

Analiza Kliniczna

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów
u pacjentów w wieku 2 lat i starszych,
u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 12 października 2023 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	13
ANALIZA KLINICZNA	25
1 Cel opracowania.....	26
2 Metodyka	26
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	26
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	27
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	30
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	32
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	33
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	33
2.2 Ocena bezpieczeństwa	33
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	34
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	34
2.5 Analiza statystyczna.....	34
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	36
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	39
5 Tofacytynib (+ SoC) vs placebo (+ SoC) – badania z randomizacją	42
5.1 Opis metodyki włączonych badań	42
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	49
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	49
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	53
5.2.3 Ocena zgodności populacji badania <i>JIA-I</i> z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	61
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	66
5.4 Skuteczność kliniczna.....	68
5.4.1 Zaostrzenia choroby (<i>JIA flares</i>)	69
5.4.2 Czas do zaostrzenia choroby	74
5.4.3 Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (ACR Pedi).....	74

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.4.4	Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI..	83
5.4.5	Aktywność choroby według skali JADAS.....	83
5.4.6	Kontrola choroby według skal JADAS oraz CHAQ-DI	85
5.4.7	Populacja chorych z mŁZS oraz ERA – analiza eksploracyjna.....	87
5.5	Bezpieczeństwo	88
6	Tofacytynib – długookresowa ocena chorych uczestniczących w badaniu <i>JIA-I</i>	91
7	Tofacytynib w rzeczywistej praktyce klinicznej – badania bez randomizacji	94
7.1	Badanie <i>Kostik 2022</i>	94
7.1.1	Opis metodyki włączonych badań	94
7.1.2	Charakterystyka włączonej populacji	95
7.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	95
7.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	95
7.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	96
7.1.4	Skuteczność kliniczna	97
7.1.5	Bezpieczeństwo.....	98
7.2	Badanie <i>Rahman 2022</i>	98
7.2.1	Opis metodyki włączonych badań	98
7.2.2	Charakterystyka włączonej populacji	99
7.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	99
7.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	99
7.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ...	100
7.2.4	Skuteczność kliniczna	101
7.2.5	Bezpieczeństwo.....	103
8	Tofacytynib vs adalimumab, etanercept, tocilizumab i sekukinumab – porównanie pośrednie ...	106
8.1	Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego.....	106
8.2	Zestawienie metodyki analizowanych badań.....	112
8.3	Zestawienie populacji analizowanych badań	114
8.3.1	Kryteria włączenia pacjentów.....	114
8.3.2	Charakterystyki wyjściowe pacjentów.....	118
8.3.3	Porównanie populacji analizowanych badań z populacją wnioskowanego programu lekowego – ocena wiarygodności zewnętrznej	126
8.4	Zestawienie interwencji stosowanych w ocenianych badaniach	132

8.5	Tofacytynib vs adalimumab – porównanie pośrednie	135
8.5.1	Zaostrzenia choroby (<i>JIA flares</i>)	135
8.5.2	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30	138
8.5.3	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50	141
8.5.4	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70	144
8.5.5	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90	147
8.5.6	Bezpieczeństwo.....	150
8.6	Tofacytynib vs etanercept – porównanie pośrednie	160
8.6.1	Zaostrzenia choroby (<i>JIA flares</i>)	160
8.6.2	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30	161
8.6.3	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50	163
8.6.4	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70	164
8.6.5	Bezpieczeństwo.....	166
8.7	Tofacytynib vs tocilizumab – porównanie pośrednie.....	169
8.7.1	Zaostrzenia choroby (<i>JIA flares</i>)	169
8.7.2	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30	171
8.7.3	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50	172
8.7.4	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70	174
8.7.5	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90	175
8.7.6	Prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby.....	177
8.7.7	Bezpieczeństwo.....	178
8.1	Tofacytynib vs sekukinumab – porównanie pośrednie.....	184
8.1.1	Podgrupa chorych z mŁZS	184
8.1.1.1	Zaostrzenia choroby (<i>JIA flares</i>).....	184
8.1.2	Ogólna populacja badań.....	185
8.1.2.1	Zaostrzenia choroby (<i>JIA flares</i>).....	186
8.1.2.2	Czas do zaostrzenia choroby.....	187
8.1.2.3	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.....	188
8.1.2.4	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.....	189
8.1.2.5	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.....	191
8.1.2.6	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90.....	192
8.1.2.7	Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100.....	194

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

8.1.2.8	Prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID).....	195
8.1.3	Bezpieczeństwo.....	197
8.2	Podsumowanie	202
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	203
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	207
11	Badania w toku	216
12	Wyniki	217
13	Dyskusja	226
14	Ograniczenia	234
15	Wnioski końcowe	239
16	Załączniki.....	241
16.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	241
16.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	244
16.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	244
16.2.2	Skala Jadad.....	249
16.2.3	Skala NICE	250
16.2.4	Skala AMSTAR 2	251
16.2.5	CHAQ-DI.....	258
16.2.6	JADAS	259
16.2.7	JIA/ACR Pediatric 30/50/70/90/100.....	260
16.2.8	Parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing (PaGA)	261
16.2.9	Physician's global evaluation of overall disease activity (PhGA)	261
16.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą	262
16.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	264
16.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	265
16.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	267
16.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	267
16.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	269
16.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	271

16.9.1	Badanie JIA-I.....	271
16.9.2	Badanie DE038.....	277
16.9.3	Badanie Lovell 2000	282
16.9.4	Badanie JUNIPERA.....	285
16.9.5	Badanie CHERISH	291
16.9.6	Badanie Kostik 2022.....	295
16.9.7	Badanie Rahman 2022	296
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	299
	Spis Tabel.....	300
	Spis Wykresów.....	305
	Piśmiennictwo	309

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykaz skrótów

ABA	Abatacept
aCCP	Przeciwciała przeciwko cyklicznemu peptydowi cytrulinowemu
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ANA	Przeciwciała przeciwjądrowe (z ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
AORC	Inne choroby reumatyczne (z ang. <i>Arthritis And Other Rheumatic Conditions</i>)
AOSD	Choroba Still'a u dorosłych (z ang. <i>Adult-Onset Still's Disease</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (z ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
bd.	Brak danych
bDMARD	Biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (bLMPCh, z ang. <i>Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
bLMPCh	Biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> , bDMARD)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CER	Certolizumab pegol
CHAQ	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>
CHAQ-DI	<i>Childhood Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CID	Choroba nieaktywna klinicznie (z ang. <i>Clinically Inactive Disease</i>)
cJADAS	Kliniczna skala JADAS
COX	Cyklooksygenaza
CRA	<i>Canadian Rheumatology Association</i>
CRP	Białko C-reaktywne (z ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
csDMARD	Konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (ksLMPCh, z ang. <i>Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
csLMPCh	Celowany syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i> , tsDMARD)
DMARD	Lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i>)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBV	Wirus Epsteina-Barr (z ang. <i>Epstein–Barr Virus</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERA	Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. <i>Enthesitis-Related Arthritis</i>)
ESR	Odczyn Biernackiego (z ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>)
ETA	Etanercept
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
GKJR	Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
GKS	Glikokortykosteroidy
GOL	Golimumab
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCQ	Hydroksychlorochina
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (z ang. <i>Human Leukocyte Antigens</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
i.a.	Dostawowo (z łac. <i>intraarticularis</i>)
i.v.	Dożylnie (z łac. <i>intravenosa</i>)
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
IL	Interleukina
ILAR	<i>International League of Associations for Rheumatology</i>
INF	Infliksymab
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JADAS	<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>
JAK	Kinaza janusowa (z ang. <i>Janus Kinase</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
JIA	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (z ang. <i>Juvenile Idiopathic Arthritis</i>)
KAN	Kanakinumab

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

ksLMPCh	Konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (z ang. <i>Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug, csDMARD</i>)
LDA	Niska aktywność choroby (z ang. <i>Low Disease Activity</i>)
LEF	Leflunomid
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
MCID	Minimalna różnica istotna klinicznie (z ang. <i>Minimum Clinically Important Difference</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MIZS ERA	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (z ang. <i>Enthesitis-Related Arthritis</i>)
mŁZS	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
MR	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NF-κB	Jądrowy czynnik transkrypcyjny NK kappa B
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NK	Komórki NK (z ang. <i>Natural Killer cells</i>)
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
nMIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku nielicznostawowym
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
OB	Odczyn Biernackiego
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.o.	Doustnie (z łac. <i>per os</i>)
p.p.	Punkt procentowy

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

p.r.	Doodbytniczo (z łac. <i>per rectum</i>)
PaGA	<i>Parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing</i>
PASI	<i>Psoriasis Area Severity Index</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
per	Percentyl
PhGA	<i>Physician's global evaluation of overall disease activity</i>
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PL	Program lekowy
PLT	Płytki krwi (z ang. <i>Platelets</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	Długość życia skorygowana o jego jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RF	Czynnik reumatoidalny (z ang. <i>Rheumatoid Factor</i>)
RIT	Rytuksymab
RM	Rezonans magnetyczny
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Rentgenogram
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	Podskórnice (z łac. <i>subcutanea</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SEK	Sekukinumab
SLE	Toczeń rumieniowaty układowy (z ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>)
SMPT	System monitorowania programów lekowych
SSA	Sulfasalazyna
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TNF	Czynnik martwicy nowotworów (z ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i>)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

TOC	Tocilizumab
TOF	Tofacytynib
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
tsDMARD	Celowany syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (csLMPCh, z ang. <i>Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug</i>)
uMIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku/przebiegu uogólnionym
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i>)
VAS	skala wzrokowo-analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VZV	Wirus ospy wietrznej I półpaśca (z ang. <i>Varicella Zoster Virus</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	Średnia ważona różnica (z ang. <i>Weighted Mean Difference</i>)
wMIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku/przebiegu wielostawowym
WZJG	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych
ZZSK	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, 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 oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeeglądów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny tofacytynibu.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii tofacytynibem włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
 - **wiek** ≥ 2 i < 18 lat (dla TOF, ADA, TOC) lub ≥ 4 i < 18 lat (dla ETA) lub ≥ 6 i < 18 lat (dla SEK),
 - młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (TOF, ADA, TOC, ETA)
 - **wielostawowa** (wMIZS) i **nielicznostawowa rozszerzająca się** (nMIZS) postać z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym;
 - **młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów** (mŁZS) (TOF, SEK) rozpoznane zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

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

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*): tofacytynib (TOF)** w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie.
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - **MIZS:**
 - **adalimumab (ADA)** – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;
 - **etanercept (ETA)** – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;
 - **tocilizumab (TOC)** – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie;
 - **placebo/leczenie standardowe (SoC);**
 - **mŁZS**
 - **sekukinumab (SEK)** w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX);
 - **placebo/leczenie standardowe (SoC);**
- W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie tofacytynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych, wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT przez wspólny komparator – placebo/leczenie standardowe (SoC).
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - **Skuteczność kliniczna:**
 - Zaostrzenia choroby (*JIA flare*), czas do zaostrzenia choroby;
 - Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR 30, 50, 70, 90, 100;
 - Brak aktywności choroby (z ang. *JIA/ACR-ID inactive disease*);
 - Remisja kliniczna – *JIA/ACR-ID* przez przynajmniej 6 miesięcy (z ang. *JIA/ACR clinical remission*);
 - Aktywność choroby w skali JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), choroba minimalnie aktywna (JADAS-MAD), brak aktywności choroby (JADAS-ID);
 - Liczba stawów z aktywnym zapaleniem (z ang. *number of joints with active arthritis*);
 - Liczba stawów z ograniczoną ruchomością (z ang. *number of joints with limitation of motion*);
 - Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI (*Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index*);
 - Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA, z ang.

- *physician's global evaluation of overall disease activity*);
- Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica (PaGA, z ang. *parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing*);
- Jakość życia.
- **Bezpieczeństwo.**
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
- **Tofacytynib** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych w zdefiniowanej populacji do włączonych badań lub wyniki długoterminowej obserwacji z włączonych prób;
- **Komparatory (porównanie pośrednie)** – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych.

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z

włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały tofacytynib w populacji chorych z MIZS. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

Do raportu włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą: *Golhen 2022*. Włączone opracowanie wtórne potwierdziło trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych i prezentowane wnioski.

Tofacytynib (+ SoC) vs placebo (+ SoC) – badania z randomizacją

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją – próbę *JIA-I* (opisane w publikacji *Ruperto 2021*, a także doniesieniach konferencyjnych *Consolaro 2021* oraz *Ruperto 2021a*). Badanie było próbą kliniczną III fazy, wieloośrodkową, z etapem wstępnym w ramach którego wszyscy chorzy otrzymywali tofacytynib, a następnie po 18 tygodniach byli randomizowani do kontynuacji leczenia lub do PBO (badanie typu „*withdrawal*”). W obu grupach pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie (m.in. NLPZ, MTX, doustne sterydy). Badanie było bardzo dobrej jakości, a sponsorem próby była firma Pfizer.

W badaniu uwzględniono chorych z MIZS o przebiegu wielostawowym (postać nielicznostawowa rozszerzająca, wielostawowa z obecnym lub nieobecnym czynnikiem reumatoidalnym oraz postać o początku uogólnionym, bez objawów układowych) i w tej populacji prowadzono główną analizę (początkowo N = 184,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

randomizacji poddano 142 osoby: 72 w grupie TOF, 70 w PBO), której wyniki opisano poniżej, natomiast dodatkowe, eksploracyjne analizy prowadzono w mniej licznych populacjach: chorych z mŁZS (początkowo N = 20, randomizacja 7 vs 8) oraz ERA (początkowo N = 21, randomizacja 9 vs 7). Włączono dzieci i młodzież w wieku do 2- <18 lat, z aktywną chorobą pomimo stosowania LMPCh.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów przydzielonych do analizowanych grup w ramach fazy z randomizacją były dobrze zbalansowane. Wśród pacjentów przeważały kobiety (75% w obu grupach), a mediana wieku chorych wynosiła w obu grupach 13,0 (IQR: 9,0; 15,0) lat. Większość pacjentów w obu grupach była w wieku 12- <18 lat (63% vs 62%). Około połowa pacjentów (51% vs 49%) miała postać wielostawową choroby bez czynnika reumatoidalnego, natomiast drugą co do wielkości podgrupę stanowili pacjenci z postacią wielostawową z obecnym czynnikiem reumatoidalnym.

W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* przedstawiono wyniki badania mającego na celu długoterminową ocenę chorych z MIZS leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu *JIA-I*. W ocenie uwzględniono 223 pacjentów (172 z wielostawowym MIZS, 19 z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów oraz 21 z ERA) w wieku 2- ≤18 lat. Raportowano wyniki oceny bezpieczeństwa z okresu do 66 miesiąca leczenia, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej do 18 miesiąca.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia choroby (*JIA flares*). W okresie z randomizacją w grupie tofacytynibu znamienne, o 45% rzadziej raportowano zaostrzenia

choroby, w porównaniu z grupą kontrolną: 29,2% vs 52,9%: RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), p = 0,0058, NNT = 5 (95% CI: 3; 13). W przeprowadzonych analizach w podgrupach potwierdzono spójny efekt.

Czas do zaostrzenia choroby. W grupie chorych otrzymujących tofacytynib mediana czasu do zaostrzenia choroby nie została osiągnięta (71% chorych pozostawało bez zdarzenia zaostrzenia), podczas gdy w grupie kontrolnej wyniosła 155 (95% CI: 86,0; NO) dni – obserwowane różnice były istotne statystycznie, HR = 0,46 (95% CI: 0,27; 0,97), p = 0,0037.

Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (ACR Pedi). Prawdopodobieństwo wystąpienia **JIA/ACR30** było istotnie, o 50% wyższe w grupie tofacytynibu: 70,8% vs 47,1%; RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), p = 0,0058, NNT = 5 (95% CI: 3; 13), podobnie jak **JIA/ACR50** – wyższe o 41%: 66,7% vs 47,1%: RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), p = 0,0222, NNT = 6 (95% CI: 3; 29) oraz **JIA/ACR70** – wyższe o 46%: 54,2% vs 37,1%; RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,11), p = 0,0465, NNT = 6 (95% CI: 4; 114). W przeprowadzonych analizach w podgrupach potwierdzono spójne wyniki. Istotnie statystycznie różnice w odpowiedzi JIA/ACR30 pomiędzy grupami obserwowano już od 24 tygodnia, natomiast w odpowiedzi JIA/ACR70 – od 32 tygodnia

Prawdopodobieństwo wystąpienia nieaktywnej choroby (**JIA/ACR-ID**) było o 54% wyższe w grupie tofacytynibu, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: 26,4% vs 17,1%, RB = 1,54 (95% CI: 0,81; 2,93).

Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI. W trakcie leczenia tofacytynibem obserwowano poprawę (zmniejszenie) wyniku wskaźnika CHAQ-DI: zmiana o -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

punktów, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie sprawności pacjentów: zmiana o 0,03 (95% CI: -0,06; 0,12) punktów. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,12 punktów, według autorów badania różnice te były istotne statystycznie ($p = 0,0292$, model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzalnych).

Aktywność choroby według skali JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*). Po 44 tygodniach badania liczbowo większy odsetek pacjentów otrzymujących tofacytynib uzyskiwał status minimalnej aktywnej choroby (47,2% vs 32,9%) oraz status braku aktywnej choroby (18,1% vs 10,0%), ale w obu przypadkach obserwowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Średnia wartość wyniku JADAS w 44 tygodniu leczenia nie różniła się istotnie pomiędzy grupami: MD = 0,10 (95% CI: -1,62; 1,82), $p = 0,9093$.

Uzyskanie kontroli choroby według skal JADAS oraz CHAQ-DI. W doniesieniu konferencyjnym *Consolaro 2021* przedstawiono wyniki dodatkowej oceny – w 44 tygodniu prawdopodobieństwo niskiej aktywności choroby wg JADAS10 i JADAS10-CRP była o odpowiednio 50% i 44% wyższe w grupie tofacytynibu, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej, podobnie w przypadku kontroli choroby (niska aktywność choroby wg JADAS10 lub JADAS10-CRP oraz prawidłowa sprawność według skali CHAQ-DI) to prawdopodobieństwo było wyższe o 94% i 74%, ale tylko w pierwszym przypadku różnice były istotne statystycznie: 36,1% vs 18,6%, RB = 1,94 (95% CI: 1,09; 3,47), $p = 0,0243$, NNT = 6 (95% CI: 4; 32).

Populacji chorych z mŁZS – analiza eksploracyjna. Ryzyko **zaostrzeń choroby** było o 62% niższe w grupie tofacytynibu, ale ze względu na małą liczebność tej podgrupy różnice nie

przekroczyły progu istotności statystycznej: 28,6% vs 75,0%, RB = 0,38 (95% CI: 0,11; 1,31), $p = 0,126$. Podobnie aktywność choroby wg JADAS była niższa po stronie tofacytynibu, ale różnice nie były statystycznie znamienne.

Ocena długookresowa. W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* długookresową ocenę chorych leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu *JIA-I*. Poprawa aktywności choroby według JADAS27-CRP oraz fizycznego funkcjonowania (CHAQ-DI) były utrzymywane w trakcie 18 miesięcy oceny: minimalna aktywność choroby według skali JADAS27-CRP była utrzymywana w tym czasie u >50% chorych. Ogółem, odpowiedź JIA/ACR30/50 w całej badanej populacji oraz u chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów ulegała poprawie od 1 miesiąca leczenia i wynosiła >50% od 6 do 18 miesięcy. Żaden z pacjentów nie uzyskał klinicznej remisji według JIA/ACR przed 18 miesiącem badania. Częstość zaostrzeń choroby wynosiła <5% w trakcie 18 miesięcy leczenia. W jednym (0,4%) przypadku wystąpiło aktywne zapalenie błony naczyniowej oka po 12 miesiącach leczenia.

Bezpieczeństwo

W ocenie uwzględniono zarówno MIZS o przebiegu wielostawowym, a także mŁZS i ERA. W okresie z randomizacją obserwowano podobną liczbę pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Przynajmniej jedno AEs odnotowano u 77,3% chorych otrzymujących TOF oraz 74,1% chorych otrzymujących PBO: RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), $p = 0,6291$. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) obserwowano rzadko – u 1,1% chorych z grupy TOF i 2,4% chorych z grupy PBO: RR = 0,48 (95% CI: 0,04; 5,23), $p = 0,5492$. Obserwowano również

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o poważnym stopniu nasilenia (ang. *severe*) oraz konieczności czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki z powodu AEs w analizowanych grupach.

Zakończenie leczenia z powodu AEs występowało z kolei istotnie rzadziej u chorych otrzymujących tofacytynib: RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), $p = 0,0206$, NNT = 7 (95% CI: 4; 33). Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych (14,8% vs 10,6%), ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne: RR = 1,40 (95% CI: 0,63; 3,09), $p = 0,4121$. Większość zdarzeń określanych jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu w przypadku ocenianego leku (ang. *of special interest*), takich jak zgon, AEs związane z wątrobą oraz półpasiec nie zostały odnotowane w żadnej z ocenianych grup, natomiast ciężkie zakażenia wystąpiły u jednego chorego z grupy TOF i jednego z grupy PBO. Obserwowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych występowały z podobną częstością w obu grupach.

Ocena długookresowa. W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* długookresową ocenę chorych leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu *JIA-I*. Po około 66 miesiącach obserwacji (5,5 lat) jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 160 (71,7%) pacjentów, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15 (6,7%) chorych, natomiast 13 (5,8%) pacjentów zakończyło leczenie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi (według preferowanych terminów MedDRA) były: infekcje górnych dróg oddechowych (16,1% chorych), zaostrzenia MIZS (8,5% chorych) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła

(8,5% chorych). U 5 (2,2%) chorych odnotowano ciężkie zakażenia. U 2 (0,9%) pacjentów stwierdzono przypadki półpaśca: jeden z nich nie był ciężki, natomiast drugi przypadek był ciężki i został sklasyfikowany jako zakażenie oportunistyczne. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowano rzadko ($\leq 2,7\%$).

Tofacytynib – badania bez randomizacji

Kostik 2022 to retrospektywne, jednoosrodkowe badanie obserwacyjne oceniające tofacytynib (TOF) u 15 pacjentów pediatrycznych z MIZS, którzy byli leczeni tofacytynibem przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Wskazaniem do leczenia była utrzymująca się wysoka aktywność choroby pomimo leczenia kortykosteroidami i/lub lekami biologicznymi w większości przypadków.

Rahman 2022 jest prospektywnym, jednoosrodkowym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu wśród 30 chorych z MIZS o przebiegu wielostawowym, opornych na leczenie LMPCh. Pacjenci byli obserwowani przez 24 tygodnie

Skuteczność

W badaniu *Kostik 2022* u 7 chorych (46,7%) wystąpiła odpowiedź całkowita (CR), 5 (33,3%) miało odpowiedź częściową (PR), a u 3 (20%) obserwowano brak odpowiedzi (NR) i u nich tofacytynib został zakończony. U 1 pacjenta z częściową odpowiedzią doszło do zmiany leczenia na sekukinumab.

Ponadto odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie liczby zajętych stawów ($p = 0,013$), poprawę na skali VAS w ocenie lekarza ($p = 0,003$) i pacjenta ($p = 0,008$), zmniejszenie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

aktywności choroby ocenianej skalą JADAS-71 ($p = 0,003$) oraz zmniejszenie dawki kortykosteroidów ($p = 0,003$).

W badaniu *Rahman 2022* po zastosowaniu tofacytynybu obserwowano w 24 tygodniu znamienne poprawę na skali VAS o 97,1% w ocenie lekarza ($p < 0,001$) oraz o 95,8% w ocenie pacjenta ($p < 0,001$), zmniejszenie liczby aktywnych stawów o 97,5% ($p < 0,001$), zmniejszenie stężenia białek ostrej fazy o 89,3% ($p = 0,01$), zmniejszenie aktywności choroby w skali JADAS-27 o 96,1% ($p = 0,016$), a także stopniowe zmniejszanie dawki, aż do całkowitego zaprzestania stosowania prednizonu ($p < 0,01$).

Bezpieczeństwo

W badaniu *Kostik 2022* spośród wszystkich włączonych pacjentów ($n = 24$), u 4 (16,7%) obserwowano działania niepożądane niewymagające przerwania leczenia. U 2 (8,3%) chorych odnotowano podwyższenie enzymów wątrobowych, u 1 (4,2%) hipercholesterolemię i zapalenie węzłów chłonnych. U żadnego nie wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym w okresie obserwacji nie zaobserwowano przypadków nowego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV).

W badaniu *Rahman 2022* ogółem u 10 (37%) pacjentów raportowano działania niepożądane, spośród których najczęstszym AEs były wymioty występujące u 4 (15%) chorych. U 3 (11%) pacjentów obserwowano niedokrwistość, natomiast ból głowy stwierdzono u 2 (7%) pacjentów. U 1 (4%) chorego raportowano przejściowe podwyższenie ALT. Wszystkie działania niepożądane stopniowo zmniejszały się i ostatecznie ustąpiły z wyjątkiem niedokrwistości, która wzrosła z 3,7% w 6 tygodniu do 7,4% w 24 tygodniu obserwacji.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tofacytynib vs adalimumab, etanercept, tocilizumab i sekukinumab – porównanie pośrednie

W porównaniu uwzględniono próby kliniczne o analogicznej metodyce do badania *JIA-I*, a więc RCT typu *withdrawal*, gdzie po okresie wstępnego leczenia choroby uzyskujący odpowiedź na leczenie przynajmniej JIA/ACR30 byli randomizowani do kontynuowania ocenianego leczenia, lub do placebo celem utrzymania zaślepienia. Wszystkie uwzględnione próby były badaniami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o bardzo dobrej jakości (każde z badań uzyskało 5 punktów w skali Jadad).

Do próby *JIA-I* włączono 225 chorych, w tym 184 (81,8%) z **przebiegiem wielostawowym** (co najmniej 5 stawów z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością; postać wielostawowa RF+: $n = 39$; wielostawowa RF-: $n = 104$; nielicznostawowa rozszerzająca: $n = 28$, o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych: $n = 13$) oraz 20 (8,9%) z **młZS** (przynajmniej 3 stawy z aktywną chorobą) i 21 (9,3%) z ERA (tej ostatniej podgrupy nie uwzględniono w obliczeniach). Randomizacji w podgrupie z przebiegiem wielostawowym poddano 72 osoby w grupie tofacytynybu oraz 70 w grupie placebo, a w przypadku młZS, odpowiednio 7 vs 8 chorych.

Do badania *DE038* włączono 171 chorych z **przebiegiem wielostawowym** (co najmniej 5 stawów obrzękniętych i co najmniej 3 z ograniczeniem ruchomości, bez względu na początkową postać choroby – wielostawowa, nielicznostawowa rozszerzająca, z początkiem uogólnionym, bez objawów układowych od co najmniej 3 miesięcy, RF+ u 40/168 [23,8%]), podzielonych na kohortę z towarzyszącym MTX (n

= 85) lub bez (n = 86), randomizacji poddano 68 chorych w grupie ADA (+/- MTX) oraz 65 w PBO.

Do wstępnej części badania *Lovell 2000* włączono 69 chorych z **wielostawowym przebiegiem** MIZS (obrzęk co najmniej 5 stawów i ograniczenie ruchomości w co najmniej z bólem i/lub tkliwością, chorzy w okresie pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania choroby prezentowali postać nielicznostawową rozszerzająca – 7 [10%], wielostawową – 40 [58%], układową, z napadami gorączki i wysypką – 22 [32%], RF+ występował u 15 [22%]). Po fazie wstępnej randomizacji poddano 25 chorych do ETA i 26 do PBO.

W badaniu *CHERISH* włączono 188 pacjentów do fazy wstępnej z **przebiegiem wielostawowym** (obrzęk co najmniej 5 stawów lub ograniczenie ruchomości z bólem i/lub tkliwością oraz ograniczenie ruchomości co najmniej 3 stawów, postać wielostawowa lub nielicznostawowa rozszerzająca, RF+ u 54 [29%]). Randomizacja objęła 82 chorych w grupie TOC oraz 81 w grupie PBO.

W badaniu *JUNIPERA* uwzględniono łącznie 86 pacjentów, 52 z **ERA** i 34 z **mŁZS**. Randomizacji poddano 37 pacjentów do SEC i 38 do PBO (ERA: 22 vs 22; mŁZS: 15 vs 16).

We wszystkich badaniach warunkiem była obecność aktywnej choroby pomimo stosowania LMPCh.

Skuteczność kliniczna

Tofacytynib vs etanercept. W porównaniu z ETA (*Lovell 2000*) TOF (*JIA-I*) charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*): RR = 1,59 (95% CI: 0,73; 3,47);

- Brakiem różnic w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie dla wszystkich kategorii odpowiedzi – JIA/ACR30: RB = 0,65 (95% CI: 0,35; 1,22); JIA/ACR50: RB = 0,45 (95% CI: 0,20; 1,01); JIA/ACR70: RB = 0,64 (95% CI: 0,24; 1,69).

Tofacytynib vs adalimumab. W badaniu *DE038* analizowano pacjentów z podziałem na pacjentów leczonych MTX oraz nieleczonych MTX. W przeprowadzonym porównaniu dla każdego z punktów końcowych wykonano trzy analizy dotyczące populacji ogólnej badania oraz wyróżnionych kohort ze względu na stosowanie MTX, które potwierdziły wnioski z analizy głównej. W porównaniu z ADA (*DE038*) TOF (*JIA-I*, doniesienie *Ruperto 2021a*) charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*): RR = 0,94 (95% CI: 0,55; 1,62),
- Podobnym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie dla wszystkich kategorii – JIA/ACR30: RB = 0,88 (95% CI: 0,55; 1,42); JIA/ACR50: RB = 0,85 [95% CI: 0,52; 1,38]; JIA/ACR70: RB = 0,72 (95% CI: 0,40; 1,29); JIA/ACR90: RB = 1,02 (95% CI: 0,47; 2,20)

Tofacytynib vs tocilizumab. W porównaniu z TOC (*CHERISH*) TOF (*JIA-I*) charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*): RR = 1,04 (95% CI: 0,57; 1,90),
- Brakiem istotnych różnic w prawdopodobieństwie osiągnięcia odpowiedzi na leczenie dla wszystkich kategorii – JIA/ACR30: RB = 1,10 (95% CI: 0,76; 1,59); JIA/ACR50: RB = 1,00 (95% CI: 0,68; 1,48); JIA/ACR70: RB = 0,95 (95%

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

CI: 0,59; 1,53) oraz JIA/ACR90: RB = 0,84 (95% CI: 0,41; 1,72),

- Podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia nieaktywnej choroby JIA/ACR-ID): RB = 0,73 (95% CI: 0,31; 1,70).

Tofacytynib vs sekukinumab. Porównanie dla pacjentów z mŁZS możliwe było tylko dla zaostrzeń choroby. Ponieważ w badaniu *JIA-I* skuteczność kliniczna tofacytynibu była spójna we wszystkich kohortach dodatkowo wykonano porównanie uwzględniając wyniki dla pacjentów z przebiegiem wielostawowym po stronie *JIA-I* oraz dla łącznej populacji badania *JUNI-PERA* (ERA + mŁZS) celem oceny większej liczby punktów końcowych. W porównaniu z SEC TOF charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*) w populacji mŁZS: RR = 0,98 (95% CI: 0,21; 4,54); co potwierdzono także w populacji ogólnej badań: RR = 1,13 (95% CI: 0,54; 2,35),
- Brakiem istotnych różnic w czasie do zaostrzenia choroby: HR = 1,64 (95% CI: 0,59; 4,54),
- Podobnym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie – JIA/ACR30: RB = 1,09 (95% CI: 0,74; 1,61); JIA/ACR50: RB = 1,12 (95% CI: 0,73; 1,71); JIA/ACR70: RB = 0,93 (95% CI: 0,53; 1,65); JIA/ACR90: RB = 1,28 (95% CI: 0,61; 2,69); JIA/ACR100: RB = 1,49 (95% CI: 0,64; 3,44),
- Podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia nieaktywnej choroby JIA/ACR-ID: RB = 1,23 (95% CI: 0,53; 2,85).

Bezpieczeństwo

W porównaniu z **ETA** TOF charakteryzował się:

- Brakiem istotnych różnic w ryzyku AEs: RR = 0,63 (95% CI: 0,38; 1,04),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku SAEs: RR = 0,16 (95% CI: 0,00; 8,08)
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakażeń górnych dróg oddechowych: RR = 0,54 (95% CI: 0,15; 1,96)

W porównaniu z **ADA** TOF charakteryzował się (ocenę wykonano w populacji ogólnej, której wyniki są prezentowane, i w podgrupach wyróżnionych ze względu na stosowanie skojarzenia z MTX, ze względu na konstrukcję badania dla ADA, które potwierdziły wyniki analizy głównej):

- Brakiem istotnych różnic w AEs: RR = 0,91 (95% CI: 0,67; 1,23),
- Brakiem istotnych różnic w SAEs: RR = 0,25 (95% CI: 0,01; 4,61),
- Brakiem istotnych różnic w zakażeń górnych dróg oddechowych: RR = 1,19 (95% CI: 0,38; 3,72),
- Brakiem istotnych różnic w ciężkich zakażeń: RR = 0,20 (95% CI: 0,00; 12,02).

W porównaniu z **TOC** TOF charakteryzował się:

- Brakiem istotnych różnic w ryzyku AEs: RR = 1,09 (95% CI: 0,85; 1,41),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku SAEs; różnica w częstości występowania SAEs zaobserwowana w przeprowadzonym porównaniu nie była istotna statystycznie, RR = 0,49 (95% CI: 0,03; 8,48),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs: RR = 0,54 (95% CI: 0,03; 8,92),

- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakażenia górnych dróg oddechowych: RR = 0,71 (95% CI: 0,11; 4,49),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku ciężkich zakażeń: RR = 0,33 (95% CI: 0,00; 22,01).

W porównaniu z **SEC** TOF charakteryzował się (w obu badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ogólnych – dla badania *JIA-I* byli to wszyscy pacjenci z MIZS biorący udział w badaniu, w tym z mŁZS lub ERA, a dla badania *JUNIPERA* – chorzy z mŁZS lub ERA):

- Brakiem istotnych różnic w ryzyku AEs: RR = 0,87 (95% CI: 0,67; 1,13),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku SAEs: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 1,77),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs: RR = 1,30 (95% CI: 0,25; 6,85),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakażenia górnych dróg oddechowych: RR = 1,36 (95% CI: 0,37; 5,02).

Wnioski

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęściej występującą chorobą reumatyczną wieku dziecięcego. Jest to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniu, definiowana jako zapalenie stawów o nie w pełni wyjaśnionej etiologii, które wystąpiło u pacjenta poniżej 16. r.ż., trwa co najmniej 6 tyg. i w którego przypadku wykluczono inne przyczyny zapalenia stawów. Celem leczenia MIZS jest minimalizacja lub eliminacja aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, co w konsekwencji powoduje zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian chorobowych w

stawach oraz zapobiega rozwojowi powikłań. W związku z tym dla utrzymania dobrej sprawności fizycznej pacjentów kluczowe jest włączenie skutecznego leczenia na wczesnym etapie choroby, przed rozwinięciem nieodwracalnych powikłań. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne, wprowadzone w ostatnich latach, doprowadziły do znaczącej poprawy w zakresie sprawności fizycznej i jakości życia pacjentów. Jednak u części chorych nadal obserwuje się długotrwałe utrzymującą się aktywność choroby pomimo stosowanej terapii. Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Biorąc pod uwagę dostępny wachlarz leków refundowanych w polskich warunkach w leczeniu pacjentów z MIZS oraz pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w porównaniu do większości tych leków istotną zaletą tofacytynibu jest doustna droga jego stosowania jako roztwór doustny lub tabletki (wszystkie leki biologiczne dostępne w programie lekowym to leki stosowane podskórnie lub dożylnie), a także odmienny mechanizm działania, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne dla chorych, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź na obecnie refundowane leki lub doszło do jej utraty.

W wiarygodnym badaniu z randomizacją i zaślepieniem (typu *withdrawal*) wykazano istotnie większą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo/leczenia standardowego. Tofacytynib zmniejszał ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, poprawiał sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem. Tofacytynib charakteryzuje się przewidywalnym i dobrym profilem bezpieczeństwa.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Porównanie z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego wymagało zastosowania porównania pośredniego. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a analizowanymi komparatorami, zarówno dla porównania skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa.

