSKUSJA

10.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Podczas projektowania strategii dla ocenianej interwencji (sekukinumab) nie zastosowano również ograniczeń co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację potencjalnie istotnych badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej (jeśli byłyby dostępne). W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych rekordów zastosowano jedynie limit w postaci jednostki chorobowej, tj.: aktywnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (MŁZS).

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania dwóch rejestrów badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu) oraz kontaktowano się ze Zleceniodawcą.

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym). Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W wyniku zastosowanego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

W wyniku systematycznego wyszukiwania danych przeprowadzonego niezależnie przez 2 osoby do dn. 13.07.2022 r. zidentyfikowano 1 pierwotne, randomizowane badania kliniczne: *JUNIPERA* (NCT03031782). Celem analizowanej próby klinicznej było porównanie efektywności klinicznej sekukinumabu (Cosentyx®) z placebo, stosowanych ± cDMARDs, w leczeniu dzieci i młodzieży z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*) oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (MŁZS).

Poszerzoną ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx®. Obejmowała ona również wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEK we wnioskowanej populacji na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), MHRA i WHO UMC.

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa uwzględniono również dodatkowe dane pochodzące z włączonego do analizy głównej badania *JUNIPERA*.

W ramach efektywności praktycznej przedstawiono dane z dostępnego badania retrospektywnego *Baer 2022*.

10.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez ocenianą technologię medyczną.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [3]. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Na podstawie przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych stwierdzono, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego są leki modyfikujące przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna oraz cyklosporyna [5].

Powyższy wybór cDMARDs jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [3], [2], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi). Wybór cDMARDs jako komparatora został uznany przez AOTMiT za prawidłowy w analogicznej sytuacji kiedy w 2018 r. przeprowadzana była ocena adalimumabu między innymi w populacji pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych [5].

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie cDMARDs jako komparatora, znajdują się w APD [6].

10.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często bardzo rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją, a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania, mianowicie w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową stanowią chorzy z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku od 6 lat, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniający kryteria włączenia do leczenia określone w projekcie programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego

idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Do programu lekowego kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem:

- a) młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania albo
- b) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx® zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Kryteria włączenia do programu lekowego odpowiadają kryteriom włączenia do badania JUNIPERA. Do udziału w badaniu JUNIPERA zakwalifikowano dzieci i młodzież w wieku od 2 do < 18 lat z czynnym ERA lub MŁZS rozpoznany w oparciu o zmodyfikowane kryteria klasyfikacji Międzynarodowej Ligi Stowarzyszeń Reumatologicznych (ang. *International League of Associations for Rheumatology*, ILAR) (do programu lekowego kwalifikują się chorzy od 6 lat, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, gdyż na etapie rejestracji uznano, że badanie JUNIPERA jest reprezentatywne właśnie dla pacjentów od 6 r.ż. ze względu na niewielką liczbę dzieci poniżej tego wieku uczestniczących w badaniu). Do badania włączono pacjentów z aktywną chorobą (ERA lub MŁZS) zdefiniowaną jako posiadanie obu kryteriów: co najmniej 3 stawy objęte chorobą oraz co najmniej 1 miejsce aktywnego zapalenia przyczepów ścięgniastych obecnie, na początku badania lub udokumentowane w przeszłości, z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie (≥ 1 miesiąc) lub nietolerancją na co najmniej 1 NLPZ oraz nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie (≥ 2 miesiące) lub nietolerancją na co najmniej jeden cDMARDs.

Populacja włączona do badania zawiera populację wnioskowaną, zdefiniowaną kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego dla sekukinumabu, a kryteria kwalifikacji, jak i wykluczenia chorych z omawianych badań były przedstawione szczegółowo. **Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w badaniu klinicznym włączonym do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania leku Cosentyx® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.**

We włączonym badaniu JUNIPERA pacjenci otrzymywali sekukinumab w dawce wynoszącej 75 mg w przypadku masy ciała <50 kg lub 150 mg w przypadku masy ciała ≥ 50 kg. Lek podawany był tygodniu 0 (baseline), w 1., 2., 3. i 4. tygodniu, a następnie co 4 tygodnie. **Zatem sposób dawkowania sekukinumabu był zgodny zarówno z zaleceniami określonymi w ChPL ocenianej interwencji (Cosentyx®), jak i z programem lekowym.**

Badanie składało się z części prowadzonej metodą otwartej próby (I faza *open-label*), w której wszyscy pacjenci otrzymywali sekukinumab do tygodnia 12. Pacjenci, którzy uzyskali odpowiedź ACR 30 w tygodniu 12. zostali

włączeni do II fazy badania prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby i zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do kontynuacji leczenia sekukinumabem lub rozpoczęcia leczenia placebo (losowe przydzielenie do odstawienia leczenia) aż do tygodnia 104. lub do wystąpienia zaostrzenia choroby. Pacjenci, u których doszło do zaostrzenia choroby rozpoczęli fazę otwartą leczenia sekukinumabem prowadzoną do tygodnia 104 (III faza *open-label*). **Czas obserwacji w analizowanym eksperymencie klinicznym uznano za wystarczający do przeprowadzenia wiarygodnej i prawidłowej oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sekukinumabu oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.**

Liczebność próby w badaniu *JUNIPERA* była nieduża i wynosiła łącznie 86 pacjentów.

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badaniem postępowaniem, a obserwowanym punktem końcowym badania.

We włączonym badaniu *JUNIPERA* analizowano takie punkty końcowe jak: czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100, chorobę nieaktywną (ang. *inactive disease*), ocenę aktywności choroby w skali JADAS-27, liczbę przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem (ang. *enthesitis count*), liczbę palców objętych stanem zapalnym (ang. *dactylitis count*), liczbę stawów zaatakowanych czynną chorobą (ang. *active joint count*) oraz profil bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, w tym oceniane istotne punkty końcowe, długość okresów leczenia/obserwacji oraz liczebność i charakterystykę badanej populacji można uznać, iż wyniki uzyskane mają duże odniesienie do populacji generalnej, co świadczy o wysokiej wiarygodności zewnętrznej.

10.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań aby przedstawić najlepsze dostępne, a zarazem w pełni obiektywne, dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Cosentyx® ± cDMARDs vs placebo ± cDMARDs w populacji dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA) oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS).

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (wg wytycznych AOTMiT), opublikowane dowody naukowe włączone do analizy głównej (*JUNIPERA*) zakwalifikowano jako badanie o podtypie IIA, co oznacza, iż stanowiło ono poprawnie zaprojektowaną próbę kliniczną z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badania z randomizacją zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu (*JUNIPERA*) była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez *Cochrane Collaboration*. Badanie *JUNIPERA* oceniono jako badanie o wysokiej wiarygodności (niskie ryzyko błędu systematycznego).

Badanie *JUNIPERA* to wieloośrodkowe, prospektywne, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Randomizacja zastosowana w badaniu w celu losowego przydziału pacjentów do grup została przeprowadzona prawidłowo.

W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto w próbie *JUNIPERA* technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. *interactive response technology*). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem jednostki chorobowej (ERA vs MŁZS).

Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki.

Podsumowując, potencjalne czynniki ryzyka błędu systematycznego wynikające ze sposobu przeprowadzenia procesu randomizacji, wprowadzenia zaślepienia czy prezentacji wyników uznano za niskie dla ocenianego badania, co świadczy o wysokiej jakości niniejszej próby klinicznej.

10.5. Dyskusja z innymi zidentyfikowanymi przeglądaniami

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniałyby predefiniowane kryteria włączenia PICOS.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie *Medline (via Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(secukinumab or Cosentyx or AIN 457 or AIN457 or AIN-457).af.	1712
2.	Arthritis, Juvenile/ or (juvenile idiopathic arthritis or juvenile psoriatic arthritis or psoriatic juvenile idiopathic arthritis or psoriatic JIA or enthesitis related arthritis or enthesitis-related arthritis or enthesitis-related JIA or enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis).af	13302
3.	#1 AND #2	6

Data wyszukiwania: 13.07.2022 r.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(secukinumab or Cosentyx or AIN 457 or AIN457 or AIN-457).af	1089
2.	Arthritis, Juvenile/ or (juvenile idiopathic arthritis or juvenile psoriatic arthritis or psoriatic juvenile idiopathic arthritis or psoriatic JIA or enthesitis related arthritis or enthesitis-related arthritis or enthesitis-related JIA or enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis).af	901
3.	#1 AND #2	9

Data wyszukiwania: 13.07.2022 r.

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie *Cochrane Database of Systematic Reviews (via Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(secukinumab or Cosentyx or AIN 457 or AIN457 or AIN-457).af	20
2.	(juvenile idiopathic arthritis or juvenile psoriatic arthritis or psoriatic juvenile idiopathic arthritis or psoriatic JIA or enthesitis related arthritis or enthesitis-related arthritis or enthesitis-related JIA or enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis).af	39
3.	#1 AND #2	2

Data wyszukiwania: 13.07.2022 r.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie *Embase (via Ovid)*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	secukinumab/ or (secukinumab or Cosentyx or AIN 457 or AIN457 or AIN-457).af	6017
2.	Arthritis, Juvenile/ or (juvenile idiopathic arthritis or juvenile psoriatic arthritis or psoriatic juvenile idiopathic arthritis or psoriatic JIA or enthesitis related arthritis or enthesitis-related arthritis or enthesitis-related JIA or enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis).af	23078

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
3.	#1 AND #2	118

Data wyszukiwania: 13.07.2022 r.