W świetle dostępnych dowodów, tofacytynib wydaje się być skutecznym i bezpiecznym lekiem, którego efektywność kształtuje się na podobnym poziomie, co innych biologicznych, refundowanych obecnie w warunkach polskich.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

TOF vs	ADA	ETA	TOC	SEC mŁZS	SEC populacja ogólna
Skuteczność kliniczna RB/RR (95% CI)					
Zaostrzenia (<i>JIA flares</i>)	0,94 (0,55; 1,62)	1,59 (0,73; 3,47)	1,04 (0,57; 1,90)	0,98 (0,21; 4,54)	1,13 (0,54; 2,35)
Czas do zaostrzenia	-	-	-	-	HR = 1,64 (0,59; 4,54)
JIA/ACR 30	0,88 (0,55; 1,42)	0,65 (0,35; 1,22)	1,10 (0,76; 1,59)	-	1,09 (0,74; 1,61)
JIA/ACR 50	0,85 (0,52; 1,38)	0,45 (0,20; 1,01)	1,00 (0,68; 1,48)	-	1,12 (0,73; 1,71)
JIA/ACR 70	0,72 (0,40; 1,29)	0,64 (0,24; 1,69)	0,95 (0,59; 1,53)	-	0,93 (0,53; 1,65)
JIA/ACR 90	1,02 (0,47; 2,20)	-	0,84 (0,41; 1,72)	-	1,28 (0,61; 2,69)
JIA/ACR 100	-	-	-	-	1,49 (0,64; 3,44)
JIA/ACR-ID	-	-	0,73 (0,31; 1,70)	-	1,23 (0,53; 2,85)
Bezpieczeństwo RR (95% CI)					
AEs	0,91 (0,67; 1,23)	0,63 (0,38; 1,04)	1,09 (0,85; 1,41)	-	0,87 (0,67; 1,13)
SAEs	0,25 (0,01; 4,61)	0,16 (0,00; 8,08)	0,49 (0,03; 8,48)	-	0,04 (0,00; 1,77)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1,19 (0,38; 3,72)	0,54 (0,15; 1,96)	0,71 (0,11; 4,49)	-	1,36 (0,37; 5,02)
Ciężkie zakażenia (<i>serious infections</i>)	0,20 (0,00; 12,02)	-	0,33 (0,00; 22,01)	-	-
Zakończenie leczenia z powodu AEs	-	-	0,54 (0,03; 8,92)	-	1,30 (0,25; 6,85)

liczbowo lepszy
liczbowo gorszy
Wytłuszczenie
wynik istotny statystycznie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), 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 (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (M.R., K.W.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 12 października 2023 r.):

- American College of Rheumatology – do 2022 roku;
- British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Annual Meeting – do 2023 roku;
- Annual European Congress of Rheumatology – do 2022 roku;
- EULAR European Congress of Rheumatology – do 2023 roku;
- European Paediatric Rheumatology Congress – do 2022 roku.

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

i bezpieczeństwa), a także opisy przypadków. Dodatkowo strategia objęła także inne interwencje zdefiniowane jako właściwe komparatory refundowane w polskich warunkach, celem stworzenia sieci porównania pośredniego, w tym przypadku zastosowano ograniczenie na badania kliniczne z randomizacją. W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	"tofacitinib"[nm] OR "tofacitinib"[all]
2	Arthritis, Juvenile[mh] OR juvenile idiopathic arthritis
3	"juvenile psoriatic arthritis"[all]
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	"adalimumab"[mh] OR "adalimumab"[all]
7	"etanercept"[mh] OR "etanercept"[all]
8	"tocilizumab"[nm] OR "tocilizumab"[all]
9	#6 OR #7 OR #8
10	#9 AND #2
11	"secukinumab"[nm] OR "secukinumab"[all]
12	#11 AND #4
13	#10 OR #12
14	randomized controlled trial[pt]
15	random allocation[mh]
16	random*[tiab]
17	controlled[tiab]
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#18 AND #13
20	#5 OR #19

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	('tofacitinib'/exp OR tofacitinib) AND [embase]/lim
2	('juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'juvenile idiopathic arthritis') AND [embase]/lim
3	'juvenile psoriatic arthritis' AND [embase]/lim
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	('adalimumab'/exp OR adalimumab) AND [embase]/lim
7	('etanercept'/exp OR etanercept) AND [embase]/lim
8	('tocilizumab'/exp OR tocilizumab) AND [embase]/lim
9	#6 OR #7 OR #8
10	#2 AND #9
11	('secukinumab'/exp OR secukinumab) AND [embase]/lim
12	#4 AND #11
13	#10 OR #12
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
15	randomization:de AND [embase]/lim
16	random*:ab,ti AND [embase]/lim
17	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17
19	#13 AND #18
20	#5 OR #19

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	tofacitinib
2	[mh "Arthritis, Juvenile"] OR juvenile idiopathic arthritis
3	"juvenile psoriatic arthritis"
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	[mh "adalimumab"] OR adalimumab
7	[mh "etanercept"] OR etanercept
8	tocilizumab
9	#6 OR #7 OR #8

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Nr	Kwerendy
10	#9 AND #2
11	secukinumab
12	#11 AND #4
13	#10 OR #12
14	#13 in Trials
15	#5 OR #14

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Xeljanz 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 2 i < 18 lat (dla TOF, ADA, TOC) lub ≥ 4 i < 18 lat (dla ETA) lub ≥ 6 i < 18 lat (dla SEK), • młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (TOF, ADA, TOC, ETA) <ul style="list-style-type: none"> • wielostawowa (wMIZS) i nielicznostawowa rozszerzająca się (nMIZS) postać z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym; • młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (młZS) (TOF, SEK) rozpoznane zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów 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 	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • dopuszczano badania uwzględniające ogólnie MIZS o obecnie przebiegu wielostawowym, obejmujące postacie choroby o początku uogólnionym (w przeszłości), przy nieobecności aktualnie objawów układowych, spełniające aktualnie kryteria włączenia ze względu na liczbę zajętych stawów • dopuszczano badania włączające także inne postacie MIZS (np. ERA), poszukując wyników w populacjach docelowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania	
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • tofacytynib (TOF) w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie 	<ul style="list-style-type: none"> • brak przeciwwskazań do stosowania w aktualnej ChPL • dawkowanie niezgodnie z ChPL
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • MIZS: <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (ADA) – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie; • etanercept (ETA) – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie; • tocilizumab (TOC) – w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie; • placebo/leczenie standardowe (SoC) • mŁZS <ul style="list-style-type: none"> • sekukinumab (SEK) w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX); • placebo/leczenie standardowe (SoC) • W przypadku braku dowodów naukowych wysokiej jakości (tj. badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną) pozwalających na bezpośrednie porównanie tofacytynibu ze zdefiniowanymi komparatorami w docelowej populacji chorych, wykonywano porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań RCT przez wspólny komparator – placebo/leczenie standardowe (SoC). 	<ul style="list-style-type: none"> • komparatory inne niż zdefiniowane • brak przeciwwskazań do stosowania w aktualnej ChPL • dawkowanie niezgodnie z ChPL
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenia choroby (<i>JIA flare</i>), czas do zaostrzenia choroby; • Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR 30, 50, 70, 90, 100; • Brak aktywności choroby (z ang. <i>JIA/ACR-ID inactive disease</i>); • Remisja kliniczna – <i>JIA/ACR-ID</i> przez przynajmniej 6 miesięcy (z ang. <i>JIA/ACR clinical remission</i>); • Aktywność choroby w skali JADAS (<i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score</i>), choroba minimalnie aktywna (JADAS-MAD), brak aktywności choroby (JADAS-ID); 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • badania eksperymentalne wczesnych faz I/II • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba stawów z aktywnym zapaleniem (z ang. <i>number of joints with active arthritis</i>); • Liczba stawów z ograniczoną ruchomością (z ang. <i>number of joints with limitation of motion</i>); • Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI (<i>Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index</i>); • Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA, z ang. <i>physician's global evaluation of overall disease activity</i>); • Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica (PaGA, z ang. <i>parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing</i>); • Jakość życia. 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo 	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Tofacytynib – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów) w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych w zdefiniowanej populacji do włączonych badań lub wyniki długoterminowej obserwacji z włączonych prób. • Komparatory (porównanie pośrednie) – badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne • badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- Cochrane Library,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews),
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews),
 - Health Technology Assessment Database (Technology Assessments);
- Embase;
 - MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa tofacytynibu w leczeniu MIZS, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

które oceniały tofacytynib w populacji chorych z MIZS. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2023). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2023).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Metoda Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli efekt (np. hazard względny) dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas efekt względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności efektów $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 12 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 242 w Pubmed, 874 w Embase i 294 w Cochrane (łącznie 1410, w tym 366 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 381 opracowań wtórnych, spośród których 10 analizowano w pełnym tekście jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia do raportu. W ramach analizy poszukiwano przeglądów systematycznych, w których zaprezentowano informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu chorych na MIZS.

Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą: *Golhen 2022*. Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w niniejszym raporcie. Szczegółowe przyczyny wykluczenia opracowań wtórnych nieuwzględnionych w analizie zamieszczono w załączniku.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. W związku z tym, w przeglądzie *Golhen 2022* uwzględniono tylko jedno badanie dotyczące ocenianego w tym raporcie tofacytynibu i wyniki przeprowadzonej metaanalizy oceniającej zbiorczo różne interwencje nie były istotne dla tego raportu, w skali AMSTAR-2 jako pytania kluczowe przyjęto zestaw pytań kluczowych stosowanych dla przeglądów bez metaanalizy. Wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Golhen 2022</i>	+/-	+/-	+	-	-	-	-	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanym przeglądzie systematycznym otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Przegląd systematyczny bez metaanalizy *Golhen 2022* oceniał skuteczność i bezpieczeństwo leków biologicznych oraz inhibitorów kinaz janusowych (w tym tofacytynibu) u pacjentów z MIZS na podstawie odnalezionych badań RCT. W ocenie skuteczności autorzy wykluczyli badania typu *withdrawal* w celu

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

uniknięcia przeszacowania skuteczności ocenianego leczenia oraz zachowania wiarygodności zewnętrznej. Punktem końcowym ocenianym w ramach analizy skuteczności było prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70) po 3 miesiącach leczenia. Do oceny bezpieczeństwa włączono wszystkie badania, w których analizowano skuteczność (9 badań RCT) oraz dodatkowo 3 badania, spełniające pozostałe kryteria włączenia do przeglądu, ale będące badaniami typu *withdrawal*, w tym badanie *JIA-I* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu. Było to jedyne uwzględnione w przeglądzie badanie, w którym analizowaną interwencją był tofacytynib. Do przeglądu nie włączono innych niż *JIA-I* badań istotnych dla tego raportu (tofacytynib u pacjentów z MIZS), co potwierdza zastosowaną strategię wyszukiwania.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie tofacytynibu w leczeniu chorych na MIZS.

Nazwa badania; cel i źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Golhen 2022</p> <p>Celem przeglądu był opis skuteczności (ocenianej wg kryteriów odpowiedzi JIA/ACR po 3 miesiącach leczenia) leków biologicznych oraz inhibitorów JAK u pacjentów z MIZS oraz opis bezpieczeństwa leków biologicznych i inhibitorów JAK podstawie badań RCT</p> <p>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: nie podano informacji o źródłach finansowania</p>	<p><u>Przegląd systematyczny z metaanalizą:</u></p> <p><u>Przeszukane bazy danych:</u> PubMed</p> <p>Dodatkowo przeszukano <i>clinicaltrials.gov</i>, <i>clinicaltrialsregister.eu</i>, abstrakty konferencyjne (ACR, EULAR, PRES, ISSAID), dane ze stron EMA, FDA</p> <p>Podano słowa kluczowe oraz zastosowane kwerendy.</p> <p>Podano informacje o restrykcjach językowych</p> <ul style="list-style-type: none"> Oceniana populacja: pacjenci z MIZS lub z zapaleniem błony naczyniowej oka związanym z MIZS Oceniana interwencja: zdefiniowane leki biologiczne oraz inhibitory JAK (tofacytynib, upadacytynib, baricytynib) Punkty końcowe: skuteczność: odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR 30, 50, 70; bezpieczeństwo: częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych Rodzaj badań: RCT <p><u>AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Analiza skuteczności: 9 badań RCT</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: 12 badań RCT, w tym 1 badanie oceniające tofacytynib (badanie JIA-I)</p>	<p>Wyniki dotyczące bezpieczeństwa tofacytynibu (przedstawiono dane będące przedmiotem oceny przeglądu na podstawie wyników badania JIA-I [publikacja <i>Ruperto 2021</i>], uwzględnionego w przeglądzie, w przeglądzie wyniki zaprezentowano jedynie na wykresach):</p> <ul style="list-style-type: none"> AEs ogółem: TOF vs PBO: 68/88 (77%) vs 63/85 (74%), RD = 0,03 (-0,10; 0,16), p = 0,6285 SAEs: TOF vs PBO: 1.88 (1%) vs 2/85 (2%), RD = -0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,5420 Ciężkie zakażenia: TOF vs PBO: 1/88 (1%) vs 1/85 (1%), RD = 0,00 (-0,03; 0,03), p = 0,9803 Zakażenia górnych dróg oddechowych: TOF vs PBO: 13/88 (15%) vs 9/85 (11%), RD = 0,04 (-0,06; 0,14), p = 0,4068 	<p>Wyniki analizy skuteczności przedstawione zbiorczo dla wszystkich ocenianych interwencji obejmujących leki biologiczne oraz inhibitory JAK – ogółem wykazano przewagę w zakresie uzyskiwania odpowiedzi JIA/ACR 30, 50, 70 w porównaniu do grupy kontrolnej – placebo lub standardowego leczenia SOC (z ang. <i>standard-of-care</i>) po 3 miesiącach leczenia.</p> <p>W analizie bezpieczeństwa nie odnotowano żadnych niespodziewanych zdarzeń. Ogółem, w większości badań, odnotowano częstsze występowanie zakażeń w grupach interwencji, jednak leczenie ocenianymi lekami było ogółem bezpieczne. Nie analizowano długoterminowych obserwacji dotyczących bezpieczeństwa.</p>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 12 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 242 w Pubmed, 874 w Embase oraz 294 w Cochrane (łącznie 1410). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 366.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 1044) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 1022 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 13;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 8;
- brak odpowiednich komparatorów: 2;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 0;
- nieodpowiednia metodyka badania: 250.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (31), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (337), opracowania wtórne (381). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzone w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (22) rekordy, spośród których 15 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 9;
- nieprawidłowa interwencja: 1;
- nieodpowiednia populacja: 3;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 2.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 5 abstraktów.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono więc 7 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 5 abstraktów doniesień konferencyjnych:

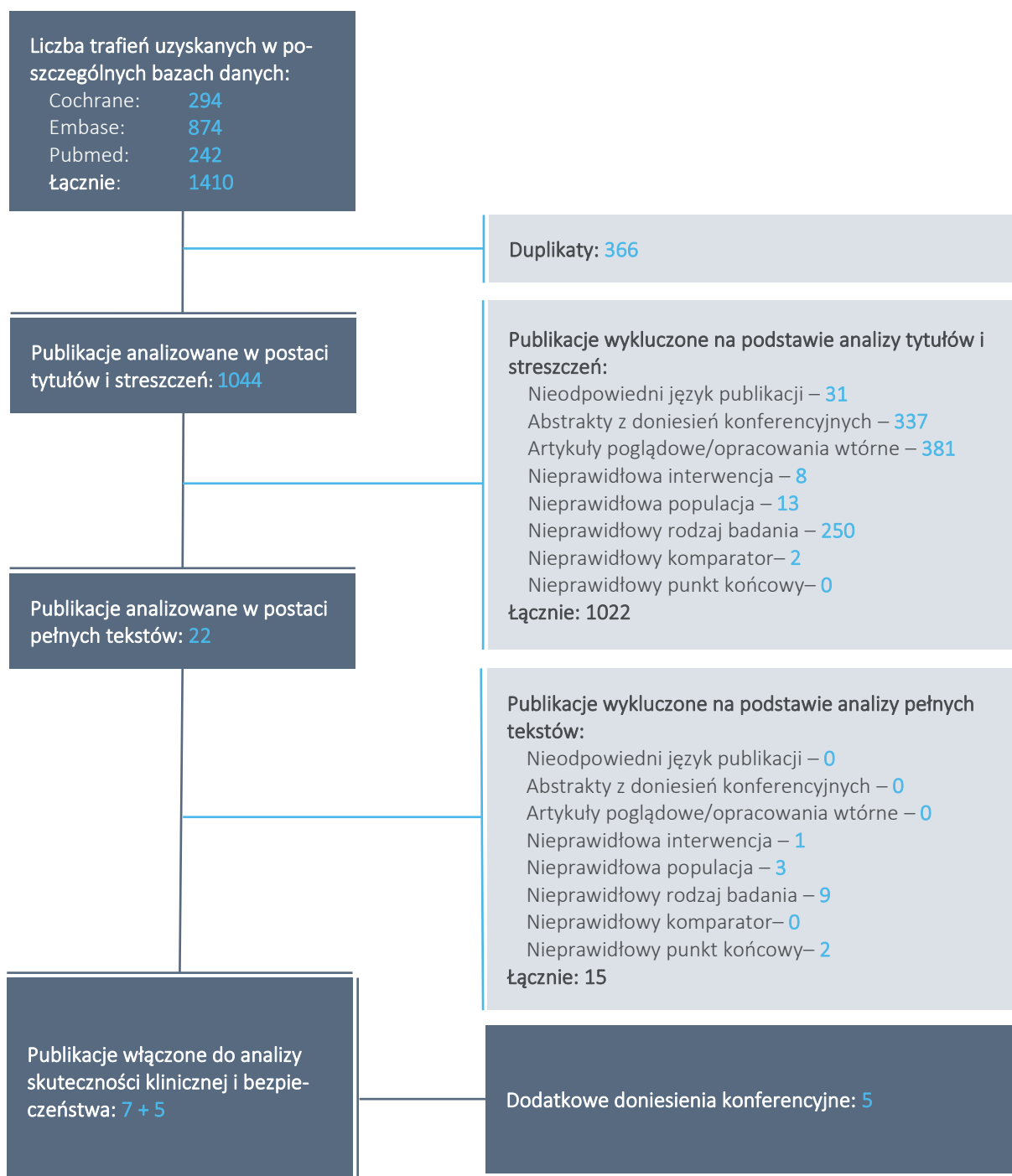
- 1 publikacja opisująca badanie z randomizacją (typu *withdrawal*) *JIA-I*, porównujące tofacytynib z placebo: *Ruperto 2021*;
- 2 publikacje przedstawiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej: *Kostik 2022*, *Rahman 2022*;
- 4 publikacje przedstawiające wyniki badań RCT (typu *withdrawal*), porównujących oceniane komparatory z placebo (badania te umożliwiły porównanie pośrednie z tofacytynibem): *Brunner 2023* (badanie *JUNIPERA*, porównanie sekukinumabu z placebo), *Brunner 2015* (badanie *CHE-RISH*, porównanie tocilizumabu vs placebo), *Lovell 2000* (porównanie etanerceptu z placebo) oraz *Lovell 2008* (badanie *DE038*, porównanie adalimumabu z placebo);
- 5 doniesień konferencyjnych: doniesienia *Consolaro 2021* oraz *Ruperto 2021a*, prezentujące dodatkowe punkty końcowe i analizy w podgrupach dla badania *JIA-I*, doniesienie *Brunner 2022*, prezentujące dodatkowe szczegóły wyników badania *JUNIPERA*, doniesienie *Brunner 2020* prezentujące wyniki analizy wstępnej dla trwającego badania długookresowego, które oceniało pacjentów biorących udział w próbie *JIA-I* oraz doniesienie *Brunner 2023a* oceniające wpływ leczenia tofacytynibem na wzrost pacjentów w próbie *JIA-I*.

Informacje odnośnie liczby publikacji wykluczonych na poszczególnych etapach wyszukiwania oraz przyczyny wykluczenia podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.

**Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5 Tofacytynib (+ SoC) vs placebo (+ SoC) – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją – badanie *JIA-I*, opisane w publikacji *Ruperto 2021*, a także doniesieniach konferencyjnych *Consolaro 2021*, *Ruperto 2021a* oraz *Brunner 2023a*, prezentujących dodatkowe punkty końcowe i analizy w podgrupach. Badanie to było próbą kliniczną III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, typu „*withdrawal*”: wszyscy pacjenci otrzymywali najpierw tofacytynib przez 18 tygodni, a następnie chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie przynajmniej JIA/ACR30 (ACR Pedi, dokładną definicję przedstawiono w rozdziale poświęconym wynikom skuteczności klinicznej oraz w załączniku) zostali poddani randomizacji do dalszego leczenia tofacytynibem (grupa TOF), lub do zakończenia tego leczenia (i rozpoczęcia PBO: placebo podawane z uwagi na zaślepiony charakter badania). Ogółem, celem badania była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa w populacji chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS). Szczegóły odnośnie metodyki badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *JIA-I*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>JIA-I (Ruperto 2021)</i> NCT02592434	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2, B:2, W:1)	Faza wstępna: 18 tyg. Faza RCT: 26 tyg. (18-44 tydz.)	tak	Główna analiza ITT: 72 vs 70	Skuteczność: ITT Bezpieczeństwo: populacja bezpieczeństwa	64 w 14 krajach (w tym w Polsce)	Pfizer

Badanie *JIA-I* miało na celu ocenę wyższości (*superiority*) tofacytynibu względem braku takiej terapii (placebo). Pierwszą fazę badania (wstępną) prowadzono w tygodniach 0-18 i w ramach tej fazy wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie tofacytynibem. W 18 tygodniu badania chorzy uzyskujący przynajmniej odpowiedź JIA/ACR30 byli randomizowani do dwóch grup: TOF oraz PBO i badanie kontynuowano przez kolejne 26 tygodni (faza z randomizacją trwała od 18 do 44 tygodnia). Po zakończeniu fazy z randomizacją chorzy mogli kontynuować leczenie w ramach fazy wydłużonej badania, prowadzonej bez zaślepienia (*open-label extension*). Skuteczność kliniczną oceniano w populacji ITT, obejmującej chorych poddanych randomizacji, przy czym głównym celem badania była ocena populacji MIZS z przebiegiem wielostawowym i w takiej populacji prezentowano wyniki (dodatkową analizę wykonano wśród mniej licznych grup

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów [mŁZS] oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych [ERA]). Bezpieczeństwo oceniano wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianego leczenia i przedstawiono wyniki osobno dla fazy wstępnej, dla fazy z randomizacją, a także wyniki dla całego okresu ekspozycji na tofacytynib. Badanie było próbą wielośrodkową – pacjentów badano w 64 ośrodkach z 14 krajów (w tym uwzględniono ośrodek z Polski). Sponsorem badania była firma Pfizer.

Głównym punktem końcowym badania była ocena zaostrzeń choroby (ang. *JIA flares*) w trakcie fazy z randomizacją (ocena po 44 tygodniach badania) wśród pacjentów z postacią wielostawową MIZS. Definicję zaostrzeń przedstawiono szczegółowo w rozdziale poświęconemu opisowi skuteczności klinicznej. Kluczowymi dodatkowymi punktami końcowymi badania, ocenianymi w populacji chorych z przebiegiem wielostawowym, były odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70) w 44. tygodniu badania, oraz średnia zmiana wyniku skali CHAQ-DI od randomizacji do 44 tygodnia badania.

Pozostałe dodatkowe punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały: czas do pojawienia się zaostrzenia choroby (*flares*), odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90, JIA/ACR100), brak aktywności choroby według JIA/ACR (JIA/ACR-ID, z ang. *inactive disease*) w fazie wstępnej oraz w fazie z randomizacją, uzyskanie klinicznej remisji (brak aktywnej choroby według JIA/ACR przez przynajmniej 6 miesięcy) przynajmniej raz w trakcie fazy z randomizacją, średnie wartości parametrów ocenianych w ramach odpowiedzi JIA/ACR w trakcie fazy wstępnej oraz fazy z randomizacją, średni wynik JADAS-27 w trakcie fazy wstępnej oraz fazy z randomizacją oraz częstość uzyskiwania określonej kategorii JADAS (wysoka/umiarkowana/minimalna/niska/brak aktywności).

W ramach analizy eksploracyjnej przeprowadzono ocenę w stosunkowo mało licznej populacji pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (N = 20) oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych (N = 21): oceniano częstość zaostrzeń choroby do 44 tygodnia badania oraz zmiany średniego wyniku JADAS w fazie wstępnej oraz fazie z randomizacją.

W ramach oceny bezpieczeństwa uwzględniono zdarzenia niepożądane (określane według MedDRA w wersji 22.0), zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (szczegóły podano w rozdziale dotyczącym wyników oceny bezpieczeństwa), oraz zmiany wartości parametrów laboratoryjnych (zarówno odsetek pacjentów z nieprawidłowymi wartościami, jak również zmiany wartości danego parametru od

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

wyjściowych wartości). Bezpieczeństwo oceniano w fazie wstępnej, fazie z randomizacją, a także oddzielnie dla całego okresu ekspozycji na tofacytynib.

W badaniu oszacowano, że aby w fazie z randomizacją wykazać istotność różnic w częstości zaostrzeń pomiędzy analizowanymi grupami z mocą statystyczną około 90%, należy uwzględnić około 170 chorych w kohorcie z postacią wielostawową choroby w fazie wstępnej badania. Obliczenia te wykonano przy założeniu, że częstość uzyskiwania JIA/ACR30 w fazie wstępnej wyniesie 54-65%, a rzeczywista różnica pomiędzy analizowanymi grupami w częstości zaostrzeń wynosi co najmniej 31%, przy założeniu częstości zaostrzeń w grupie placebo na poziomie 57%. Obliczenia wykonano zakładając poziom istotności 0,05. Ocenę głównego punktu końcowego oraz kluczowych dodatkowych punktów końcowych przeprowadzono w populacji chorych z wielostawową postacią MIZS, natomiast pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych byli wykluczeni z głównej analizy, zostali jednak uwzględnieni w analizie eksploracyjnej oraz w ocenie bezpieczeństwa. W celu kontroli błędów I rodzaju, główny punkt końcowy oraz kluczowe dodatkowe punkty końcowe analizowano hierarchicznie.

Dychotomiczne punkty końcowe, w tym główny, analizowano przy założeniu przybliżenia rozkładem normalnym efektów o charakterze dwumianowym (np. odsetków pacjentów z danym zdarzeniem) i raportowano różnice odsetków pomiędzy grupami. Efekty o charakterze ciągłym analizowano z kolei w modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów, bez imputacji danych dla brakujących wyników. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia analizowano przy pomocy krzywych Kaplan-Meiera oraz testu log-rank. Dodatkowo, dla głównego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości przy użyciu metody Cochran-Mantel-Haenszela, z czynnikami stratyfikacji: wyjściową kategorią MIZS oraz wyjściowym CRP (prawidłowe lub podwyższone).

W tabeli poniżej podsumowano przepływ pacjentów na poszczególnych etapach badania.

Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu JIA-I.

Uczestnicy		Przepływ pacjentów	
Skryning			
Włączeni			286
Wykluczeni	<ul style="list-style-type: none"> • Wykluczeni ogółem: 61 (21,3%): • 55 (19,2%) nie spełniło kryteriów włączenia • 4 (1,4%) wycofano zgodę na udział w badaniu (wycofanie przez opiekuna/rodzica) • 2 (0,7%) inne przyczyny 		
Faza wstępna badania			

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Uczestnicy	Przeływ pacjentów
Włączeni	<ul style="list-style-type: none"> • Do fazy wstępnej zakwalifikowano 225 (78,7%) chorych, w tym: • 184 (81,8% z 225) chorych z przebiegiem wielostawowym MIZS, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 39 (17,3%) z postacią wielostawową z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) ○ 104 (46,2%) z postacią wielostawową bez czynnika reumatoidalnego (RF-) ○ 28 (12,4%) z postacią nielicznostawową rozszerzającą ○ 13 (5,8%) z postacią o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych • 41 (18,2%) chorych z mŁZS lub ERA, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 20 (8,9%) chorych z mŁZS • 21 (9,3%) chorych z ERA
Wykluczeni	<ul style="list-style-type: none"> • Ogółem, na tym etapie wykluczono 52 (23,1% z 225) pacjentów: • 42 (18,7%) z grupy z przebiegiem wielostawowym MIZS, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 24 (10,7%) z powodu zaostrzeń choroby (niespełnienia kryteriów odpowiedzi JIA/ACR30) ○ 11 (4,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych ○ 4 (1,8%) z powodu złamania warunków protokołu ○ 3 (1,3%) z innych przyczyn • 5 (2,2%) z mŁZS, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 (1,8%) z powodu zaostrzeń choroby (niespełnienia kryteriów odpowiedzi JIA/ACR30) ○ 1 (0,4%) z powodu zdarzeń niepożądanych • 5 (2,2%) z ERA <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 (1,8%) z powodu zaostrzeń choroby (niespełnienia kryteriów odpowiedzi JIA/ACR30) ○ 1 (0,4%) z powodu złamania warunków protokołu
Faza z randomizacją	
Włączeni	<ul style="list-style-type: none"> • W grupie pacjentów z przebiegiem wielostawowym MIZS randomizacji poddano 142 (63,1% z 225) osoby: <ul style="list-style-type: none"> • 72 (32,0%) do grupy tofacytynibu • 70 (31,1%) do grupy placebo • W grupie chorych z mŁZS/ERA randomizacji poddano 31 (13,8%) osób (15 [6,7%] z mŁZS, 16 [7,1%] z ERA): <ul style="list-style-type: none"> • 16 (7,1%) do grupy tofacytynibu (w tym 7[3,1%] z mŁZS, 9 [4,0%] z ERA) • 15 (6,7%) do grupy placebo (w tym 8 [3,6%] z mŁZS, 7 [3,1%] z ERA)
Wykluczeni	<ul style="list-style-type: none"> • W grupie pacjentów z przebiegiem wielostawowym MIZS otrzymujących TOF leczenie zakończyło łącznie 21/72 (29,2%) chorych: <ul style="list-style-type: none"> • 16 (22,2%) z powodu zaostrzenia choroby • 2 (2,8%) z powodu zdarzeń niepożądanych • 1 (1,4%) z powodu błędu w stosowaniu leczenia bez powiązanego zdarzenia niepożądanego • 1 (1,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez rodzica lub opiekuna • 1 (1,4%) z innych przyczyn • W grupie pacjentów z przebiegiem wielostawowym MIZS otrzymujących PBO leczenie zakończyło łącznie 37/70 (52,9%) chorych: <ul style="list-style-type: none"> • 34 (48,6%) z powodu zaostrzenia choroby

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Uczestniczy	Przeptyw pacjentów
	<ul style="list-style-type: none"> • 2 (2,9%) z powodu zdarzeń niepożądanych • 1 (1,4%) z powodu złamania warunków protokołu • W grupie chorych z mŁZS/ERA otrzymujących TOF leczenie zakończyło łącznie 6/16 (37,5%) chorych: • 2 (12,5%) chorych z mŁZS z powodu zaostrzeń choroby • 4 (25,0%) chorych z ERA z powodu zaostrzeń choroby • W grupie chorych z mŁZS/ERA otrzymujących PBO leczenie zakończyło łącznie 10/15 (66,7%) chorych: • 6 (40,0%) chorych z mŁZS z powodu zaostrzeń choroby • 4 (26,7%) chorych z ERA z powodu zaostrzeń choroby
Chorzy którzy ukończyli fazę z randomizacją	<ul style="list-style-type: none"> • Łącznie fazę randomizacji ukończyło 99/173 (57,2%) chorych: • 51 (29,5%) chorych z przebiegiem wielostawowym MIZS otrzymujący tofacytynib • 33 (19,1%) chorych z przebiegiem wielostawowym MIZS otrzymujący placebo • 5 (2,9%) chorych z mŁZS otrzymujących tofacytynib • 2 (1,2%) chorych z mŁZS otrzymujących placebo • 5 (2,9%) chorych z ERA otrzymujących tofacytynib • 2 (1,2%) chorych z ERA otrzymujących placebo

Ogólnie, badanie JIA-I składało się z trzech części: w 1. (faza wstępna badania) wszyscy pacjenci otrzymywali tofacytynib, w 2. pacjentów uzyskujących odpowiedź JIA/ACR30 przydzielono losowo do 2 grup, TOF oraz PBO (faza z randomizacją), natomiast w 3. fazie badania pacjenci mogli kontynuować leczenie tofacytynibem w ramach długookresowej oceny (obecnie prowadzona faza wydłużona badania).

W ramach skryningu oceniano 286 pacjentów, spośród których 61 (21,3%) zostało wykluczonych na tym etapie – głównie (55 [19,2%]) z uwagi na niespełnienie przyjętych kryteriów selekcji pacjentów do badania. Do fazy wstępnej zakwalifikowano więc łącznie 225 (78,7%) chorych, w tym 184 (81,8%) z wielostawowym przebiegiem MIZS (kategoria wyróżniona w ramach badania, obejmująca głównie chorych z wielostawową postacią), 20 (8,9%) z mŁZS oraz 21 (9,3%) z ERA.

W trakcie fazy wstępnej badania wykluczono łącznie 52 (23,1% chorych rozpoczynających tą fazę) pacjentów, w tym 42 (18,7%) chorych z przebiegiem wielostawowym, 5 (2,2%) z mŁZS oraz 5 (2,2%) z ERA. W każdej z tych grup najczęstszą przyczyną wykluczenia był brak uzyskania wystarczającej odpowiedzi na leczenie (JIA/ACR30): wśród pacjentów z przebiegiem wielostawowym było to 24 (10,7% z uczestniczących w tej fazie chorych), oraz po 4 (1,8%) pacjentów w grupach mŁZS oraz ERA.

W fazie z randomizacją, wśród pacjentów z przebiegiem wielostawowym randomizacji poddano łącznie 142 (63,1% chorych z 225 włączonych do fazy podstawowej badania): 72 (32,0%) do grupy tofacytynibu oraz 70 (31,1%) do grupy placebo. Na tym etapie badania leczenie w tych grupach zakończyło łącznie 58

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

chorych: 21/72 (29,2%) chorych przydzielonych do grupy tofacytynibu oraz 37/70 (52,9%) przydzielonych do grupy placebo. W obu tych grupach zaostrzenie choroby było najczęstszą przyczyną zakończenia leczenia, odpowiednio 16 (22,8%) chorych z grupy TOF oraz 34 (48,6%) z grupy PBO.

Wśród pacjentów z mŁZS/ERA, randomizacji poddano łącznie 31 (13,8%) chorych: 16 (7,1%) do grupy TOF oraz 15 (6,7%) do grupy PBO. Wśród 16 chorych przydzielonych do grupy TOF, 7 (3,1%) miało mŁZS, natomiast 9 (4,0%) – ERA. Analogiczne liczebności w grupie 15 chorych otrzymujących PBO wynosiły 8 (3,6%) oraz 7 (3,1%). Ogółem, wśród tych chorych leczenie zakończyło 6/16 (37,5%) pacjentów otrzymujących tofacytynib oraz 10/15 (66,7%) chorych otrzymujących placebo – wśród tych osób, przyczyną zakończenia leczenia były zaostrzenia choroby: w grupie TOF odnotowano je u 2 (12,5%) chorych z mŁZS oraz u 4 (25,0%) chorych z ERA, natomiast w grupie PBO – u 6 (40,0%) chorych z mŁZS oraz u 4 (26,7%) chorych z ERA.

Badanie JIA-I było próbą bardzo dobrej jakości, uzyskując 5/5 punktów w skali Jadad. Badanie obejmowało fazę z randomizacją i randomizację przeprowadzono centralnie, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu komputerowego. W procesie randomizacji wykorzystano stratyfikację według kategorii MIZS oraz wyjściowego stężenia CRP (normatywne vs podwyższone). Badanie było podwójnie zaślepienie (pacjenci oraz pracownicy administrujący leczenie nie byli świadomi przydzielonej interwencji), a zaślepienie w fazie z randomizacją utrzymywano przez zastosowanie placebo, dostarczanego w identycznym opakowaniu i dawkowane tak samo jak tofacytynib. Autorzy przedstawili również szczegółowy przepływ pacjentów na każdym etapie badania.

Przeprowadzono również ocenę ryzyka pojawienia się błędów systematycznych w ocenie kluczowych punktów końcowych badania, według narzędzia RoB2. Ocenie poddano ryzyko zaostrzenia choroby, odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR, aktywność choroby w skali JADAS oraz bezpieczeństwo. Podsumowanie oceny poszczególnych kategorii zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 9. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (analiza RoB2) w istotnych punktach końcowych badania JIA-I.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Ryzyko zaostrzenia choroby (<i>flare</i>)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Aktywność choroby według skali JADAS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

W badaniu obecna była faza z randomizacją i proces losowego przydziału pacjentów prowadzono centralnie, wykorzystując komputerowo generowane kody randomizacji, ponadto komputerowy interaktywny system dostępu zapewniał utajenie generowanej sekwencji przydzielenia pacjentów (badacze wprowadzali wymagane szczegóły odnośnie pacjenta do systemu, po czym otrzymywali zestaw do administracji leczenia dla danego pacjenta). Raportowane w badaniu charakterystyki wyjściowe pacjentów przydzielonych do ocenianych grup były podobne, co wskazywało na dobre zbalansowanie ocenianych grup. W związku z tym, ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji uznano za niskie.

W ocenie wyników fazy z randomizacją przyjęto podejście ITT – analizowano pacjentów zgodnie z przydzieleniem do danej grupy interwencji, a pacjenci i personel (z uwagi na podwójne zaślepienie) nie byli świadomi stosowanej interwencji. W prezentowanych analizach wyniki podano dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, zgodnie z przyjętym założeniem. Analizę bezpieczeństwa zaplanowano wśród pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisanej terapii – w związku z tym, że wszyscy chorzy poddani randomizacji otrzymali przynajmniej jedną dawkę planowanej terapii, populację bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci poddani randomizacji – populacja ta była jednak większa niż populacja ITT w której oceniano skuteczność, gdyż ocenę skuteczności zaplanowano wśród pacjentów z MIZS z przebiegiem wielostawowym (w takiej populacji określono moc badania), natomiast w ocenie bezpieczeństwa uwzględniono również chorych z mŁZS oraz ERA, którzy (choć byli poddani randomizacji i zostali ocenieni w ramach analizy eksploracyjnej), nie byli brani pod uwagę w ocenie skuteczności. W związku z zaślepieniem charakterem oceny i wprowadzeniu podejścia ITT, ryzyko wynikające z odstępstw od zaplanowanej interwencji również uznano za niskie.

Wyniki oceny wyszczególnionych punktów końcowych były więc dostępne dla wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, dlatego ryzyko wynikające z brakujących danych dla poszczególnych punktów

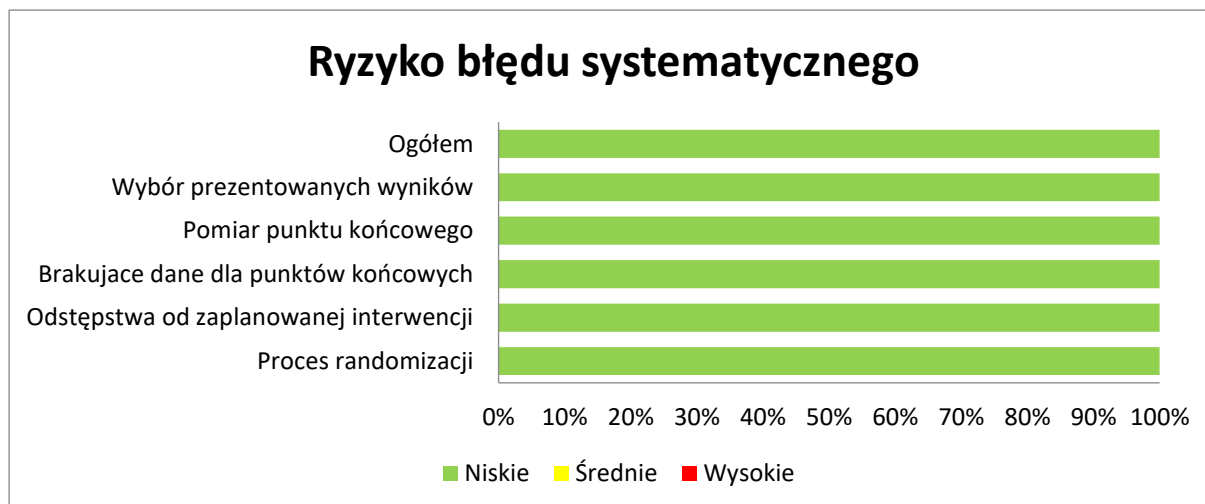
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

końcowych uznano za niskie. Ponadto, każdy z punktów końcowych badania był ściśle zdefiniowany według uznanych instrumentów (kryteria JIA/ACR, skala JADAS), a ocena w obu grupach była prowadzona tak samo, więc również ryzyko wynikające z pomiaru punktu końcowego uznano za niskie. Dodatkowo, w badaniu stosowano się do ustalonego wcześniej planu analizy i nie odnotowano, by wyniki były prezentowane wybiórczo, lub by wybierano najlepszy spośród zestawu dostępnych wyników – dlatego ryzyko związane z selekcją raportowanych wyników także uznano za niskie.

Podsumowując, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w ocenie punktów końcowych badania JIA-I uznano za niskie, co świadczyło o dobrej jakości analizowanego badania. Wyniki oceny RoB2 podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu JIA-I, TOF vs PBO.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu JIA-I uwzględniono pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do mniej niż 18 lat ze zdiagnozowanym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS). Uwzględniono pacjentów określanych ogólnie jako chorzy z przebiegiem wielostawowym MIZS, a także chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (mŁZS) oraz z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*). Grupa określana kolektywnie jako chorzy z przebiegiem wielostawowym MIZS obejmowała pacjentów z postacią wielostawową z obecnym lub nieobecnym czynnikiem reumatoidalnym, chorych z postacią o początku uogólnionym, ale bez obecnych objawów układowych, a

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

także chorych z nielicznostawową rozszerzającą postacią choroby. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu JIA-I.

Opis
Kryteria włączenia
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 2 do mniej niż 18 lat • Diagnoza MIZS w jednym z następujących podtypów (wg klasyfikacji ILAR – <i>International League of Associations for Rheumatology</i>): • Pacjenci określani w badaniu jako chorzy z przebiegiem wielostawowym, obejmującą następujące podtypy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Postać nielicznostawowa rozszerzająca ○ Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) ○ Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-) ○ Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania) • Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów • Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych • Choroba musiała być aktywna w ocenie badacza przynajmniej przez 6 tygodni przed skryningiem • Pacjenci z postacią wielostawową musieli mieć przynajmniej 5 stawów z aktywną chorobą (staw z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu, oraz wyjściowo • Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych musieli mieć przynajmniej 3 stawy z aktywną chorobą, w momencie skryningu oraz wyjściowo • Leczenie ustabilizowanymi dawkami NLPZ, glikokortykoidami oraz metotreksatem było dozwolone: glikokortykoidy mogły być podawane w dawce 0,2 mg prednizonu (lub równoważnej) na kg masy ciała na dzień, lub 10 mg/dzień przez ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy podstawowej badania (którakolwiek dawka była niższa); metotreksat mógł być podawany doustnie lub pozajelitowo, w dawkach nie przekraczających 25 mg/tydzień lub 20 mg/m²/tydzień (którakolwiek z tych dawek była niższa); pacjenci stosujący metotreksat musieli przyjmować ten lek przez ≥ 3 miesiące i otrzymywać stabilne dawki leku przez przynajmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem badania; ponadto pacjenci stosujący metotreksat musieli otrzymywać również kwas foliowy lub folinowy, według praktyki danego ośrodka. • Brak odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym LMPCh, włączając metotreksat oraz leki biologiczne; w przypadku pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych wymagano braku odpowiedzi na leczenie NLPZ • Brak gruźlicy, zdefiniowany przez ujemny wynik testu QuantiFERON, brak objawów gruźlicy w obrazie RTG klatki piersiowej oraz brak gruźlicy w przeszłości (nieleczonej lub leczonej niewystarczająco, aktywnej bądź utajonej) • Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej wystarczające leczenie gruźlicy aktywnej bądź utajonej, mógł uczestniczyć w badaniu, jeśli nie miał objawów choroby w obrazie radiologicznym (uzyskanym w okresie 3 miesięcy przed skryningiem) • Pacjent aktualnie leczony w kierunku gruźlicy mógł być włączony jedynie w wyniku decyzji sponsora, po uzyskaniu pełnej dokumentacji leczenia i przy niskim ryzyku zakażenia oporną na leczenie wielolekowe gruźlicą • Płodni mężczyźni i kobiety, pozostający aktywnymi seksualnie w opinii lekarza muszą wyrazić zgodę i być w stanie stosować uznaną metodę antykoncepcji • Zgoda na przestrzeganie warunków badania i możliwość odbywania regularnych wizyt kontrolnych, stosowania się do zaplanowanego leczenia, testów laboratoryjnych oraz innych procedur
Kryteria wykluczenia

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Opis

- Wcześniejsze leczenie tofacytynibem
- MIZS o początku uogólnionym, z objawami układowymi (poza aktywnymi stawami i podwyższonym poziomem markerów ostrej fazy) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania
- Postać nielicznostawowa przetrwała (*persistent oligoarthritis*)
- Nieokreślona postać MIZS
- Zakażenia: przewlekłe, każde wymagające hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii, lub oportunistyczne w opinii lekarzy, w ciągu 6 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej dawki leku, albo każde zakażenia wymagające leczenia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, a także infekcje HIV, HCV oraz HBV; ponadto wykluczono chorych z historią zakażeń protezy stawu, jeśli proteza była nadal obecna
- Półpasiec obecnie lub wywiadzie (nawracający), lub rozsiany półpasiec (przynajmniej jeden epizod), lub rozsiana (przynajmniej jeden epizod) opryszczka
- Aktywne zapalenie naczyń oka (ang. *uveitis*) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Zaburzenia hematologicznych parametrów laboratoryjnych, w tym nieprawidłowe (zbyt niskie) wartości stężenia hemoglobiny, hematokrytu, oraz liczby białych krwinek, neutrofilii, limfocytów oraz płytek krwi
- Współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR <40 ml/min/1,73 m²
- Obecne lub wcześniejsze, klinicznie istotne schorzenia nerek, wątroby, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, metaboliczne, hormonalne, płucne, sercowo-naczyniowe lub neurologiczne
- AST lub ALT $\geq 1,5$ razy GGN, lub inne klinicznie istotne nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych
- Inne choroby reumatologiczne (z wyjątkiem zespołu Sjögrena)
- Objawy (obecne lub w wywiadzie) świadczące o zaburzeniach limfoproliferacyjnych (np. zaburzenia związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barra, chłoniak, białaczka, lub objawy świadczące o aktywnej chorobie limfatycznej)
- Szczepienie lub ekspozycja na żywą lub atenuowaną szczepionkę w ciągu 6 tygodni przed pierwszą dawką leczenia w ramach badania, lub planowane szczepienie lub ekspozycja na szczepionkę w trakcie leczenia lub w trakcie 6 tygodni po zakończeniu leczenia
- Brak udokumentowanego szczepienia przeciw ospie w krajach, gdzie takie postępowanie jest standardem lub brak dowodów na wcześniejszą ekspozycję na wirusa ospy na podstawie testów serologicznych
- Nowotwory złośliwe (obecne lub w wywiadzie), z wyjątkiem odpowiednio leczonych lub wyciętych nowotworów: podstawnkomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, lub raka szyjki macicy *in situ*
- Niepowodzenie >3 wcześniejszych terapii biologicznych (o różnym mechanizmie działania) w leczeniu MIZS
- Pacjenci z krewnymi pierwszego stopnia, u których stwierdzono dziedziczne choroby upośledzające układ odpornościowy (w tym choroby związane z IgA)
- Niedawny (w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leczenia w ramach badania) istotny uraz fizyczny lub duży zabieg chirurgiczny
- Stosowanie silnych lub umiarkowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4
- Wcześniejsze stosowanie leków/terapii zmniejszających liczbę limfocytów (niespecyficzne względem limfocytów B, np. alemtuzumab, leki alkilujące, naświetlanie tkanki limfatycznej itp.). Pacjenci otrzymujący leki celowane na zmniejszenie populacji limfocytów B (np. rytuksymab) mogli zostać włączeni, pod warunkiem, że nie otrzymywali takiej terapii przynajmniej rok przed badaniem i mieli prawidłową liczbę komórek CD 19/20
- Stosowanie zabronionych protokołem leków i suplementów, w tym niektórych LMPChs (biologicznych/niebiologicznych); preparaty ziołowe stosowane jako suplementy musiały być wstrzymane na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia
- U pacjentów z mŁZS zabronione było stosowanie doustnych lub miejscowych leków, które mogły wpływać na przebieg tej choroby: np. miejscowe kortykosterydy, maści, preparaty złuszczone, antralina, analogi witaminy D, retinoidy musiały być wstrzymane przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Podobnie, leczenie UVB musiało być zakończone na 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, natomiast terapia psolaren+UVA (PUVA) musiała być zakończona przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
- Wykluczono dzieci pracowników lub rodzin pracowników związanych z ośrodkami prowadzącymi badanie lub firmą Pfizer (pracownicy bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Opis
<ul style="list-style-type: none"> • Uczestniczenie w innym badaniu klinicznym obejmującym leki eksperymentalne w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek dłuższe) przed włączeniem do badania; ponadto ekspozycja na eksperymentalne leki biologiczne powinna zostać skonsultowana ze sponsorem • Jakiegokolwiek schorzenia fizyczne lub psychiczne, które mogły zmniejszać bezpieczeństwo uczestnictwa pacjenta w badaniu lub utrudniać podanie leku lub interpretację wyników • Cięża lub karmienie piersią • W przypadku niemieckich ośrodków: alergie w wywiadzie, nietolerancja lub nadwrażliwość na laktozę lub tofacytynib

Pacjenci włączeni do badania musieli charakteryzować się aktywną chorobą (w ocenie badaczy) przez przynajmniej 6 tygodni przed skryningiem. Pacjenci z grupy określanej jako MIZS z przebiegiem wielostawowym musieli mieć przynajmniej 5 aktywnych stawów, podczas gdy u pacjentów z mŁZS oraz ERA do kwalifikacji do badania wystarczyły już przynajmniej 3 stawy. Włączeni do badania pacjenci musieli charakteryzować się brakiem odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby, w tym metotreksatem lub lekami biologicznymi (w przypadku pacjentów z mŁZS lub ERA wymagano braku odpowiedzi na leczenie NLPZ). Chorzy kwalifikowani do badania nie mogli mieć aktywnej postaci gruźlicy, co musiało być potwierdzone badaniem RTG oraz ujemnym wynikiem testu QuantiFERON. Pacjenci włączeni do badania musieli również wyrazić zgodę na przestrzeganie warunków protokołu badania (osobiście lub przez opiekuna), a także wyrazić gotowość do przestrzegania planowanych wizyt i stosowania się do przepisanej schematu interwencji. Osoby aktywnie seksualnie musiały wyrazić zgodę na stosowanie uznanej metody antykoncepcji w trakcie badania.

Z badania wykluczono pacjentów otrzymujących już wcześniej leczenie tofacytynibem. Wykluczono również chorych z innymi postaciami MIZS, nie uwzględnionymi w kryteriach włączenia, w tym chorych z postacią o początku uogólnionym, ale z obecnymi objawami układowymi, chorych z postacią nielicznostawową przetrwałą, a także pacjentów z nieokreślonym typem MIZS. W badaniu nie uwzględniono chorych z przewlekłymi zakażeniami, a także chorych zakażonych HIV, HCV oraz HBV – ponadto, wykluczono chorych z półpaścem (obecnie lub w przeszłości), rozsianym półpaścem, opryszczką oraz rozsianą opryszczką. Z badania wykluczono także chorych z aktywnym zapaleniem błony naczyniowej oka (*uveitis*) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania.

W badaniu nie mogli uczestniczyć również pacjenci z istotnymi nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych, w szczególności wskazujących na nieprawidłową czynność układu krwionośnego, wątroby oraz nerek. Wykluczono również pacjentów z istotnymi schorzeniami współistniejącymi, w tym schorzeniami nerek, wątroby, hematologicznymi, żołądkowo-jelitowymi, metabolicznymi, płucnymi,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

hormonalnymi, sercowo-naczyniowymi oraz neurologicznymi. Wykluczono również udział chorych z innymi schorzeniami reumatologicznymi, z wyjątkiem zespołu Sjögrena.

Kryteria wykluczenia obejmowały również szereg wymogów odnośnie wcześniejszego oraz obecnego leczenia dodatkowego. Z badania wykluczono pacjentów po niepowodzeniu więcej niż 3 wcześniejszych terapii biologicznych (o różnym mechanizmie działania) stosowanych w MIZS, ponadto wykluczano pacjentów stosujących silne lub umiarkowane inhibitory lub induktory cytochromu CYP3A4, a także chorych otrzymujących wcześniej terapie zmniejszające populację limfocytów (niespecyficzne względem limfocytów B – chorzy otrzymujący taką terapię mogli uczestniczyć w badaniu, jeśli terapia została zakończona przynajmniej rok przed badaniem, a poziom limfocytów typu B wrócił do normy) oraz chorych przyjmujących terapie zabronione protokołem badania. U chorych z mŁZS zabronione było stosowanie dodatkowych doustnych lub miejscowych leków, które mogły wpływać na przebieg tej choroby. W badaniu wykluczano również chorych uczestniczących w innym badaniu klinicznym, w ramach którego otrzymywali eksperymentalne leczenie (w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku [którekolwiek dłuższe]).

W badaniu wykluczono również osoby spokrewnione z pracownikami sponsora związanymi z badaniem lub badaczami prowadzącymi badanie w danym ośrodku. Wykluczono pacjentów, u których występowały jakiegokolwiek schorzenia lub stany fizyczne i psychiczne, które w opinii lekarza uniemożliwiały bezpieczny udział w badaniu, a także utrudniały administrację leków lub interpretację wyników.

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniu *JIA-I*, a także wyjściową ocenę aktywności choroby. Przedstawione dane dotyczyły etapu przed fazą wstępną badania.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 11. Wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do badania JIA-I (na początku fazy wstępnej badania).

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci N = 225	Pacjenci z przebiegiem wielostawowym, uwzględnieni w analizie głównej N = 184				Chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniętych (N = 41)	
		Postać nielicznostawowa rozszerzająca (N = 28)	Postać wielostawowa RF+ (N = 39)	Postać wielostawowa RF- (N = 104)	Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (N = 13)	Łuszczycowe zapalenie stawów (N = 20)	Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (N = 21)
Charakterystyki kliniczne i demograficzne							
Płeć: kobiety, n (%)	169 (75,1%)	19 (67,9%)	35 (89,7%)	83 (79,8%)	5 (38,5%)	15 (75,0%)	12 (57,1%)
Płeć: mężczyźni, n (%)	56 (24,9%)	9 (32,1%)	4 (10,3%)	21 (20,2%)	8 (61,5%)	5 (25,0%)	9 (42,9%)
Mediana wieku (IQR) [lata]	13,0 (9,0; 15,0)	11,5 (6,5; 15,0)	15,0 (12,0; 16,0)	12,0 (8,0; 15,0)	10,0 (8,0; 14,0)	14,5 (12,0; 16,0)	13,0 (11,0; 16,0)
Wiek 2-<6 lat, n (%)	22 (9,8%)	6 (21,4%)	0 (0,0%)	14 (13,5%)	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wiek 6-<12 lat, n (%)	64 (28,4%)	8 (28,6%)	5 (12,8%)	34 (32,7%)	6 (46,2%)	4 (20,0%)	7 (33,3%)
Wiek 12-<18 lat, n (%)	139 (61,8%)	14 (50,0%)	34 (87,2%)	56 (53,8%)	5 (38,5%)	16 (80,0%)	14 (66,7%)
Mediana wieku w momencie diagnozy (IQR) [lata]	8,0 (4,0; 12,3)	3,9 (1,9; 11,1)	12,8 (9,5; 14,3)	6,1 (3,6; 9,9)	3,5 (2,8; 5,9)	12,0 (9,3; 14,0)	10,1 (7,9; 13,0)
Mediana czasu trwania choroby (IQR) [lata]	2,5 (1,0; 5,6)	4,0 (1,6; 7,7)	1,8 (1,0; 3,6)	3,5 (1,0; 6,7)	5,4 (2,1; 8,2)	1,5 (1,0; 2,8)	1,9 (0,8; 4,0)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci N = 225	Pacjenci z przebiegiem wielostawowym, uwzględnieni w analizie głównej N = 184				Chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniętych (N = 41)	
		Postać nielicznostawowa rozszerzająca (N = 28)	Postać wielostawowa RF+ (N = 39)	Postać wielostawowa RF- (N = 104)	Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (N = 13)	Łuszczycowe zapalenie stawów (N = 20)	Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (N = 21)
Masa ciała <40 kg, n (%)	84 (37,3%)	12 (42,9%)	9 (23,1%)	46 (44,2%)	9 (69,2%)	2 (10,0%)	6 (28,6%)
Masa ciała ≥40 kg, n (%)	141 (62,7%)	16 (57,1%)	30 (76,9%)	58 (55,8%)	4 (30,8%)	18 (90,0%)	15 (71,4%)
Rasa: biała, n (%)	196 (87,1%)	26 (92,9%)	29 (74,4%)	95 (91,3%)	11 (84,6%)	17 (85,0%)	18 (85,7%)
Rasa: czarna lub Afroamerykanie, n (%)	5 (2,2%)	0 (0,0%)	3 (7,7%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (4,8%)
Rasa: inna, n (%)	24 (10,7%)	2 (7,1%)	7 (17,9%)	8 (7,7%)	2 (15,4%)	3 (15,0%)	2 (9,5%)
Ocena wyjściowej aktywności choroby, mediana (IQR)							
Ogólna ocena aktywności choroby w opinii lekarza [^]	6,0 (4,5; 7,5)	6,8 (4,8; 7,5)	6,5 (5,5; 7,5)	6,5 (4,8; 7,8)	7,5 (5,5; 8,0)	5,0 (4,0; 7,0)	6,0 (4,5; 7,0)
Liczba stawów z aktywną chorobą ^{^^}	10,0 (6,0; 15,0)	7,0 (5,0; 11,0)	11,0 (8,0; 19,0)	10,0 (7,0; 18,0)	9,0 (7,0; 15,0)	11,0 (4,5; 15,5)	7,0 (5,0; 11,0)
Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości ^{^^^}	6,0 (3,0; 10,0)	5,0 (2,5; 7,5)	4,0 (2,0; 9,0)	6,0 (4,0; 11,0)	9,0 (7,0; 15,0)	5,0 (3,0; 8,0)	5,0 (3,0; 7,0)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Charakterystyka	Wszyscy pacjenci N = 225	Pacjenci z przebiegiem wielostawowym, uwzględnieni w analizie głównej N = 184				Chorzy z łuszczycowym zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniętych (N = 41)	
		Postać nielicznostawowa rozszerzająca (N = 28)	Postać wielostawowa RF+ (N = 39)	Postać wielostawowa RF- (N = 104)	Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (N = 13)	Łuszczycowe zapalenie stawów (N = 20)	Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych (N = 21)
Wskaźnik niesprawności CHAQ-DI**	0,9 (0,3; 1,5)	1,0 (0,3; 1,6)	1,3 (0,4; 1,9)	0,8 (0,3; 1,4)	1,6 (1,3; 2,0)	0,5 (0,3; 0,8)	0,6 (0,4; 1,3)
Ocena dobrostanu chorego (samodzielna lub rodzica)***	5,0 (3,0; 7,0)	5,8 (4,0; 7,0)	5,0 (2,5; 6,0)	5,0 (3,0; 7,0)	5,5 (3,5; 8,0)	4,0 (3,0; 6,5)	5,0 (2,5; 6,5)
Wynik JADAS#	20,1 (16,2; 26,6)	20,6 (16,6; 24,6)	22,2 (18,8; 26,9)	20,7 (16,6; 28,8)	23,7 (17,2; 27,2)	15,5 (13,6; 19,6)	16,6 (13,2; 18,7)
Czas trwania porannej sztywności [min]	30,0 (15,0; 60,0)	30,0 (7,5; 75,0)	30,0 (20,0; 60,0)	30,0 (15,5; 60,0)	45,0 (30,0; 60,0)	30,0 (10,0; 60,0)	30,0 (15,0; 60,0)
Wartość parametrów laboratoryjnych, mediana (IQR)							
CRP [mg/dl]##	0,3 (0,1; 1,0)	0,2 (0,1; 0,9)	0,6 (0,1; 1,6)	0,2 (0; 0,9)	0,6 (0,2; 2,6)	0,2 (0,1; 0,5)	0,1 (0; 0,9)
OB [mm/h]@	17,0 (10,0; 32,0)	18,5 (10,0; 32,5)	26,0 (10,0; 40,0)	16,0 (10,0; 26,5)	25,0 (8,0; 45,0)	14,0 (10,0; 28,5)	12,0 (7,0; 29,0)

^ wynik na skali 0-10, gdzie wyższa wartość oznaczała większą aktywność choroby;

^^ ocenie poddano 71 stawów;

^^^ ocenie poddano 67 stawów;

** wynik w zakresie 0-3, wyższy oznacza większą niesprawność

*** wynik w zakresie 0-10, wyższy oznacza gorszy dobrostan;

wynik w zakresie 0-57, wyższy oznacza większą aktywność choroby;

zakres prawidłowych wartości: 0-0,287 mg/dl

@ zakres prawidłowych wartości: 0-20 mm/h

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Ogółem, do fazy wstępnej badania zakwalifikowano 225 chorych, w tym 184 (81,8%) z przebiegiem wielostawowym, 20 (8,9%) z mŁZS oraz 21 (9,3%) z ERA. Większość ocenianych chorych stanowiły kobiety (75%), a mediana wieku wynosiła w całej grupie 13,0 (IQR: 9,0; 15,0) lat, przy czym najliczniejszą kategorię wiekową stanowili pacjenci w wieku 12-<18 lat (62%). Mediana wieku w momencie diagnozy wynosiła z kolei 8,0 (IQR: 4,0; 12,3) lat, natomiast mediana czasu choroby – 2,5 (IQR: 1,0; 5,6) lat. Większość pacjentów (62,7%) charakteryzowała się masą ciała ≥ 40 kg oraz należała do rasy białej (87,1%).

Mediana wyniku oceny ogólnej aktywności choroby w opinii lekarza (skala 0-10, wyższy wynik oznaczał wyższą aktywność) wyniosła 6,0 (IQR: 4,5; 7,5), przy czym mediana liczby stawów z aktywnym stanem zapalnym wyniosła 10,0 (IQR: 6,0; 15,0), a mediana liczby stawów z ograniczeniem ruchomości – 6,0 (IQR: 3,0; 10,0). Ocena aktywności choroby według skali JADAS (zakres 0-57, wyższy wynik oznaczał większą aktywność) wskazywała na wysoką aktywność choroby – mediana wyniku oceny aktywności w tej skali wyniosła 20,1 (IQR: 16,2; 26,6) (o wysokiej aktywności świadczy wynik $> 8,5$ punktów). Autorzy podali, że ogółem wysokość aktywną choroby miało 221/225 (98%) pacjentów. Podano, że metotreksat stosowało 147 (65%) chorych, natomiast glikokortykosteroidy otrzymywało 73 (32%) chorych. Wcześniejsze leczenie syntetycznymi lub biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby otrzymało odpowiednio 206 (92%) oraz 85 (38%) pacjentów.

Oceniono również stopień niesprawności pacjenta przy użyciu skali CHAQ-DI (wynik 0-3, wyższy oznacza wyższą niesprawność chorego) i mediana jej wyniku wyniosła 0,9 (IQR: 0,3; 1,5). W ramach oceny stanu pacjenta prowadzono również samodzielną (pacjent lub opiekun) ocenę ogólnego stanu zdrowia (skala 0-10) i mediana wyniku tej oceny wyniosła 5,0 (IQR: 3,0; 7,0) punktów. Pacjenci doświadczali porannego zesztywnienia, które przeciętnie trwało około 30 minut: mediana 30,0 (IQR: 15,0; 60,0). Autorzy badania przedstawili również wartości wyjściowe parametrów laboratoryjnych: stężenia CRP oraz szybkości opadania czerwonych krwinek (OB) – w obu tych przypadkach przedstawione mediana mieściły się w zakresie normatywnych wartości, choć znajdowały się blisko jego górnej granicy, odpowiednio 0,3 (IQR: 0,1; 1,0) mg/dl oraz 17,0 (IQR: 10,0; 32,0) mm/h.

W kolejnej tabeli podsumowano z kolei charakterystyki wyjściowe pacjentów (ocenione na początku badania, przed fazą wstępną), którzy uzyskali odpowiedź JIA/ACR30 w ramach fazy wstępnej badania i zostali losowo przydzieleni do grupy kontynuującej leczenie tofacytynibem, lub otrzymującej placebo. Dane podsumowano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 12. Charakterystyki pacjentów z MIZS przydzielonych losowo do grup TOF oraz PBO w fazie z randomizacją badania JIA-I, charakterystyki wyjściowe oceniane przed fazą wstępną badania.

Charakterystyka pacjentów	TOF (N = 88)	PBO (N = 85)
Odsetek kobiet, n (%)	66 (75%)	64 (75%)
Mediana wieku (IQR) [lata]	13,0 (9,0; 15,0)	13,0 (9,0; 15,0)
Mediana wieku w momencie diagnozy choroby (IQR) [lata]	8,4 (3,9; 12,5)	8,0 (4,4; 12,2)
Mediana czasu trwania choroby (IQR) [lata]	2,5 (1,0; 5,7)	2,0 (1,0; 5,1)
Masa ciała ≥ 40 kg, n (%)	52 (59%)	54 (64%)
Rasa biała, n (%)	76 (86%)	74 (87%)
Kategorie wiekowe		
2-<6 lat	11 (13%)	9 (11%)
6-<12 lat	22 (25%)	23 (27%)
12-<18 lat	55 (63%)	53 (62%)
Postać MIZS		
Postać nielicznostawowa rozszerzająca	8 (9%)	10 (12%)
Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+)	14 (16%)	14 (16%)
Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-)	45 (51%)	42 (49%)
Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych	5 (6%)	4 (5%)
Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów	7 (8%)	8 (9%)
Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych	9 (10%)	7 (8%)
Ocena aktywności choroby		
Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza [^] mediana (IQR)	6,0 (4,5; 7,5)	6,0 (4,5; 7,5)
Liczba stawów z aktywną chorobą ^{^^} , mediana (IQR)	10,0 (7,0; 16,0)	9,0 (6,0; 14,0)
Liczba stawów z ograniczeniami ruchomości ^{^^^} , mediana (IQR)	6,0 (3,0; 12,0)	5,0 (3,0; 8,0)
CHAQ-DI ^{**} , mediana (IQR) [punkty]	0,8 (0,4; 1,4)	0,9 (0,3; 1,5)
Ocena ogólnego stanu według pacjenta/opiekuna ^{***} , mediana (IQR) [punkty]	5,0 (2,5; 7,0)	5,0 (3,0; 7,0)
Czas trwania porannej sztywności, mediana (IQR) [punkty]	30,0 (15,0; 60,0)	30,0 (20,0; 60,0)
JADAS ogółem [#] , mediana (IQR) [punkty]	19,7 (16,2; 27,4)	20,1 (14,7; 25,4)
JADAS wysoka aktywność choroby (wynik $>8,5$ punktu), n (%)	87 (99%)	83 (98%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Charakterystyka pacjentów	TOF (N = 88)	PBO (N = 85)
JADAS umiarkowana aktywność choroby (wynik 3,9-8,5 punktu), n (%)	1 (1%)	2 (2%)
Parametry laboratoryjne		
CRP ^{##} , mediana (IQR) [mg/dl]	0,3 (0,1; 1,3)	0,2 (0,1; 0,9)
OB [@] , mediana (IQR) [mm/h]	19,0 (10,0; 31,5)	17,0 (9,0; 35,0)
Anty-CCP+, n (%)	18 (20%)	12 (14%)
ANA+, n (%)	39 (44%)	34 (40%)
HLA-B27+, n (%)	14 (16%)	11 (13%)
Wcześniejsze leczenie		
Konwencjonalne, syntetyczne LMPChs, n (%)	80 (91%)	80 (94%)
Biologiczne LMPChs, n (%), w tym:	31 (35%)	27 (32%)
Abatacept, n (%)	7 (8%)	2 (2%)
Adalimumab, n (%)	13 (15%)	18 (21%)
Etanercept, n (%)	18 (20%)	13 (15%)
Inflixymab, n (%)	2 (2%)	1 (1%)
Tocilizumab, n (%)	8 (9%)	5 (6%)
Linie wcześniejszych biologicznych LMPCh: 0, n (%)	57 (65%)	58 (68%)
Linie wcześniejszych biologicznych LMPCh: 1, n (%)	18 (20%)	17 (20%)
Linie wcześniejszych biologicznych LMPCh: ≥2, n (%)	13 (15%)	10 (12%)
Obecnie stosowane leczenie dodatkowe (w momencie otrzymania pierwszej dawki leku w ramach badania)		
Metotreksat, n (%)	57 (65%)	59 (70%)
Dawka metotreksatu, mediana (IQR) [mg/tydzień]	15,0 (10,0; 17,5)	15,0 (10,0; 20,0)
Stosowanie glikokortykosteroidów, n (%)	34 (39%)	22 (26%)
Dawka glikokortykosteroidów (równoważna dla prednizonu), mediana (IQR) [mg/dzień]	5,0 (4,0; 8,0)	5,5 (5,0; 8,0)

[^] wynik na skali VAS 0-10, gdzie wyższa wartość oznaczała większą aktywność choroby;

^{^^} ocenie poddano 71 stawów;

^{^^^} ocenie poddano 67 stawów;

^{**} wynik w zakresie 0-3, wyższy oznacza większą niesprawność

^{***} wynik na skali VAS 0-10, wyższy oznacza gorszy dobrostan;

[#] wynik w zakresie 0-57, wyższy oznacza większą aktywność choroby;

^{##} zakres prawidłowych wartości: 0-0,287 mg/dl

[@] zakres prawidłowych wartości: 0-20 mm/h

Charakterystyki wyjściowe pacjentów przydzielonych do analizowanych grup w ramach fazy z randomizacją były ogólnie dobrze zbalansowane między grupami. Wśród pacjentów przeważały kobiety (75% w obu grupach), a mediana wieku chorych wynosiła w obu grupach 13,0 (IQR: 9,0; 15,0) lat. Nieco mniej pacjentów przydzielonych do grupy tofacytynibu (59%) charakteryzowało się masą ciała ≥40 kg, w porównaniu do chorych z grupy placebo (64%). Większość pacjentów w obu grupach była w wieku 12-<18

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

lat (63% vs 62%). Około połowa pacjentów (51% vs 49%) miała postać wielostawową choroby bez czynnika reumatoidalnego, natomiast drugą co do wielkości podgrupę stanowili pacjenci z postacią wielostawową z obecnym czynnikiem reumatoidalnym – pozostałe podtypy MIZS występowały u 12% chorych lub mniej.

Wyjściowa aktywność choroby wśród pacjentów poddanych randomizacji była zbliżona w obu grupach. Większość pacjentów obu grup (TOF i PBO, 99% vs 98%) charakteryzowała się wysoką aktywnością choroby według skali JADAS (wynik >8,5 punktu), z medianą wyniku wynoszącą odpowiednio w grupach TOF i PBO 19,7 (IQR: 16,2; 27,4) oraz 20,1 (IQR: 14,7; 25,4). Mediana liczby stawów z aktywną chorobą u pacjentów przydzielonych do grupy TOF oraz PBO wyniosła odpowiednio 10,0 (IQR: 7,0; 16,0) oraz 9,0 (IQR: 6,0; 14,0), natomiast mediana liczby stawów z ograniczeniem ruchomości wynosiła 6,0 (IQR: 3,0; 12,0) vs 5,0 (IQR: 3,0; 8,0). Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza (0-10 punktów, wyższy wynik oznaczał wyższą aktywność) wyniosła (mediana) 6,0 (IQR: 4,5; 7,5) punktów w obu analizowanych grupach, natomiast mediana wyniku oceny niesprawności CHAQ-DI wyniosła w grupach TOF i PBO odpowiednio 0,8 (IQR: 0,4; 1,4) oraz 0,9 (IQR: 0,3; 1,5). Swój stan pacjenci (lub ich opiekunowie) oceniali ogółem na 5 punktów (w skali na 10, gdzie wyższy wynik oznaczał gorszy stan) w obu analizowanych grupach. Mediana czasu trwania porannej sztywności była podobna w obu grupach i wynosiła odpowiednio wśród pacjentów otrzymujących TOF i PBO odpowiednio 30,0 (IQR: 15,0; 60,0) oraz 30,0 (IQR: 20,0; 60,0).