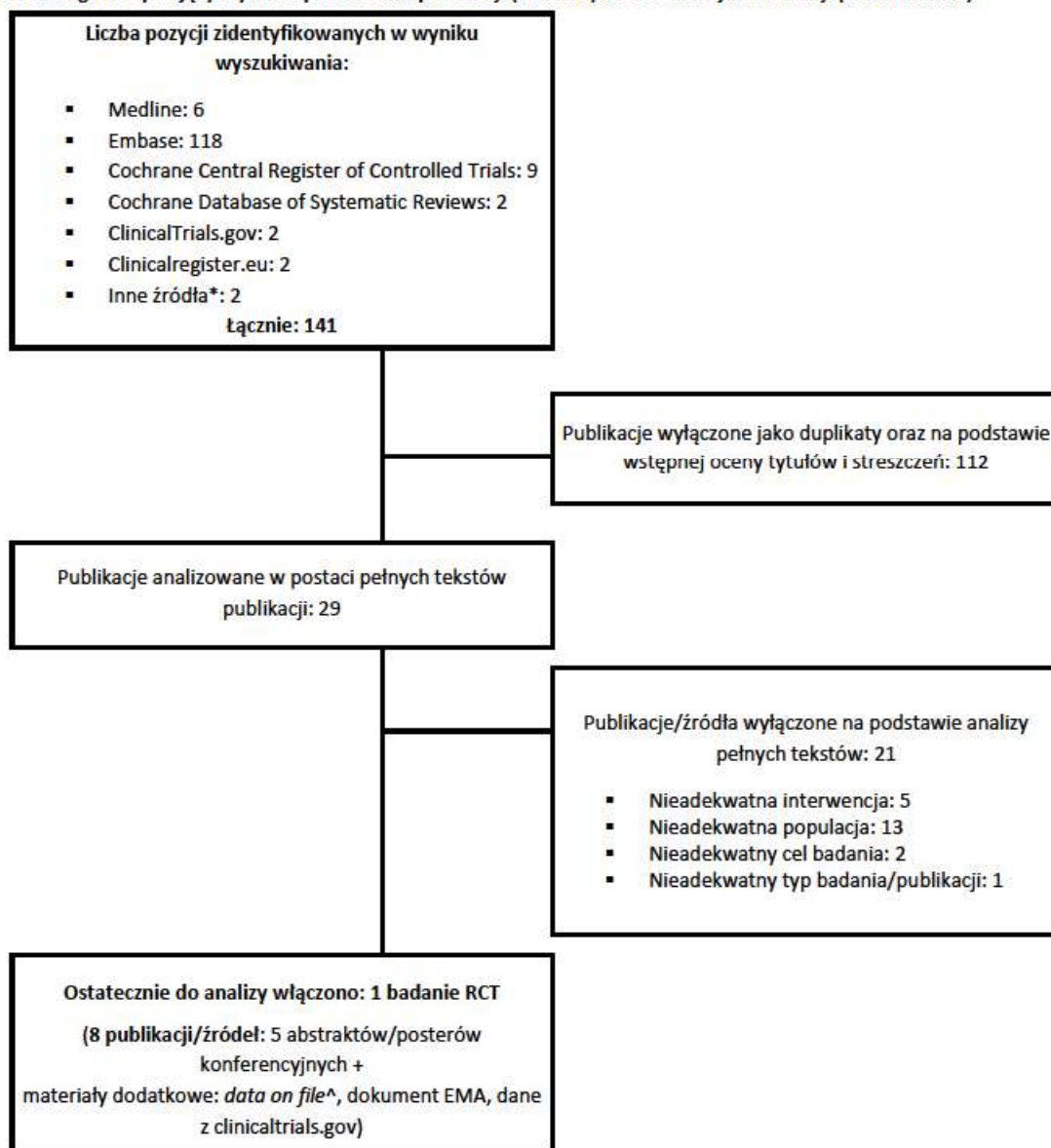
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	Disease: juvenile idiopathic arthritis OR juvenile psoriatic arthritis OR psoriatic juvenile idiopathic arthritis OR psoriatic JIA OR enthesitis related arthritis OR enthesitis-related arthritis OR enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis Other terms: secukinumab OR Cosentyx	2
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	(secukinumab OR Cosentyx) AND (juvenile idiopathic arthritis OR juvenile psoriatic arthritis OR psoriatic juvenile idiopathic arthritis OR psoriatic JIA OR enthesitis related arthritis OR enthesitis-related arthritis OR enthesitis-related juvenile idiopathic arthritis)	2

Data ostatniego wyszukiwania: 13.07.2022 r.

11.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (sekukinumab)



* dane udostępnione przez Zamawiającego, dane z dokumentacji rejestracyjnej leku – raport EMA

11.3. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 25. Charakterystyka badania JUNIPERA

Badanie	JUNIPERA
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A
Ocena wg skali <i>Cochrane</i>	Niskie ryzyko błędu (wysoka wiarygodność)
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: 32 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, Belgii, Niemczech, Włoszech, Polsce, Rosji, Południowej Afryce, Hiszpanii, Turcji oraz Wielkiej Brytanii*.
Metodyka	
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepienie (<i>double-blind</i>) badanie typu <i>withdrawal trial</i> z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną (<i>open-label</i>).
Opis randomizacji	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup: kontynuujących przyjmowanie sekukinumabu (37 pacjentów) oraz grupy kontrolnej, w której stosowano placebo (losowe przydzielenie do odstawienia leczenia, 38 pacjentów). W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem jednostki chorobowej (ERA vs MŁZS)**.
Zaślepienie	SEK±cDMARDs vs PLC±cDMARDs: procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki*.
Hipoteza badawcza	Hipoteza typu <i>superiority</i> (wyższości). Badanie zaprojektowano w celu udowodnienia przewagi leczenia sekukinumabem względem placebo w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego: czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. <i>time to disease flare</i>) podczas II fazy badania (12-104 tyg.)**.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. <i>time to disease flare</i>) II-rzędowe: odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100; choroba nieaktywna (ang. <i>inactive disease</i>), ocena aktywności choroby w skali JADAS-27, liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. <i>enthesitis count</i>), liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>dactylitis count</i>), liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą (ang. <i>active joint count</i>), częstość ustępowania objawów, wskaźnik JSpADA, ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ, CRP – dla populacji pacjentów z ERA. Wymienione punkty końcowe były analizowane podczas II fazy badania. Dodatkowo podczas I fazy badania analizowano wskaźnik JADAS-71, poprawę według poszczególnych składowych kryterium JIA ACR w populacji z ERA i MŁZS oraz globalną ocenę nasilenia choroby w skali IGA Mod 2011 w populacji pacjentów z MŁZS. Profil bezpieczeństwa: zgony, utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>non-fatal SAEs</i>), poszczególne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>) występujące u >5% pacjentów, poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. <i>System Organ Class</i>).
Analiza ITT	Analiza ITT nie została zachowana w przypadku statusu choroby nieaktywnej (populacja ogółem) oraz częstości ustępowania objawów. W przypadku pozostałych punktów końcowych analiza ITT została zachowana (oceniene punkty końcowe w wielu przypadkach zostały przedstawione na dwie populacje, w zależności od danych źródłowych). W ocenie bezpieczeństwa analiza ITT została zachowana.
Utrata pacjentów z badania	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Przyczyny utraty pacjentów z badania dla I fazy leczenia (do 12 tyg.): utracono łącznie 3 pacjentów z powodu braku skuteczności leczenia (N=86; 3,5%†).

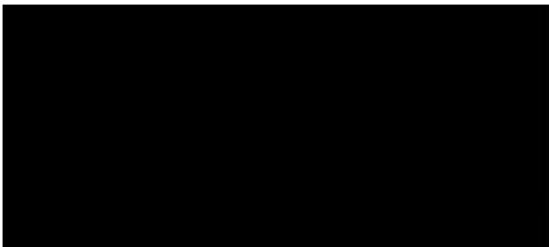
Badanie	JUNIPERA		
	<p>Przyczyny utraty pacjentów z badania dla II fazy leczenia (12-104 tyg.):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie SEK±cDMARDs (N=37): 6 pacjentów (16,2%†) →ogółem; 1 pacjent (2,7%†) →zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (2,7%†) →brak skuteczności leczenia; 1 pacjent (2,7%†) →decyzja lekarza, 3 pacjentów (8,1%†) →decyzja pacjenta/opiekuna ▪ w grupie PLC±cDMARDs (N=38): 2 pacjentów (5,3%†) →ogółem; 2 pacjentów (5,3%†) →zdarzenia niepożądane <p>Przyczyny utraty pacjentów z badania dla III fazy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ w grupie SEK±cDMARDs (N=11): 1 pacjent (9,1%†) →ogółem; 1 pacjent (9,1%†) →decyzja pacjenta/opiekuna ▪ w grupie PLC±cDMARDs (N=21): 5 pacjentów (23,8%†) →ogółem; 3 pacjentów (14,3%†) →zdarzenia niepożądane; 1 pacjent (4,8%†) →brak skuteczności, 1 pacjent (4,8%†) →decyzja lekarza 		
Źródła finansowania	Novartis Pharmaceuticals*		
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> • Abstrakty konferencyjne/materiały konferencyjne: abstrakt <i>Brunner 2021</i> [16], abstrakt <i>Ruperto 2021a</i> [17]; abstrakt <i>Ruperto 2021b</i> [18], abstrakt <i>Ruperto 2022</i> [19]; • Dokument EMA: <i>EMA 2020</i> [21]; • Rekord w rejestrze badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov</i> [22]; • Protokoły do badania dostępne na stronie <i>ClinicalTrials.gov</i> [23], [24]; • Nieopublikowane dane udostępnione przez Zleceniodawcę: <i>data on file</i> [25], [26]. 		
Identyfikatory badania	NCT03031782, CAIN457F2304		
Badanie	JUNIPERA		
	Kryteria włączenia*		
	<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 17 lat; • Diagnoza zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>, ERA) lub młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów (MŁZS) zgodnie z kryteriami klasyfikacji ILAR (ang. <i>International League of Associations for Rheumatology</i>) trwających co najmniej 6 miesięcy; • Aktywna choroba (ERA lub MŁZS) zdefiniowana jako posiadanie obu kryteriów: co najmniej 3 stawy objęte chorobą oraz co najmniej 1 miejsce aktywnego zapalenia przyczepów ścięgniastych obecnie, na początku badania lub udokumentowane w przeszłości; • Nieodpowiednia odpowiedź na leczenie (≥ 1 miesiąc) lub nietolerancja na co najmniej 1 NLPZ; • Nieodpowiednia odpowiedź na leczenie (≥ 2 miesiące) lub nietolerancja na co najmniej jeden cDMARDs; • Brak jednoczesnego stosowania leków drugiego rzutu, takich jak leki modyfikujące przebieg choroby i/lub leki immunosupresyjne; • Inne kryteria wyłączenia określone w protokole badania. 		
	Kryteria wykluczenia*		
	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza innej postaci MIZS niż ERA lub MŁZS wg kryteriów ILAR; • Pacjenci otrzymujący kiedykolwiek leki immunomodulujące; • Pacjenci przyjmujący jakiegokolwiek niebiologiczne cDMARDs z wyjątkiem MTX (lub sulfasalazynę tylko dla pacjentów z ERA); • Pacjenci z aktywną niekontrolowaną chorobą zapalną jelit lub aktywnym niekontrolowanym zapaleniem błony naczyniowej oka; • Inne kryteria wyłączenia określone w protokole badania. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
	Faza wstępna <i>open-label</i>	Drugi okres badania	
Cecha populacji/parametr	SEK±cDMARDs	SEK±cDMARDs	PLC±cDMARDs
	Populacja ogółem: ERA + MŁZS		