Większość pacjentów w ramach wcześniejszego leczenia otrzymywała konwencjonalne, syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – takie leczenie otrzymywało 91% chorych z grupy TOF oraz 94% chorych z grupy PBO. Z kolei, biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby były stosowane u 35% pacjentów otrzymujących TOF oraz 32% chorych otrzymujących PBO – większość pacjentów stosujących te leki, otrzymało tylko 1 linię leczenia (18/31 [58%] vs 17/27 [63%], TOF vs PBO). W ramach dodatkowego leczenia, 65% chorych przydzielonych do grupy tofacytynibu oraz 70% chorych otrzymujących placebo otrzymywało metotreksat – mediana dawki tego leku wyniosła odpowiednio w tych grupach 15,0 (IQR: 10,0; 17,5) mg/tydzień oraz 15,0 (IQR: 10,0; 20,0) mg/tydzień. Glikokortykosteroidy otrzymywało 39% chorych w grupie tofacytynibu oraz 26% chorych w grupie placebo, a mediana dawki tych leków wynosiła odpowiednio 5,0 (IQR: 4,0; 8,0) i 5,5 (IQR: 5,0; 8,0) w tych grupach.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.2.3 Ocena zgodności populacji badania JIA-I z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Celem niniejszego opracowania jest omówienie zgodności i różnic między populacją badania JIA-I z populacjami opisywanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Xeljanz opublikowanej przez *European Medicines Agency* (EMA) oraz jej odpowiedniku wydanym przez *Food and Drug Administration* (FDA) oraz populacją uwzględnioną w programie lekowym B.33.: „*Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS)*”, w świetle praktyki klinicznej.

Zgodnie z zapisami ChPL produkt leczniczy Xeljanz (tofacetynyb, TOF) jest wskazany do stosowania w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym [RF+] lub bez czynnika reumatoidalnego [RF-] i rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego) oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCHs). Tofacetynyb można stosować w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX, lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie (ChPL Xeljanz 2023). Proponowane kryteria refundacyjne wyrażone w proponowanej wersji programu lekowego B.33. „*Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów*” są zatem zgodne z rejestracyjnymi, jedynie uszczegółwiają definicję aktywności choroby i braku odpowiedzi na leczenie standardowe, a także ujednolicają zapisy w stosunku do innych leków stosowanych w MIZS w ramach programu lekowego.

Celem badania JIA-I była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacetynybu w porównaniu z placebo u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym (ang. *polyarticular course juvenile idiopathic arthritis*) definiowanym jako MIZS o początku wielostawowym RF+/RF-, nielicznostawowym rozszerzającym oraz uogólnionym bez aktywnych objawów systemowych, co zasadniczo pokrywa się z populacją rejestracyjną wskazaną przez EMA.

Według definicji choroby proponowanej w klasyfikacji *ILAR 2001* rozpoznanie MIZS może być postawione w przypadku spełnienia wszystkich następujących kryteriów: wystąpienia zapalenia stawów u osoby **przed 16 rokiem życia**, gdy objawy utrzymują się co najmniej przez 6 tygodni, etiologia jest nieznaną oraz wykluczono inne przyczyny zapalenia stawów. Zgodnie z ChPL tofacetynyb można podawać

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCH

chorym z MIZS już **od 2 r.ż.** Podobnie, w programie lekowym B.33. tofacytynib również podaje się **od 2 r.ż.**

Najpowszechniej stosowana klasyfikacja MIZS to klasyfikacja opracowana przez *International League of Association for Rheumatology (ILAR)* w modyfikacji z 2001 r. Klasyfikacja *ILAR 2001* wyróżnia 7 wzajemnie wykluczających się postaci MIZS. Postacie te różnią się od siebie obrazem klinicznym, rokowaniem i odpowiedzią na leczenie, jednak klasyfikacja ta nie odwzorowuje idealnie sytuacji klinicznej, co często prowadzi do diagnozy niezróżnicowanego MIZS z powodu spełnienia kryteriów kilku lub żadnej z postaci MIZS.

MIZS o początku wielostawowym RF+/RF-. Klasyfikacja *ILAR 2001* definiuje *MIZS o początku wielostawowym* jako zapalenie ≥ 5 stawów w ciągu pierwszych 6 msc. choroby. Postać może występować z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) jak i bez czynnika reumatoidalnego (RF-). Niezależnie od obecności RF jest to wskazanie do zastosowania tofacytynibu wg EMA, a do badania *JIA-I* włączono chorych w aktywnej fazie choroby rozumianej jako zajęcie ≥ 5 stawów, z aktywną chorobą pomimo leczenia.

MIZS o początku nielicznostawowym. Klasyfikacja *ILAR 2001* definiuje MIZS o początku nielicznostawowym (nMIZS) jako zapalenie ≤ 4 stawów w początkowym okresie ≤ 6 miesięcy choroby. Jeżeli po tym okresie zostanie zajęte więcej stawów mówimy o nMIZS rozszerzającym, jeśli zaś liczba ta nie wzrośnie – o nMIZS przetrwałym. *American College of Rheumatology* wymienia następujące negatywne czynniki rokownicze:

- nMIZS przetrwałego:
 - zapalenie stawu biodrowego lub kręgosłupa szyjnego, lub
 - zapalenie stawów skokowych lub nadgarstka i markery zapalne podniesione znacznie lub przez dłuższy czas, lub
 - cechy destrukcji stawu w RTG.
- nMIZS rozszerzającego:
 - zapalenie stawu biodrowego lub kręgosłupa szyjnego, lub
 - obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał anti-CCP, lub
 - cechy destrukcji stawu w RTG.

Do badania *JIA-I* włączono pacjentów **jedynie z postacią rozszerzającą.**

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów. Klasyfikacja *ILAR 2001* definiuje młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów jako zapalenie stawów i tłuszczycę lub zapalenie stawów i ≥ 2 spośród poniższych:

- zapalenie palców (*dactylitis*) lub
- naporstkowe zmiany paznokci lub
- tłuszczycę u krewnego I stopnia.

W badaniu *JIA-I* uwzględniono pacjentów z tą postacią choroby będących w aktywnej fazie choroby pomimo zastosowania NLPZ, z zajęciem ≥ 3 stawów. Pacjenci ci, z uwagi na małą liczebność uwzględnionej podgrupy byli oceniani w ramach analizy **eksploracyjnej**. Jest to populacja zgodna z programem lekowym.

MIZS o początku uogólnionym. Klasyfikacja *ILAR 2001* definiuje MIZS o początku uogólnionym jako zapalenie ≥ 1 stawu z towarzyszącą/poprzedzającą gorączką trwającą ≥ 2 tyg., której codzienne występowanie udokumentowano ≥ 3 kolejne dni, oraz ≥ 1 spośród poniższych objawów:

- przemijająca, zwiewna wysypka rumieniowa,
- uogólnione powiększenie węzłów chłonnych,
- powiększenie wątroby i/lub śledziony,
- zapalenie błon surowiczych.

Do badania *JIA-I* włączono pacjentów z tą postacią choroby **jedynie, jeśli objawy ogólne nie występowały** od 6 msc. i obecne było zajęcie ≥ 5 stawów. Program lekowy ma dedykowany moduł dla pacjentów z MIZS o początku uogólnionym z dominującymi objawami układowymi lub z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38C, ale ponieważ w momencie włączenia do badania pacjenci nie wykazywali objawów systemowych, a spełniali równoległe kryteria postaci wielostawowej i byli ujęci zbiorczo w opisie jako MIZS o przebiegu wielostawowym opisano także wyniki dla tej podgrupy.

Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia we wnioskowanym programie lekowym oraz w badaniu JIA-I – wiarygodność zewnętrzna.

Badanie JIA-I	Program lekowy B.33	Uwagi
<p>wiek od 2 do 18 r.ż.</p>	<p>wiek od 2 roku życia</p> <p>Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS</p>	<p>Kryteria zgodne</p>
<p>wielostawowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym</p>	<p>Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF-).</p> <p>Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania).</p> <p>Choroba musiała być aktywna w ocenie badaczy przynajmniej przez 6 tygodni przed skryningiem</p> <p>Przynajmniej zajętych 5 stawów (staw z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym LMPCh, włączając metotreksat oraz leki biologiczne</p>	<p>Kryteria zgodne</p> <p>Podgrupa z postacią wielostawową obejmowała 143 chorych (RF+ 39, a RF- 104). Mediana liczby zajętych stawów wynosiła 11 (IQR: 8; 19) w podgrupie RF+ oraz 10 (IQR: 7; 18) w podgrupie RF-.</p> <p>Mediana liczby stawów o ograniczonej ruchomości wynosiła 11 (IQR: 8; 19) w podgrupie RF+ oraz 10 (IQR: 7; 18) w podgrupie RF-.</p> <p>Mediana 10-stopniowej oceny aktywności choroby przez lekarza wyniosła- 6,5 (5,5-7,5) w RF+; 6,5 (4,8; 7,8) w RF-.</p> <p>Mediana wartości OB (norma 0-20) wynosiła 26,0 (IQR: 10,0; 40,0) mm/h w podgrupie RF+ oraz 16,0 (IQR: 10,0; 26,5) mm/h w podgrupie RF-.</p> <p>Mediana stężenia CRP (norma 0-0,287) wynosiła 0,6 (IQR: 0,1; 0,9) mg% w podgrupie RF+ i 0,2 (IQR: 0,0; 0,9) w podgrupie RF-.</p> <p>Wysoka aktywność choroby JADAS 22,2 (IQR 18,8; 26,9) w RF+ i 20,7 (IQR 16,6; 28,8) w RF-, pomimo stosowania metotreksatu (65%) i doustnych glikokortykosteroidów (32%) w momencie włączenia. Pacjenci stosujący metotreksat musieli przyjmować ten lek przez ≥3 miesiące. Wcześniejsze stosowanie konwencjonalnych LMPCh odnotowano u 92%, a biologicznych leków u 38%.</p> <p>W badaniu uczestniczyło także 13 pacjentów z MIZS o początku uogólnionym (w przeszłości), ale bez objawów systemowych od co najmniej 6 miesięcy. Pacjenci ci w momencie włączenia spełniali kryterium zatem liczby zajętych stawów i aktywności choroby jak chorzy z postacią wielostawową (mediana oceny lekarza 7,5 (IQR 5,5; 8,0), zajętych stawów 9,0</p>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie JIA-I	Program lekowy B.33	Uwagi
<p>Nielicznostawowa rozszerzająca się postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązkujących dawkach (w tym metotrekساتem) przez minimum 3 miesiące łącznie</p>	<p>Nielicznostawowa postać rozszerzająca się Choroba musiała być aktywna w ocenie badaczy przynajmniej przez 6 tygodni przed skryningiem Przynajmniej zajętych 5 stawów (staw z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu Brak odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym LMPCh, włączając metotrekسات oraz leki biologiczne</p>	<p>(IQR 7,0–15,0), z ograniczeniem ruchomości 9,0 (IQR 7,0–15,0). Program lekowy ma dedykowany moduł dla pacjentów z MIZS o początku uogólnionym z dominującymi objawami układowymi lub z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38C, ale ponieważ w momencie włączenia do badania pacjenci nie wykazywali objawów systemowych, a spełniali równoległe kryteria postaci wielostawowej i byli ujęci zbiorczo w opisie jako MIZS o przebiegu wielostawowym.</p> <p>Kryteria zgodne Podgrupa z postacią nielicznostawową rozszerzającą się obejmowała 28 chorych. Mediana liczby zajętych stawów wynosiła 7 (IQR: 5; 11), a liczby stawów z ograniczoną ruchomością 5 (IQR: 2,5; 7,5). Mediana 10-stopniowej oceny aktywności choroby przez lekarza wynosiła 6,8 (IQR: 4,8; 7,5). Wysoka aktywność choroby JADAS 20,6 (IQR 16,6; 24,6), pomimo stosowania metotreksatu (65%) i doustnych glikokortykosteroidów (32%) w momencie włączenia. Pacjenci stosujący metotrekسات musieli przyjmować ten lek przez ≥3 miesiące. Wcześniejsze stosowanie konwencjonalnych LMPCh odnotowano u 92%, a biologicznych leków u 38%.</p>
<p>młodzieńcze łuszczycowe zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością u pacjentów 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, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania 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, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania</p>	<p>Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów musieli mieć przynajmniej 3 stawy z aktywną chorobą, w momencie skryningu Choroba musiała być aktywna w ocenie badaczy przynajmniej przez 6 tygodni przed skryningiem Braku odpowiedzi na leczenie NLPZ</p>	<p>Kryteria zgodne Podgrupa z mŁZS obejmowała 20 chorych. Mediana liczby zajętych stawów wynosiła 11 (IQR 4,5; 15,5), a liczby stawów z ograniczoną ruchomością 5,0 (IQR: 3,0; 8,0). Wysoka aktywność choroby JADAS 15,5 (IQR 13,6; 19,6).</p>

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu JIA-I pacjentów leczono w ramach kilku faz badania. W fazie wstępnej (18 tygodni) wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie tofacytynibem (TOF) i lek podawano w zależności od masy ciała. Pacjenci z masą ciała 40 kg lub większą otrzymywali 5 mg tofacytynibu podawanego 2 razy dziennie standardowo w postaci tabletki – chorzy nie mogący przyjąć takiej postaci leku mieli możliwość otrzymania preparatu w postaci doustnego płynu (stężenie 1 mg/ml). Pacjenci o masie ciała mniejszej niż 40 kg otrzymywali lek w tak dobranej dawce, by uzyskać stężenie leku w osoczu podobne do tego obserwowanego u pacjentów z większą masą ciała (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). W tej grupie pacjentów lek podawano w postaci płynu doustnego. W fazie z randomizacją (kolejne 26 tygodni, do łącznie 44 tygodnia badania), do której sklasyfikowano pacjentów uzyskujących odpowiedź co najmniej JIA/ACR30, pacjentów przydzielono do dwóch grup: pacjentów kontynuujących leczenie tofacytynibem oraz chorych przerywających to leczenie, przydzielonych do grupy placebo (PBO). Placebo było stosowane w postaci i dawkowaniu identycznym do tofacytynibu, celem utrzymania zaślepienia. Pacjenci biorący udział w badaniu mogli następnie zostać zakwalifikowani do otwartej fazy wydłużonej badania (ang. *open-label extension study*), w ramach której mogli kontynuować leczenie tofacytynibem (etap aktualnie prowadzony, nie przedstawiono jeszcze wyników).

Podsumowanie interwencji stosowanych w ramach badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Podsumowanie procedur zastosowanych w badaniu JIA-I.

Oceniany parametr	Opis
Interwencja w fazie wstępnej	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z masą ciała ≥ 40 kg otrzymywali 5 mg tofacytynibu (TOF) podawanego 2 razy dziennie, w postaci tabletek lub doustnego płynu (w przypadku pacjentów nie mogących połykać tabletek, 1 mg/ml) • Pacjenci z masą ciała < 40 kg otrzymywali lek w tak dobranej dawce, aby osiągać stężenie leku w osoczu w stanie równowagi na podobnym poziomie, co pacjenci z masą ciała 40 kg lub więcej; w tej grupie pacjentów lek podawano w postaci doustnego płynu (1 mg/ml), dawkowanie przedstawiało się następująco: • 2 mg 2×dziennie dla masy ciała 5 kg- <7 kg • 2,5 mg 2×dziennie dla masy ciała 7 kg- <10 kg • 3 mg 2×dziennie dla masy ciała 10 kg- <15 kg • 3,5 mg 2×dziennie dla masy ciała 15 kg- <25 kg • 4 mg 2×dziennie dla masy ciała 25 kg- <40 kg • Pacjenci mogli kontynuować dotychczasowe leczenie, w stabilnych dawkach: • Niesteroidowe leki przeciwzapalne • Metotreksat: ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m², którakolwiek niższa

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Oceniany parametr	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> Doustne glikokortykosteroidy: $\leq 0,2$ mg/kg/dzień prednizonu (lub równoważna), lub ≤ 10 mg/dzień, którakolwiek niższa; dostawowe glikokortykosteroidy mogły być stosowane, w całkowitej dawce 2 mg/kg lub niższej (maksymalnie 80 mg) metyloprednizonu (lub równoważnej) co 6 miesięcy – w trakcie jednego 6-miesięcznego okresu nie więcej niż 2 stawy mogły być nastrzykiwane, ponadto ten sam staw nie mógł być nastrzykiwany częściej niż raz w ciągu 6 miesięcy; stawy do których wykonano iniekcję były traktowane jako aktywne w ocenie skuteczności do końca badania
Interwencja w fazie z randomizacją	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci przydzieleni losowo do grupy TOF kontynuowali leczenie stosowane w trakcie fazy wstępnej badania Pacjenci przydzieleni losowo do grupy PBO (placebo) przerywali leczenie tofacytynibem i otrzymywali placebo dopasowane postacią i schematem dawkowania do otrzymywanego wcześniej tofacytynibu (w celu utrzymania zaślepienia)
Wizyty kontrolne	<ul style="list-style-type: none"> Pacjentów oceniano wyjściowo oraz na wizytach w tygodniu 2, 4, 8, 12, 18, 20, 24, 28, 32, 36, 40 oraz 44 Ocenę skuteczności, w tym elementy JIA/ACR prowadzono na każdej wizycie, podobnie jak ocenę bezpieczeństwa (z wyjątkiem stężenia lipidów, ocenianego wyjściowo oraz w tygodniach 4, 18, 44 oraz przy zakończeniu leczenia)

W ramach badania pacjenci mogli kontynuować dotychczas stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), a także metotreksat (dopuszczony w dawkach ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m², którakolwiek niższa) oraz glikokortykosteroidy (dopuszczone w dawkach $\leq 0,2$ mg/kg/dzień lub ≤ 10 mg/dzień prednizonu lub równoważnej, którakolwiek niższa) – dopuszczono również stosowanie glikokortykosteroidów podawany bezpośrednio do stawów, w maksymalnej dawce 80 mg metyloprednizonu lub równoważnej, nie częściej niż co 6 miesięcy (maksymalnie 2 stawy mogły być leczone w ten sposób w trakcie danego półrocza).

Wizyty kontrolne zaplanowano wyjściowo oraz w 2, 4, 8, 12, 18, 20, 24, 28, 32, 36, 40 oraz 44 tygodniu badania. Ocenę skuteczności i pomiar aktywności choroby wykonywano na każdej z tych wizyt, podobnie jak ocenę bezpieczeństwa, z wyjątkiem oceny laboratoryjnej stężenia lipidów, którą oceniano na wizycie wyjściowej, a następnie w tygodniach 4, 18 oraz 44 i przy zakończeniu leczenia.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu JIA-I punkty końcowe oparto w dużej mierze na ocenie aktywności choroby. Ocenę aktywności choroby prowadzono głównie według kryteriów JIA/ACR (ACR Pedi), wykorzystując zestaw 6 ocenianych parametrów:

- ocena ogólnej aktywności choroby według lekarza
- ocena ogólnego dobrostanu chorego w jego własnej ocenie (lub w ocenie opiekuna)
- liczba stawów z aktywną chorobą
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości
- wynik skali CHAQ-DI, mierzącej upośledzenie funkcjonowania pacjenta
- wskaźnik szybkości sedymentacji czerwonych krwinek (OB).

Odpowiedź na leczenie JIA/ACR definiowano w kontekście zmian tych 6 parametrów i ogólnie odpowiedź JIA/ACR30/50/70/90/100 zdefiniowano jako poprawę o przynajmniej 30% (50%, 70% itd. w zależności od stopnia odpowiedzi) w stosunku do wartości wyjściowej przynajmniej 3 z tych 6 parametrów, przy czym nie więcej niż 1 z pozostałych parametrów mógł ulec pogorszeniu o 30% lub więcej. W przypadku pacjentów z MIZS o charakterze układowym, w celu uznania odpowiedzi wymagano również braku napadów gorączki związanej z MIZS. Odpowiedź na leczenie oceniano względem wyników wyjściowych pacjentów przed fazą wstępną badania.

Głównym punktem końcowym badania była **ocena zaostrzeń choroby (ang. flare)** w czasie fazy z randomizacją (przedstawiono odsetek chorych z zaostrzeniem), wśród pacjentów z przebiegiem wielostawowym MIZS (tzn. w podtypach MIZS grupowanych w badaniu w ramach tej kategorii). Zaostrzenie zdefiniowano według kryteriów organizacji PRCSG oraz PRINTO, jako pogorszenie o 30% lub więcej w 3 spośród parametrów aktywności choroby według JIA/ACR przy braku poprawy o przynajmniej 30% większości pozostałych parametrów (dopuszczono taką poprawę w maksymalnie 1 pozostałym parametrze).

Kluczowymi dodatkowymi punktami końcowymi badania JIA-I (również ocenianymi w populacji chorych z przebiegiem wielostawowym MIZS) były: ocena odpowiedzi JIA/ACR30, JIA/ACR50 oraz JIA/ACR70, a także zmiana **wyniku CHAQ-DI**, oceniającej stopień niepełnosprawności, w trakcie fazy z randomizacją (tzn. względem wartości wyjściowej mierzonej na początku fazy z randomizacją, po fazie wstępnej).

Pozostałe punkty końcowe oceniane w badaniu obejmowały: czas do wystąpienia zaostrzenia choroby w fazie z randomizacją, odpowiedź JIA/ACR30/50/70/90/100 w poszczególnych punktach czasowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

badania (zarówno w fazie wstępnej, jak i w fazie z randomizacją), a także ocena **braku aktywnej choroby** wg JIA/ACR w poszczególnych punktach czasowych badania. Brak aktywnej choroby definiowano jako brak stawów z aktywną chorobą, brak gorączki, wysypki, objawów zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony i wątroby, brak objawów ogólnie limfadenopatii wynikającej z MIZS, brak zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowa wartość OB lub w przypadku nieprawidłowej – nie wynikająca z MIZS, najlepsza możliwa ocena aktywności choroby według lekarza, czas trwania porannego zesztywnienia ≤ 15 min). Oceniano również uzyskanie **klinicznej remisji choroby według JIA/ACR**, którą zdefiniowano jako utrzymanie statusu braku aktywnej choroby przez minimum 6 miesięcy, choć raz w trakcie fazy z randomizacją. Oceniano również średnie wartości poszczególnych składowych oceny JIA/ACR w poszczególnych punktach czasowych badania.

W badaniu oceniano również **aktywność choroby według skali JADAS** (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), której szczegóły przedstawiono w załączniku – ogólnie, wynik oceny mieścił się w zakresie od 0-57 punktów, i większy oznaczał większą aktywność choroby. Skala obejmuje sumę 4 zmiennych:

- całkowita ocena aktywności choroby wg lekarza (0–10 VAS)
- ocena samopoczucia przez pacjenta/rodzica/opiekuna (0–10 VAS)
- liczba stawów z czynnym zapaleniem (27 stawów ocenianych w przypadku JADAS-27)
- OB przeliczany na wyniki w zakresie 0–10 pkt.

W badaniu oceniano kategorie aktywności choroby według JADAS, poddając ocenie 27 stawów: wysoka aktywność (wynik $> 8,5$ punktu), umiarkowana aktywność (wynik 3,9-8,5 punktów), minimalna aktywność (wynik $\leq 3,8$ punktów), niska aktywność choroby (1,1-3,8 punktów) oraz brak aktywności choroby (wynik ≤ 1).

W ramach analizy eksploracyjnej w populacjach ERA oraz mŁZS, analizowano częstość zaostrzeń choroby do 44 tygodnia badania, a także średni wynik aktywności choroby według skali JADAS w poszczególnych punktach czasowych 1 oraz 2 części badania (tzn. fazy wstępnej oraz fazy z randomizacją).

5.4.1 Zaostrzenia choroby (*JIA flares*)

Głównym punktem końcowym badania *JIA-I* była ocena liczby zaostrzeń wśród pacjentów otrzymujących TOF lub PBO w ramach fazy z randomizacją, po 44 tygodniach badania. Informacje o liczbie pacjentów, u których odnotowano zaostrzenie choroby, podsumowano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 15. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Badanie	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
JIA-I	21/72 (29,2%)	37/70 (52,9%)	0,55 (0,36; 0,84) p = 0,0058	-0,24 (-0,39;-0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031

* Obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

Wśród chorych kontynuujących leczenie tofacytynibem w fazie z randomizacją rzadziej raportowano zaostrzenie choroby, w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą jedynie PBO: 29,2% vs 52,9%. Obserwowane różnice były znamienne statystycznie – ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby było zmniejszone o prawie połowę po zastosowaniu tofacytynibu: RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), p = 0,0058. Wskaźnik NNT dla tego porównania wynosił 5 (95% CI: 3; 13) co oznacza, że lecząc 5 chorych tofacytynibem unikniemy jednego dodatkowego przypadku zaostrzenia choroby w danym czasie, w porównaniu z brakiem takiego leczenia.

Autorzy badania przeprowadzili również ocenę opisywanego punktu końcowego w analizie prowadzonej w szeregu podgrup, wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów – oceniano różnice w odsetku chorych w danej grupie, u których wystąpiło zaostrzenie choroby. Wyniki tej analizy podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni, analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Oceniana podgrupa	Liczba pacjentów, TOF	Liczba pacjentów, PBO	RD (95% CI)
Kategoria MIZS			
Postać nielicznostawowa rozszerzająca	8	10	-0,38 (-0,76; 0,01)
Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+)	14	14	-0,29 (-0,64; 0,07)
Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-)	45	42	-0,21 (-0,42;-0,01)
Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych	5	4	-0,10 (-0,75; 0,55)
Wyjściowe CRP przed fazą wstępną badania			
W normie	36	38	-0,07 (-0,27; 0,13)
Podwyższone	36	32	-0,45 (-0,66;-0,24)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Oceniana podgrupa	Liczba pacjentów, TOF	Liczba pacjentów, PBO	RD (95% CI)
Grupa wiekowa			
2-<6 lat	11	9	-0,41 (-0,81; -0,02)
6-<12 lat	18	20	-0,23 (-0,52; 0,06)
12-<18 lat	43	41	-0,21 (-0,42; 0,00)
Region geograficzny			
Ameryka Północna	20	30	-0,08 (-0,37; 0,20)
Ameryka Środkowa i Południowa	20	14	-0,16 (-0,46; 0,15)
Europa	5	1	0,00 (0,00; 0,00)
Pozostałe	27	25	-0,34 (-0,60; -0,09)
Wyjściowa masa ciała w pierwszej części badania			
<40 kg	34	28	-0,43 (-0,65; -0,21)
≥40 kg	38	42	-0,08 (-0,30; 0,14)

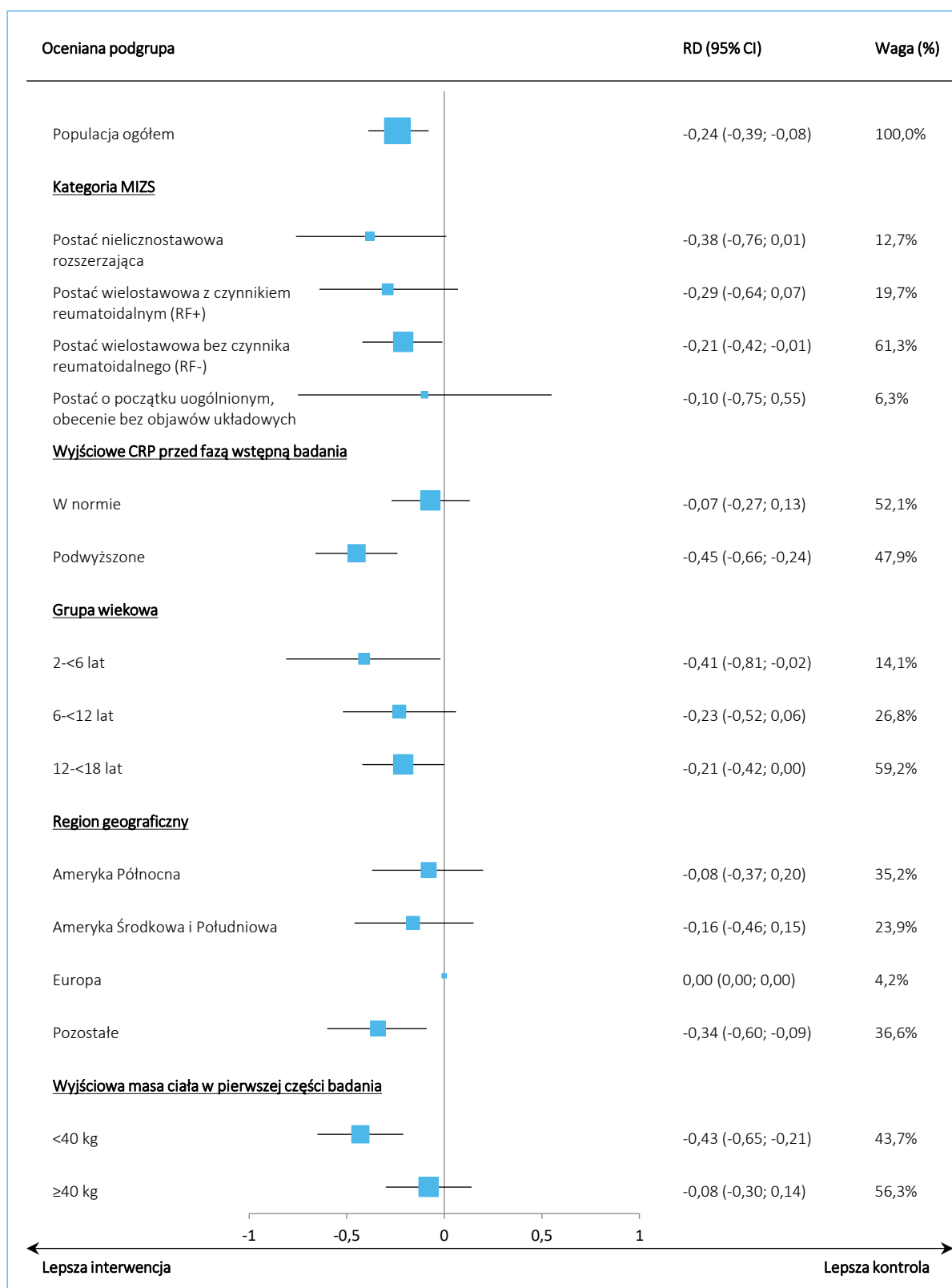
W przeprowadzonych analizach w podgrupach potwierdzono spójny kierunek i wielkość efektu, obserwowanego w całej analizowanej populacji. Z uwagi na niską liczebność niektórych podgrup (wagi umieszczone na wykresie określają wielkość danej podgrupy), w analizie nie obserwowano istotnych efektów – w szczególności, bardzo niska liczebność pacjentów z Europy nie pozwalała w ogóle na przeprowadzenie obliczeń.

Wyniki analizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 3. Ryzyko wystąpienia zaostrenia choroby w trakcie 44 tygodni, analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie JIA-I.



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W doniesieniu konferencyjnym *Ruperto 2021a* przedstawiono dodatkowo wyniki oceny ryzyka zaostrzeń choroby w podgrupach pacjentów wyróżnionych pod względem obecnego stosowania metotreksatu jako leczenia skojarzonego oraz wcześniejszego stosowania biologicznych LMPCh. Wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej

Tabela 17. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie *JIA-I (Ruperto 2021a)*.

Podgrupa	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
MTX+	15/52 (28,9%)	26/54 (48,2%)	0,60 (0,36; 1,00) p = 0,0484	-0,19 (-0,37;-0,01) NNT = 6 (3; 87) p = 0,0371
MTX-	6/20 (30,0%)	11/16 (68,8%)	0,44 (0,21; 0,92) p = 0,0295	-0,39 (-0,69;-0,08) NNT = 3 (2; 12) p = 0,0122
Wcześniejsze biologiczne LMPCh	6/23 (26,1%)	14/20 (70,0%)	0,37 (0,18; 0,79) p = 0,0094	-0,44 (-0,71;-0,17) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0014
Brak wcześniejszych biologicznych LMPCh	15/49 (30,6%)	23/50 (46,0%)	0,67 (0,40; 1,12) p = 0,1230	-0,15 (-0,34; 0,04) p = 0,1106

* Obliczenia własne na podstawie dostępnych danych.

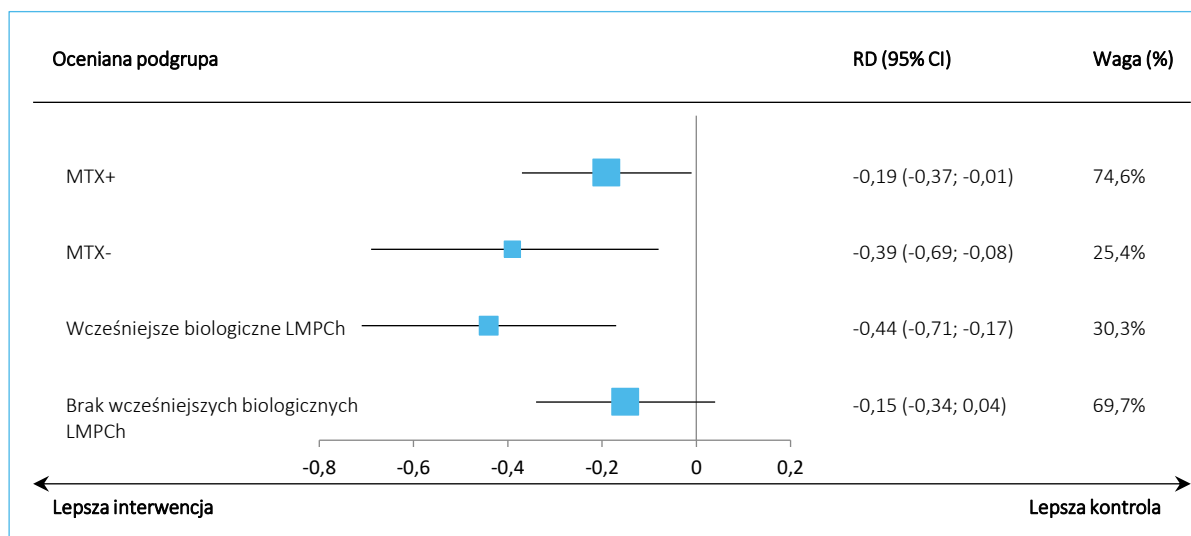
Podobnie jak w całej analizowanej populacji, ocena w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem stosowania metotreksatu oraz wcześniejszego stosowania biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby wskazywała na zmniejszenie ryzyka zaostrzeń po zastosowaniu tofacytynibu. W większości wykonanych porównań różnice wobec grupy placebo były istotne statystycznie, z wyjątkiem podgrupy chorych nieleczonych wcześniej biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, gdzie wyniki były spójne, ale nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

Wyniki analizy podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 4. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.



5.4.2 Czas do zaostrzenia choroby

W badaniu JIA-I analizowano również czas do wystąpienia zaostrzenia choroby – dane odnośnie tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Czas do zaostrzenia choroby, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Badanie	TOF, mediana (95% CI) [dni]	PBO, mediana (95% CI) [dni]	HR (95% CI)
JIA-I	NO (NO; NO)	155 (86,0; NO)	0,46 (0,27; 0,97), p = 0,0037

W grupie chorych otrzymujących tofacytynib mediana czasu do zaostrzenia choroby nie została osiągnięta (71% chorych pozostawało bez zdarzenia zaostrzenia), podczas gdy w grupie kontrolnej wyniosła 155 (95% CI: 86,0; NO) dni – obserwowane różnice były istotne statystycznie, HR = 0,46 (95% CI: 0,27; 0,97), p = 0,0037.

5.4.3 Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (ACR Pedi)

W badaniu JIA-I podano informacje odnośnie liczbie pacjentów, uzyskujących określoną odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (*American College of Rheumatology*). Dane odnośnie tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 19. Pacjenci uzyskujący określoną odpowiedź na leczenie w 44. tygodniu badania, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Odpowiedź JIA/ACR	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
JIA/ACR30	51/72 (70,8%)	33/70 (47,1%)	1,50 (1,13; 2,01) p = 0,0058	0,24 (0,08; 0,39) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
JIA/ACR50	48/72 (66,7%)	33/70 (47,1%)	1,41 (1,05; 1,90) p = 0,0222	0,20 (0,04; 0,36) NNT = 6 (3; 29) p = 0,0166
JIA/ACR70	39/72 (54,2%)	26/70 (37,1%)	1,46 (1,01; 2,11) p = 0,0465	0,17 (0,01; 0,33) NNT = 6 (4; 114) p = 0,0387
JIA/ACR90	25/72 (34,7%)	15/70 (21,4%)	1,62 (0,94; 2,81) p = 0,0849	0,13 (-0,01; 0,28) p = 0,0744
JIA/ACR100	21/72 (29,2%)	12/70 (17,1%)	1,70 (0,91; 3,19) p = 0,0974	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,0858
JIA/ACR-ID	19/72 (26,4%)	12/70 (17,1%)	1,54 (0,81; 2,93) p = 0,1889	0,09 (-0,04; 0,23) p = 0,1787

Ogółem, odpowiedź na leczenie na końcu fazy z randomizacją (44 tydzień), niezależnie od kategorii, uzyskiwali częściej pacjenci leczeni tofacytynibem. W szczególności, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30, JIA/ACR50 oraz JIA/ACR 70 było istotnie większe w grupie chorych otrzymujących TOF. Odpowiedź JIA/ACR30 uzyskało 70,8% chorych leczonych tym lekiem, w porównaniu do 47,1% chorych w grupie placebo: RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), p = 0,0058, NNT = 5 (95% CI: 3; 13). Z kolei bardziej rygorystyczną odpowiedź JIA/ACR50 uzyskało 66,7% chorych z grupy TOF, w porównaniu do 47,1% chorych w grupie kontrolnej – różnice te również świadczyły o istotnym statystycznie zwiększeniu prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi po zastosowaniu tofacytynibu, RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), p = 0,0222, NNT = 6 (95% CI: 3; 29). Ponad połowa chorych w grupie TOF (54,2%) uzyskiwała odpowiedź JIA/ACR70, podczas gdy w grupie kontrolnej taką odpowiedź odnotowano u 37,1% chorych – różnice były istotne statystycznie, wskazując na korzyść tofacytynibu: RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,11), p = 0,0465, NNT = 6 (95% CI: 4; 114).

Istotne statystycznie różnice w odpowiedzi JIA/ACR30 pomiędzy grupami obserwowano już od 24 tygodnia, natomiast w odpowiedzi JIA/ACR70 – od 32 tygodnia. Prawdopodobieństwo wystąpienia nieaktywnej choroby (odpowiedź JIA/ACR-ID) było wyższe o 54% w grupie tofacytynibu, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej – 26,4% vs 17,1%, RB = 1,54 (95% CI: 0,81; 2,93).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo analizowane przez autorów badania prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30 w wybranych podgrupach pacjentów (przedstawiono różnice w odsetkach chorych uzyskujących taką odpowiedź w grupie TOF vs PBO).

Tabela 20. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30, analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Oceniana podgrupa	Liczba pacjentów, TOF	Liczba pacjentów, PBO	RD (95% CI)
Kategoria MIZS			
Postać nielicznostawowa rozszerzająca	8	10	0,38 (-0,01; 0,76)
Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+)	14	14	0,29 (-0,07; 0,64)
Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-)	45	42	0,21 (0,01; 0,42)
Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych	5	4	0,10 (-0,55; 0,75)
Wyjściowe CRP przed fazą wstępną badania			
W normie	36	38	0,07 (-0,13; 0,27)
Podwyższone	36	32	0,45 (0,24; 0,66)
Grupa wiekowa			
2-<6 lat	11	9	0,41 (0,02; 0,81)
6-<12 lat	18	20	0,23 (-0,06; 0,52)
12-<18 lat	43	41	0,21 (0,00; 0,42)
Region geograficzny			
Ameryka Północna	20	30	0,08 (-0,20; 0,37)
Ameryka Środkowa i Południowa	20	14	0,16 (-0,15; 0,46)
Europa	5	1	0,00 (0,00; 0,00)
Pozostałe	27	25	0,34 (0,09; 0,60)
Wyjściowa masa ciała w pierwszej części badania			
<40 kg	34	28	0,43 (0,21; 0,65)
≥40 kg	38	42	0,08 (-0,14; 0,30)

W przeprowadzonych analizach w podgrupach potwierdzono spójny kierunek i wielkość efektu, obserwowanego w całej analizowanej populacji. Z uwagi na niską liczebność niektórych podgrup (wagi umieszczone na wykresie określają wielkość danej podgrupy), w analizie nie obserwowano istotnych efektów

Xeljanz (tofacytynib)

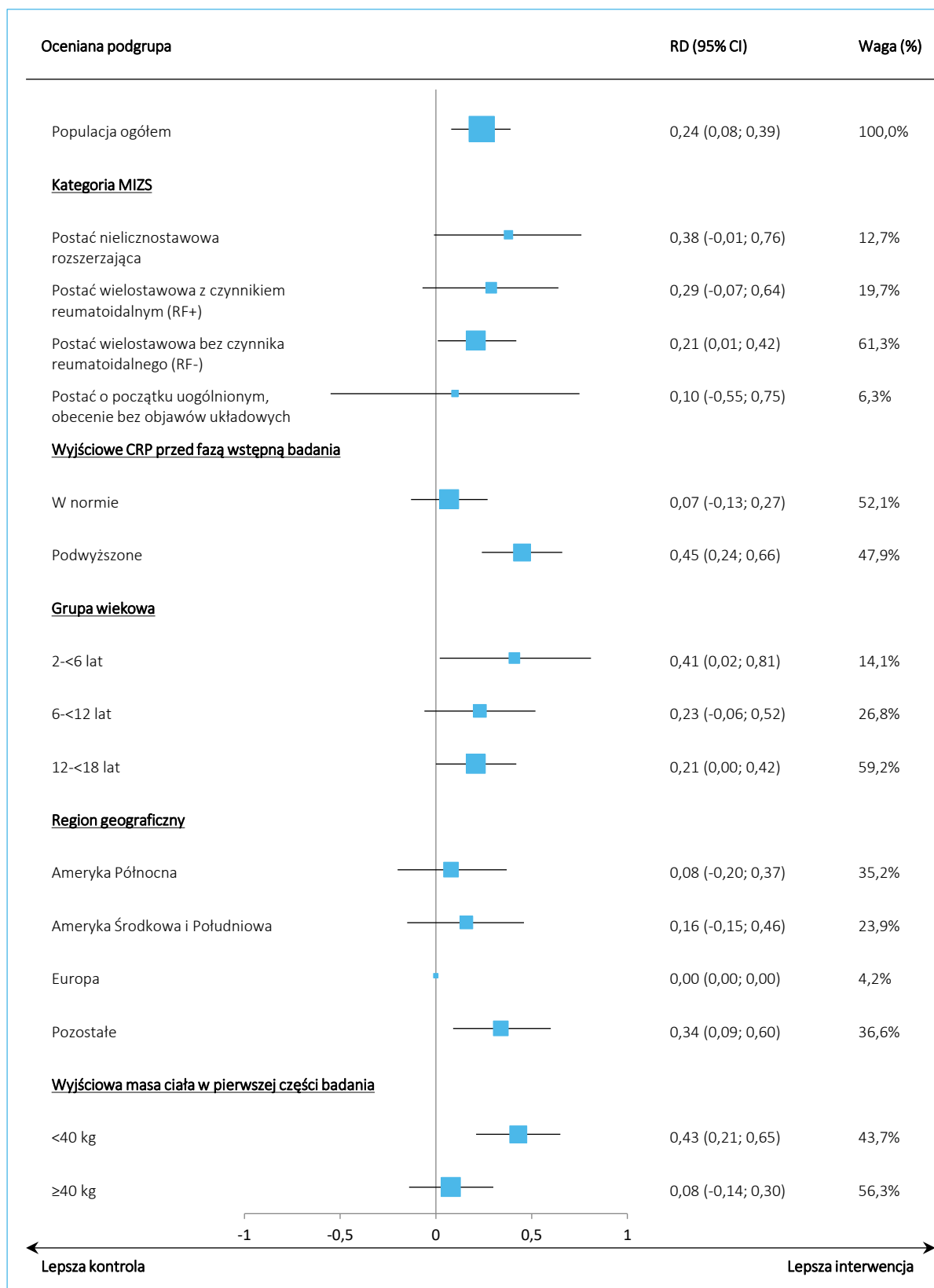
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

– w szczególności, bardzo niska liczebność pacjentów z Europy nie pozwalała w ogóle na przeprowadzenie obliczeń. Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30, analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie JIA-I.



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Autorzy badania JIA-I przedstawili również wyniki poszczególnych składowych oceny JIA/ACR (ocena aktywności choroby wg lekarza, liczba aktywnych stawów, liczba stawów z ograniczoną ruchomością, wynik oceny niesprawności CHAQ-DI, ocena ogólnego stanu zdrowia wg pacjenta/opiekuna, szybkość opadania erytrocytów) w poszczególnych punktach czasowych, w tym również w 44. tygodniu badania. W tabeli poniżej podsumowano wynik oceny w 44. tygodniu.

Tabela 21. Średni wynik poszczególnych składowych oceny JIA/ACR w 44. tygodniu badania, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Oceniany efekt	TOF średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Ocena aktywności choroby wg lekarza^^	1,00 (1,05^) N = 49	1,00 (0,86^) N = 33	0,00 (-0,42; 0,42) p = 1,0000
Liczba stawów z aktywną chorobą^^^	0,80 (1,40^) N = 49	0,90 (0,57^) N = 33	-0,10 (-0,54; 0,34) p = 0,6547
Liczba stawów z ograniczoną ruchomością**	1,70 (3,92^) N = 49	0,80 (1,44^) N = 33	0,90 (-0,30; 2,10) p = 0,1422
CHAQ-DI***	0,30 (0,84^) N = 49	0,30 (0,34^) N = 33	0,00 (-0,26; 0,26) p = 1,0000
Ocena ogólnego stanu zdrowia wg pacjenta/opiekuna#	1,00 (1,12^) N = 49	1,40 (1,49^) N = 33	-0,40 (-1,00; 0,20) p = 0,1901
Szybkość opadania erytrocytów (OB)###	12,60 (10,29^) N = 49	10,90 (8,79v) N = 33	1,70 (-2,46; 5,86) p = 0,4230

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytane z wykresu i obliczone.

^^ wynik na skali 0-10, gdzie wyższa wartość oznaczała większą aktywność choroby;

^^^ ocenie poddano 71 stawów;

** ocenie poddano 67 stawów;

*** wynik w zakresie 0-3, wyższy oznacza większą niesprawność

wynik w zakresie 0-10, wyższy oznacza gorszy dobrostan;

zakres prawidłowych wartości: 0-20 mm/h

W 44 tygodniu badania nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w poszczególnych kategoriach uwzględnianych kategoriach JIA/ACR.

W doniesieniu konferencyjnym *Ruperto 2021a* przedstawiono wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecnie stosowanego metotreksatu oraz wcześniej stosowanych biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (bLMPCh). Uzyskane dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 6. Prawdopodobieństwo uzyskania określonej odpowiedzi JIA/ACR, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh; TOF vs PBO, badanie JIA-I (Ruperto 2021a).

Odpowiedź JIA/ACR	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
MTX+				
JIA/ACR50	34/52 (65,4%)	28/54 (51,9%)	1,26 (0,91; 1,74) p = 0,1611	0,14 (-0,05; 0,32) p = 0,1532
JIA/ACR70	28/52 (53,9%)	22/54 (40,7%)	1,32 (0,88; 1,99) p = 0,1807	0,13 (-0,06; 0,32) p = 0,1730
JIA/ACR90	19/52 (36,5%)	13/54 (24,1%)	1,52 (0,84; 2,75) p = 0,1685	0,12 (-0,05; 0,30) p = 0,1593
JIA/ACR-ID	13/52 (25,0%)	10/54 (18,5%)	1,35 (0,65; 2,80) p = 0,4211	0,06 (-0,09; 0,22) p = 0,4178
MTX-				
JIA/ACR50	14/20 (70,0%)	5/16 (31,3%)	2,24 (1,03; 4,89) p = 0,0431	0,39 (0,08; 0,69) NNT = 3 (2; 12) p = 0,0122
JIA/ACR70	11/20 (55,0%)	4/16 (25,0%)	2,20 (0,86; 5,61) p = 0,0990	0,30 (0,00; 0,60) p = 0,0533
JIA/ACR90	6/20 (30,0%)	2/16 (12,5%)	2,40 (0,56; 10,32) p = 0,2396	0,18 (-0,08; 0,43) p = 0,1838
JIA/ACR-ID	6/20 (30,0%)	2/16 (12,5%)	2,40 (0,56; 10,32) p = 0,2396	0,18 (-0,08; 0,43) p = 0,1838
Wcześniejsze biologiczne LMPCh				
JIA/ACR50	17/23 (73,9%)	6/20 (30,0%)	2,46 (1,21; 5,02) p = 0,0131	0,44 (0,17; 0,71) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0014
JIA/ACR70	11/23 (47,8%)	5/20 (25,0%)	1,91 (0,80; 4,57) p = 0,1443	0,23 (-0,05; 0,51) p = 0,1085
JIA/ACR90	6/23 (26,1%)	2/20 (10,0%)	2,61 (0,59; 11,50) p = 0,2053	0,16 (-0,06; 0,38) p = 0,1564
JIA/ACR-ID	4/23 (17,4%)	1/20 (5,0%)	3,48 (0,42; 28,63) p = 0,2464	0,12 (-0,06; 0,31) p = 0,1820
Brak wcześniejszych biologicznych LMPCh				
JIA/ACR50	31/49 (63,3%)	27/50 (54,0%)	1,17 (0,84; 1,63) p = 0,3515	0,09 (-0,10; 0,29) p = 0,3471
JIA/ACR70	28/49 (57,1%)	21/50 (42,0%)	1,36 (0,91; 2,04) p = 0,1373	0,15 (-0,04; 0,35) p = 0,1275
JIA/ACR90	19/49 (38,8%)	13/50 (26,0%)	1,49 (0,83; 2,68) p = 0,1807	0,13 (-0,05; 0,31) p = 0,1706
JIA/ACR-ID	15/49 (30,6%)	11/50 (22,0%)	1,39 (0,71; 2,72) p = 0,3345	0,09 (-0,09; 0,26) p = 0,3285

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

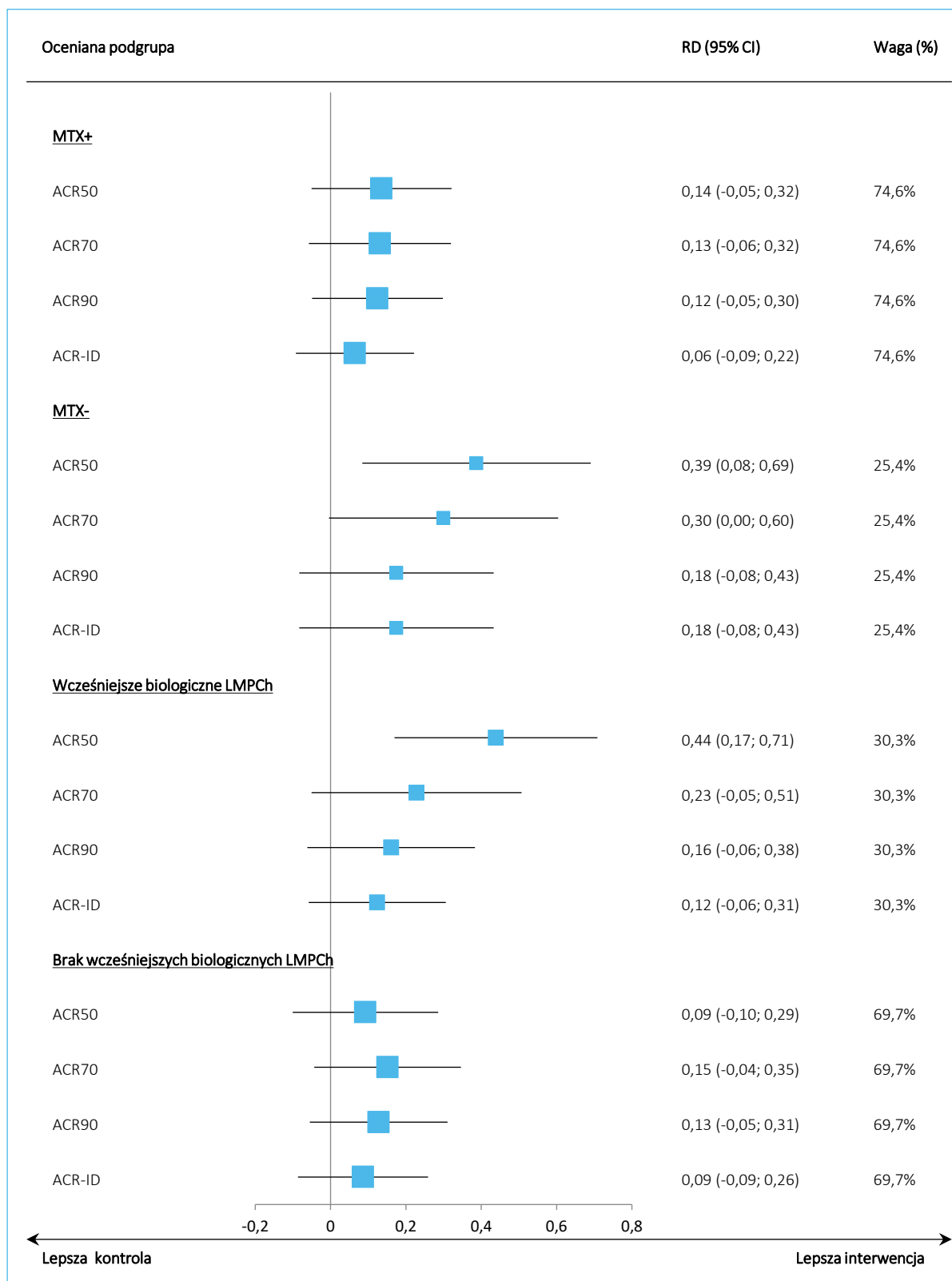
Ogólnie, wyniki odnotowane dla podgrup chorych wyróżnionych ze względu na stosowanie metotretksatu w ramach dodatkowego leczenia lub stosowanie wcześniej biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby prowadziły do podobnych wniosków, co wyniki w całej analizowanej populacji badania. Odpowiedź JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90 oraz całkowity brak aktywności choroby (JIA/ACR-ID) były częściej uzyskiwane wśród pacjentów stosujących tofacytynib w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Dodatkowo, statystyczną istotność efektu obserwowano dla prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi JIA/ACR50 wśród pacjentów nie stosujących dodatkowo metotretksatu, $RB = 2,24$ (95% CI: 1,03; 4,89), $p = 0,0431$, $NNT = 3$ (95% CI: 2; 12) oraz wśród pacjentów stosujących wcześniej biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, $RB = 2,46$ (95% CI: 1,21; 5,02), $p = 0,0131$, $NNT = 3$ (95% CI: 2; 6).

Wyniki analizy w podgrupach podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 7. Prawdopodobieństwo uzyskania określonej odpowiedzi JIA/ACR, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh; TOF vs PBO, badanie JIA-I (Ruperto 2021a).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.4.4 Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI

Funkcjonowanie fizyczne pacjenta oceniano przy pomocy skali CHAQ-DI (*Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index*) w trakcie fazy z randomizacją, od 18 do 44 tygodnia – zmiany wyniku tego wskaźnika w tym okresie podsumowano w tabeli poniżej. Wyższy wynik oznaczał większą niepełnosprawność, więc ujemna zmiana świadczyła o poprawie sprawności fizycznej.

Tabela 22. Średnia zmiana wyniku CHAQ-DI od 18 do 44 tygodnia, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Badanie	TOF średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
JIA-I	-0,09 (0,29*) 95% CI: -0,17; -0,01 N = 49	0,03 (0,26*) 95% CI: -0,06; 0,12 N = 33	-0,12 (-0,24; 0,00) p = 0,0508 p = 0,0292[^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wartość p podana przez autorów publikacji, obserwowana dla różnicy średnich analizowanej w modelu mieszanym dla powtarzanych pomiarów (efekty stałe: wartość CHAQ-DI na początku fazy z randomizacją, grupa leczenia, wizyta, kategoria MIZS, wyjściowe CRP na początku fazy bez randomizacji oraz interakcja leczenie-wizyta);

W trakcie leczenia tofacytynibem obserwowano poprawę (zmniejszenie) wyniku wskaźnika CHAQ-DI: zmiana o -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01), podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie sprawności pacjentów: 0,03 (95% CI: -0,06; 0,12). Różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,12 punktów, wskazywała więc na poprawę funkcjonowania pacjentów w grupie TOF w porównaniu z PBO – według autorów badania, różnice te były istotne statystycznie (p = 0,0292, wartość uzyskana w modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów); istotności nie odnotowano w obliczeniach własnych przeliczając prostą różnicę średnich (p = 0,0508).

5.4.5 Aktywność choroby według skali JADAS

Autorzy badania przedstawili informacje odnośnie aktywności choroby według skali JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) po 44 tygodniach leczenia – przedstawiono informacje odnośnie liczby pacjentów, którzy uzyskali status minimalnej aktywnej choroby (JADAS-MAD) oraz odnośnie odsetka pacjentów, u których stwierdzono brak aktywności choroby (JADAS-ID). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 23. Pacjenci uzyskujący określoną aktywność choroby według skali JADAS w 44. tygodniu badania, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Oceniany efekt	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
JADAS-MDA	34/72 (47,2%)	23/70 (32,9%)	1,44 (0,95; 2,18) p = 0,0863	0,14 (-0,02; 0,30) p = 0,0773
JADAS-ID	13/72 (18,1%)	7/70 (10,0%)	1,81 (0,77; 4,26) p = 0,1771	0,08 (-0,03; 0,19) p = 0,1634

Po 44 tygodniach badania liczbowo większy odsetek pacjentów otrzymujących tofacytynib uzyskiwał status minimalnej aktywnej choroby (47,2% vs 32,9%) oraz status braku aktywnej choroby (18,1% vs 10,0%), ale w obu przypadkach obserwowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej.

W badaniu przedstawiono również informacje o średniej wartości wyniku JADAS w 44. tygodniu badania – dane te podsumowano w tabeli poniżej. Dodatkowo w tabeli zamieszczono również informacje o zmianie wyniku JADAS w trakcie fazy z randomizacją w podgrupach chorych wyróżnionych względem jednoczesnego stosowania metotreksatu oraz wcześniejszego stosowania biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, przedstawione w doniesieniu konferencyjnym *Ruperto 2021a*.

Tabela 24. Średni wynik skali JADAS po 44. tygodniach badania, populacja ITT oraz wybrane podgrupy chorych; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Oceniany efekt	TOF średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Średni wynik JADAS w 44. tygodniu badania	3,70 (5,52 [^]) N = 72	3,60 (4,90 [^]) N = 69	0,10 (-1,62; 1,82) p = 0,9093
Średnia zmiana wyniku JADAS od 18. tygodnia, podgrupa MTX+ (<i>Ruperto 2021a</i>)	0,9 (bd.) N = 36	3,6 (bd.) N = 27	-
Średnia zmiana wyniku JADAS od 18. tygodnia, podgrupa MTX- (<i>Ruperto 2021a</i>)	-2,4 (bd.) N = 13	2,3 (bd.) N = 5	-
Średnia zmiana wyniku JADAS od 18. tygodnia, podgrupa chorych otrzymujących wcześniej bLMPCh (<i>Ruperto 2021a</i>)	-1,1 (bd.) N = 16	12,1 (bd.) N = 6	-
Średnia zmiana wyniku JADAS od 18. tygodnia, podgrupa chorych nie otrzymujących wcześniej bLMPCh (<i>Ruperto 2021a</i>)	0,8 (bd.) N = 33	4,4 (bd.) N = 26	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane odczytane z wykresu.

Średnia wartość wyniku JADAS w 44 tygodniu leczenia była bardzo zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami – wyniosła 3,70 (SD: 5,52) w grupie otrzymującej tofacytynib oraz 3,60 (SD: 4,90) w grupie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

kontrolnej, i nie obserwowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy tymi grupami: MD = 0,10 (95% CI: -1,62; 1,82), p = 0,9093.

Wśród chorych otrzymujących tofacytynib obserwowano zmniejszenie aktywności choroby (ujemna zmiana wyniku JADAS), lub jej niewielki wzrost, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano konsekwentnie wzrost aktywności – poprawę odnotowano wśród chorych nie otrzymujących metotreksatu, (-2,4 vs 2,3 punkty, TOF vs PBO) oraz pacjentów otrzymujących wcześniej bLMPCh (-1,1 vs 12,1 punktów, TOF vs PBO).

5.4.6 Kontrola choroby według skal JADAS oraz CHAQ-DI

W doniesieniu konferencyjnym *Consolaro 2021* przedstawiono wyniki oceny dodatkowego punktu końcowego – uzyskania kontroli choroby, definiowanej przez jednoczesne uzyskanie statusu niskiej aktywności choroby (LDA) według skali JADAS oraz normalnej sprawności fizycznej według skali CHAQ-DI. Wynik JADAS oceniano w 10 stawach, rozpatrując zarówno wersję nie uwzględniającą wyniku CRP/OB. (JADAS10), jak i uwzględniającą te dane (JADAS10-CRP). Niska aktywność choroby została zdefiniowana jako wynik JADAS10 \leq 2,5 punktów lub wynik JADAS10-CRP \leq 3,8 punktów. Normalna sprawność fizyczna była z kolei stwierdzana w przypadku uzyskania wyniku 0 w skali CHAQ-DI.

Wyniki odnośnie tego punktu końcowego uzyskane w fazie z randomizacją podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 25. Pacjenci uzyskujący kontrolę choroby według skal JADAS/CHAQ-DI w fazie z randomizacją, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Punkt czasowy oceny	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niska aktywność choroby według JADAS10				
Tydzień 18	34/72 (47,2%)	32/70 (45,7%)	1,03 (0,73; 1,47) p = 0,8571	0,02 (-0,15; 0,18) p = 0,8570
Tydzień 24	32/72 (44,4%)	21/70 (30,0%)	1,48 (0,95; 2,30) p = 0,0809	0,14 (-0,01; 0,30) p = 0,0716
Tydzień 44	34/72 (47,2%)	22/70 (31,4%)	1,50 (0,98; 2,29) p = 0,0595	0,16 (0,00; 0,32) p = 0,0508
Niska aktywność choroby według JADAS10-CRP				
Tydzień 18	35/72 (48,6%)	33/70 (47,1%)	1,03 (0,73; 1,45) p = 0,8610	0,01 (-0,15; 0,18) p = 0,8610
Tydzień 24	34/72 (47,2%)	24/70 (34,3%)	1,38 (0,92; 2,07) p = 0,1222	0,13 (-0,03; 0,29) p = 0,1135

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Punkt czasowy oceny	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Tydzień 44	34/72 (47,2%)	23/70 (32,9%)	1,44 (0,95; 2,18) p = 0,0863	0,14 (-0,02; 0,30) p = 0,0773
Niska aktywność choroby według JADAS10 + normalna sprawność według skali CHAQ-DI				
Tydzień 18	17/72 (23,6%)	20/70 (28,6%)	0,83 (0,47; 1,44) p = 0,5019	-0,05 (-0,19; 0,09) p = 0,5005
Tydzień 24	23/72 (31,9%)	14/70 (20,0%)	1,60 (0,90; 2,84) p = 0,1118	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,1010
Tydzień 44	26/72 (36,1%)	13/70 (18,6%)	1,94 (1,09; 3,47) p = 0,0243	0,18 (0,03; 0,32) NNT = 6 (4; 32) p = 0,0166
Niska aktywność choroby według JADAS10-CRP + normalna sprawność według skali CHAQ-DI				
Tydzień 18	17/72 (23,6%)	20/70 (28,6%)	0,83 (0,47; 1,44) p = 0,5019	-0,05 (-0,19; 0,09) p = 0,5005
Tydzień 24	24/72 (33,3%)	15/70 (21,4%)	1,56 (0,89; 2,71) p = 0,1186	0,12 (-0,03; 0,26) p = 0,1082
Tydzień 44	25/72 (34,7%)	14/70 (20,0%)	1,74 (0,99; 3,06) p = 0,0559	0,15 (0,00; 0,29) p = 0,0458

Ogółem, kontrola choroby pozostawała na podobnym poziomie (a nawet odnotowano lekki trend wzrostowy) w kolejnych tygodniach fazy z randomizacją wśród pacjentów otrzymujących tofacytynib, podczas gdy w grupie placebo obserwowano spadek liczby pacjentów uzyskujących kontrolę choroby według założonej definicji. Pomimo tych trendów, różnice wobec grupy placebo w większości wykonanych porównań nie były znamienne statystycznie, z wyjątkiem oceny, w której niską aktywność choroby definiowano za pomocą wskaźnika JADAS10 – w 44. tygodniu 36,1% chorych otrzymujących tofacytynib uzyskało kontrolę choroby, w porównaniu do 18,6% chorych w grupie kontrolnej, RB = 1,94 (95% CI: 1,09; 3,47), p = 0,0243, NNT = 6 (95% CI: 4; 32).

W przypadku 83 pacjentów, którzy otrzymywali tofacytynib w sposób ciągły, średni wyjściowy wskaźnik Z-score dotyczący dla wzrostu wyniósł -0,4 (95% CI: -0,7; -0,1) i był stabilny do 92. tygodnia. Średnia zmiana wskaźnika Z-score dla wzrostu od wartości początkowej w fazie podwójnie zaślepionej (tydzień 18) do tygodnia 44 nie różniły się w przypadku pacjentów otrzymujących tofacytynib (N=56; -0,03 [95% CI: -0,1; 0,04]) w porównaniu z placebo (N=36; -0,04 [95% CI: -0,1; 0,04]). Szybkość wzrostu u 56 pacjentów, którzy otrzymywali tofacytynib przez 44 tygodnie, mieściła się w zakresie normy dla wieku i płci, a wartości maksymalne występowały odpowiednio w wieku 9–10 lat i 11–12 lat odpowiednio dla kobiet i mężczyzn (doniesienie *Brunner 2023a*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

5.4.7 Populacja chorych z mŁZS oraz ERA – analiza eksploracyjna

W ramach badania przeprowadzono również analizę eksploracyjną, mającą na celu ocenę skuteczności tofacytynibu w populacjach chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (mŁZS, N = 20) oraz z zapaleniem stawów związanym ze stanem zapalnym przyczepów ścięgnistych (ERA, N = 21). Informacje odnośnie odsetka pacjentów z tych podgrup, u których odnotowano zaostrzenie choroby podczas stosowania tofacytynibu oraz placebo podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w 44. tygodniu badania, populacja mŁZS oraz ERA; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Oceniany parametr	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaostrzenia choroby, populacja mŁZS	2/7 (28,6%)	6/8 (75,0%)	0,38 (0,11; 1,31) p = 0,1265	-0,46 (-0,91; -0,01) NNT = 3 (2; 68) p = 0,0429
Zaostrzenia choroby, populacja ERA	4/9 (44,4%)	4/7 (57,1%)	0,78 (0,29; 2,06) p = 0,6124	-0,13 (-0,62; 0,36) p = 0,6113

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogólnie, podgrupy pacjentów z mŁZS oraz ERA w fazie z randomizacją były mało liczne: tofacytynib otrzymało 7 oraz 9 pacjentów odpowiednio w tych podgrupach, w porównaniu do 8 i 7 chorych otrzymujących leczenie kontrolne (PBO). Ryzyko wystąpienia zaostrzeń w obu podgrupach było liczbowo niższe u pacjentów otrzymujących tofacytynib (28,6% vs 75,0% w podgrupie PsA oraz 44,4% vs 57,1% w podgrupie ERA), ale w obu przypadkach obserwowane różnice nie były istotne statystycznie: 0,38 (95% CI: 0,11; 1,31), p = 0,1265 oraz 0,78 (95% CI: 0,29; 2,06), p = 0,6124.

Autorzy badania przedstawili również informacje o średnim wyniku skali JADAS, obserwowanym po 44 tygodniach leczenia, wśród pacjentów otrzymujących TOF lub PBO w ramach podgrup mŁZS oraz ERA. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Średni wynik skali JADAS w 44. tygodniu badania, populacja PsA oraz ERA; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Oceniany parametr	TOF średnia (SD), N	PBO średnia (SD), N	MD (95% CI)*
Średni wynik JADAS w 44. tygodniu badania, populacja mŁZS	3,10 (5,94 [^]) N = 8	4,30 (7,94 [^]) N = 7	-1,20 (-8,38; 5,98) p = 0,7431
Średni wynik JADAS w 44. tygodniu badania, populacja ERA	6,90 (6,09 [^]) N = 9	1,30 (8,18 [^]) N = 7	5,60 (-1,65; 12,85) p = 0,1299

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane obliczone na podstawie danych odczytanych z wykresu.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W populacji mŁZS średni wynik JADAS był liczbowo niższy w grupie chorych otrzymujących tofacytynib, w porównaniu z grupą PBO: 3,10 (SD: 5,94) vs 4,30 (SD: 7,94), ale różnice te nie były znamienne statystycznie: -1,20 (95% CI: -8,38; 5,98), $p = 0,7431$. Z kolei, w populacji ERA średni wynik JADAS wynosił 6,90 (SD: 6,09) w grupie TOF oraz 1,30 (SD: 8,18) w grupie PBO – również nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w średnim wyniku JADAS, MD = 5,60 (95% CI: -1,65; 12,85), $p = 0,1299$.

5.5 Bezpieczeństwo

Informacje odnośnie bezpieczeństwa odnaleziono w publikacji *Ruperto 2021*. W tabeli poniżej podsumowano wyniki oceny bezpieczeństwa w fazie z randomizacją – porównano grupy TOF i PBO w zakresie ryzyka wystąpienia określonych zdarzeń niepożądanych. W oszacowaniach uwzględniono zarówno MŁZS o przebiegu wielostawowym, a także mŁZS i ERA. Dodatkowo, w tabeli przedstawiono również raportowane liczby pacjentów z określonym zdarzeniem niepożądanym odnotowanym w trakcie całego okresu ekspozycji na tofacytynib (w tym również uwzględniono zdarzenia pojawiające się w ciągu 28 dni od przydzielenia do grupy placebo w ramach fazy z randomizacją).

Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa w fazie z randomizacją oraz w całym okresie ekspozycji na tofacytynib; TOF vs PBO, badanie JIA-I.

Odpowiedź JIA/ACR	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	AEs w całym okresie ekspozycji na TOF, n/N (%)
Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych					
AEs	68/88 (77,3%)	63/85 (74,1%)	1,04 (0,88; 1,23) $p = 0,6291$	0,03 (-0,10; 0,16) $p = 0,6285$	189/225 (84,0%)
SAEs	1/88 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,48 (0,04; 5,23) $p = 0,5492$	-0,01 (-0,05; 0,03) $p = 0,5420$	9/225 (4,0%)
AEs o poważnym stopniu nasilenia (severe)	0/88 (0,0%)	3/85 (3,5%)	0,14 (0,01; 2,63) $p = 0,1880$	-0,04 (-0,08; 0,01) $p = 0,1205$	5/225 (2,2%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	16/88 (18,2%)	29/85 (34,1%)	0,53 (0,31; 0,91) $p = 0,0206$	-0,16 (-0,29; -0,03) NNT = 7 (4; 33) $p = 0,0155$	49/225 (21,8%)
Czasowe wstrzymanie leczenia lub redukcja dawki z powodu AEs	9/88 (10,2%)	8/85 (9,4%)	1,09 (0,44; 2,68) $p = 0,8571$	0,01 (-0,08; 0,10) $p = 0,8569$	25/225 (11,1%)
Najczęściej (>10% w którejkolwiek z grup) obserwowane zdarzenia niepożądane					
Zakażenia górnych dróg oddechowych	13/88 (14,8%)	9/85 (10,6%)	1,40 (0,63; 3,09) $p = 0,4121$	0,04 (-0,06; 0,14) $p = 0,4068$	34/225 (15,1%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Odpowiedź JIA/ACR	TOF n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*	AEs w całym okresie ekspozycji na TOF, n/N (%)
Progresja choroby	8/88 (9,1%)	13/85 (15,3%)	0,59 (0,26; 1,36) p = 0,2186	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2114	13/225 (5,8%)
Zaostrzenie choroby	3/88 (3,4%)	12/85 (14,1%)	0,24 (0,07; 0,83) p = 0,0235	-0,11 (-0,19; -0,02) NNT = 10 (6; 42) p = 0,0116	9/225 (4,0%)
Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (AEs of special interest)					
Zgon	0/88 (0,0%)	0/85 (0,0%)	-	-	0/225 (0,0%)
AEs związane z wątrobą	0/88 (0,0%)	0/85 (0,0%)	-	-	3/225 (1,3%)
Półpasiec (ciężki/nie ciężki)	0/88 (0,0%)	0/85 (0,0%)	-	-	2/225 (0,9%)
Ciężkie zakażenie (<i>serious infection</i>)	1/88 (1,1%)	1/85 (1,2%)	0,97 (0,06; 15,20) p = 0,9803	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9803	4/225 (1,8%)
Wyniki badań laboratoryjnych					
Kinaza kreatyninowa >2,0 x GGN	2/88 (2,3%)	2/85 (2,4%)	0,97 (0,14; 6,70) p = 0,9720	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,9720	13/224 (5,8%)
Hemoglobina <0,8 x DGN	1/87 (1,2%)	3/85 (3,5%)	0,33 (0,03; 3,07) p = 0,3270	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3018	2/224 (0,9%)
Limfocyty >1,2 x GGN	1/87 (1,2%)	0/85 (0,0%)	2,93 (0,12; 70,98) p = 0,5083	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4739	3/224 (1,3%)
Neutrofile >1,2 x GGN	7/87 (8,1%)	5/85 (5,9%)	1,37 (0,45; 4,14) p = 0,5796	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5766	19/224 (8,5%)
AST ≥ 1,0 x GGN	12/88 (13,6%)	9/85 (10,6%)	1,29 (0,57; 2,90) p = 0,5410	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5382	35/225 (15,6%)
ALT ≥ 1,0 x GGN	14/88 (15,9%)	11/85 (12,9%)	1,23 (0,59; 2,55) p = 0,5800	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5780	37/225 (16,4%)
Cholesterol HDL <0,8 x DGN	0/88 (0,0%)	2/61 (3,3%)	0,14 (0,01; 2,85) p = 0,2007	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2109	2/223 (0,9%)
Cholesterol LDL >1,2 x GGN	0/88 (0,0%)	0/85 (0,0%)	-	-	4/87 (4,6%)
Cholesterol >1,3 x GGN	0/88 (0,0%)	0/85 (0,0%)	-	-	2/223 (0,9%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
GGN: górna granica normy, DGN: dolna granica normy.