Badanie		JUNIPERA		
Liczebność populacji, N		86	37	38
Średnia wieku, lata (SD)		13,1 (3,1)	13,6 (2,7)	12,0 (3,5)
Mężczyźni, n (%)		57 (66,3)	24 (64,9)	27 (71,1)
Rasa, n (%)	Biała	82 (95,3)	36 (97,3)	35 (92,1)
	Azjatycka	1 (1,2)	0	1 (2,6)
	Inna	3 (3,5)	1 (2,7)	2 (5,3)
Masa ciała w kg, średnia (SD)		56,0 (20,9)	57,4 (16,5)	49,0 (20,3)
Pacjenci z ERA, n (%)		52 (60,5)	22 (59,5)	22 (57,9)
Pacjenci z MLZS, n (%)		34 (39,5)	15 (40,5)	16 (42,1)
Wskaźnik JADAS-27, średnia (SD)		15,1 (7,1)	15,2 (8,1)	15,6 (6,9)
Wskaźnik JADAS-71, średnia (SD)		18,3 (10,2)	18,7 (11,0)	18,8 (10,6)
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, średnia (SD)		2,6 (2,5)	2,7 (2,9)	2,5 (2,3)
Liczba palców objętych stanem zapalnym, średnia (SD)		1,0 (2,2)	1,2 (2,2)	1,0 (2,3)
Pacjenci stosujący metotreksat, n (%)		56 (65,1)	26 (70,3)	25 (65,8)
Pacjenci z ERA				
Średnia wieku, lata (SD)		13,7 (2,6)	14,0 (2,5)	13,0 (2,9)
Mężczyźni, n (%)		41 (78,8)	18 (81,8)	18 (81,8)
Rasa, n (%)	Biała	51 (98,1)	22 (100)	21 (95,5)
	Azjatycka	0	0	0
	Inna	1 (1,9)	0	1 (4,5)
Masa ciała w kg, średnia (SD)		56,7 (16,1)	59,0 (15,5)	49,4 (15,2)
Wskaźnik JADAS-27, średnia (SD)		14,8 (6,7)	15,9 (8,1)	14,9 (5,7)
Wskaźnik JADAS-71, średnia (SD)		17,3 (7,3)	18,8 (9,3)	16,5 (5,7)
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, średnia (SD)		2,7 (2,1)	3,1 (2,6)	2,2 (1,8)
Liczba palców objętych stanem zapalnym, średnia (SD)		0,4 (1,4)	0,6 (1,7)	0,3 (1,3)
Pacjenci stosujący metotreksat, n (%)		33 (63,5)	15 (68,2)	14 (63,6)
Pacjenci z MLZS				


Badanie		JUNIPERA		
Średnia wieku, lata (SD)		12,2 (3,7)	13,1 (3,1)	10,6 (3,7)
Mężczyźni, n (%)		16 (47,1)	6 (40,0)	9 (56,3)
Rasa, n (%)	Biała	31 (91,2)	14 (93,3)	14 (87,5)
	Azjatycka	1 (2,9)	0	1 (6,3)
	Inna	2 (5,9)	1 (6,7)	1 (6,3)
Masa ciała w kg, średnia (SD)		55,0 (26,8)	55,1 (18,1)	48,5 (26,3)
Wskaźnik JADAS-27, średnia (SD)		15,5 (7,8)	14,3 (8,2)	16,7 (8,3)
Wskaźnik JADAS-71, średnia (SD)		19,8 (13,5)	18,4 (13,5)	22,0 (14,7)
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, średnia (SD)		2,3 (3,0)	2,1 (3,2)	2,9 (3,0)
Liczba palców objętych stanem zapalnym, średnia (SD)		1,8 (2,7)	2,0 (2,7)	2,0 (2,9)
Pacjenci stosujący metotreksat, n (%)		23 (67,6)	11 (73,3)	11 (68,8)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	I faza leczenia (<i>open-label</i>)	Sekukinumab w dawce wynoszącej 75 mg w przypadku masy ciała <50 kg (0,5 mL ampułko-strzykawka) lub w dawce wynoszącej 150 mg w przypadku masy ciała ≥50 kg (1 mL ampułko-strzykawka) był podawany wyjściowo, w 1. 2. 3. i 4. tygodniu, a następnie podawany był co 4 tygodnie.		
	II faza leczenia (<i>double-blind</i>)	Sekukinumab w dawce wynoszącej 75 mg w przypadku masy ciała <50 kg (0,5 mL ampułko-strzykawka) lub w dawce wynoszącej 150 mg w przypadku masy ciała ≥50 kg (1 mL ampułko-strzykawka) lub placebo były podawane co 4 tygodnie do momentu wystąpienia reaktywacji choroby lub zakończenia 104-tygodniowego okresu leczenia.		
	III faza leczenia (<i>open-label</i>)	Sekukinumab w dawce wynoszącej 75 mg w przypadku masy ciała <50 kg (0,5 mL ampułko-strzykawka) lub w dawce wynoszącej 150 mg w przypadku masy ciała ≥50 kg (1 mL ampułko-strzykawka) był podawany co 4 tygodnie do zaostrzenia choroby lub do 100 tygodnia.		
Sposób podawania leku		Wstrzyknięcie podskórne		
Leczenie dodatkowe		Wyjściowo w grupie sekukinumabu metotreksat (MTX) stosowało 65,1% pacjentów; (63,5% [33/52] pacjentów z ERA i 67,6% [23/34] pacjentów z MłZS). Dwunastu z 52 pacjentów z ERA było jednocześnie leczonych sulfasalazyną (23,1%) ^{^^} .		
Czas trwania badania	I faza leczenia (<i>open-label</i>)	Wszyscy kwalifikujący się pacjenci byli leczeni sekukinumabem podczas fazy <i>open-label</i> , następnie przechodzili do II fazy badania po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR 30 JIA. Pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi wg kryteriów ACR 30 JIA, przerywali leczenie i zostali włączeni do okresu obserwacji, podczas którego pacjenci nie otrzymywali leczenia (ang. <i>post-treatment follow-up</i>). Czas trwania I fazy badania wynosił 12 tygodni.		
	II faza leczenia (<i>double-blind</i>)	Pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie podczas I fazy badania, zostali włączeni do II fazy, podwójnie zaślepionej (<i>double-blind</i>), typu <i>withdrawal</i> (ocena wpływu odstawienia leku). Pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej sekukinumab lub do grupy otrzymującej placebo (losowe		

Badanie		JUNIPERA
		<p>przydzielenie do odstawienia leczenia), aż do momentu wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. <i>disease flare</i>) lub zakończenia II fazy badania.</p> <p>Drugi okres leczenia był prowadzony „metodą zdarzeniową” (ang. <i>event driven</i>). Trwał do momentu, gdy u 33 pacjentów wystąpiło zaostrzenie choroby zgodnie z definicją JIA. Opcjonalnie, badanie mogło zostać zamknięte w momencie osiągnięcia przez wszystkich pacjentów całkowitego czasu trwania badania wynoszącego 104 tygodnie. Pacjenci, u których nie wystąpiło zaostrzenie choroby pozostali w II fazie przez czas trwania badania i ukończyli badanie bez uczestniczenia w trzecim okresie leczenia.</p>
	III faza leczenia (<i>open-label</i>)	Pacjenci, u których wystąpiło zaostrzenie choroby podczas fazy II, zostali natychmiast włączeni do III fazy leczenia, podczas którego otrzymywali sekukinumab <i>open-label</i> co 4 tygodnie, aż do osiągnięcia łącznego czasu trwania badania wynoszącego 104 tygodnie dla danego pacjenta.
	Okres obserwacji, podczas którego pacjenci nie otrzymywali leczenia (ang. <i>post-treatment follow-up</i>)	Okres obserwacji, podczas którego pacjenci nie otrzymywali leczenia (trwający 12 tygodni od ostatniego podania ocenianej interwencji) był wymagany dla wszystkich pacjentów, chyba że pacjenci zostali zakwalifikowani i włączeni do fazy <i>extension</i> badania.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników w analizie
Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. <i>time to disease flare</i>)	<p>Oba kryteria (1 i 2) muszą wystąpić, aby spełnić definicję zaostrzenia choroby. Opisane kryteria zmiany odnoszą się do końca wstępnej fazy <i>open-label</i> (wizyta w tygodniu 12).</p> <p>1. $\geq 30\%$ pogorszenie w co najmniej 3 z 6 kryteriów odpowiedzi ACR</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza; Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko; Ocena niepełnosprawności – oceniano za pomocą kwestionariusza CHAQ; Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów; Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; Laboratoryjny wskaźnik zapalenia – oceniano zmianę w stężeniu CRP (ang. C-reactive protein) w mg/L. <p>2. $\geq 30\%$ poprawa w nie więcej niż 1 z 6 kryteriów odpowiedzi ACR[^].</p> <p>Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby oszacowano metodą Kaplana-Meiera.</p>	Mediana (95% CI) [dni], HR (95% CI), p
Kryteria poprawy według JIA ACR Pedi 30/50/70/100	<p>ACR (ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) Pedi – kryteria poprawy według Gianniniego, umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie poprawy odpowiednich parametrów specyficznych dla MIZS; odpowiedź na leczenie określa się jako poprawę względem wartości początkowych o $\geq 30\%/50\%/70\%/90\%/100\%$ w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników[^].</p>	n (%), OR (95% CI)