Ogółem, zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach: przy najmniej jedno AEs odnotowano u 77,3% chorych otrzymujących TOF oraz 74,1% chorych otrzymujących PBO i nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku wystąpienia AEs w analizowanych grupach: RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), p = 0,6291. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) obserwowano rzadko – u 1,1% chorych z grupy TOF i 2,4% chorych z grupy PBO, i różnice te również nie były

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

znamiennie: RR = 0,48 (95% CI: 0,04; 5,23), p = 0,5492. Obserwowano również podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o poważnym stopniu nasilenia (ang. *severe*) oraz konieczności czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki z powodu AEs w analizowanych grupach. Zakończenie leczenia z powodu AEs występowało z kolei istotnie rzadziej u chorych otrzymujących tofacytynib: RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), p = 0,0206, NNT = 7 (95% CI: 4; 33). Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych (14,8% vs 10,6%), ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne: RR = 1,40 (95% CI: 0,63; 3,09), p = 0,4121. Większość zdarzeń określanych jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu w przypadku ocenianego leku (ang. *of special interest*), takich jak zgon, AEs związane z wątrobą oraz półpasiec nie zostały odnotowane w żadnej z ocenianych grup, natomiast ciężkie zakażenia wystąpiły u jednego chorego z grupy TOF i jednego z grupy PBO – różnice w ryzyku wystąpienia takiego zdarzenia nie były istotne pomiędzy grupami. Obserwowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych występowały z podobną częstością w obu grupach.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

6 Tofacytynib – długookresowa ocena chorych uczestniczących w badaniu JIA-I

W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* odnaleziono wyniki trwającego obecnie badania (NCT01500551), mającego na celu długoterminową ocenę chorych z MIZS leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w innych badaniach dla tego leku: w próbie I fazy (NCT01513902, nie uwzględnionej w niniejszej analizie z powodu niespełnienia kryteriów włączenia) oraz w badaniu JIA-I. W ocenie uwzględniono chorych, którzy planowo ukończyli leczenie w ramach wspomnianych badań, lub zakończyli leczenie z powodów innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) związane z leczeniem. Badanie to zostało zidentyfikowane w przeglądzie trwających badań wykonanych w ramach niniejszej analizy; doniesienie przedstawia wyniki z odcięciem danych 4 czerwca 2019 roku, po około 66 miesiącach obserwacji (5,5 lat).

W ocenie uwzględniono pacjentów w wieku 2-≤18 lat z MIZS, mŁZS lub ERA, którzy w ramach badania otrzymywali tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy dziennie (lub niższą dawkę, równoważną dla danej masy ciała). W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* raportowano wyniki oceny bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane oraz przypadki aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka) z okresu do 66 miesiąca leczenia dla całej kohorty, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej dla całej ocenianej kohorty do 18 miesiąca (średni wynik JADAS27-CRP, minimalna aktywność choroby według JADAS27-CRP [wyniki ≤3,8 oraz ≤2 odpowiednio u pacjentów z >4 i ≤4 aktywnymi stawami], średni wynik CHAQ-DI, odpowiedzi JIA/ACR30/50/70/90, kliniczna remisja według JIA/ACR [brak aktywnej choroby w ciągu 6 miesięcy], częstość zaostrzeń).

W momencie odcięcia danych, w badaniu uczestniczyło 223 pacjentów (172 z wielostawowym MIZS, 19 z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów oraz 21 z ERA), co przekładało się na całkowity okres obserwacji wynoszący 265,8 pacjentolat. Większość ocenianych pacjentów stanowiły kobiety (74,9%), a średni wiek uwzględnionych chorych wynosił 12,3 (zakres: 3-18) lat. Średni czas ekspozycji na tofacytynib wynosił 402,4 dni (mediana: 347,0; zakres: 20,0-1983,0 dni). W trakcie 66 miesięcy, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 160 (71,7%) pacjentów, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15 (6,7%) chorych, natomiast 13 (5,8%) pacjentów zakończyło leczenie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożadanymi (według preferowanych terminów MedDRA) były: infekcje górnych dróg oddechowych (16,1% chorych), zaostrzenia MIZS (8,5% chorych) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (8,5% chorych). U 5 (2,2%) chorych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

odnotowano ciężkie zakażenia. U 2 (0,9%) pacjentów stwierdzono przypadki półpaśca: jeden z nich nie był ciężki, natomiast drugi przypadek był ciężki i został sklasyfikowany jako zakażenie oportunistyczne. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowano rzadko ($\leq 2,7\%$). Szczegółowe wyniki oceny bezpieczeństwa podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, doniesienie konferencyjne Brunner 2020.

Przykładowa kolumna	TOF (N = 223)
Ogólne kategorie AEs	
AEs ogółem	160 (71,7%)
SAEs	15 (6,7%)
Zakończenie leczenia z powodu AEs	13 (5,8%)
Zmniejszenie dawki lub czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs	43 (19,3%)
Najczęstsze ($\geq 5\%$) AEs według preferowanych terminów MedDRA), n (%)	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	36 (16,1%)
Zaostrzenia MIZS	19 (8,5%)
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	19 (8,5%)
Ból stawów	16 (7,2%)
Zakażenia wirusowe	14 (6,3%)
Ból głowy	14 (6,3%)
Ból zatok	12 (5,4%)
Wymioty	12 (5,4%)
AEs specjalnego zainteresowania, n (%)	
Zgon	0 (0,0%)
Perforacja przewodu pokarmowego	0 (0,0%)
Zdarzenia wątrobowe	0 (0,0%)
Półpasiec (ciężki i nie ciężki)	2 (0,9%)
Choroba śródmiąższowa płuc	0 (0,0%)
Istotne zdarzenia kardiologiczne	0 (0,0%)
Nowotwory (w tym nieczerniakowy rak skóry)	0 (0,0%)
Zespół aktywacji makrofagów	0 (0,0%)
Zakażenia oportunistyczne (wyłączając gruźlicę)	1 (0,4%)
Ciężkie zakażenia	5 (2,2%)
Zdarzenia zakrzepowe	0 (0,0%)
Gruźlica	0 (0,0%)
Nieprawidłowe wyniki testów laboratoryjnych, n (%)	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Przykładowa kolumna	TOF (N = 223)
Hemoglobina <0,8×DGN	4 (1,8%)
Limfocyty <0,8×DGN	6 (2,7%)
Limfocyty >1,2×GGN	1 (0,5%)
ASP >3,0×GGN	0 (0,0%)
ALT >3,0×GGN	1 (0,5%)
Cholesterol >1,3×GGN	0 (0,0%)

W jednym (0,4%) przypadku wystąpiło aktywne zapalenie błony naczyniowej oka po 12 miesiącach leczenia. Poprawa aktywności choroby według JADAS27-CRP oraz fizycznego funkcjonowania (CHAQ-DI) były utrzymywane w trakcie 18 miesięcy oceny: minimalna aktywność choroby według skali JADAS27-CRP była utrzymywana w tym czasie u >50% chorych. Ogółem, odpowiedź JIA/ACR30/50 w całej badanej populacji oraz u chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem ulegała poprawie od 1 miesiąca leczenia i wynosiła >50% od 6 do 18 miesiąca. Żaden z pacjentów nie uzyskał klinicznej remisji według JIA/ACR przed 18 miesiącem badania. Częstość zaostrzeń choroby wynosiła <5% w trakcie 18 miesięcy leczenia.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

7 Tofacytynib w rzeczywistej praktyce klinicznej – badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano dwa jednoramienne badania bez randomizacji oceniające tofacytynib (TOF) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS): *Kostik 2022* i *Rahman 2022*.

7.1 Badanie *Kostik 2022*

7.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Kostik 2022* to retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne badanie, w którym przeprowadzono ocenę tofacytynibu u pacjentów chorych na MIZS. Badanie finansowane było ze środków Russian Science Foundation. Szczegóły dotyczące metodyki odnalezionej badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Charakterystyka metodyki badania *Kostik 2022*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMIT/skala NICE [0–8]	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typy analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Kostik 2022</i>	Nierandomizowane, retrospektywne, jednośrodkowe, jednoramienne badanie	IVA/ 7/8: 1. – 2. + 3. – 4. + 5. – 6. – 7. + 8. +	bd.	TOF: 9	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Jednośrodkowe	Russian Science Foundation

W próbie *Kostik 2022* nie przeprowadzono analizy statystycznej celem oszacowania wielkości próby.

Głównym punktem końcowym w badaniu *Kostik 2022* była ocena skuteczności leczenia tofacytynibem. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa została wykonana w populacji pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni tofacytynibem przez okres czasu dłuższy niż 6 miesięcy.

Do badania włączono 15 pacjentów z MIZS. Dane o przepływie chorych w opisywanym badaniu podsumowuje poniższa tabela.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniu *Kostik 2022*).

Kategoria	Liczba chorych
Populacja ogółem	15 (100%)
Otrzymane leczenie	15 (100%)
Ukończenie leczenia	11 (73,4%)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przedwczesne zakończenie leczenia (przerwanie z powodu braku odpowiedzi lub zamiana leku z powodu odpowiedzi częściowej) 	4 (26,6%)
Analiza skuteczności	15 (100%)
Analiza bezpieczeństwa	15 (100%)

7.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Kostik 2022* włączano pacjentów pediatrycznych, którzy byli leczeni tofacytynibem przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Wskazaniem do leczenia tofacytynibem była utrzymująca się wysoka aktywność choroby pomimo kortykosteroidami i/lub lekami biologicznymi w większości przypadków. Uwzględniano pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, młodzieńczym zapaleniem skórno-mięśniowym oraz niezróżnicowanymi układowymi chorobami autozapalnymi, jednak tylko chorzy z MIZS spełniali kryteria włączenia niniejszego raportu. U pacjentów z MIZS aktywność choroby oceniano za pomocą skali JADAS-71. Wymagano pisemnej zgody na udział w badaniu wyrażoną przez opiekuna prawnego lub najbliższego krewnego uczestnika

7.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania *Kostik 2022* włączono 15 chorych na MIZS (9 z zapaleniem wielostawowym, w tym dwóch RF+; 1 z zapaleniem nielicznostawowym, 1 z ERA, 4 z MIZS o początku uogólnionym). W badaniu uczestniczyło 12 kobiet, stanowiących 80% badanej populacji. Mediana wieku w chwili wystąpienia choroby wyniosła 4 lata. Wśród 2 (13,3%) pacjentów występowało wyjściowo zapalenie błony naczyniowej oka, również u 2 obecny był czynnik reumatoidalny (RF+), a u 3 (20,0%) nasilone łysienie. Mediana czasu trwania choroby wyniosła 6,8 lat, zaś mediana czasu do rozpoczęcia stosowania tofacytynibu była równa 6 lat. Pacjenci rozpoczęli leczenie tofacytynibem w wieku o medianie 12 lat, natomiast leczenie trwało około 2 lat.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Pacjenci mieli umiarkowanie-ciężkie MIZS, wyniki skali JADAS-71 wahał się od 4,5 do 27,7, większość pacjentów miała wynik skali JADAS-71 >0 (63,6%). Większość pacjentów stosowała wcześniejsze leczenie biologiczne. 3 chorych (20%) przyjmowało 4 leki biologiczne, 8 (53,3%) pacjentów otrzymywało wcześniej 3 leki biologiczne, 1 (6,7%) chory stosował 2 leki biologiczne, a 2 (13,3%) pacjentów otrzymywało 1 lek biologiczny.

Charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *Kostik 2022*.

Charakterystyka	TOF
Liczba chorych	15
Liczba kobiet, n (%)	12 (80%)
Wiek w chwili wystąpienia choroby, mediana (IQR) [lata]	4,0 (2,9; 7,1)
Zapalenie błony naczyniowej oka, n (%)	2 (13,3%)
Czynnikiem reumatoidalny (RF+), n (%)	2 (13,3%)
Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	6,8 (3,7; 11,8)
Czas do rozpoczęcia stosowania tofacytynibu, mediana (IQR) [lata]	6,0 (1,9; 10,2)
Wiek rozpoczęcia stosowania tofacytynibu, mediana (IQR) [lata]	12,0 (8,5; 14,5)
Czas trwania leczenia tofacytynibem, mediana (IQR) [lata]	1,9 (0,8; 3,2)
Stawy z aktywną chorobą, mediana (IQR)	3,0 (1,0; 8,0)
Białko C-reaktywne, mediana (IQR) [mg/l]	0,0 (0,0; 6,2)
Odczyn Biernackiego, mediana (IQR) [mm/h]	2,0 (0,0; 1,0)
Wizualna skala analogowa w globalnej ocenie pacjenta, mediana (IQR) [cm]	4,6 (4,1; 5,2)
Wizualna skala analogowa w ocenie lekarza, mediana (IQR) [cm]	3,1 (1,8; 3,2)
Skala JADAS-71	15,0 (8,2; 17,2)
Leczenie kortykosteroidami, n (%)	5 (33%)
Kortykosteroidy, mediana (IQR) [mg/kg]	0,25 (0,11; 0,5)

7.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Pacjenci w badaniu *Kostik 2022* otrzymywali leczenie tofacytynibem w okresie dłuższym niż 6 miesięcy. Mediana dawki u pacjentów z MIZS wynosiła 0,25 (0,2; 0,4) mg/kg. 2 pacjentów otrzymywało skojarzenie tofacytynibu i metotreksatu. 4 chorych przyjmowało leczenie skojarzone tofacytynibu z lekami

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

biologicznymi: 2 pacjentów z MIZS o początku uogólnionym przyjmowało kanakinumab, natomiast 1 pacjent z MIZS o początku uogólnionym i 1 chory z wielostawowym MIZS otrzymywali tocilizumab.

Tabela 33. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu *Kostik 2022*.

Szczegóły	
Oceniana interwencja	▪ tofacytynib : mediana dawki u pacjentów z MIZS wynosiła 0,25 (0,2; 0,4) mg/kg. Leczenie trwające >6 mies.

7.1.4 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej tofacytynibu w badaniu *Kostik 2022* stanowiła pierwszorzędowny punkt końcowy. W ramach tej oceny analizowano całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie. Wynik leczenia w ocenie lekarza klasyfikowano jako odpowiedź całkowitą (CR) – brak aktywności choroby (wg kryteriów Wallace'a), częściowa odpowiedź (PR) – znaczna poprawa objawów i aktywności choroby, lub brak odpowiedzi (NR) – brak zmian w aktywności choroby.

U 7 chorych (46,7%) wystąpiła odpowiedź całkowita (CR), 5 (33,3%) miało odpowiedź częściową (PR), a u 3 (20%) obserwowano brak odpowiedzi (NR) i u nich tofacytynib został zakończony. U 1 pacjenta z częściową odpowiedzią doszło do zmiany leczenia na sekukinumab.

Ponadto odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie liczby zajętych stawów ($p = 0,013$), poprawę na skali VAS w ocenie lekarza ($p = 0,003$) i pacjenta ($p = 0,008$), zmniejszenie aktywności choroby ocenianej skalą JADAS-71 ($p = 0,003$) oraz zmniejszenie dawki kortykosteroidów ($p = 0,003$).

Tabela 34. Skuteczność kliniczna tofacytynibu - badanie *Kostik 2022*.

Punkt końcowy	Przed TOF	Ostatnia wizyta	p
Stawy z aktywną chorobą, mediana (IQR)	3,0 (1,0; 8,0)	0,0 (0,0; 4,0)	0,013
Białko C-reaktywne, mediana (IQR) [mg/l]	0,0 (0,0; 6,2)	0,0 (0,0; 0,0)	0,069
Odczyn Biernackiego, mediana (IQR) [mm/h]	2,0 (0,0; 1,0)	1,0 (0,0; 0,0)	0,069
Wizualna skala analogowa w globalnej ocenie pacjenta, mediana (IQR) [cm]	4,6 (4,1; 5,2)	1,3 (0,0; 3,9)	0,008
Wizualna skala analogowa w ocenie lekarza, mediana (IQR) [cm]	3,1 (1,8; 3,2)	0,5 (0,0; 2,1)	0,003
Skala JADAS-71	15,0 (8,2; 17,2)	1,3 (0,0; 8,3)	0,003
Leczenie kortykosteroidami, n (%)	5 (33%)	4 (26,7%)	0,109
Kortykosteroidy, mediana (IQR) [mg/kg]	0,25 (0,11; 0,5)	0,05 (0,00; 0,35)	0,003

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W badaniu obecnych było 2 (13,3%) pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka (*uveitis*), ale nie przedstawiono szczegółowo wyników leczenia u tych pacjentów.

7.1.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa i tolerancji tofacytynibu stanowiła w badaniu *Kostik 2022* drugorzędowy punkt końcowy.

Spośród wszystkich 24 pacjentów włączonych do badania (MIZS, młodzieńcze zapalenie skórno-mięśniowe oraz niezróżnicowane układowe choroby autozapalne) u 4 wystąpiły działania niepożądane niewymagające przerwania leczenia: podwyższenie enzymów wątrobowych ($n = 2$), hipercholesterolemia ($n = 1$), zapalenie węzłów chłonnych ($n = 1$). U żadnego nie wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym w okresie obserwacji nie zaobserwowano przypadków nowego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV).

7.2 Badanie *Rahman 2022*

7.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *Rahman 2022* to prospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające leczenie tofacytynibem u chorych z postacią wielostawową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS).

Celem badania *Rahman 2022* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu (TOF) wśród pacjentów z wielostawową postacią MIZS. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w 6, 12 i 24 tyg. Do próby włączono 30 chorych. Po włączeniu do badania zbierano szczegółowy wywiad obejmujący wiek w chwili prezentacji, wiek w chwili rozpoznania, czas trwania choroby, obraz kliniczny i historię leczenia, w tym stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NSAIDs), leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh i steroidów). Przeprowadzono dokładne badanie przedmiotowe, w tym badanie wrażliwych stawów, obrzęku stawów, ograniczenia ruchów, powiększenia węzłów chłonnych, wysypki skórnej, powiększenia wątroby, powiększenia śledziony i zapalenia błon surowiczych.

Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych. Charakterystykę metodyki przedstawiono w poniższej tabeli.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 35. Charakterystyka metodyki badania *Rahman 2022*.

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOTMiT/skala NICE [0–8]	Okres obserwacji	Liczebność grup	Typy analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Rahman 2022</i>	Nierandomizowane, prospektywne, jednoośrodkowe, jednoramiennne badanie	IVA/ 5/8: 1.– 2.+ 3.– 4.+ 5.+ 6.– 7.+ 8.+	24 tyg.	TOF: 30	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa	Jednoośrodkowe	Brak

7.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *Rahman 2022* włączono 30 chorych na MIZS o przebiegu wielostawowym (wielostawowe MIZS, nielicznostawowe rozszerzające MIZS, MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgnistych, MIZS o początku uogólnionym bez cech układowych). Przypadki MIZS, u których nie uzyskano odpowiedzi na metotreksat podany podskórnie w dawce 15 mg/m² powierzchni ciała wraz z innymi lekami towarzyszącymi w okresie 6 miesięcy, uznano za pacjentów z opornym na leczenie przebiegiem wielostawowym MIZS.

W kryteriach wykluczenia z badania wymieniono ostre infekcje, przewlekłą niewydolność nerek, niewydolność wątroby i wszelkie zaburzenia limfoproliferacyjne.

Wymagano dobrowolnej, pisemnej zgody pacjenta przed rozpoczęciem badania.

7.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *Rahman 2022* uczestniczyło 30 pacjentów. Spośród 27 badanych osób, 9 z nich to kobiety, co stanowiło 33% ogółu badanych. Średni wiek badanych osób wynosił około 12 lat, przy czym wiek w momencie wystąpienia choroby wynosił 7,81 lat. Średni czas trwania choroby wynosił ponad 4 lata.

Pod względem postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), najczęstszą postacią było MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgnistych, które wystąpiło u 10 badanych osób (37%). Kolejne najczęstsze postaci to wielostawowe MIZS (8 osób - 30%) oraz MIZS o początku uogólnionym (7 osób - 26%). Nielicznostawowe rozszerzające MIZS dotyczyło 2 badanych osób (7%).

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania *Rahman 2022*.

Charakterystyka	TOF
Liczba chorych	27
Wiek, średnia (SD) [lata]	12,53 (3,13)
Płeć żeńska, n (%)	9 (33%)*
Wiek w momencie wystąpienia choroby, średnia (SD) [lata]	7,81 (3,37)
Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]	4,68 (2,76)
Postać MIZS	
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych, n	10 (37%)
Wielostawowe MIZS, n	8 (30%)
MIZS o początku uogólnionym, n	7 (26%)
Nielicznostawowe rozszerzające MIZS, n	2 (7%)
Leczenie towarzyszące	
Dawka prednizolonu na początku, n = 13, mg/kg/d (SD)	0,42 (0,25)
Dawka naproksenu, n = 17, mg/kg/d (SD)	11,3 (1,1)
Dawka indometacyny, n = 10, mg/kg/d (SD)	2,08 (0,24)
Dawka leflunomidu, n = 17, mg/d (SD)	9,7 (3,2)
Dawka sulfasalazyny, n = 10, mg/kg/d (SD)	40,1 (1,37)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

7.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorzy w badaniu *Rahman 2022* otrzymywali leczenie przez 24 tygodnie. Pacjenci o masie ciała >40 kg otrzymywali tofacytynib doustnie w dawce 5 mg dwa razy dziennie, pacjenci o masie ciała 25-40 kg przyjmowali TOF w dawce 4 mg dwa razy dziennie, natomiast wśród pacjentów o masie ciała 15-25 kg dawka wynosiła 3,5 mg dwa razy dziennie.

Wszyscy chorzy otrzymywali również metotreksat podawany podskórnym w dawce 15 mg/m² raz na tydzień.

Inne leki towarzyszące obejmowały sulfasalazynę u 10 chorych na ERA (średnia dawka 40,1 mg/kg/d), leflunomid (średnia dawka 9,7 mg/d) stosowany w pozostałych przypadkach, naproksen (średnia dawka 11,3 mg/kg/d), indometacynę (średnia dawka 2,08 mg/kg/d), prednizolon (średnia dawka 0,42 mg/kg/d)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

u 13 dzieci (7 z MIZS o początku uogólnionym, 6 z postacią wielostawową). Ponadto wszyscy stosowali wapno z witaminą D i kwas foliowy/folinowy. Nie stosowano leków biologicznych.

Tabela 37. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu *Rahman 2022*.

	Szczegóły
Oceniana interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tofacytynib: podanie doustne, pacjenci o mc. >40 kg dawka 5 mg dwa razy dziennie, pacjenci o mc. 25-40 kg dawka 4 mg dwa razy dziennie, pacjenci o mc. 15-25 kg dawka 3,5 mg dwa razy dziennie ▪ metotreksat: 15 mg/m² sc. tygodniowo

sc. – podskórnice; mc. – masa ciała.

7.2.4 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności klinicznej tofacytynibu w badaniu *Rahman 2022* stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W ramach tej oceny analizowano całkowitą ocenę aktywności choroby przez lekarza, całkowitą ocenę dobrego samopoczucia dziecka według pacjenta lub opiekuna, liczbę stawów z czynnym zapaleniem, białka ostrej fazy, ocenę aktywności choroby w skali JADAS-27 wśród różnych postaci MIZS oraz dawkę prednizolonu na przestrzeni 24 tygodni. Pomiarów wykonywano w 6, 12 i 24 tygodniu.

Po rozpoczęciu terapii tofacytynibem wartość początkowa całkowitej oceny aktywności choroby przez lekarza wynosiła średnio 4,88, a po 6 tygodniach terapii spadła do średnio 1,25, co stanowiło poprawę o 74,38%. Poprawę obserwowano również w kolejnych tygodniach: o 91,80% w 12 tygodniu i o 97,13% w 24 tygodniu. Poprawa w zakresie liczby aktywnych stawów wyniosła odpowiednio 85,29%, 94,98% i 97,49%. Poprawa wszystkich parametrów była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Przez cały okres badania wśród chorych istotnie zmniejszyła się stężenie białek ostrej fazy o około 70% w 6 tygodniu. Podobnie jak w przypadku poprzednich parametrów, odnotowano dalszą poprawę po 12 i 24 tygodniach terapii. Odnotowano istotną redukcję aktywności choroby w skali JADAS 27 wynoszącą odpowiednio 83,37%, 91,25% i 96,16% w 6, 12 i 24 tygodniu. Dawka prednizolonu została znacznie zmniejszona od momentu rozpoczęcia leczenia do 6 i 12 tygodnia, natomiast w 24 tygodniu zaprzestano jego stosowania. Istotna poprawa wyniku w skali JADAS 27 w była obecna we wszystkich podtypach choroby, z wyjątkiem nielicznostawowego rozszerzającego MIZS (spójne liczbowo wyniki, ale w tej podgrupie było tylko 2 chorych). W poniższych tabelach zaprezentowano dane dotyczące oceny skuteczności tofacytynibu.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 38. Ocena skuteczności klinicznej tofacytynibu w badaniu *Rahman 2022*.

Parametr	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. w 6 tyg. (SD)	Poprawa (%)	p dla zmiany	Śr. wart. w 12 tyg. (SD)	Poprawa (%)	p dla zmiany	Śr. wart. w 24 tyg. (SD)	Poprawa (%)	p dla zmiany
Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza (SD)	4,88 (1,47)	1,25 (1,31)	74,38%	<0,001	0,40 (0,93)	91,80%	<0,001	0,14 (0,53)	97,13%	<0,001
Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica (SD)	5,29 (1,63)	1,40 (1,50)	73,53%	<0,001	0,44 (1,01)	91,68%	<0,001	0,22 (0,84)	95,84%	<0,001
Liczba stawów z czynnym zapaleniem (SD)	8,77 (6,11)	1,29 (2,75)	85,29%	<0,001	0,44 (1,28)	94,98%	<0,001	0,22 (0,84)	97,49%	<0,001
Białka ostrej fazy, normalizowane OB (zakres) (SD)	8,35 (13,83)	2,52 (3,18)	69,82%	0,042	2,04 (2,75)	75,56%	0,029	0,89 (1,49)	89,34%	0,010
Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27 (SD)	38,55 (75,4)	6,41 (7,38)	83,37%	0,024	3,37 (5,33)	91,25%	0,023	1,48 (2,90)	96,16%	0,016
Dawka prednizolonu (n = 13 mg/kg/dawkę) (SD)	0,42 (0,25)	0,16 (0,13)	-	<0,01	0,01 (0,03)	-	<0,01	0,00 (0,00)	-	<0,01

Tabela 39. Ocena skuteczności klinicznej tofacytynibu w oparciu o wyniki skali JADAS-27 wśród różnych postaci MIZS w badaniu *Rahman 2022*.

Parametr	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. w 6 tyg. (SD)	Poprawa (%)	p dla zmiany	Śr. wart. w 12 tyg. (SD)	Poprawa (%)	p dla zmiany	Śr. wart. w 24 tyg. (SD)	Poprawa (%)	p dla zmiany
Nielicznostawowe rozszerzające MIZS	18,35 (2,75)	5,00 (4,24)	72,75%	0,226	2,00 (0,28)	89,10%	0,068	0,00 (0,00)	100%	0,067
Wielostawowe MIZS	26,56 (10,46)	8,90 (5,46)	64,49%	0,003	4,22 (5,26)	84,11%	0,001	1,42 (1,44)	94,65%	<0,001
MIZS o początku uogólnionym	20,70 (5,01)	1,58 (1,69)	92,36%	<0,001	0,50 (0,89)	97,58%	<0,001	0,00 (0,00)	100%	<0,001
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych	19,17 (5,15)	1,22 (1,39)	93,63%	<0,001	0,74 (1,02)	96,13%	<0,001	0,00 (0,00)	100%	<0,001

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

7.2.5 Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa tofacytynibu w badaniu *Rahman 2022* zostało wykonane na podstawie wywiadu, wyników badań i raportów laboratoryjnych. Pomiary wykonywano w 6, 12 i 24 tygodniu.

W badaniu obserwowano znaczące zmniejszenie średniego wskaźnika sedymentacji erytrocytów, a także nieznacznie i nieistotnie klinicznie średniego odsetka neutrofilii oraz średniej liczby płytek krwi, podczas gdy średnie wartości poziomu hemoglobiny (Hb), ilości białych krwinek ogółem, ALT w surowicy i kreatyniny w surowicy nie uległy istotnej zmianie. Odnotowano również istotne zwiększenie średniego odsetka limfocytów.

U 10 (37%) pacjentów wystąpiły niewielkie działania niepożądane, takie jak ból głowy, wymioty, niedokrwistość i podwyższenie aktywności ALT w 6 tygodniu leczenia tofacytynibem. Wszystkie działania niepożądane stopniowo zmniejszały się i ostatecznie ustabilizowały się, z wyjątkiem niedokrwistości, która wzrosła z 3,7% w 6 tygodniu do 7,4% w 24 tygodniu obserwacji.

W poniższych tabelach przedstawiono dane dotyczące oceny bezpieczeństwa.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa tofacytynibu w badaniu *Rahman 2022*.

Parametry	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. w 6 tyg. (SD)	p dla zmiany	Śr. wart. w 12 tyg. (SD)	p dla zmiany	Śr. wart. w 24 tyg. (SD)	p dla zmiany
Hb (SD)	10,83% (1,24)	10,52 (1,71)	0,195	10,76 (1,91)	0,761	10,95 (1,52)	0,648
Wskaźnik sedymentacji erytrocytów (SD)	78,48 (38,03)	43,29 (34,14)	<0,001	37,88 (30,25)	<0,001	25,18 (17,86)	<0,001
Białe krwinki ogółem (10 ⁹ /l) (SD)	10,76 (3,78)	9,77 (3,32)	0,086	9,38 (4,03)	0,137	9,14 (4,35)	0,045
Neutrofile (SD)	67,40% (9,55)	61,96 (12,28)	0,003	62,85 (12,73)	0,094	62,03 (12,41)	0,030
Limfocyt (SD)	25,77% (8,65)	30,77 (9,91)	0,001	29,70 (10,99)	0,107	29,85 (11,32)	0,083
Płytki krwi (10 ⁹ /l) (SD)	498,81 (178,83)	414,44 (122,59)	0,007	425,85 (153,34)	0,005	398,11 (127,99)	0,003
ALT w surowicy (SD)	16,74 (12,76)	26,03 (24,37)	0,107	17,11 (11,88)	0,916	14,55 (5,54)	0,411
Kreatynina w surowicy (SD)	0,57 (0,14)	0,56 (0,18)	0,722	0,53 (0,17)	0,263	0,53 (0,19)	0,231

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa tofacytynibu w badaniu *Rahman 2022*.

Zdarzenie niepożądane	6 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
AEs ogółem		10 (37%)	
Ból głowy	2 (7,4%)		
Wymioty	3 (11,1%)	1 (3,7%)	
Anemia	1 (3,7%)		2 (7,4%)
Podwyższone ALT (przejściowe)	1 (3,7%)		10 (37%)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

8 Tofacytynib vs adalimumab, etanercept, tocilizumab i sekukinumab – porównanie pośrednie

8.1 Zakres analiz i metodyka porównania pośredniego

W wyniku przeglądu systematycznego dostępnych badań nie zidentyfikowano żadnej próby klinicznej, w ramach której bezpośrednio porównano by skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tofacytynibu z komparatorami uwzględnionymi w niniejszej analizie (adalimumabem, etanerceptem, tocilizumabem) oraz sekukinumabem (w populacji mŁZS). Zidentyfikowano jednak badania kliniczne dla każdego z tych komparatorów o metodyce zbliżonej do próby *JIA-I* (badanie dla tofacytynibu, RCT typu *withdrawal* – z uwagi na specyfikę tej metodyki, w porównaniu pośrednim wykorzystano tylko badania typu *withdrawal*, gdzie randomizację prowadzono po uzyskaniu przez pacjentów odpowiedzi JIA/ACR30 w ramach fazy wstępnej), które porównywały dany schemat leczenia z jego brakiem (grupa placebo):

- badanie *DE038*, porównujące adalimumab z placebo (publikacja *Lovell 2008*);
- badanie *Lovell 2000* porównujące etanercept z placebo (publikacja *Lovell 2000*);
- badanie *JUNIPERA* (publikacja *Brunner 2023*) porównujące sekukinumab z placebo;
- badanie *CHERISH* (publikacja *Brunner 2015*), w którym porównano tocilizumab z placebo.

W związku z tym, zdecydowano się na pośrednie porównanie tofacytynibu z wybranymi komparatorami – z uwagi na fakt, że odnaleziono tylko pojedyncze badania dla każdego z ocenianych interwencji (i w związku z tym, nie prowadzono metaanalizy danych), porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera, porównując w osobnych analizach tofacytynib z każdym z ocenianych komparatorów.

W ramach porównania pośredniego zaplanowano porównanie istotnych punktów końcowych raportowanych w ocenianych badaniach: liczby pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz liczby pacjentów uzyskujących określoną odpowiedź według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90, JIA/ACR100 oraz JIA/ACR-ID). W ocenie bezpieczeństwa zaplanowano porównanie zdarzeń niepożądanych w ogólnych kategoriach: AEs ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), zakończenie leczenia z powodu AEs, a także zdarzeń niepożądanych określanych w badaniu *JIA-I* jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu: zgon, AEs związane z wątrobą, ryzyko ciężkich (*serious*) zakażeń oraz ryzyko wystąpienia półpaśca. Z poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w porównaniu pośrednim uwzględniono ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych. Zestawienie ocenianych punktów końcowych wraz z ich definicjami w poszczególnych badaniach podsumowano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 42. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.

Badanie	Parametry uwzględniane w ocenie zaostżeń/odpowiedzi	Zaostżenie MZIS	Odpowiedź wg kryteriów JIA/ACR	Bezpieczeństwo
JIA-I (TOF vs PBO)	<ul style="list-style-type: none"> ocena ogólnej aktywności choroby według lekarza ocena ogólnego dobrostanu chorego w jego własnej ocenie (lub w ocenie opiekuna) liczba stawów z aktywną chorobą liczba stawów z ograniczeniem ruchomości wynik skali CHAQ-DI, mierzącej upośledzenie funkcjonowania pacjenta wskaźnik szybkości opadania czerwonych krwinek (OB) 	<ul style="list-style-type: none"> Zaostżenie definiowano jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w 3 spośród parametrów aktywności choroby według JIA/ACR przy braku poprawy o $\geq 30\%$ większości pozostałych parametrów (dopuszczono taką poprawę w maksymalnie 1 pozostałym parametrze) 	<ul style="list-style-type: none"> ogólnie odpowiedź zdefiniowano jako poprawę o $\geq 30\%$ (50%, 70% itd. w zależności od stopnia odpowiedzi) w stosunku do wartości wyjściowej (początek fazy wstępnej badania) przynajmniej 3 z tych 6 parametrów, przy czym nie więcej niż 1 z pozostałych parametrów mógł ulec pogorszeniu o $\geq 30\%$; w przypadku pacjentów z MIZS o charakterze układowym, w celu uznania odpowiedzi wymagano również braku napadów gorączki związanej z MIZS raportowano odpowiedź JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90 oraz JIA/ACR100 raportowano również brak aktywnej choroby (JIA/ACR-ID), definiowany jako brak stawów z aktywną chorobą, brak gorączki, wysypki, objawów zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony i wątroby, brak objawów ogólnie limfadenopatii wynikającej z MIZS, brak zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowa wartość OB lub w przypadku nieprawidłowej – nie wynikająca z MIZS, najlepsza 	<ul style="list-style-type: none"> AEs Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) Zakończenie leczenia z powodu AEs Zgon AEs związane z wątrobą Ciężkie (<i>serious</i>) zakażenia Półpasiec Zakażenia górnych dróg oddechowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	Parametry uwzględniane w ocenie zaostreżeń/odpowiedzi	Zaostrzenie MZIS	Odpowiedź wg kryteriów JIA/ACR	Bezpieczeństwo
			możliwa ocena aktywności choroby według lekarza, czas trwania porannego zeszywnienia ≤ 15 min)	
DE038 (ADA vs PBO)	<ul style="list-style-type: none"> Parametry jak w badaniu JIA-I, z wyjątkiem oceny stanu zapalnego (wykorzystano stężenie CRP zamiast OB) 		<ul style="list-style-type: none"> ogólnie odpowiedź zdefiniowano jako poprawę o $\geq 30\%$ (50%, 70% itd. w zależności od stopnia odpowiedzi) w min. 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii przy dopuszczalnym pogorszeniu o $\geq 30\%$ w maksymalnie 1 kategorii, parametry porównywano ze stanem z początku 1. fazy badania (tydzień 0) raportowano odpowiedź JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70 oraz JIA/ACR90 	<ul style="list-style-type: none"> AEs SAEs Zgony Zakończenie leczenia z powodu AEs Zakażenia górnych dróg oddechowych Ciężkie zakażenia (<i>serious infections</i>)
Lovell 2000 (ETA vs PBO)	<ul style="list-style-type: none"> Parametry jak w badaniu JIA-I 		<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź definiowano jako poprawę o $\geq 30\%$ (50%, 70% itd. w zależności od stopnia odpowiedzi) w ≥ 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, przy dopuszczalnym pogorszeniu o $\geq 30\%$ w maksymalnie jednej z pozostałych kategorii; parametry porównywano do stanu wyjściowego w momencie włączenia pacjenta do badania (przed pierwszą fazą) raportowano odpowiedź JIA/ACR30, JIA/ACR50 oraz JIA/ACR70 	<ul style="list-style-type: none"> AEs SAEs Zgony Zakażenia górnych dróg oddechowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	Parametry uwzględniane w ocenie zaostreżeń/odpowiedzi	Zaostrzenie MZIS	Odpowiedź wg kryteriów JIA/ACR	Bezpieczeństwo
JUNIPERA (SEC vs PBO)	<ul style="list-style-type: none"> Parametry jak w badaniu JIA-I, z wyjątkiem oceny stanu zapalnego (wykorzystano stężenie CRP zamiast OB) 		<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź definiowano jako poprawę o $\geq 30\%$ (50%, 70% itd. w zależności od stopnia odpowiedzi) w min. 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, z dopuszczalnym pogorszeniem o $>30\%$ w maksymalnie jednej z kategorii, parametry porównywano z początkiem badania (1. tydzień) raportowano odpowiedź JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90 oraz JIA/ACR100 raportowano również brak aktywnej choroby według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR-ID), definiowanej jako: brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak zapalenia błony naczyniowej oka, stężenie CRP w normie (lub wzrost CRP nie jest związany z MIZS), całościowa ocena aktywności choroby wg lekarza ≤ 10 mm (VAS), czas trwania sztywności porannej (związany z MIZS) ≤ 15 min 	<ul style="list-style-type: none"> AEs SAEs Zakończenie leczenia z powodu AEs Zgony Zakażenia górnych dróg oddechowych
CHERISH (TOC vs PBO)	<ul style="list-style-type: none"> Parametry jak w badaniu JIA-I 		<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź definiowano jako poprawę o $\geq 30\%$ (50%, 70% itd. w zależności od stopnia odpowiedzi) w ≥ 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, przy dopuszczalnym pogorszeniu o $>30\%$ w maksymalnie jednej z pozostałych 	<ul style="list-style-type: none"> AEs SAEs Zakażenia górnych dróg oddechowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	Parametry uwzględniane w ocenie zaostrzeń/odpowiedzi	Zaostrzenie MZIS	Odpowiedź wg kryteriów JIA/ACR	Bezpieczeństwo
			<p>kategorii; parametry porównywano do stanu wyjściowego w momencie włączania pacjenta do badania (przed pierwszą fazą)</p> <ul style="list-style-type: none"> raportowano odpowiedź JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90 oraz JIA/ACR100 raportowano również brak aktywnej choroby (JIA/ACR-ID) definiowanej jako brak aktywności choroby w ocenie lekarza przy braku objawów: stawów z aktywną chorobą, zapalenia błony naczyniowej oka oraz OB. >20 mm/h 	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Ogółem, ocena zaostrzeń MZIS, odpowiedzi według JIA/ACR oraz ocena bezpieczeństwa były prowadzone w każdym z analizowanych badań. Zarówno zaostrzenie choroby, jak i odpowiedź były definiowane w oparciu o zestaw 6 kryteriów, które w dużej mierze były zgodne pomiędzy uwzględnionymi badaniami: w każdym z nich uwzględniono ocenę ogólnej aktywności choroby według lekarza oraz samodzielną (lub wykonaną przez opiekuna) ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjenta, a także liczbę stawów z aktywną chorobą oraz liczbę stawów z ograniczeniem ruchomości oraz stopień sprawności pacjenta, wyrażony wynikiem skali CHAQ-DI. Szóste kryterium dotyczyło oceny stanu zapalnego u chorego i w przypadku tego kryterium obserwowano różnice pomiędzy badaniami: w badaniu *JIA-I* oraz próbach *Lovell 2000* i *CHERISH* do oceny stanu zapalnego u chorego wykorzystano wskaźnik sedymentacji erytrocytów (OB), podczas gdy w badaniach *DE038* oraz *JUNIPERA* – wartość stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Różnice w ocenie stanu zapalnego mogły potencjalnie wpływać na ocenę zaostrzeń lub odpowiedzi, jednak biorąc pod uwagę złożone definicje tych punktów końcowych (uwzględniające poprawę w kilku parametrach, nie tylko jednym), jest mało prawdopodobne, by wpływ sposobu oceny stanu zapalnego istotnie wpływał na liczbę pacjentów klasyfikowanych jako chorzy z zaostrzeniem bądź odpowiedzią.

Zaostrzenie MZIS było głównym punktem końcowym badania *JIA-I*, a także głównym punktem końcowym badań *DE038*, *Lovell 2000* oraz *CHERISH* – jedynie w badaniu *JUNIPERA* liczba chorych z zaostrzeniem była raportowana jako dodatkowy punkt końcowy, choć zaznaczyć należy, że głównym punktem końcowym badania był czas do zaostrzenia choroby. Zaostrzenie choroby zostało zdefiniowane tak samo w analizowanych badaniach – jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w przynajmniej 3 spośród 6 ocenianych parametrów, przy dopuszczalnej poprawie o $\geq 30\%$ w maksymalnie 1 z pozostałych parametrów. Zaostrzenie choroby rozpatrywano względem początku fazy z randomizacją.

Z kolei odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR definiowano jako uzyskanie określonej procentowej poprawy (30% w przypadku odpowiedzi JIA/ACR30, 50% w przypadku JIA/ACR50 itd.) w przynajmniej 3 z 6 wspomnianych kryteriów, przy czym pogorszenie o $\geq 30\%$ mogło nastąpić maksymalnie w jednym z pozostałych kryteriów. Odpowiedź na leczenie rozpatrywano względem wartości parametrów obserwowanych na początku badania, przed fazą wstępną. Ogółem, w badaniu *JIA-I* raportowano odpowiedzi JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90 oraz JIA/ACR100 i takie same progi odpowiedzi raportowano w badaniach *JUNIPERA* oraz *CHERISH*. W badaniu *DE038* raportowano odpowiedzi JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70 oraz JIA/ACR90 i w takim zakresie udało się wykonać porównanie,

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

natomiast w badaniu *LoveII 2000* odpowiedź na leczenie porównano w zakresie JIA/ACR30, JIA/ACR50 oraz JIA/ACR70.

W badaniu *JIA-I* raportowano również brak aktywnej choroby (tzn. uzyskanie statusu choroby nieaktywnej, ang. *inactive disease*, JIA/ACR-ID), definiowany jako brak stawów z aktywną chorobą, brak gorączki, wysypki, objawów zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony i wątroby, brak objawów ogólnie limfadenopatii wynikającej z MIZS, brak zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowa wartość OB lub w przypadku nieprawidłowej – nie wynikająca z MIZS, najlepsza możliwa ocena aktywności choroby według lekarza, czas trwania porannej sztywności ≤ 15 min). Podobnie zdefiniowane punkty końcowe (ogólnie, brak aktywności choroby oraz objawów ogólnoustrojowych) raportowano również w badaniu *JUNIPERA* oraz *CHERISH*, co pozwoliło na porównanie pośrednie w zakresie tego punktu końcowego.

W ramach oceny bezpieczeństwa, z uwagi na dostępność analogicznych punktów końcowych po stronie komparatorów, porównania przeprowadzono w ograniczonym zakresie. W porównaniu z adalimumabem udało się porównać ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, zgonów, zakończenia leczenia z powodu AEs, a także ciężkich zakażeń oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. Dane po stronie etanerceptu pozwoliły z kolei na porównanie AEs ogółem, ciężkich (SAEs), zgonów oraz zakażeń dróg oddechowych, podobny zakres oceny bezpieczeństwa był dostępny w badaniu *JUNIPERA*, oceniającym sekukinumab, przy czym dodatkowo raportowano w tym badaniu również zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Z kolei w porównaniu z tocilizumabem, bezpieczeństwo udało się porównać w zakresie ryzyka wystąpienia AEs ogółem, ciężkich AEs (SAEs), oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. W niektórych przypadkach, pomimo oceny danego zdarzenia niepożądanego w badaniu dla komparatora nie udało się wykonać obliczeń z uwagi na brak zdarzeń danego typu w obu badaniach – przypadki te zostały wyróżnione przy opisie danego punktu końcowego.

8.2 Zestawienie metodyki analizowanych badań

W tabeli poniżej zebrano najważniejsze informacje dotyczące metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. W celu zapewnienia jak największej zgodności prób uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim, w raporcie uwzględniono jedynie próby o analogicznej metodyce do badania *JIA-I*, a więc prób RCT typu *withdrawal*, gdzie po okresie wstępnego leczenia chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie przynajmniej JIA/ACR30 byli randomizowani do kontynuowania ocenianego leczenia, lub jego zaprzestania (grupa otrzymująca placebo celem utrzymania zaślepienia).

Xeljanz (tofacetynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 43. Zestawienie najważniejszych elementów metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>JIA-I</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2, B:2, W:1)	Faza wstępna: 18 tyg. Faza RCT: 26 tyg.	tak	TOF vs PBO: 72 vs 70	64 w 14 krajach (w tym w Polsce)	Pfizer
<i>DEO38</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2, B:2, W:1)	Faza wstępna: 16 tyg. Faza RCT: 32 tyg.	bd.	ADA vs PBO: 68 vs 65	31	Abbott
<i>Lovell 2000</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2, B:2, W:1)	Faza wstępna: 12 tyg. Faza RCT: 16 tyg.	tak	ETA vs PBO: 25 vs 26	bd. (badanie wieloośrodkowe)	Amgen
<i>JUNIPERA</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2, B:2, W:1)	Faza wstępna: 12 tyg. Faza RCT: 92 tyg. (od tyg. 12 do 104)	tak	SEC vs PBO: 37 vs 38	bd. (badanie wieloośrodkowe)	Novartis Pharmaceuticals
<i>CHERISH</i>	<i>superiority</i>	IIA/5 (R:2, B:2, W:1)	Faza wstępna: 16 tyg. Faza RCT: 24 tyg.	tak	TOC vs PBO: 82 vs 81	58 w Australii, Kanadzie, Europie, Ameryce łacińskiej, Rosji i Stanach Zjednoczonych	F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Wszystkie uwzględnione próby były badaniami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o bardzo dobrej jakości (każde z badań uzyskało 5 punktów w skali Jadad). W większości badań podano informacje o oszacowaniu mocy statystycznej próby – informacje takie nie zostały zaprezentowane jedynie w badaniu *DEO38*. W każdym badaniu obecna była faza wstępna, po której następowała randomizacja, ale długości tych okresów różniły się pomiędzy badaniami. W badaniu *JIA-I*, oceniającym tofacytynib faza wstępna trwała 18 tygodni, natomiast faza z randomizacją – 26 tygodni (do 48 tygodnia badania). Fazy wstępne w pozostałych badaniach były nieco krótsze: 16 tygodni w badaniach *DEO38* oraz *CHERISH* oraz 17 tygodni w badaniach *Lovell 2000* oraz *JUNIPERA*. Z kolei, zbliżoną do badania *JIA-I* długość fazy z randomizacją odnotowano w badaniu *CHERISH*, gdzie wyniosła 24 tygodnie; zarówno w próbie *DEO38*, jak i w próbie *JUNIPERA* faza ta była dłuższa i wynosiła odpowiednio 32 oraz 92 tygodnie. Faza z randomizacją trwała najkrócej w badaniu *Lovell 2000* – jedynie 16 tygodni. Zarówno długość fazy wstępnej, jak i fazy z randomizacją mogła mieć znaczenie dla obserwowanych wyników, stąd różnice w długości okresów obserwacji pomiędzy badaniami mogły stanowić ograniczenie porównania

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

pośredniego (co przedyskutowano w osobnym rozdziale poświęconym ograniczeniom prowadzonej analizy w dalszej części niniejszego raportu).

Oceniane badania różniły się wielkością ocenianej populacji, co również mogło wpływać na możliwość wzajemnego odniesienia poszczególnych wyników tych badań. W próbie *JIA-I* randomizacji poddano 72 osoby w grupie tofacytynibu, oraz 70 w grupie placebo – podobne liczebności obserwowano w badaniu *DE038* (68 chorych w grupie ADA, 65 w PBO) oraz w próbie *CHERISH* (82 chorych w grupie TOC; 81 w grupie PBO). Wyraźnie mniej pacjentów uwzględniono w badaniu *JUNIPERA* (37 w SEC, 38 w PBO) oraz *Lovell 2000* (25 w ETA, 26 w PBO). Szczegóły odnośnie różnic w liczebności populacji przedyskutowano w rozdziale poświęconym zestawieniu charakterystyk wyjściowych pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Wszystkie odnalezione badania były próbami wielośrodkowymi, przy czym dokładne informacje o liczbie ośrodków podano w badaniu *JIA-I* (64 ośrodki w 14 krajach), *DE038* (31 ośrodków) oraz *CHERISH* (58 ośrodków w Australii, Kanadzie, Rosji, USA oraz krajach europejskich i Ameryki Łacińskiej). Każde z uwzględnionych badań było sponsorowane przez inną firmę: badanie *JIA-I* przez firmę Pfizer, *DE038* przez firmę Abbot, *Lovell 2000* – firmę Amgen, *JUNIPERA* przez firmę Novartis, a badanie *CHERISH* – przez firmę Roche.

8.3 Zestawienie populacji analizowanych badań

8.3.1 Kryteria włączenia pacjentów

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze kryteria włączenia pacjentów do prowadzonych badań, pozwalające ogólnie oszacować różnice w populacji chorych potencjalnie kwalifikowanych do danego badania, a tym samym ocenić potencjalne różnice mogące ograniczać możliwość prowadzenia porównania pośredniego. Włączoną populacją wyróżniło się badanie *JUNIPERA*, gdzie oceniano chorych z mŁZS i ERA, i które umożliwiało porównanie z w obrębie populacji z mŁZS TOF vs SEC.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 44. Zestawienie kryteriów włączenia do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.

Kryteria	JIA-I	DE038	Lovell 2000	JUNIPERA	CHERISH
Wiek	2-<18 lat	4-17 lat	4-17 lat	2-<18 lat	2-<18 lat
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> Wielostawowy przebieg MIZS: <ul style="list-style-type: none"> Postać nielicznostawowa rozszerzająca Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-) Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania) Młodzieńcze tłuszczycowe zapalenie stawów (populacja do porównania z SEC) Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (niewzględnione w porównaniu pośrednim) 	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie MIZS z przebiegiem wielostawowym zgodnie z kryteriami ACR, z początkiem choroby: uogólnionym (brak objawów ogólnych w ciągu 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania), wielostawowym, nielicznostawowym 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnoza MIZS wg kryteriów ACR Przebieg wielostawowy (postać wielostawowa, nielicznostawowa, o początku uogólnionym) 	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza (≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA, z ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>) lub młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów (mŁZS) wg zmodyfikowanych kryteriów ILAR-(porównanie tylko z TOF) 	<ul style="list-style-type: none"> Wielostawowa postać MIZS: <ul style="list-style-type: none"> Postać nielicznostawowa rozszerzająca Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-)
Aktywność choroby	<ul style="list-style-type: none"> Choroba musiała być aktywna w ocenie badaczy przynajmniej przez 6 tygodni przed skryningiem Pacjenci z przebiegiem wielostawowym musieli mieć ≥ 5 stawów z aktywną chorobą 	<ul style="list-style-type: none"> Aktywna choroba w momencie skryningu definiowana jako ≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 3 stawów z ograniczeniem ruchomości 	<ul style="list-style-type: none"> Utrzymywanie się aktywnej choroby, definiowanej jako ≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 3 stawów z ograniczeniem ruchomości 	<ul style="list-style-type: none"> Utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako ≥ 3 stawów z aktywnym zapaleniem (z obrzękiem lub bez obrzęku, ale ograniczeniem ruchomości z towarzyszącą tkliwością) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 5 aktywnych stawów, zdefiniowanych jako obecność obrzęku stawów (lub w przypadku braku obrzęku, stawów z

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kryteria	JIA-I	DE038	Lovell 2000	JUNIPERA	CHERISH
	<p>(staw z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu, oraz wyjściowo</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgni- stych musieli mieć ≥ 3 stawy z aktywną chorobą, w mo- mencie skryningu oraz wyj- ściowo 	<p>pomimo wcześniej- szego leczenia NLPZ</p>	<p>i towarzyszącym bólem i/lub tkli- wością pomimo leczenia NLPZ i MTX (w niskich dawkach, ≥ 10 mg/m²/tydzień) wystarczająco długo, by ocenić powodzenie tego leczenia</p>	<p>w momencie włączenia do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 lokalizacja aktyw- nego zapalenia przyczep- ów ścięgni- stych (w momencie włączenia do badania lub w udoku- mentowanej historii) 	<p>ograniczeniem ruchów oraz bó- lem przy wykony- waniu ruchów i/lub tkliwością przy palpacji), przy czym ograni- czenie ruchów występowało w ≥ 3 aktywnych stawach</p>
Odpowiedź na wcześniej- sze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie ≥ 1 LMPCh, włączając meto- treksat oraz leki biologiczne; w przypadku pacjentów z mŁZS oraz ERA wymagano braku odpowiedzi na lecze- nie NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszego leczenia MTX lub niea- dekwatna odpowiedź na MTX lub nietoleran- cja MTX (ocena leka- rza) Wykluczono pacjen- tów otrzymujących wcześniej leki biolo- giczne oraz inne niż metotreksat LMPCh 	<ul style="list-style-type: none"> Oporność lub nie- tolerancja MTX 	<ul style="list-style-type: none"> Nieadekwatna odpowiedź na ≥ 1 NLPZ stosowane przez ≥ 1 miesiąc i/lub przeciwreu- matyczne ≥ 1 LMPCh przez ≥ 2 miesiące (lub nie- tolerancja takiego leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> Nieadekwatne odpowiedzi na metotreksat (MTX) lub nieto- lerancja MTX Dopuszczono wcześniejsze le- czenie lekami biologicznymi

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wszystkie badania uwzględnione w prowadzonym porównaniu pośrednim oceniały populację pediatryczną i w badaniu *JIA-I*, oceniającym tofacytynib, uwzględniono chorych w wieku 2-<18 lat. Analogiczne kryteria wieku pacjentów wprowadzono w badaniach *JUNIPERA* (populacja szersza od rejestracyjnej dla sekukinumabu – w PL od 6 rż) oraz *CHERISH* (populacja zgodna dla tocilizumabu – w PL od 2 rż), natomiast w próbach *DE038* (populacja nieco węższa dla adalimumabu od rejestracyjnej – w PL od 2 rż) oraz *Lovell 2000* (populacja zgodna dla etanerceptu – w PL od 4 rż) kryteria włączenia obejmowały nieco węższy zakres wieku – uwzględniono chorych od 4 do 17 lat.

W badaniu *JIA-I* uwzględniono chorych z przebiegiem wielostawowym MIZS, w ramach której uwzględniono zarówno pacjentów z postacią wielostawową z obecnym lub nie czynnikiem reumatoidalnym, jak i pacjentów z postacią nielicznostawową rozszerzającą oraz pacjentów z chorobą o początku uogólnionym, ale aktualnie bez objawów układowych. Dodatkowo, w ramach analizy eksploracyjnej włączono również pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (umożliwiająca porównanie z SEC jako jedynym komparatorem w tym wskazaniu) oraz pacjentów z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Pacjentów z przebiegiem wielostawowym MIZS włączono również w badaniu *DE038*, *Lovell 2000* oraz *CHERISH*. Z kolei badanie *JUNIPERA*, w którym oceniano sekukinumab, prowadzono w populacji chorych z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz w populacji chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (sekukinumab stanowił komparator dla tofacytynibu w tej właśnie populacji chorych).

W każdym z analizowanych badań wymagano obecności aktywnej choroby, z objawami w przynajmniej 5 stawach, a w przypadku chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów lub zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (populacje oceniane w badaniach *JIA-I* oraz *JUNIPERA*) – w przynajmniej 3 stawach.

W badaniu *JIA-I* uwzględnieni pacjenci musieli charakteryzować się brakiem odpowiedzi na przynajmniej 1 wcześniej stosowany lek modyfikujący przebieg choroby, w tym metotreksat lub leki biologiczne; w przypadku chorych z mŁZS lub ERA wymagano z kolei braku odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ. W pozostałych badaniach również uwzględniono pacjentów z opornością lub nietolerancją wcześniejszego leczenia. W próbie *DE038* wymagano od pacjentów braku odpowiedzi lub nietolerancji metotreksatu, ale uwzględniono również chorych nie leczonych wcześniej metotreksatem (ponadto, wykluczano chorych otrzymujących wcześniej leki biologiczne oraz inne niż metotreksat LMPCh). W badaniach *Lovell 2000* oraz *CHERISH* wymagano jedynie oporności na metotreksat lub braku tolerancji takiego leczenia, przy czym w drugim z tych badań zaznaczono, że dopuszczono wcześniejsze leczenie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

lekami biologicznymi (w badaniu *Lovell 2000* nie określono bezpośrednio, że dopuszczano wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi, ale nie wprowadzono również takiego kryterium wykluczenia). W badaniu *JUNIPERA*, w którym uwzględniono chorych z mŁZS oraz ERA, podobnie jak w przypadku takich pacjentów w badaniu *JIA-I*, wymagano niepowodzenia lub nietolerancji leczenia przynajmniej jednym nie-steroidowym lekiem przeciwzapalnym (stosowanym przez przynajmniej 1 miesiąc), lub niepowodzenia (lub nietolerancji) leczenia przynajmniej jednym LMPCh stosowanym przez co najmniej 2 miesiące.

Ogółem, kryteria włączenia do badania *JIA-I* oraz badań uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim były zbliżone, a uwzględnione populacje – zgodne pomiędzy badaniami. Szczegółowe porównanie charakterystyk pacjentów uwzględnionych ostatecznie w badaniach podsumowano w rozdziale poniżej.

8.3.2 Charakterystyki wyjściowe pacjentów

Do próby *JIA-I* włączono 225 chorych, w tym 184 (81,8%) z **przebiegiem wielostawowym** (co najmniej 5 stawów z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością; postać wielostawowa RF+: n = 39; wielostawowa RF-: n = 104; nielicznostawowa rozszerzająca: n = 28, o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych: n = 13) oraz 20 (8,9%) z **mŁZS** (przynajmniej 3 stawy z aktywną chorobą) i 21 (9,3%) z ERA (tej ostatniej podgrupy nie uwzględniono w obliczeniach). Randomizacji w podgrupie z przebiegiem wielostawowym poddano 72 osoby w grupie tofacytynibu oraz 70 w grupie placebo, a w przypadku mŁZS, odpowiednio 7 vs 8 chorych.

Do badania *DE038* włączono 171 chorych z **przebiegiem wielostawowym** (co najmniej 5 stawów obrzękniętych i co najmniej 3 z ograniczeniem ruchomości, bez względu na początkową postać choroby – wielostawowa, nielicznostawowa rozszerzająca, z początkiem uogólnionym, bez objawów układowych od co najmniej 3 miesięcy, RF+ u 40/168 [23,8%]), podzielonych na kohortę z towarzyszącym MTX (n = 85) lub bez (n = 86), randomizacji poddano 68 chorych w grupie ADA (+/- MTX) oraz 65 w PBO.

Do wstępnej części badania *Lovell 2000* włączono 69 chorych z **wielostawowym przebiegiem** MIZS (obrzęk co najmniej 5 stawów i ograniczenie ruchomości w co najmniej z bólem i/lub tkliwością, chorzy w okresie pierwszych 6 miesięcy choroby prezentowali postać nielicznostawową – 7 [10%], wielostawową – 40 [58%], układową, z napadami gorączki i wysypką – 22 [32%], RF+ występował u 15 [22%]). Po fazie wstępnej randomizacji poddano 25 chorych do ETA i 26 do PBO.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W badaniu *CHERISH* włączono 188 pacjentów do fazy wstępnej z **przebiegiem wielostawowym** (obrzęk co najmniej 5 stawów lub ograniczenie ruchomości z bólem i/lub tkliwością oraz ograniczenie ruchomości co najmniej 3 stawów, postać wielostawowa lub nielicznostawowa rozszerzająca, RF+ u 54 [29%]). Randomizacja objęła 82 chorych w grupie TOC oraz 81 w grupie PBO.

W badaniu *JUNIPERA* uwzględniono łącznie 86 pacjentów, 52 z **ERA** i 34 z **młZS**. Randomizacji poddano 37 pacjentów do SEC i 38 do PBO (ERA: 22 vs 22; młZS: 15 vs 16).

W badaniach uczestniczyły dzieci, głównie płci żeńskiej (z wyjątkiem badania *JUNIPERA*, gdzie uczestniczyła odmienna populacja), z kilkuletnim przebiegiem choroby. We wszystkich badaniach warunkiem była obecność aktywnej choroby pomimo stosowania LMPCh – wskazywały na to informacje o liczbie zajętych stawów oraz stawów z ograniczoną ruchomością (choć trudno porównywać między sobą badania, gdyż w niektórych podano mediany, a w innych wartości średnie), podniesione wskaźniki stanu zapalnego oraz wartość JADAS wskazująca na chorobę aktywną.

Wiek pacjentów różnił się między badaniami, co wynikało także z różnic rejestracyjnych dla leków.

Tabela 45. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań (faza wstępna) uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.

Charakterystyka pacjentów	Postać nielicznostawowa rozszerzająca	JIA-I			Łuszczycowe zapalenie stawów	DE038		Lovell 2000	CHERISH	JUNIPERA	
		Postać wielostawowa RF+	Postać wielostawowa RF-	Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych		ADA+MTX	ADA			JIA	mŁZS
Liczba pacjentów	28	39	104	13	20	85	86	69	188	86	34
Wiek, [lata]	11,5 (6,5; 15,0)	15,0 (12,0; 16,0)	12,0 (8,0; 15,0)	10,0 (8,0; 14,0)	14,5 (12,0; 16,0)	11,4 [#] (3,3)	11,1 [#] (3,8)	10,5	11,0 [#] (4,01)	13,1 [#] (3,1%)	12,2 [#] (3,7%)
Odsetek kobiet, n (%)	19 (67,9%)	35 (89,7%)	83 (79,8%)	5 (38,5%)	15 (75,0%)	68 (80%)	67 (78%)	43 (62%)	144 (77%)	29 (33,7%)	18 (52,3%)
Rasa: biała, n (%)	26 (92,9%)	29 (74,4%)	95 (91,3%)	11 (84,6%)	17 (85,0%)	81 (95%)	76 (88%)	52 (75%)	-	67 (77,9%)	25 (73,5%)
Czas trwania choroby [lata]	4,0 (1,6; 7,7)	1,8 (1,0; 3,6)	3,5 (1,0; 6,7)	5,4 (2,1; 8,2)	1,5 (1,0; 2,8)	4,0 [#] (3,7)	3,6 [#] (4,0)	5,9	4,2 [#] (3,67)	-	-
Ogólna ocena aktywności choroby w opinii lekarza (0-10)	6,8 (4,8; 7,5)	6,5 (5,5; 7,5)	6,5 (4,8; 7,8)	7,5 (5,5; 8,0)	5,0 (4,0; 7,0)	5,80 [#]	5,97 [#]	7	6,14 [#] (2,07)	4,73 [#] (2,11)	4,74 [#] (2,29)
Liczba stawów z aktywną chorobą	7,0 (5,0; 11,0)	11,0 (8,0; 19,0)	10,0 (7,0; 18,0)	9,0 (7,0; 15,0)	11,0 (4,5; 15,5)	15 [#]	19,4 [#]	28	20,3 [#] (14,3)	7,7 [#] (7,5)	10,0 [#] (10,6)
Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości	5,0 (2,5; 7,5)	4,0 (2,0; 9,0)	6,0 (4,0; 11,0)	9,0 (7,0; 15,0)	5,0 (3,0; 8,0)	12,7 [#]	14,3 [#]	23	17,6 [#] (14,4)	5,5 [#] (4,7)	6,6 [#] (6,3)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Charakterystyka pacjentów	JIA-I				DE038			JUNIPERA			
	Postać nielicznostawowa rozszerzająca	Postać wielostawowa RF+	Postać wielostawowa RF-	Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych	Łuszczycowe zapalenie stawów	ADA+MTX	ADA	Lovell 2000	CHERISH	JIA	mŁZS
Wskaźnik niesprawności CHAQ-DI	1,0 (0,3; 1,6)	1,3 (0,4; 1,9)	0,8 (0,3; 1,4)	1,6 (1,3; 2,0)	0,5 (0,3; 0,8)	0,9 [#]	1,2 [#]	1,4 CHAQ	1,4 [#] (0,74)	0,8 [#] (0,6)	0,8 [#] (0,7)
Ocena dobrostanu chorego (samodzielna lub rodzica) (0-10)	5,8 (4,0; 7,0)	5,0 (2,5; 6,0)	5,0 (3,0; 7,0)	5,5 (3,5; 8,0)	4,0 (3,0; 6,5)	4,32 [#]	5,34 [#]	5	52,9 [#] (25,0)	4,85 [#] (2,83)	4,63 [#] (2,95)
Wynik JADAS	20,6 (16,6; 24,6)	22,2 (18,8; 26,9)	20,7 (16,6; 28,8)	23,7 (17,2; 27,2)	15,5 (13,6; 19,6)	-	-	-	-	15,1 [#] (7,1)	15,5 [#] (7,8)
CRP [mg/dl]	0,2 (0,1; 0,9)	0,6 (0,1; 1,6)	0,2 (0; 0,9)	0,6 (0,2; 2,6)	0,2 (0,1; 0,5)	0,7	0,8	3,5	2,33 (3,66)	1,86 [#] (3,20)	1,04 [#] (1,40)
OB [mm/h]	18,5 (10,0; 32,5)	26,0 (10,0; 40,0)	16,0 (10,0; 26,5)	25,0 (8,0; 45,0)	14,0 (10,0; 28,5)	-	-	35	34,8 (25,5)	-	-
MTX wyjściowo			147 (65%) [@]			100%	0%	50 (72%)	148 (79%)	56 (65,1%)	23 (67,6%)
Doustne GKS wyjściowo			73 (32%) [@]			4 (5%)	2 (2%)	25 (36%)	87 (46%)	-	-
Wcześniejsze LMPCh			206 (92%) [@]			85 (100%) MTX	18 (21%) MTX	69 (100%) MTX	134 (71%)	-	-
Wcześniejsze leczenie biologiczne			85 (38%) [@]			-	-	-	61 (32%)	-	-

Wartości ciągłe podano jako mediana (IQR) lub średnia[#] (SD)

[@] W przeliczeniu na wszystkich 225 pacjentów włączonych do badania, w tym 21 z ERA

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie charakterystyk wyjściowych chorych poddawanych randomizacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Z powodu niewystarczającego raportowania statystyk, zestawić udało się jedynie liczbę pacjentów poddanych randomizacji, wiek pacjentów (mediana w próbie *JIA-I*, średnia w pozostałych) oraz odsetek kobiet. Z uwagi na brak szczegółowych charakterystyk wyjściowych pacjentów poddanych randomizacji w badaniu *CHERISH*, w przypadku tej próby udało się zestawić jedynie liczbę pacjentów poddanych randomizacji.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 46. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań (faza z randomizacją) uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.

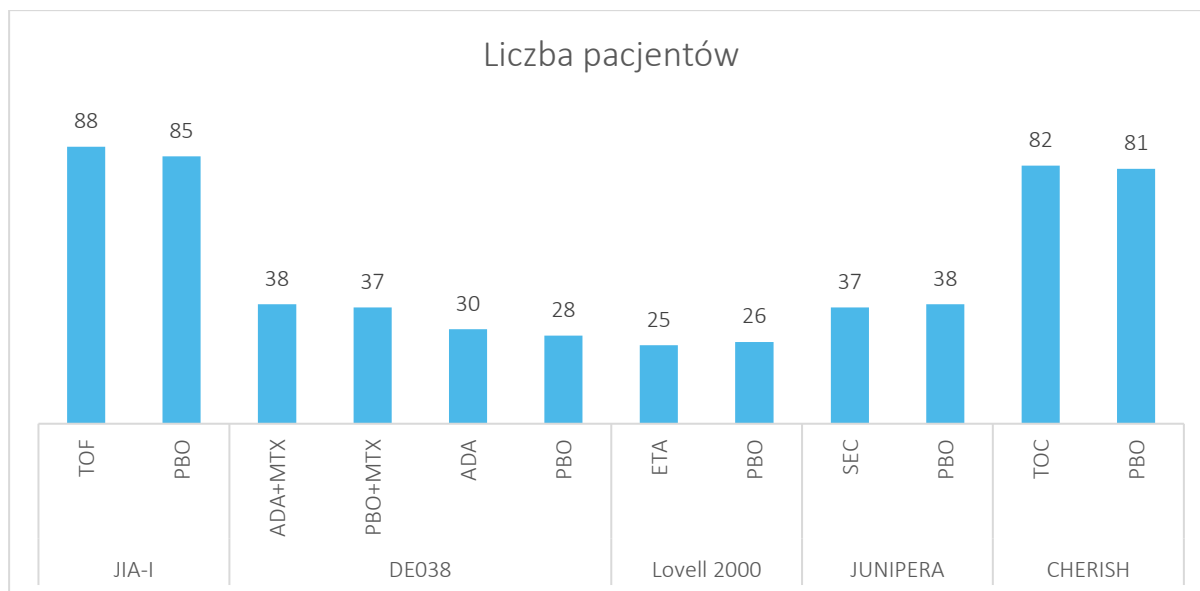
Charakterystyka pacjentów	JIA-I		DE038				Lovell 2000		JUNIPERA		CHERISH	
	TOF	PBO	ADA+MTX	PBO+MTX	ADA	PBO	ETA	PBO	SEC	PBO	TOC	PBO
Ogólne charakterystyki												
Liczba pacjentów	88	85	38	37	30	28	25	26	37	38	82	81
Wiek, mediana (IQR) lub średnia (SD) [lata]	13,0 (9,0; 15,0)	13,0 (9,0; 15,0)	11,7 (3,3)	10,8 (3,4)	11,1 (4,1)	11,3 (3,8)	8,9 (bd.)	12,2 (bd.)	13,6 (2,7)	12,0 (3,5)	-	-
Odsetek kobiet, n (%)	66 (75%)	64 (75%)	30 (79%)	30 (81%)	23 (77%)	20 (71%)	19 (76%)	15 (58%)	13 (35,1%)	11 (28,9%)	-	-

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Na wykresie poniżej podsumowano liczby pacjentów poddanych randomizacji do grup interwencji oraz placebo w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim.