Badanie	JUNIPERA
	<p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym lepsza skuteczność leczenia.</p> <p>JIA ACR uwzględnia następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza – oceniano w skali VAS 0-100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby; • Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko - oceniano w skali VAS 0-100 mm, przy czym 0 mm oznacza „bardzo dobre samopoczucie”, natomiast 100 mm oznacza „bardzo złe samopoczucie”; • Ocena niepełnosprawności – oceniano za pomocą kwestionariusza CHAQ; • Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów przy zastosowaniu definicji ACR (wg ACR aktywne zapalenie stawów to każdy staw z obrzękiem lub przy braku obrzęku, ograniczenie ruchu z towarzyszącym bólem lub tkliwością niezwiązaną z deformacją); • Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; • Laboratoryjny wskaźnik zapalenia – oceniano zmianę w stężeniu CRP (ang. <i>C-reactive protein</i>) w mg/L^Λ. <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni.</p>
<p>Status choroby nieaktywnej (ang. <i>inactive disease</i>)</p>	<p>Kryteria choroby nieaktywnej klinicznie (CID, <i>clinical inactive disease</i>) opracowane przez Wallace i wsp. 2011 obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak stawów zajętych aktywnym stanem zapalnym; • Prawidłowe stężenie białka C-reaktywnego (CRP, ang. <i>C-reactive protein</i>) podczas oceny w laboratorium. W przypadku podwyższonego poziomu CRP: nie można go przypisać ERA/MŁZS; • Najlepszy możliwy wynik na skali w całościowej ocenie choroby przez lekarza (≤ 10 mm); • Brak raportowanej przez pacjenta sztywności porannej związanej z ERA lub MŁZS trwającej ≥ 15 minut; • Brak zapalenia błony naczyniowej oka (<i>uveitis</i>)^Λ. <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni.</p>
<p>JADAS</p>	<p>Wskaźnik JADAS składa się z 4 zmiennych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza - oceniano w skali VAS 0-100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby; • Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica - oceniano w skali VAS 0-100 mm, przy czym 0 mm oznacza „bardzo dobre samopoczucie”, natomiast 100 mm oznacza „bardzo złe samopoczucie”; • Liczba stawów aktywnych; • Wskaźnik CRP^Λ.

Badanie	JUNIPERA		
	<p>Wartość JADAS oblicza się jako sumę punktów z 4 zmiennych, co globalnie daje wyniki 0-101 oraz 0-57 dla JADAS-71 oraz JADAS-27.</p> <p>Wyższe wyniki wskazują na większą aktywność choroby.</p> <p>W badaniu JUNIPERA wykorzystano wskaźnik JADAS-27 (ocena dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni) oraz JADAS-71 (ocena dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni i dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni).</p>		
<p>Liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem (ang. <i>total enthesitis count</i>)</p>	<p>W badaniu oceniano 16 miejsc przyczepów ścięgniętych pod kątem obecności lub braku tkliwości (zapalenie przyczepów ścięgniętych) po każdej stronie ciała:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przyczepy ścięgnięte przednie: krętarz większy kości udowej, kłykiec środkowy kości udowej, kłykiec boczny kości udowej; Przyczepy ścięgnięte tylne: większa guzowatość kości ramiennej, nadkłykcia przyśrodkowego kości ramiennej; nadkłykcia bocznego kości ramiennej, ścięgna Achillesa i kości piętowej powięzi podeszwowej[^]. <p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym lepsza skuteczność leczenia.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni.</p>		<p>Średnia zmiana (SD), różnica średnich zmian (95% CI)</p>
<p>Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>total dactylitis count</i>)</p>	<p>W badaniu oceniano liczbę palców u rąk i nóg objętych stanem zapalnym. Wynik jest sumą poszczególnych ocen dla każdego z palców, mieści się w zakresie od 0 do 20 i oznacza liczbę palców z obecnym stanem zapalnym[^].</p> <p>Im większa poprawa wyniku (obniżenie wyniku) tym lepsza skuteczność leczenia.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni.</p>		<p>Średnia zmiana (SD), różnica średnich zmian (95% CI)</p>
<p>Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą (ang. <i>active joint count</i>)</p>	<p>Liczbę stawów z aktywnym zapaleniem oceniano podczas każdej wizyty przy zastosowaniu definicji ACR uwzględniającej liczbę stawów z obrzękiem, tkliwością i ograniczonym zakresem ruchu. Definicja aktywnego zapalenia stawów według ACR obejmuje każdy staw z obrzękiem lub, przy braku obrzęku, z ograniczeniem ruchu z towarzyszącym bólem lub tkliwością niezwiązaną z deformacją[^].</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni.</p>		<p>Średnia zmiana (SD), różnica średnich zmian (95% CI)</p>
<p>Test Fabera</p>			<p>n (%), OR (95% CI), p</p>

Badanie	JUNIPERA	
		
<p>Test Schöbera</p>		<p>n (%)</p>
<p>CHAQ (ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>)</p>	<p>Do oceny sprawności fizycznej i stanu funkcjonalnego pacjentów oraz jakości życia w badaniu JUNIPERA wykorzystano kwestionariusz CHAQ.</p> <p>Wymiar niepełnosprawności składał się z pytań wielokrotnego wyboru oraz oceny w skali VAS dotyczących trudności w wykonywaniu ośmiu typowych czynności życia codziennego: ubieranie, chodzenie, jedzenie, higiena, aktywność, chwytanie, zasięg i łapanie. Pacjenci wybierają spośród czterech kategorii odpowiedzi, od „bez trudności” do „niemożliwy do zrobienia”.</p> <p>Kwestionariusz powinien zostać wypełniony przez rodzica.</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni.</p>	<p>n (%), średnia zmiana (SD), różnica średnich zmian</p>
<p>Ocena stanu zapalnego pleców</p>	 <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni dla populacji pacjentów z ERA.</p>	<p>n (%), OR (95% CI), p</p>

Badanie	JUNIPERA
<p>Wskaźnik JSpADA (ang. Juvenile spondyloarthritis disease activity)</p>	 <p>n (%), OR (95% CI), p</p> <p>Ocenę przeprowadzono dla fazy <i>open-label</i> trwającej 12 tygodni oraz dla fazy <i>double-blind</i> trwającej 12-104 tygodni dla populacji pacjentów z ERA.</p>
<p>Globalna ocena nasilenia choroby przez badacza w skali IGA Mod 2011</p>	<p>Skala IGA mod 2011 (ang. <i>Investigator's Global Assessment Modified 2011</i>), częściej nazywana PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment of Psoriasis</i>) zawiera ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjentów z tłuszczycą dokonywaną przez lekarza/badacza. Skala od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza brak znamion, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby.</p> <p>W badaniu ocenę przeprowadzono w populacji pacjentów z MŁZS dla 12-tygodniowej fazy <i>open-label</i>.</p> <p>n (%)</p>
<p>Utrata pacjentów z badania</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, których: utracono z badania ogółem, przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia.</p> <p>n (%), OR (95% CI), p</p>
<p>Pozostałe parametry dotyczące bezpieczeństwa</p>	<p>Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych wg podziału SOC, zdarzeń niepożądanych wg podziału PT występujących u $\geq 5\%$ pacjentów. Wyniki przedstawiono w okresie wynoszącym 12-104 tyg. leczenia dla grupy placebo oraz dla całego okresu leczenia dla pacjentów przyjmujących sekukinumab.</p> <p>n (%)</p>

†Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Dane zaczerpnięte z informacji umieszczonych w rejestrze badań klinicznych www.clinicaltrials.gov; ^Dane zaczerpnięte z protokołu dostępnego na stronie Clinicaltrials.gov; &Data on file; ^^ChPL dla produktu leczniczego Cosentyx; **Dane zaczerpnięte z protokołu dostępnego na stronie ClinicalTrials.gov

Tabela 26. Charakterystyka badania *Baer 2022*

Badanie	<i>Baer 2022</i>
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IVC
Ocena wg skali NICE	4/8
Metodyka badania	Retrospektywny przegląd kart pacjentów (ang. <i>chart review</i>)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wskaźnik JspADA; ▪ Aktywność choroby w skali JADAS-10; ▪ Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza; ▪ Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza CHAQ; ▪ Zmniejszenie zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych; ▪ Utrata pacjentów z badania z powodu braku skuteczności leczenia; ▪ Zdarzenia niepożądane ogółem; ▪ Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>serious AE</i>); ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane.
Utrata pacjentów z badania	Przedstawiono informację, iż w trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. 2 pacjentów (11,8%) po 24 miesiącach przerwało leczenie sekukinumabem i przeszło na leczenie tofacytynibem.
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania/inne źródła	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacja pełnotekstowa: <i>Baer 2022</i> [27] • Abstrakt konferencyjny: <i>Foeldvari 2018</i> [28]
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ERA, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF; • Pacjenci leczeni sekukinumabem przez co najmniej 3 miesiące do 15 marca 2019 r. 	
Kryteria wykluczenia	
Nie przedstawiono kryteriów wykluczenia.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	SEK±cDMARDs
Liczebność populacji, N	17
Kobiety, n (%)	13 (76,5)
Wiek w momencie wystąpienia objawów, średnia w latach (SD)/mediana	12,3 (4,2)/11,9
Czas trwania choroby na początku leczenia sekukinumabem, średnia w latach (SD)/mediana	6,3 (3,3)/5,7
Dodatni wynik HLA-B27, n (%)	5 (29,4)
Zapalenia błony naczyniowej oka w przeszłości, n (%)	0 (0)
Choroba zapalna jelit, n (%)	0 (0)
Liczba wcześniej stosowanych konwencjonalnych cDMARDs, średnia (SD)/mediana	1,8 (1,0)/2

Liczba wcześniej stosowanych biologicznych cDMARDs, średnia (SD)/mediana	1,9 (1,0)/2	
Wskaźnik JSpADA, średnia (SD)/mediana	2,4 (1,1)/2,5	
Liczba punktów w skali JADAS-10, średnia (SD)/mediana	8,4 (3,9)/7	
Liczba stawów z aktywnym zapaleniem, średnia (SD)/mediana	2,5 (1,6)/2	
Pacjenci z zapaleniem w stawie krzyżowo-biodrowym, n (%)	9 (52,9)	
Pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgniowych, n (%)	3 (17,6)	
Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS 0-10, średnia (SD)/mediana	2,3 (1,0)/2	
Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez pacjenta w skali VAS 0-10, średnia (SD)/mediana	2,4 (1,5)/2	
Skala CHAQ, średnia (SD)/mediana	0,42 (0,48)/0,25	
Charakterystyka interwencji		
Interwencja	Początkowa dawka sekukinumabu wynosiła 150 mg na dawkę (n=13 pacjentów, 76,5%) oraz 300 mg na dawkę (n=4 pacjentów, 23,5%). Dawka 150 mg została zwiększona u 11 pacjentów (85% z 13 pacjentów).	
Sposób podawania	Wstrzyknięcie podskórne	
Okres obserwacji	Średni okres <i>follow-up</i> pacjentów wynosił 18,2 miesiące (SD=7,2), co odpowiada ekspozycji na sekukinumab wynoszącej 25,8 lat. 9 pacjentów było objętych co najmniej 24-miesięcznym okresem <i>follow-up</i> .	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawiania wyników w analizie
Wskaźnik JspADA	Średnia zmiana wartości wskaźnika podczas 24-miesięcy obserwacji względem wartości wyjściowych.	Średnia zmiana (SD), p
Aktywność choroby wg skali JADAS-10	Średnia zmiana wartości wskaźnika podczas 24-miesięcy obserwacji względem wartości wyjściowych. Wartość JADAS-10 oblicza się jako sumę punktów z 4 zmiennych, co globalnie daje wyniki 0-40.	Średnia zmiana (SD), p
Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza	Średnia zmiana wartości wskaźnika podczas 24-miesięcy obserwacji względem wartości wyjściowych. Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, mierzona na 10-centymetrowej skali VAS, gdzie 0 oznacza brak aktywności, a 10 oznacza maksymalną aktywność.	Średnia zmiana (SD), p
Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza CHAQ	Średnia zmiana wartości wskaźnika podczas 24-miesięcy obserwacji względem wartości wyjściowych.	Średnia zmiana (SD), p
Zmniejszenie zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych	Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiło zmniejszenie zajęcia stawów krzyżowo-biodrowych.	n (%), OR (95% CI)

Profil bezpieczeństwa	Liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie utraty pacjentów z badania z powodu braku skuteczności, zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (<i>serious</i> AE) oraz poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Analizowano również liczbę zdarzeń niepożądanych oraz wskaźnik na 100 lat ekspozycji.	n (%), liczba zdarzeń, wskaźnik na 100 lat ekspozycji
------------------------------	---	---

11.4. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

11.4.1. Ocena wg Cochrane Collaboration

Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”: JUNIPERA [16]

Badania		JUNIPERA
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Błąd selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (ang. <i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (ang. <i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)
Błąd wykonania (ang. <i>performance bias</i>)	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)
Błąd detekcji (ang. <i>detection bias</i>)	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)
Błąd utraty (ang. <i>attrition bias</i>)	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Błąd raportowania (ang. <i>reporting bias</i>)	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nieuwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych) lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej	Niskie (+)
Inne źródła błędów (ang. <i>other bias</i>)	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Tabela 28. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania JUNIPERA wg Cochrane Collaboration

Domena	Badanie JUNIPERA	Komentarz
Randomizacja	Niskie	W celu losowego przydziału pacjentów do grup terapeutycznych użyto technologii interaktywnej odpowiedzi (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>). Zastosowano randomizację ze stratyfikacją względem jednostki chorobowej (ERA vs MŁZS).
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi IRT (IRT, ang. <i>Interactive Response Technology</i>).
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, opiekunami, badaczami oraz osobami oceniającymi wyniki.
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Osoby analizujące/oceniające wyniki skuteczności były zaślepienie.
Niekompletność wyników	Niskie	Podano szczegółowe dane na temat utraty pacjentów z badania. Dostępne są pełne dane z badania.

Domena	Badanie JUNIPERA	Komentarz
Selektywne raportowanie	Niskie	Nie stwierdzono rozbieżności pomiędzy założeniami zawartymi w metodyce badania a ostatecznym zakresem punktów końcowych, dla których zaraportowano wyniki.
Inne czynniki	Niskie	Nie zidentyfikowano.

11.4.2. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 29. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Tabela 30. Ocena wiarygodności badania Baer 2022 w skali NICE

Pytania	Baer 2022
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5. Czy badanie było prospektywne?	0

Pytania	Baer 2022
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	0
Suma (max.8 punktów)	4/8

11.4.3. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR

Tabela 31. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [9]

Pytanie	Tak (+)	Nie (-)	Niejasne (+/-)	Nie dotyczy
Czy cel przeglądu systematycznego został zdefiniowany „a priori”?				
Czy selekcję badań do przeglądu przeprowadzono w sposób prawidłowy i opisano w sposób możliwy do odtworzenia?				
Czy zakres wyszukiwania prowadzonego w kierunku identyfikacji badań do przeglądu systematycznego uznano za wyczerpujący?				
Czy na etapie formułowania kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego określano status publikacji ³ , dla prac które zostaną włączone do przeglądu?				
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań (pozycji) spełniających kryteria włączenia, jak również listę badań wykluczonych z przeglądu systematycznego?				
Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (<i>critical appraisal</i>)?				
Czy dokonano i przedstawiono wynik oceny wiarygodności/jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego?				
Czy na etapie formułowania wniosków z przeglądu wzięto pod uwagę jakość/wiarygodność badań włączonych?				
Czy przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy danych z badań włączonych dokonano oceny zasadności/poprawności jej przeprowadzenia?				
Czy oceniono ryzyko wystąpienia błędu publikacji?				
Czy autorzy zgłosili konflikt interesów?				
Suma				

11.5. Dodatkowe dane dotyczące skuteczności klinicznej pochodzące z badania JUNIPERA

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowe dane pochodzące z pierwszej fazy leczenia badania JUNIPERA, podczas której wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie przy zastosowaniu sekukinumabu w sposób otwarty (*open-label*). Pierwsza faza leczenia trwała 12 tygodni.

Pierwsza faza leczenia była prowadzona bez udziału grupy kontrolnej, a zatem niemożliwe było przeprowadzenia testów statystycznych pod kątem istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Jednakże należy podkreślić, iż analiza jakościowa uzyskanych poziomów odpowiedzi pozwala na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków o skuteczności sekukinumabu w populacji pacjentów z ERA oraz MŁZS.

11.5.1. Odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR 30, 50, 70, 90 i 100 oraz status choroby nieaktywnej (ang. *inactive disease*)

Tabela 32. Odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR Ped1 30, 50, 70, 90 i 100 oraz choroba nieaktywna (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	n* (%)
Populacja ogółem (ERA i MŁZS)					
JIA ACR 30	JUNIPERA (abstrakt konferencyjny Ruperto 2021)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	83	75 (90,4)
JIA ACR 50			SEK±cDMARDs	83	72 (86,7)
JIA ACR 70			SEK±cDMARDs	83	58 (69,9)
JIA ACR 90			SEK±cDMARDs	83	33 (39,8)
JIA ACR 100			SEK±cDMARDs	83	21 (25,3)
Choroba nieaktywna			SEK±cDMARDs	83	30 (36,1)
JIA ACR 30	JUNIPERA (clinicaltrials.gov)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	86	78 (90,4)
JIA ACR 50			SEK±cDMARDs	86	75 (86,7)
JIA ACR 70			SEK±cDMARDs	86	60 (69,9)
JIA ACR 90			SEK±cDMARDs	86	34 (39,8)
JIA ACR 100			SEK±cDMARDs	86	22 (25,3)
Choroba nieaktywna			SEK±cDMARDs	86	31 (36,1)
JIA ACR 30	JUNIPERA (abstrakt Brunner 2021 → NRI data**)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	86	75 (87,2)
JIA ACR 50			SEK±cDMARDs	86	72 (83,7)
JIA ACR 70			SEK±cDMARDs	86	58 (67,4)
JIA ACR 90			SEK±cDMARDs	86	33 (38,4)
JIA ACR 100			SEK±cDMARDs	86	21 (24,4)
Choroba nieaktywna			SEK±cDMARDs	86	30 (34,9)
Populacja z ERA					
JIA ACR 30	JUNIPERA (poster konferencyjny Ruperto 2022)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	52	44 (84,6)
JIA ACR 50			SEK±cDMARDs	52	41 (78,8)
JIA ACR 70			SEK±cDMARDs	52	34 (65,4)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	n* (%)
JIA ACR 90			SEK±cDMARDs	52	17 (32,7)
JIA ACR 100			SEK±cDMARDs	52	14 (26,9)
Choroba nieaktywna			SEK±cDMARDs	52	20 (38,5)
Populacja z MŁZS					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ** NRI, ang. *non responder imputation*: metodologia w ramach której brakujące wartości traktowano jako brak odpowiedzi

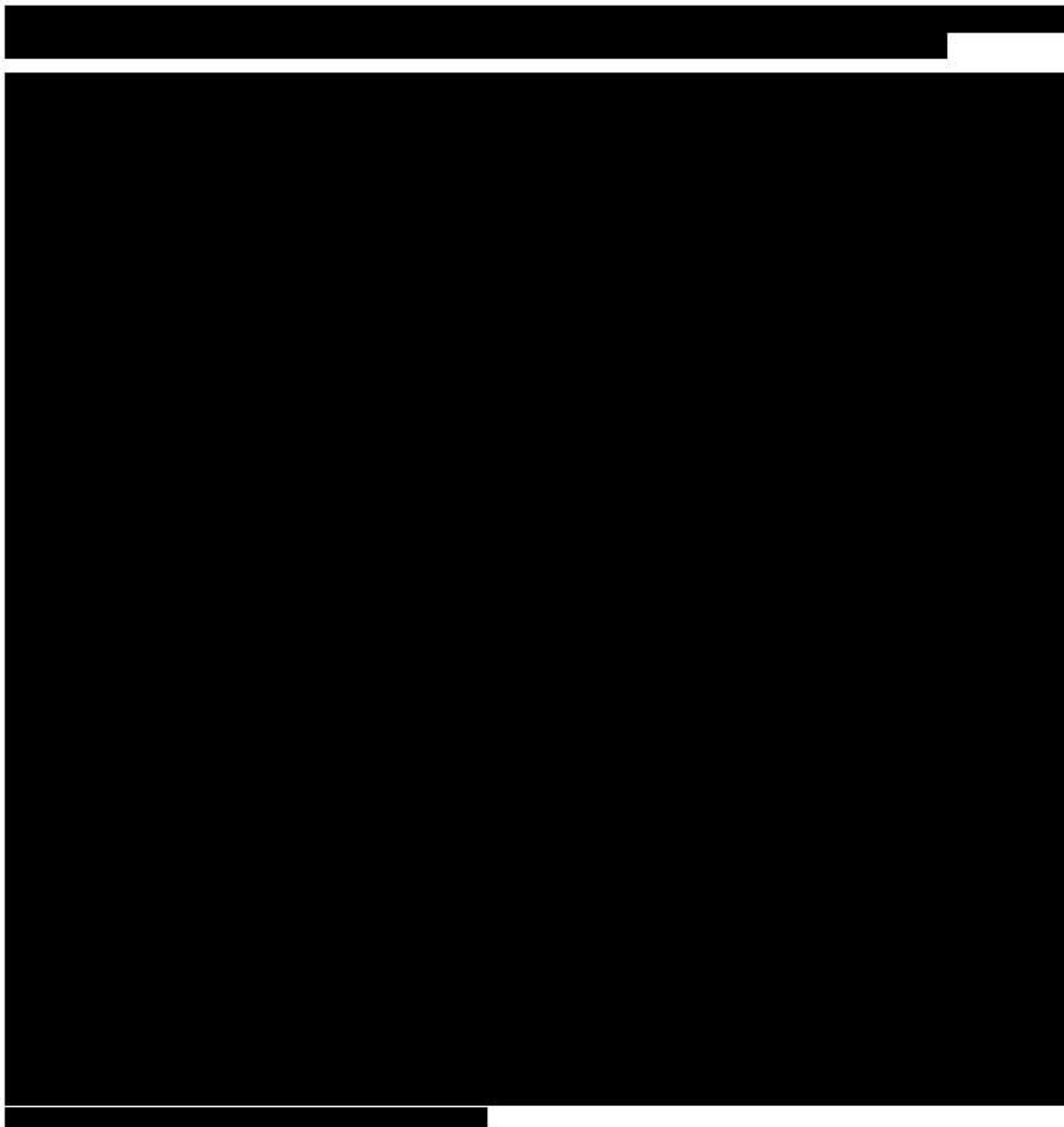
W 12 tygodniu leczenia SEK±cDMARDs w populacji pacjentów z ERA i MŁZS 90,4% pacjentów uzyskało odpowiedź na leczenie ACR 30, a 86,7%, 69,9%, 39,8% oraz 25,3% uzyskało odpowiednio odpowiedzi ACR 50, ACR 70, ACR 90 oraz ACR 100. W 12 tygodniu leczenia u 36,1% pacjentów stwierdzono chorobę nieaktywną.

Natomiast w populacji pacjentów z ERA odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 30, ACR 50, ACR 70, ACR 90 oraz ACR 100 wynosiły odpowiednio: 84,6%, 78,8%, 65,4%, 32,7% oraz 26,9%. Chorobę nieaktywną u pacjentów z ERA odnotowano u 38,5% pacjentów.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]



11.5.2. Poprawa według poszczególnych składowych kryterium JIA ACR

Na ocenę odpowiedzi JIA ACR w MIZS składa się sześć kryteriów:

- Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza;
- Ogólna ocena dobrostanu przez rodzica lub pacjenta;
- Ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ (ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire*);
- Liczba stawów z czynnym zapaleniem;
- Liczba stawów o ograniczonej ruchomości;
- Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy.

Dane dotyczące analizowanego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Poprawa według poszczególnych składowych kryterium JIA ACR (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	% poprawa
Populacja ogółem (ERA i MŁZS)					
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza*	JUNIPERA (EMA)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	83	77,4
Ogólna ocena dobrostanu przez rodzica lub pacjenta*			SEK±cDMARDs	81	53,1
Ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ			SEK±cDMARDs	74	53,8
Liczba stawów z czynnym zapaleniem			SEK±cDMARDs	83	79,3
Liczba stawów o ograniczonej ruchomości			SEK±cDMARDs	78	72,5
Mediana procentowej poprawy standaryzowanej wartości CRP [^]			SEK±cDMARDs	82	13,6
Populacja z ERA					
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	JUNIPERA (EMA)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	52	74,4
Ogólna ocena dobrostanu przez rodzica lub pacjenta			SEK±cDMARDs	52	45,3
Ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ			SEK±cDMARDs	52	51,6
Liczba stawów z czynnym zapaleniem			SEK±cDMARDs	52	77,3
Liczba stawów o ograniczonej ruchomości			SEK±cDMARDs	52	70,1
Mediana procentowej poprawy standaryzowanej wartości CRP [^]			SEK±cDMARDs	5	50,0
Populacja z MŁZS					
Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza	JUNIPERA (EMA)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	34	82,3
Ogólna ocena dobrostanu przez rodzica lub pacjenta			SEK±cDMARDs	34	65,0
Ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ			SEK±cDMARDs	34	57,6
Liczba stawów z czynnym zapaleniem			SEK±cDMARDs	34	82,7
Liczba stawów o ograniczonej ruchomości			SEK±cDMARDs	34	76,5
Mediana procentowej poprawy standaryzowanej wartości CRP [^]			SEK±cDMARDs	34	0,6

*W skali VAS (0-100 mm); [^]mg/dL

W populacji pacjentów z ERA i MŁZS dzięki terapii sekukinumabem odnotowano poprawę w odniesieniu do wszystkich kryteriów oceny odpowiedzi JIA ACR: liczby stawów z czynnym zapaleniem (79,3%), ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza (77,4%), liczby stawów o ograniczonej ruchomości (72,5%), oceny stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ (53,8%), ogólnej oceny dobrostanu przez rodzica lub pacjenta

(53,1%) oraz wartości standaryzowanej dla CRP (13,6%).

W przypadku stężenia białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy mediana zmiany względem wartości wyjściowej była niższa w populacji chorych z MŁZS w porównaniu do pacjentów z ERA. Jest to związane z niższymi wartościami wyjściowymi CRP w populacji chorych z MŁZS (wartości wyjściowe CRP w populacji z ERA: 6,98; wartości wyjściowe CRP w populacji z MŁZS: 4,99).

11.5.3. Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba palców objętych stanem zapalnym oraz liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów

Dane dotyczące średniej zmiany liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. *total enthesitis count*), liczby palców objętych stanem zapalnym (ang. *total dactylitis count*) oraz liczby zaatakowanych czynną chorobą stawów (ang. *active joint count*) zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34. Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba palców objętych stanem zapalnym oraz liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa (SD)	Średnia zmiana (SD)
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)						
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. <i>total enthesitis count</i>)	JUNIPERA (EMA)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	86	2,6 (2,51)	-1,8 (2,31)
Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>total dactylitis count</i>)			SEK±cDMARDs	86	1,0 (2,15)	-0,8 (1,83)
Liczba stawów zaatakowanych czynną chorobą stawów (ang. <i>active joint count</i>)	JUNIPERA (abstrakt Brunner 2021)		SEK±cDMARDs	86	-	-6,3 (7,2)
Populacja z ERA						
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. <i>total enthesitis count</i>)	JUNIPERA (EMA)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	52	2,7 (2,16)	-2,2 (1,87)
Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>total dactylitis count</i>)			SEK±cDMARDs	52	0,4 (1,44)	-0,2 (0,79)
Populacja z MŁZS						
Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. <i>total enthesitis count</i>)	JUNIPERA (EMA)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	34	2,3 (2,99)	-1,2 (2,83)
Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>total dactylitis count</i>)			SEK±cDMARDs	34	1,8 (2,69)	-1,5 (2,53)

^APacjenci, u których występowało zapalenie przyczepów ścięgniastych na początku badania; ^{*}Pacjenci, u których wystąpiło zapalenie w obrębie palców na początku badania

Zastosowanie sekukinumabu podczas 12 tygodniowej fazy *open-label* przyczyniło się do zmniejszenia liczby przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. *total enthesitis count*), liczby palców objętych stanem zapalnym (ang. *total dactylitis count*) oraz liczby stawów zaatakowanych czynną chorobą (ang. *active joint*

count) względem wartości wyjściowych w populacji ogółem (ERA + MŁZS), populacji pacjentów z ERA oraz populacji pacjentów z MŁZS.

11.5.4. Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27 oraz w skali JADAS-71

Szczegółowe dane dotyczące analizowanego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27 oraz JADAS-71 (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa	Średnia wartość końcowa	Średnia zmiana (SD)
Populacja ogółem (ERA + MŁZS)							
JADAS-27	JUNIPERA (EMA)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	83*	15,1 (7,2)	4,6	-10,49 (7,23)
JADAS-71			SEK±cDMARDs	83*	bd	bd	-13,4 (9,73)
Populacja z ERA							
JADAS-27	JUNIPERA (EMA oraz abstrakt Ruperto 2022)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	52	14,8	5,3	-9,60 (7,48)
JADAS-71			SEK±cDMARDs	52	bd	bd	-11,79 (7,68)
Populacja z MŁZS							
JADAS-27	JUNIPERA (EMA oraz abstrakt Ruperto 2022)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	34	15,5	3,6	-11,9 (6,67)
JADAS-71			SEK±cDMARDs	34	bd	bd	-15,97 (12,01)

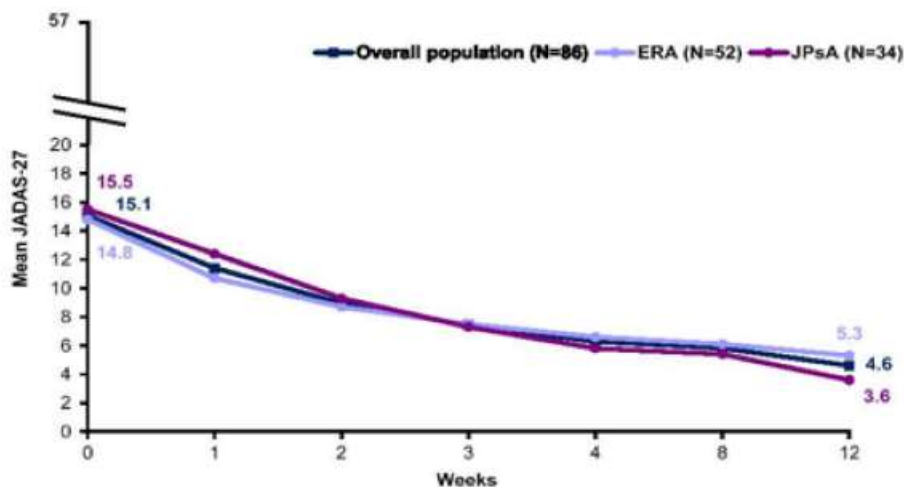
*W posterze konferencyjnym Brunner 2021 dla N=86

Początek działania sekukinumabu wystąpił już w pierwszym tygodniu leczenia. Największą redukcję aktywności choroby odnotowano podczas pierwszych 4 tygodni leczenia. W populacji pacjentów z ERA i MŁZS w 12 tygodniu leczenia wskaźnik JADAS-27 wyniósł 4,6, a średnie zmniejszenie wskaźnika JADAS-27 względem wartości wyjściowych wyniosło -10,49. Natomiast w populacji pacjentów z ERA oraz w populacji pacjentów z MŁZS w 12 tygodniu leczenia średnie zmniejszenie wskaźnika JADAS-27 wyniosło odpowiednio -9,60 oraz -11,9.

W 12 tygodniu zmniejszenie wskaźnika JADAS-71 wyniosło odpowiednio -13,4; -11,79 oraz -15,97 w ogólnej populacji pacjentów, w populacji pacjentów z ERA oraz grupie pacjentów z MŁZS.

Na poniższym wykresie przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wyniku w skali JADAS-27 w populacji ogółem (ERA + MŁZS), w populacji z ERA oraz w populacji z MŁZS.

Wykres 8. Średnia zmiana wyniku JADAS-27 w populacji ogółem, w populacji z ERA oraz w populacji z MŁZS w okresie TP1 (JUNIPERA)



Week	1	2	3	4	8	12
Overall (n)	84	85	86	86	86	83
ERA (n1)	50	51	52	52	52	51
JPśA (n2)	34	34	34	34	34	32

11.5.5. Ustąpienie objawów

W populacji pacjentów z ERA analizowano częstość ustępowania osiowych i/lub obwodowych objawów, które obecne były na początku badania.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Częstość ustępowania objawów (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N*	n (%)	
Populacja z ERA						
Całkowite ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych	[REDACTED]	12 tyg.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022)		SEK±cDMARDs	46	33 ^{^^} (72,3)	
Całkowite ustąpienie zapalenia palców	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022)		SEK±cDMARDs	5	3 ^{^^} (50)	
Poranna sztywność	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Test Schöbera	[REDACTED]		[REDACTED]	SEK±cDMARDs	12 [^]	7 ^{^^} (58,3)
Zapalny ból pleców	JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022)	[REDACTED]	SEK±cDMARDs	9 [^]	7 ^{^^} (77,8)	
Kliniczne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych	JUNIPERA (abstrakt Ruperto 2022)	[REDACTED]	SEK±cDMARDs	15 [^]	8 ^{^^} (53,3)	

Tabela 38. Pozostałe analizowane punkty końcowe w populacji pacjentów z ERA (JUNIPERA)

Punkt końcowy	Badanie (źródło)	Czas leczenia	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)
Populacja z ERA					
Wskaźnik JSpADA	JUNIPERA (abstrakt <i>Ruperto</i> 2022)	12 tyg.	SEK±cDMARDs	52	-2,4 (1,7)
Ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ			SEK±cDMARDs	52	-0,5 (0,5)
CRP*			SEK±cDMARDs	52	-1,8 (38,7)

*Mediana (SD)

Podczas 12 tygodniowego okresu leczenia sekukinumabem w populacji pacjentów z ERA odnotowano zmniejszenie wskaźnika JSpADA (-2,4), zmniejszenie wskaźnika CRP (-1,8), jak również odnotowano zmniejszenie liczby punktów w ocenie przeprowadzonej za pomocą kwestionariusza CHAQ. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność sekukinumabu.

12. PIŚMIENNICTWO

12.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia, dyskusja, części opisowe

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz.74).
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., EAN 5909990005055; Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, EAN 5909990005031; w ramach programu lekowego " Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)" <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2012-2015?id=3309>
6. ██████████ Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów - analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2022. Praca nieopublikowana.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
8. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008
10. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004, 23: 1351-1375
11. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
12. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-18.
13. Charakterystyka Produktu leczniczego Cosentyx®.
14. Opis proponowanego programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” z zastosowaniem sekukinumabu (produkt leczniczy Cosentyx®) w populacji chorych z MIZS.
15. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2015.

12.2. Analiza efektywności klinicznej

16. Brunner, H., Foeldvari, I., Alexeeva, E., Ayaz, N., Penads, I. C., Kasapcopur, O., Chasnyk, V., Hufnagel, M., Zuber, Z., Schulert, G., Ozen, S., Popov, A., Ramanan, A., Scott, C., Sozeri, B., Zholobova, E., Zhu, X., Whelan, S., Pricop, L., Ravelli, A., Martini, A., Lovell, D. and Ruperto, N. Secukinumab treatment in children and adolescents with enthesitis-related arthritis and juvenile

- psoriatic arthritis: Efficacy and safety results from a phase 3 study. *Arthritis and Rheumatology*. 2021. 73(SUPPL 9)(2987-2990).
17. Ruperto, N., Foeldvari, I., Alexeeva, E., Aktay Ayaz, N., Calvo, I., Kasapcopur, O., Chasnyk, V., Hufnagel, M., Zuber, Z., Schulert, G., Ozen, S., Popov, A., Ramanan, A., Scott, C., Sozeri, B., Zholobova, E., Zhu, X., Whelan, S., Pricop, L., Ravelli, A., Martini, A., Lovell, D. J. and Brunner, H. Efficacy and safety of secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: Primary results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (junipera). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021. 80(SUPPL 1)(201-202).
 18. Ruperto, N., Foeldvari, I., Alexeeva, E., Ayaz, N. A., Calvo, I., Kasapcopur, O., Chasnyk, V., Hufnagel, M., Zuber, Z., Schulert, G., Ozen, S., Popov, A., Ramanan, A., Scott, C., Sozeri, B., Zholobova, E., Zhu, X., Whelan, S., Pricop, L., Ravelli, A., Martini, A., Lovell, D. J. and Brunner, H. Efficacy and safety of secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis in a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (Junipera). *Pediatric rheumatology*. Vol.19(SUPPL 1):2021-09-19 to 2021-09-21. 27th European Paediatric Rheumatology Congress.
 19. Ruperto N., Chertok E., Dehoorne J., Horneff G., Kallinich T., Louw I., Compeyrot-Lacassagne S., Lauwerys B., Martin N., Marzan K., Knibbe W., Martin R., Zhu X., Whelan S., Pricop L., Martini A., Lovell D.J., Brunner H on behalf of Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Efficacy of secukinumab in enthesitis-related arthritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 study (JUNIPERA). OP0221. *Ann Rheum Dis*, 2022.
 20. Ramanan A.V., Brunner H.I., Foeldvari I., Alexeeva E., Ayaz N.A., Calvo I., Kasapcopur O., Chasnyk V.G., Hufnagel M., Zuber Z., Schulert G., Ozen S., Popov A., Scott C., Sozeri B., Zholobova E., Zhu X., Whelan S., Pricop L., Ravelli A., Martini A., Lovell D.J., Ruperto N., Secukinumab treatment in children and adolescents with enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: efficacy and safety results from a phase 3 study. *Rheumatology (United Kingdom)*. Conference: British Society for Rheumatology Annual Conference, BSR 2022. Glasgow United Kingdom. 61(SUPPL 1) (pp i20-i21), 2022. Date of Publication: May 2022.
 21. EMA 2020: Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006: Cosentyx; sekukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729/P46/012. 22 July 2021, EMA/471835/2021 Human Medicines Division
 22. Dane dotyczące badania JUNIPERA zamieszczone w rejestrze ClinicalTrials.gov (stan na dzień 30.06.2022): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03031782> [rejestr badań klinicznych].
 23. Clinical Trial Protocol CAIN457F2304 / NCT03031782. Secukinumab (AIN457). A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis-related arthritis. 04 Jun 2020.
 24. Statistical Analysis Plan (SAP) Amendment 4. Clinical Trial Protocol CAIN457F2304 / NCT03031782. A three-part randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy and safety of secukinumab treatment in Juvenile Idiopathic arthritis subtypes of psoriatic and enthesitis-related arthritis. 3-Dec-2020.

12.3. Efektywność praktyczna

27. Baer, J., Klotsche, J. and Foeldvari, I. Secukinumab in the treatment for patients with juvenile enthesitis related arthritis non-responsive to anti-TNF treatment according the Juvenile Spondyloarthritis Disease Activity Index. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2022. 40(3):620-624.
28. Foeldvari, I. and Baer, J. Secukinumab is a promising treatment for patients with juvenile enthesitis related arthritis nonresponsive to anti-TNF treatment. *Arthritis and Rheumatology*. 2018. 70(Supplement 9)(2640).

12.4. Przeglądy systematyczne

Nie zidentyfikowano przeglądów spełniających kryteria włączenia do analizy.

12.5. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

29. EMA, European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>.
30. Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>]
31. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>]
32. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://www.who-umc.org/>]
33. <http://www.vigiaccess.org/>
34. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency
35. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® (sekukinumab); https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf;
36. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/cosentyx-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
37. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cosentyx-h-c-003729-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf
38. https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/cosentyx-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en-0.pdf
39. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-19-22-april-2022-meeting_en.pdf
40. <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-january-2017-march-2017>

12.6. Badania wyłączone z analizy

Nieadekwatna interwencja

41. Karadag S.G., Demirkan F.G., Koc R., Cakmak F., Sonmez H.E., Aktay Ayaz N., Approach to switching biologics in juvenile idiopathic arthritis: a real-life experience., *Rheumatology International*. 42(1) (pp 141-147), 2022. Date of Publication: January 2022.
42. Grazziotin L.R., Currie G., Twilt M., Ijzerman M.J., Kip M.M.A., Koffijberg H., Benseler S.M., Swart J.F., Vastert S.J., Wulffraat N.M., Yeung R.S.M., Marshall D.A., Real-world data reveals the complexity of disease modifying anti-rheumatic drug treatment patterns in juvenile idiopathic arthritis: an observational study. *Pediatric Rheumatology*. 20(1) (no pagination), 2022. Article Number: 25. Date of Publication: December 2022.
43. Demirkan, F. G., Ulu, K., Ozturk, K., Karadag, S. G., Ozdel, S., Sonmez, H. E., Cakmak, F., Demir, F., Sozeri, B. and Aktay Ayaz, N. Safety and effectiveness of biosimilar of adalimumab ABP501 in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: pera research group experience. *Pediatric Rheumatology*. Conference: International Society of Systemic Auto Inflammatory Disease Periodic Congress, ISSAID. 2021. 20(SUPPL 1)<https://dx.doi.org/10.1186/s12969-021-00659-2>.
44. Grados, D., Retamero, A., Riveros, A., Baliu, C., Nogues, E., Ferrandez, D., Bove, F., Colquechambi, A. M. and Cucurell, M. Measuring patient satisfaction of biological treatments in a regional hospital. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. 76(Supplement 2){1434.
45. Paul, S., Majors, K., Ostrov, B. and Scalzi, L. Incidence of hypercalciuria and hematuria in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Hormone Research in Paediatrics*. Conference: 27th Annual Meeting of the Latin American Pediatric Endocrinology Society, SLEP. 2018. 90(Supplement 2)<http://dx.doi.org/10.1186/s12969-019-0373-y>

Nieadekwatna populacja

46. Cendon Duran C.S., da Paz A.S., Santiago M.B., Vasculitis induced by biological agents used in rheumatology practice: A systematic review. *Archives of Rheumatology*. 37(2) (pp 300-310), 2022. Date of Publication: June 2022.
47. Didenko, V. V., Kalashnik, G. A., Karpenko, Ju Ju and Harlamova, E. N. Description of the Clinical Case of Adalimumab and Secukinumab Therapy of a Patient with Psoriatic Arthritis. *Russian Archives of Internal Medicine*. 2021. 11(3)(225-228.
48. Diel, R., Schaberg, T., Nienhaus, A., Otto-Knapp, R., Kneitz, C., Krause, A., Fabri, M., Mrowietz, U., Bauer, T. and Hacker, B. Joint Statement (DZK, DGRh, DDG) on the Tuberculosis Risk with Treatment Using Novel Non-TNF-Alpha Biologicals. *Pneumologie*. 2021. 75(4)(293-303.
49. Hashmi, S., Hoff, R. T. and Ehrenpreis, E. D. Development of Inflammatory Bowel Disease (Ibd) Following the Use of Biologic Treatment for Rheumatologic Diseases: A Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reports System (Faers). *Gastroenterology*. 2020. 158(6 Supplement 1)(S-959-S-960.
50. Kriulin, I., Alexeeva, E., Dvoryakovskaya, T., Denisova, R., Fetisova, A., Mamutova, A., Isayeva, K., Chomahidze, A., Lomakina, O., Chibisova, K., Gautier, M., Vankova, D., Krekhova, E. and Shingarova, M. Secukinumab efficacy and safety in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Rheumatology. Conference: 26th European Paediatric Rheumatology Congress: Part. 2020. 18(SUPPL 2)*<https://dx.doi.org/10.1186/s12969-020-00470-5>.
51. Kriulin, I., Alexeeva, E., Dvoryakovskaya, T., Isaeva, K., Chomakhidze, A., Chistyakova, E., Lomakina, O., Denisova, R., Mamutova, A., Fetisova, A., Gautier, M., Vankova, D., Krekhova, E., Shingarova, M., Alshevskaya, A. and Moskalev, A. Efficacy and safety of secukinumab treatment in juvenile idiopathic arthritis patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. 79(SUPPL 1)(489.
52. Mora, T. P., De Heyaime, J. S. P., Alberto, A., Vasquez, C., Cruz, Y., Valdez Lorie, T., Bautista, E. R., Louis, R. M. and Feriz, R. A. Frequency of neoplasms in patients treated with bdmard and stdmard in the rheumatology service of padre billini hospital, Dominican republic. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2021. 27(SUPPL 1)(S51.
53. Mufti, A., Sachdeva, M., Kim, P., Rahat, S., Lytvyn, Y., Maliyar, K. and Yeung, J. A systematic review of eczematous eruptions in patients receiving biologic therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021. 85(6)(1630-1635.
54. Nurmohamed, M., Choy, E., Lula, S., Kola, B., DeMasi, R. and Accossato, P. The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. *Drug Safety*. 2018. 41(5)(473-488.
55. Ong, M. S., Ringold, S., Mannion, M., Natter, M., Schanberg, L. and Kimura, Y. Patterns of medication switching in juvenile idiopathic arthritis: A retrospective analysis of a national administrative claims database. *Arthritis and Rheumatology*. 2021. 73(SUPPL 9)(536-539.
56. Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, J., Barile-Fabris, L., Horiuchi, T., Takeuchi, T., Lula, S., Hawes, C., Kola, B. and Marshall, L. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *Biodrugs*. 2017. 31(4):299-316.
57. Tindell, A., Batool, S., McGucken, A. and Siebert, S. Real-world secukinumab retention, response rates and adverse events in the treatment of PSA and axspa. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2020. 59(Supplement 2)(ii118-ii119.
58. Welzel, T., Winskill, C., Zhang, N., Woerner, A. and Pfister, M. Biologic disease modifying antirheumatic drugs and Janus kinase inhibitors in paediatric rheumatology - what we know and what we do not know from randomized controlled trials. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2021. 19(1):46.

Nieadekwatny cel badania

59. Brunner, H., Schanberg, L., Kimura, Y., Dennis, A., Eakin, G., Co, D., Colbert, R., Fuhlbrigge, R., Goldmuntz, E., Kingsbury, D., Mintz, S., Onel, K., Patty-Resk, C., Rider, L. G., Schneider, R., Watts, A., Von-Scheven, E., Lovell, D. J. and Beukelman, T. New medications are needed for children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019. 71(Supplement 10)(3225-3227.
60. Brunner, H. I., Schanberg, L. E., Kimura, Y., Dennis, A., Co, D. O., Colbert, R. A., Fuhlbrigge, R. C., Goldmuntz, E., Kingsbury, D. J., Patty-Resk, C., Mintz, S., Onel, K., Rider, L. G., Schneider, R., Watts, A., von Scheven, E., Lovell, D. J. and Beukelman, T. New Medications Are Needed for Children With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020. 72(11)(1945-1951.

Nieadekwatny typ badania/publikacji

61. Welzel, T., Winskill, C., Zhang, N., Woerner, A. and Pfister, M. Analysis of published randomized controlled trials in pediatric patients with rheumatic inflammatory diseases treated with biologics. *Pediatric Rheumatology*. Conference: 26th European Paediatric Rheumatology Congress: Part. 2020. 18(SUPPL 2)<https://dx.doi.org/10.1186/s12969-020-00470-5>.

13. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu (PICOS).....	14
Tabela 2. Badania zidentyfikowane na stronie <i>www.clinicaltrials.gov</i>	17
Tabela 3. Badania zidentyfikowane na stronie <i>www.clinicaltrialsregister.eu</i>	18
Tabela 4. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby (ang. <i>time to disease flare</i>) podczas TP2 (JUNIPERA)	29
Tabela 5. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR (JUNIPERA)	32
Tabela 6. Aktywność choroby w skali JADAS-27 dla populacji pacjentów z ERA i MŁZS oraz dla populacji z ERA (JUNIPERA) ...	34
Tabela 7. Liczba przyczepów ścięgniętych objętych zapaleniem (JUNIPERA).....	35
Tabela 8. Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (JUNIPERA)	36
Tabela 9. Liczba palców objętych stanem zapalnym (JUNIPERA).....	36
Tabela 10. Częstość ustępowania objawów (JUNIPERA).....	37
Tabela 11. Pozostałe analizowane punkty końcowe w populacji pacjentów z ERA (JUNIPERA)	38
Tabela 12. Ocena bezpieczeństwa (JUNIPERA).....	40
Tabela 13. Utrata pacjentów z badania (JUNIPERA)	44
Tabela 14. Skuteczność praktyczna (Baer 2022).....	45
Tabela 15. Bezpieczeństwo sekukinumabu (Baer 2022)	47
Tabela 16. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Cosentyx® w oparciu o ChPL.....	49
Tabela 17. Lista ważnych zagrożeń oraz brakujących informacji dotyczących produktu leczniczego Cosentyx®	51
Tabela 18. Działania niepożądane (ADR) raportowane podczas stosowania produktu leczniczego Cosentyx® [33].....	53
Tabela 19. Ocena bezpieczeństwa dla populacji ogółem	54
Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Medline (via Ovid)</i>	67
Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials (via Ovid)</i>	67
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (via Ovid)</i>	67
Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase (via Ovid)</i>	67
Tabela 24. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych.....	68
Tabela 25. Charakterystyka badania JUNIPERA.....	70
Tabela 26. Charakterystyka badania Baer 2022	79
Tabela 27. Ocena ryzyka błędu systematycznego zgodnie z „ <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias</i> ”: JUNIPERA [16]	82
Tabela 28. Szczegółowy opis oceny ryzyka błędu systematycznego dla badania JUNIPERA wg <i>Cochrane Collaboration</i>	82
Tabela 29. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	83
Tabela 30. Ocena wiarygodności badania Baer 2022 w skali NICE.....	83
Tabela 31. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR [9].....	85
Tabela 32. Odpowiedź na leczenie według kryteriów ACR Pedi 30, 50, 70, 90 i 100 oraz choroba nieaktywna (JUNIPERA)	86
Tabela 33. Poprawa według poszczególnych składowych kryterium JIA ACR (JUNIPERA)	90

Tabela 34. Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem, liczba palców objętych stanem zapalnym oraz liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (JUNIPERA)	91
Tabela 35. Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27 oraz JADAS-71 (JUNIPERA)	92
Tabela 36. Częstość ustępowania objawów (JUNIPERA).....	93
Tabela 37. Globalna ocena stopnia nasilenia choroby według lekarza/badacza (JUNIPERA).....	94
Tabela 38. Pozostałe analizowane punkty końcowe w populacji pacjentów z ERA (JUNIPERA)	95

14. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący schemat badania JUNIPERA [EMA]	27
Wykres 2. Diagram przepływu pacjentów w badaniu JUNIPERA [data on file]	28
Wykres 3. Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w populacji ogółem (ERA oraz MŁZS)	30
Wykres 4. Analizowane punkty z zakresu skuteczności klinicznej (Baer 2022).....	46
Wykres 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla ocenianej interwencji (sekukinumab)	69
Wykres 6. Dynamika osiągania odpowiedzi na leczenie podczas leczenia sekukinuabem wg kryteriów ACR 30, ACR 50, ACR 70, ACR 90, ACR 100 oraz statusu choroby nieaktywnej w populacji ogółem* (JUNIPERA)	88
Wykres 7. Dynamika osiągania odpowiedzi na leczenie podczas leczenia sekukinumabem wg kryteriów ACR 30, ACR 50, ACR 70, ACR 90 oraz ACR 100 w populacji ogółem, w populacji z ERA oraz w populacji z MŁZS* (JUNIPERA).....	89
Wykres 8. Średnia zmiana wyniku JADAS-27 w populacji ogółem, w populacji z ERA oraz w populacji z MŁZS w okresie TP1 (JUNIPERA).....	93