Wykres 8. Zestawienie liczby pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



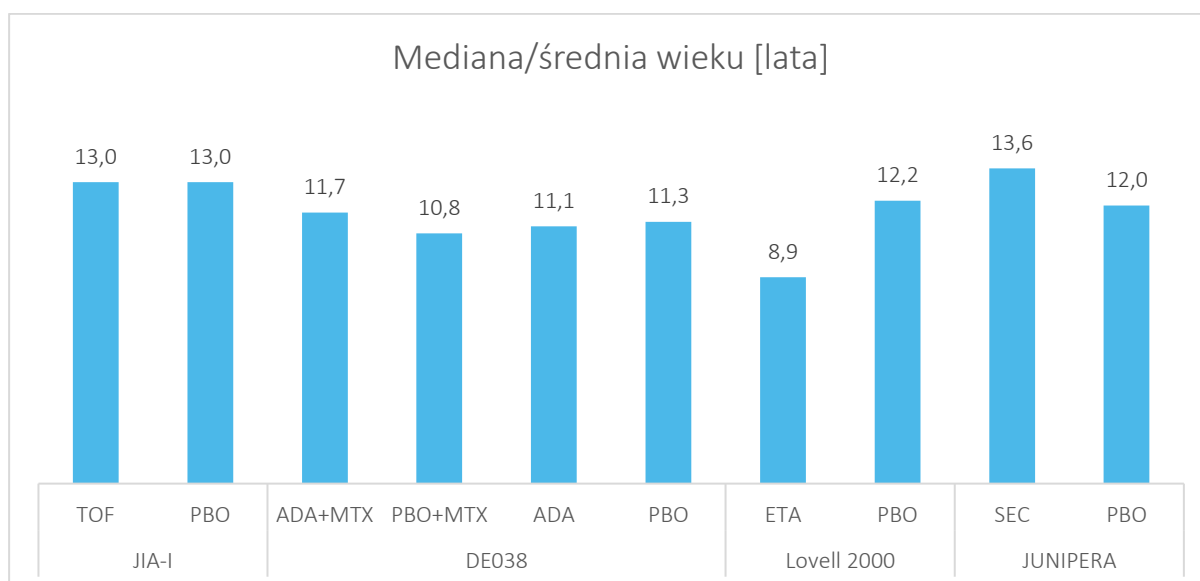
Grupy oceniane w badaniu *JIA-I* były stosunkowo liczne – uwzględniono 88 chorych z przebiegiem wielostawowym w grupie otrzymującej tofacytynib, oraz 85 w grupie otrzymującej placebo. Podobne liczebności występowały w badaniu *CHERISH*, gdzie w grupie tocilizumabu oceniono 82 chorych, natomiast w grupie kontrolnej – 81 chorych. W pozostałych badaniach liczebności grupy były zdecydowanie niższe, co mogło się przekładać na wiarygodność oszacowania wyników porównania pośredniego: w próbie *DE038* uwzględniono 38 chorych w grupie adalimumabu stosowanego razem z metotreksatem i 30 w grupie bez metotreksatu, natomiast w grupie z placebo i jednoczesnym metotreksatem liczebność wynosiła 30, a bez metotreksatu – 28 osób. Podobne liczby odnotowano w badaniu *JUNIPERA* (ERA + mŁZS), uwzględniającym 37 chorych w grupie sekukinumabu oraz 38 chorych w grupie placebo, podczas gdy w najmniejszym badaniu, *Lovell 2000*, ocenie poddano 25 chorych w grupie etanerceptu oraz 26 w grupie placebo.

Na poniższym wykresie podsumowano z kolei medianę/średnią (w zależności od badania: medianę w *JIA-I*, średnią w pozostałych) wieku pacjentów uwzględnionych w poszczególnych badaniach (z uwagi na brak informacji odnośnie charakterystyk wyjściowych pacjentów poddanych randomizacji w badaniu *CHERISH*, zostało ono pominięte).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 9. Zestawienie mediany/średniej wieku pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



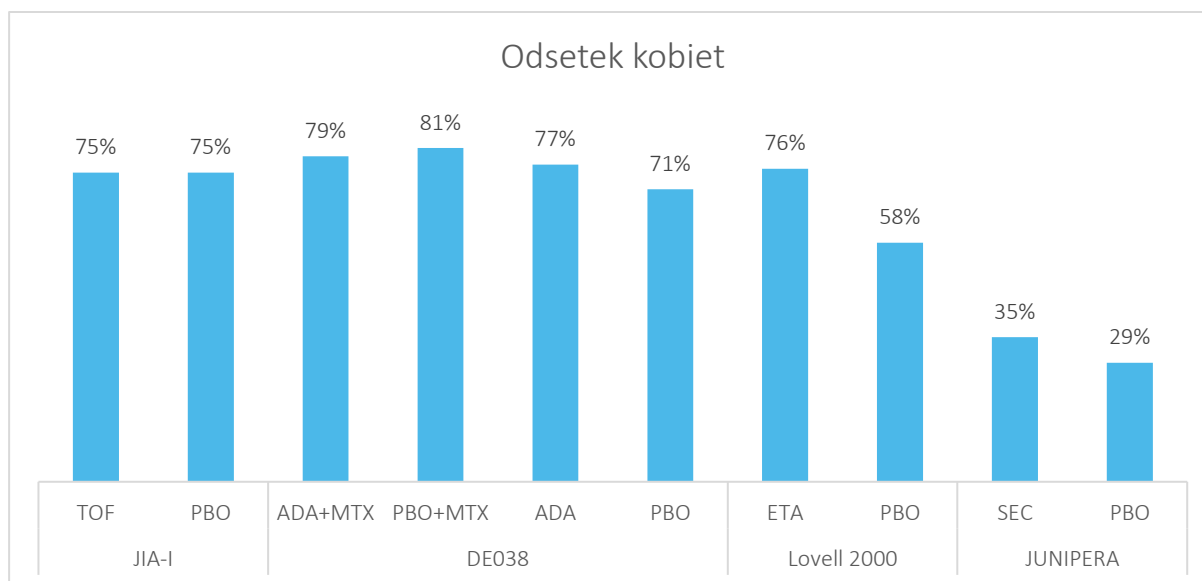
Wiek pacjentów był ogólnie zbliżony w analizowanych badaniach. W próbie *JIA-I* mediana wieku wynosiła 13 lat i zbliżone wartości odnotowano w badaniu *JUNIPERA*, gdzie średni wiek wynosił 13,6 lat w grupie sekukinumabu oraz 12,0 lat w grupie placebo. W badaniu *DE038* średni wiek był stosunkowo równo rozłożony i wynosił około 11 lat w analizowanych grupach, natomiast w badaniu *Lovell 2000* odnotowano największe dysproporcje w wieku pacjentów uwzględnionych w poszczególnych grupach: średni wiek wynosił 8,9 lat w grupie otrzymującej etanercept oraz 12,2 w grupie otrzymującej placebo. Zaznaczyć jednak należy, że wiek chorych uwzględnionych w grupach placebo poszczególnych badań (które stanowiły element pośredni porównania) był zbliżony i wynosił od 11 do 13 lat.

Informacje o odsetku kobiet w grupach chorych poddanych randomizacji do grup w ocenianych badaniach przedstawiono w większości analizowanych prób, z wyjątkiem badania *CHERISH*, gdzie nie podano szczegółowych charakterystyk pacjentów poddanych randomizacji. Uzyskane dane zestawiono na wykresie poniżej.

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 10. Zestawienie odsetka kobiet w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.



Odsetki kobiet były zbliżone w próbach *JIA-I*, *DE038* oraz *Lovell 2000* – w każdej z grup analizowanych w tych badaniach odsetki kobiet były wyższe niż 50% i w większości przypadków przekraczały 70%. Badanie *JUNIPERA* odstawało pod względem odsetka kobiet, które stanowiły w tej próbie mniejszość – 35% w grupie sekukinumabu oraz 29% w grupie placebo. Należy jednak zaznaczyć, że populacja tego badania różniła się od pozostałych, gdyż uwzględniono w nim jedynie chorych z mŁZS oraz ERA – dla podgrup z mŁZS oraz ERA poddanych randomizacji w badaniu *JIA-I* nie przedstawiono osobno charakterystyk wyjściowych.

8.3.3 Porównanie populacji analizowanych badań z populacją wnioskowanego programu lekowego – ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej zestawiono najważniejsze kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, do badania *JIA-I* oraz do pozostałych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, celem możliwości oceny stopnia zgodności poszczególnych populacji w ocenianych badaniach pomiędzy sobą oraz programem lekowym. Z uwagi na szczegółowe zapisy programu lekowego (które przedyskutowano w opisie wiarygodności zewnętrznej w rozdziale poświęconym populacji badania *JIA-I*) i szczegółowe listy kryteriów włączenia/wykluczenia w analizowanych badaniach, w tabelce poniżej podsumowano informacje o najważniejszych kryteriach: wieku pacjentów, rodzaju ocenianej jednostki chorobowej oraz o wymogach dotyczących skuteczności wcześniejszego leczenia.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 47. Zestawienie kryteriów włączenia do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów, z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Kryteria programu lekowego	JIA-I (TOF)	DE038 (ADA)	Lovell 2000 (ETA)	JUNIPERA (SEC)	CHERISH (TOC)
Wiek ≥ 2 i <18 lat (dla TOF, ADA, TOC) lub ≥ 4 i <18 lat (dla ETA) lub ≥ 6 i <18 lat (dla SEK)^a	Wiek ≥ 2 do ≤ 18 lat	Wiek 4-17 lat	Wiek 4-17 lat	Wiek ≥ 2 do ≤ 18 lat	Wiek ≥ 2 do ≤ 17 lat
<p>Jednostka chorobowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> MIZS postać wielostawowa: ≥ 5 stawów z obrzękiem i ≥ 3 ograniczonej ruchomości oraz bolesnością MIZS postać nielicznostawowa rozszerzająca: ≥ 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością młZS- co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci określani w badaniu jako chorzy z przebiegiem wielostawowym, obejmującym następujące podtypy: Postać nielicznostawowa rozszerzająca Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-) Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania) Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych Pacjenci z postacią wielostawową musieli mieć ≥ 5 	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie MIZS z zajęciem wielu stawów zgodnie z kryteriami ACR, z początkiem choroby: uogólnionym (brak objawów ogólnych w ciągu 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania), wielostawowym, nielicznostawowym Aktywna choroba w momencie skryningu definiowana jako ≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 3 stawy z ograniczeniem ruchomości pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnoza MIZS wg kryteriów ACR Przebieg choroby z zajęciem wielu stawów Utrzymywanie się aktywnej choroby, definiowanej jako ≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 3 stawów z ograniczeniem ruchomości i towarzyszącym bólem i/lub tkliwością pomimo leczenia NLPZ i MTX (w niskich dawkach, ≥ 10 mg/m²/tydzień) wystarczająco długo, by ocenić powodzenie tego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona diagnoza (≥ 6 miesięcy przed włączeniem do badania) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, z ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>) lub młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (młZS) wg zmodyfikowanych kryteriów ILAR Utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako ≥ 3 stawy z aktywnym zapaleniem (z obrzękiem lub bez obrzęku, ale ograniczeniem ruchomości z 	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie MIZS, postaci wielostawowej (wMIZS) wg klasyfikacji ILAR, wMIZS z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (FR-) lub postać nielicznostawowa rozszerzająca MIZS ≥ 5 aktywnych stawów, zdefiniowanych jako obecność obrzęku stawów (lub, w przypadku braku obrzęku, stawów z ograniczeniem ruchów oraz bólem przy wykonywaniu ruchów i/lub

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kryteria programu lekowego	JIA-I (TOF)	DE038 (ADA)	Lovell 2000 (ETA)	JUNIPERA (SEC)	CHERISH (TOC)
	<p>stawów z aktywną chorobą (staw z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu, oraz wyjściowo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów (młZS) oraz zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA) musieli mieć ≥ 3 stawy z aktywną chorobą, w momencie skryningu oraz wyjściowo • <u>Wykluczono:</u> • MIZS o początku uogólnionym, z objawami układowymi (poza aktywnymi stawami i podwyższonym poziomem markerów ostrej fazy) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania • Przetrwiała postać nielicznostawowa (<i>persistent oligoarthritis</i>) MIZS • Nieokreślona postać MIZS 			<p>towarzystwą tkliwością) w momencie włączenia do badania oraz ≥ 1 lokalizacja aktywnego zapalenia przyczepów ścięgnistych (w momencie włączenia do badania lub w udokumentowanej historii)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Wykluczono:</u> • Diagnoza podtypu MIZS innego niż zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych lub młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów 	<p>tkliwością przy palpacji), przy czym ograniczenie ruchów występowało w ≥ 3 aktywnych stawach</p>
<p>Aktywność choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wMZIS – przyspieszony powyżej normy OB lub CRP i ocena przez lekarza aktywności 	<ul style="list-style-type: none"> • Choroba musiała być aktywna w ocenie badaczy przez ≥ 6 tygodni przed skryningiem • nie wszystkie wymagania programu lekowego 	<ul style="list-style-type: none"> • nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, ale na ich spełnienie wskazują 	<ul style="list-style-type: none"> • nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, ale na 	<ul style="list-style-type: none"> • nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, ale na 	<ul style="list-style-type: none"> • nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, ale na

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kryteria programu lekowego	JIA-I (TOF)	DE038 (ADA)	Lovell 2000 (ETA)	JUNIPERA (SEC)	CHERISH (TOC)
<p>choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali</p> <ul style="list-style-type: none"> nMIZS- ocena przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali 	odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, ale na ich spełnienie wskazują charakterystyki wyjściowe (punkcja oceny przez lekarza i pacjenta, aktywność choroby w skali JADAS, markery stanu zapalnego)	charakterystyki wyjściowe (punkcja oceny przez lekarza i pacjenta, markery stanu zapalnego)	ich spełnienie wskazują charakterystyki wyjściowe (punkcja oceny przez lekarza i pacjenta, markery stanu zapalnego)	ich spełnienie wskazują charakterystyki wyjściowe (punkcja oceny przez lekarza i pacjenta, aktywność choroby w skali JADAS, markery stanu zapalnego)	ich spełnienie wskazują charakterystyki wyjściowe (punkcja oceny przez lekarza i pacjenta, markery stanu zapalnego)
<p>Wcześniejsze leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> wMIZS/nMIZS- mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym mŁZS – z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub 	<ul style="list-style-type: none"> Brak odpowiedzi na leczenie ≥ 1 LMPCh, włączając metotreksat oraz leki biologiczne; w przypadku pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgniętych wymagano braku odpowiedzi na leczenie NLPZ 	<ul style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszego leczenia MTX lub nieadekwatna odpowiedź na MTX lub nietolerancja MTX (ocena lekarza) Pacjenci leczeni MTX musieli stosować stabilne dawki MTX ≥ 10 mg/m² BSA/tydzień przez minimum 3 miesiące przed skryningiem U pacjentów opornych na MTX – utrzymywanie się aktywnej choroby pomimo stosowania MTX przez 3 miesiące Brak stosowania innych przeciwreumatycznych LMPCh, w tym: penicylaminy, 	<ul style="list-style-type: none"> Oporność lub nietolerancja MTX Pacjenci nie mogli stosować przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania Pacjenci nie mogli stosować MTX w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku 	<ul style="list-style-type: none"> Nieadekwatna odpowiedź na ≥ 1 NLPZ stosowane przez ≥ 1 miesiąc i/lub przeciwreumatyczne ≥ 1 LMPCh przez ≥ 2 miesiące (lub nietolerancja takiego leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> nieadekwatne odpowiedzi na metotreksat (MTX) lub nietolerancja MTX Dopuszczano wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi, NLPZ w stabilnych dawkach, GKS w małych dawkach ($\leq 0,2$ mg/kg/d prednizonu; max 10 mg/dziennie)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kryteria programu lekowego	JIA-I (TOF)	DE038 (ADA)	Lovell 2000 (ETA)	JUNIPERA (SEC)	CHERISH (TOC)
tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedź 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		<p>hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, soli złota (w postaci iniekcji lub doustnie), IVIG lub leków cytotoksycznych w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów stosujących LMPCh: aktywna choroba minimum 4 tygodnie przed <i>washout</i> LMPCh 			

[^] pacjent po ukończeniu 18 roku życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS – niemniej jednak, wskazania rejestracyjne tofacytynibu w populacji MIZS wskazują na stosowanie w populacji ≥2 lat do ≤18 lat.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wiek był zgodny dla TOF, ETA i TOC, natomiast zbyt zawężony dla ADA (włączano od 4 lat) oraz zbyt szeroki dla SEC (rejestracja od 6 rż).

Choć do badań włączono pacjentów ogólnie definiowanych jako postać wielostawowa, w tym z początkiem uogólnionym (w przeszłości), to chorzy ci nie wykazywali aktualnie objawów systemowych i musieli spełniać warunek liczby zajętych stawów (podgrupy te były stosunkowo nieliczne w badaniach). W żadnym z badań nie włączono chorych z postacią nielicznostawową przetrwałą. Odnośnie liczby zajętych stawów (także w przypadku mŁZS) zarówno kryteria włączenia jak i charakterystyki wyjściowe wskazywały na spełnienie kryteriów programu lekowego. Podobnie można wnioskować odnośnie do kryteriów aktywności choroby, choć nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, to na ich spełnienie wskazują charakterystyki wejściowe (punktacja oceny przez lekarza i pacjenta, aktywność choroby w skali JADAS, markery stanu zapalnego). W badaniach wymagano aktywności choroby pomimo leczenia LMPCh, kryteria włączenia w połączeniu z charakterystykami wejściowymi (stosowanie leczenia towarzyszącego, wcześniejsze leczenie i czas trwania choroby) wskazują, że warunek ten był spełniony.

W programie leczenia tofacytynibem przewidziano udział pacjentów kwalifikowanych w 3 populacjach MIZS: chorych z postacią wielostawową i nielicznostawową rozszerzającą się, obejmującą przynajmniej 5 stawów z obrzękiem oraz przynajmniej 3 z ograniczoną ruchomością oraz z mŁZS i zajęciem 3 stawów. Pacjentów takich uwzględniono w badaniu *JIA-I* – ogółem wymagano obecności przynajmniej 5 stawów obrzękniętych oraz przynajmniej 3 z ograniczoną ruchomością i włączono chorych z wielostawowym MIZS oraz z postacią nielicznostawową rozszerzającą, przy czym dodatkowo w badaniu obecni byli również chorzy z chorobą o początku uogólnionym, ale bez obecnych objawów ogólnych (po spełnieniu kryterium liczby stawów). Oprócz pacjentów z tak zdefiniowanym MIZS, w badaniu uwzględniono również (jako osobną kohortę, dla której osobno przedstawiono wyniki) chorych z mŁZS oraz chorych z zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA). W badaniu *DE038* uwzględniono chorych z postacią wielostawową, nielicznostawową rozszerzającą oraz chorych o początku uogólnionym aktualnie bez objawów, w badaniu *Lovell 2000* podano, że oceniono chorych z wielostawową postacią choroby, natomiast w badaniu *CHERISH* – chorych z postacią wielostawową lub nielicznostawową rozszerzającą. W każdym z tych badań wymagano obecności przynajmniej 5 stawów z obrzękiem i przynajmniej 3 stawów z ograniczeniem ruchomości. W badaniu *JUNIPERA*, oceniającym sekukinumab, oceniana populacja była nieco inna – lek jest zarejestrowany w leczeniu chorych z mŁZS oraz ERA i takich pacjentów uwzględniono w badaniu, przy czym wymagano aktywnej choroby w przynajmniej 3 stawach

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

(co było podobne do kryteriów włączenia pacjentów z mŁZS w badaniu *JIA-I*). Populacje te były oceniane w badaniu *JIA-I*, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego tofacytynibu oraz sekukinimabu.

W programie uwzględnieni pacjenci muszą charakteryzować się aktywną chorobą – obecnością wspomnianej liczby aktywnych stawów, pomimo stosowania leczenia przynajmniej dwoma LMPCh lub lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące. Odnośnie liczby zajętych stawów (także w przypadku mŁZS) zarówno kryteria włączenia jak i charakterystyki wyjściowe wskazywały na spełnienie kryteriów programu lekowego. Podobnie można wnioskować odnośnie kryteriów aktywności choroby, choć nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, to na ich spełnienie wskazują charakterystyki wyjściowe (punktacja oceny przez lekarza i pacjenta, aktywność choroby w skali JADAS, markery stanu zapalnego). W badaniach wymagano aktywności choroby pomimo leczenia LMPCh, kryteria włączenia w połączeniu z charakterystykami wyjściowymi (stosowanie leczenia towarzyszącego, wcześniejsze leczenie i czas trwania choroby) wskazują, że warunek ten był spełniony. W próbie *JIA-I* wymagano braku odpowiedzi na leczenie przynajmniej jednym LMPCh (w tym metotreksatem), lub braku odpowiedzi na leczenie NLPZ w przypadku populacji z mŁZS i ERA. W badaniu *DE038* wymagano nieskutecznego działania NLPZ, ale dopuszczono udział chorych z opornością na leczenie metotreksatem (przy czym wykluczano chorych otrzymujących inne LMPCh). Z kolei, w badaniach *Lovell 2000* oraz *CHERISH* wymagano oporności na wcześniejsze leczenie metotreksatem (dopuszczono pacjentów otrzymujących wcześniej LMPCh). W badaniu *JUNIPERA*, uwzględniającymi populację mŁZS oraz ERA, wymagano niepowodzenia wcześniejszego stosowania NLPZ lub LMPCh, co było podobnymi kryteriami do tych zastosowanych w analogicznych populacjach badania *JIA-I*. Kryteria odnośnie niepowodzenia wcześniejszego leczenia były więc po części zgodne w programie i w analizowanych badaniach – w każdym z nich pacjenci musieli mieć niepowodzenie wcześniej stosowanego LMPCh.

8.4 Zestawienie interwencji stosowanych w ocenianych badaniach

W tabeli poniżej zestawiono informacje odnośnie interwencji, które zastosowano w poszczególnych badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim, wraz z opisem dodatkowego leczenia dozwolonego lub zabronionego w danym badaniu.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 48. Zestawienie interwencji stosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim, wraz z informacją o dodatkowym leczeniu stosowanym u pacjentów.

Badanie	Interwencje	Dodatkowe leczenie
JIA-I	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Interwencja tofacytynib (TOF)</u>: 5 mg 2 razy dziennie w postaci tabletek lub płynu doustnego (u chorych z masą ciała ≥ 40 kg, u chorych < 40 kg dawkę i częstość podania dostosowano, aby uzyskać analogiczne stężenie leku co u cięższych chorych) • <u>Komparator PBO</u>: placebo dopasowane postacią i schematem dawkowania do otrzymywanego wcześniej tofacytynibu (w celu utrzymania zaślepienia) 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Leczenie dozwolone</u>: pacjenci mogli kontynuować dotychczasowe leczenie, w stabilnych dawkach: • Niesteroidowe leki przeciwzapalne • Metotreksat: ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m², którekolwiek niższa • Doustne glikokortykosteroidy: $\leq 0,2$ mg/kg/dzień prednizonu (lub równoważna), lub ≤ 10 mg/dzień, którekolwiek niższa; doustne glikokortykosteroidy mogły być stosowane, w całkowitej dawce ≤ 2 mg/kg (max 80 mg) metyloprednizolonu (lub równoważnej) co 6 miesięcy – w trakcie jednego 6-miesięcznego okresu nie więcej niż 2 stawy mogły być nastrzykiwane, ponadto ten sam staw nie mógł być nastrzykiwany częściej niż raz w ciągu 6 miesięcy; stawy do których wykonano iniekcję były traktowane jako aktywne w ocenie skuteczności do końca badania
DE038	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Interwencja ADA +/- MTX</u>: ADA: 24 mg/m² BSA s.c., 1 x tydzień, maksymalnie 40 mg/tydzień +/- MTX: ≥ 10 mg/m²/tydzień • <u>Komparator PBO +/- MTX</u>: PBO: analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji +/- MTX: analogicznie jak w grupie interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Leczenie dozwolone</u>: stabilne dawki NLPZ, niskie dawki GKS ($\leq 0,2$ mg prednizonu lub ekwiwalentu prednizonu/kg m.c./dzień, maksymalnie 10 mg/dziennie), leczenie przeciwbólowe (z wyjątkiem 12 godzin poprzedzających badanie stawów)
Lovell 2000	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Interwencja etanercept (ETA)</u>: 0,4 mg/kg s.c. 2 razy w tygodniu (maksymalnie 25 mg) • <u>Komparator placebo (PBO)</u>: analogiczne dawkowanie jak ETA w grupie interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Leczenie dozwolone</u>: stabilne dawki NLPZ, niskie dawki GKS: $\leq 0,2$ mg prednizonu/kg/dzień (maksymalnie 10 mg dziennie), leczenie przeciwbólowe było dozwolone z wyjątkiem okresu 12 godzin przed badaniem stawu • <u>Leczenie niedozwolone</u>: iniekcje GKS doustne lub do tkanek miękkich w okresie ≤ 1 miesiąca przed badaniem, metotreksat (wycofany na 14 dni przed badaniem) oraz inne LMPCh (wycofane na 28 dni przed badaniem)
JUNIPERA	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Interwencja sekukinumab (SEC)</u>: 75 mg/0,5 ml lub 150 mg/1 ml (w zależności od masy ciała: < 50 kg vs ≥ 50 kg) s.c. co 4 tygodnie • <u>Komparator placebo (PBO)</u>: analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Leczenie dozwolone</u>: stabilne dawki NLPZ, MTX (≤ 20 mg/m²/tydzień) z suplementacją kwasem foliowym/folinowym, sulfasalazyny (tylko pacjenci z ERA, ≤ 50 mg/kg/dziennie lub ≤ 3000 mg/dziennie – którekolwiek dawkowanie jest niższe), GKS doustne (ekwiwalent prednizonu w dawce $\leq 0,2$ mg/kg/dziennie lub ≤ 10 mg/dziennie – którekolwiek dawkowanie jest niższe). • <u>Leczenie niedozwolone</u>: inne leki biologiczne, leczenie niszczące komórki (w tym:

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	Interwencje	Dodatkowe leczenie
<p><i>CHERISH</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Interwencja tocilizumab (TOC)</u>: podawany dożylnie, IV, pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg dawka 8 mg/kg raz na cztery tygodnie (Q4W) TOC, pacjenci o masie ciała < 30 kg randomizacja na początku fazy wstępnej w stosunku 1:1 do otrzymywania TOC 8mg/kg Q4W lub 10 mg/kg Q4W (w fazie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem pacjenci ci kontynuowali tocilizumab w dawce stosowanej w 1 fazie) • <u>Komparator placebo (PBO)</u>: analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji 	<p>leki anti-CD20, anti-CD4), konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (z wyjątkiem MTX i sulfasalazyny), leflunomid, inne leki będące w trakcie badań, leki przeciwbólowe inne niż NLPZ, paracetamol, słabe opioidy, GKS dostawowo (w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania oraz w czasie trwania pierwszej i drugiej fazy badania), GKS dożylnie lub domięśniowo, żywe szczepionki (w trakcie 6 tygodni przed rozpoczęciem badania i do 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku), retinoidy stosowane ogólnie lub miejscowo, fototerapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Leki dozwolone</u>: dopuszczalne były stabilne dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykoidy w małych dawkach ($\geq 0,2$ mg/kg/dobę prednizonu; maksimum dobowe, 10 mg) oraz metotreksat (10-20 mg/m² pc./tydzień).

Ogółem, interwencje w analizowanych badaniach były stosowane zgodnie z zaleceniami dla danego produktu i w każdym badaniu komparator stanowiło placebo stosowane analogicznie jak oceniana interwencja, stosowane w grupie, w której przerywano stosowane dotychczas leczenie. Jedynie w badaniu *CHERISH* w przypadku pacjentów poniżej 30 kg zastosowano 2 dawki tocilizumabu – 8 mg/kg oraz 10 mg/kg, biorąc pod uwagę zapisy rejestracyjne dawka 10 mg/kg była prawidłowa, natomiast 35/188 (18,6%) włączonych wyjściowo otrzymywało zbyt niską dawkę leku. W badaniu *DE038* wyróżniono grupy chorych otrzymujących (bądź nie) metotreksat jako dodatkowe leczenie, ale w praktyce leczenie metotreksatem było dozwolone w większości analizowanych badań, o ile podawany był w ustalonej, stabilnej dawce. Wyjątek stanowiło badanie *Lovell 2000*, gdzie leczenie metotreksatem oraz innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby musiało zostać zakończone odpowiednio na 14 i 28 dni przed rozpoczęciem badania. W każdym z analizowanych badań dopuszczono stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w ustabilizowanych dawkach oraz glikokortykosteroidów w małych dawkach (ekwiwalent prednizonu w dawce $\leq 0,2$ mg/kg/dziennie lub ≤ 10 mg/dziennie – którekolwiek dawkowanie jest niższe), pacjenci mogli otrzymywać również leczenie przeciwbólowe (co zaznaczono w badaniach *DE038* oraz *Lovell 2000*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

8.5 Tofacytynib vs adalimumab – porównanie pośrednie

Badanie *JIA-I* oceniało skuteczność i bezpieczeństwo TOF w porównaniu do PBO. Dla części analizowanych punktów końcowych (ryzyko zaostrzeń choroby, odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90) zaprezentowano wyniki w podgrupach pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX (doniesienie *Ruperto 2021a*). W badaniu *DE038* porównywano skuteczność i bezpieczeństwo ADA vs PBO, a analiz punktów końcowych dokonywano u pacjentów podzielonych na początku badania na podgrupy w zależności od leczenia MTX. Poniżej przedstawiono wyniki porównania TOF vs ADA na podstawie wymienionych badań, a dla każdego z ocenianych punktów końcowych zaprezentowano wyniki trzech analiz. Dla punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki w podgrupach populację pacjentów leczonych TOF dla kolejnych porównań stanowili kolejno: wszyscy pacjenci biorący udział w fazie z randomizacją badania *JIA-I*, podgrupa pacjentów leczonych MTX oraz pacjentów nieleczonych MTX z tej fazy badania. Dla punktów końcowych, dla których nie przedstawiono wyników w podgrupach, populację pacjentów leczonych TOF we wszystkich analizach stanowiła cała populacja pacjentów z badania *JIA-I* z fazy z randomizacją. Dla każdej z wykonanych analiz populację pacjentów leczonych ADA stanowili kolejno: połączona populacja pacjentów leczonych i nieleczonych MTX biorących udział w fazie z randomizacją badania *DE038*, podgrupa obejmująca wyłącznie pacjentów leczonych MTX biorących udział w tej fazie badania oraz podgrupa wyłącznie pacjentów nieleczonych MTX z tej fazy badania.

8.5.1 Zaostrzenia choroby (*JIA flares*)

Ryzyko zaostrzeń choroby było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO). W publikacji *Ruperto 2021* przedstawiono wyniki dla całej populacji biorącej udział w badaniu, a w doniesieniu *Ruperto 2021a* dla podgrup pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX. Ryzyko zaostrzeń oceniano także w odpowiednich podgrupach pacjentów z badania *DE038* (ADA vs PBO). Odpowiednie dane dotyczące częstości występowania zaostrzeń oraz wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Porównanie TOF vs ADA – ryzyko zaostrzeń choroby.

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	21/72 (29,2%)	37/70 (52,9%)	0,55 (0,36; 0,84) p 0,0058	-0,24 (-0,39;-0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ADA vs PBO – badanie DE038	27/68 (39,7%)*	44/65 (67,7%)*	0,59 (0,42; 0,82) p = 0,0020	-0,28 (-0,44; -0,12) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0007
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,94 (0,55; 1,62)	0,04 (-0,18; 0,27)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I (Ruperto 2021a)	15/52 (28,9%)	26/54 (48,2%)	0,60 (0,36; 1,00) p = 0,0484	-0,19 (-0,37; -0,01) NNT = 6 (3; 87) p = 0,0371
ADA vs PBO – badanie DE038	14/38 (36,8%)	24/37 (64,9%)	0,57 (0,35; 0,92) p = 0,0207	-0,28 (-0,50; -0,06) NNT = 4 (3; 16) p = 0,0115
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,05 (0,52; 2,12)	0,09 (-0,20; 0,37)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I (Ruperto 2021a)	6/20 (30,0%)	11/16 (68,8%)	0,44 (0,21; 0,92) p = 0,0295	-0,39 (-0,69; -0,08) NNT = 3 (2; 12) p = 0,0122
ADA vs PBO – badanie DE038	13/30 (43,3%)	20/28 (71,4%)	0,61 (0,38; 0,97) p = 0,0378	-0,28 (-0,52; -0,04) NNT = 4 (2; 27) p = 0,0239
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,72 (0,30; 1,74)	-0,11 (-0,50; 0,28)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

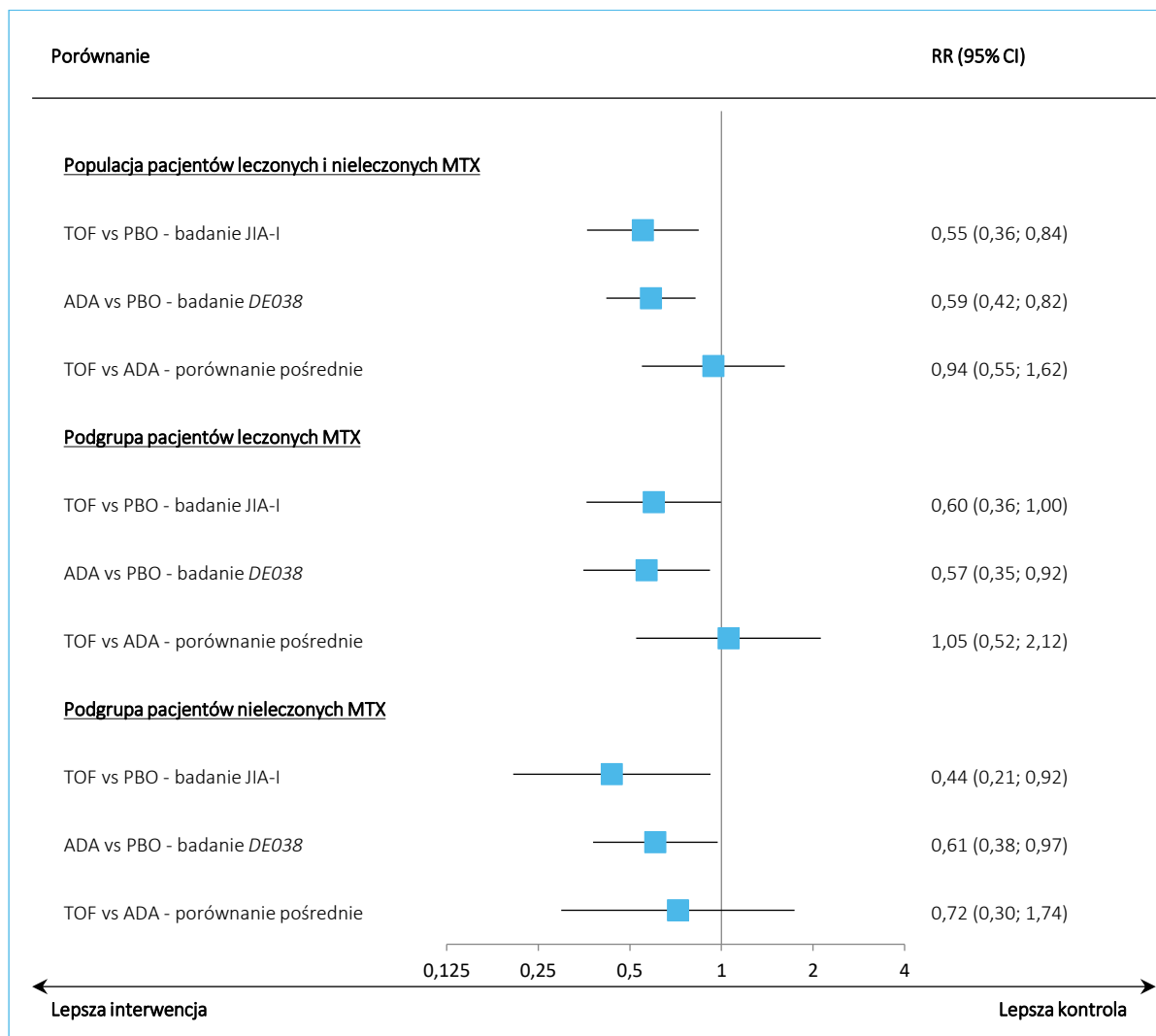
W badaniu JIA-I odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń choroby w grupie pacjentów leczonych TOF w porównaniu do grupy otrzymującej PBO w analizie wykonanej w całej populacji pacjentów badania, RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), p=0,0058. Zbliżone wyniki uzyskano dla podgrup pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX, odpowiednio: RR = 0,60 (95% CI: 0,36; 1,00), p = 0,0484 oraz RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,92), p = 0,0295. Podobny efekt, wskazujący na zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia choroby w grupie interwencji (ADA) stwierdzono w badaniu DE038 w podgrupie pacjentów leczonych MTX, w podgrupie pacjentów nieleczonych MTX oraz w połączonej populacji pacjentów biorących udział w badaniu: RR = 0,59 (95% CI: 0,42; 0,82), p = 0,0020. W porównaniu pośrednim TOF vs ADA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaostrzeń choroby pomiędzy analizowanymi interwencjami, a uzyskane wyniki były spójne dla każdego z wykonanych porównań: TOF vs ADA (cała populacja pacjentów z badania JIA-I vs połączona populacja pacjentów z badania DE038): RR = 0,94 (95% CI: 0,55; 1,62), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów leczonych MTX): RR = 1,05 (95% CI: 0,52; 2,12), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów nieleczonych MTX): RR = 0,72 (95% CI: 0,30; 1,74).

Xeljanz (tofacetynin)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

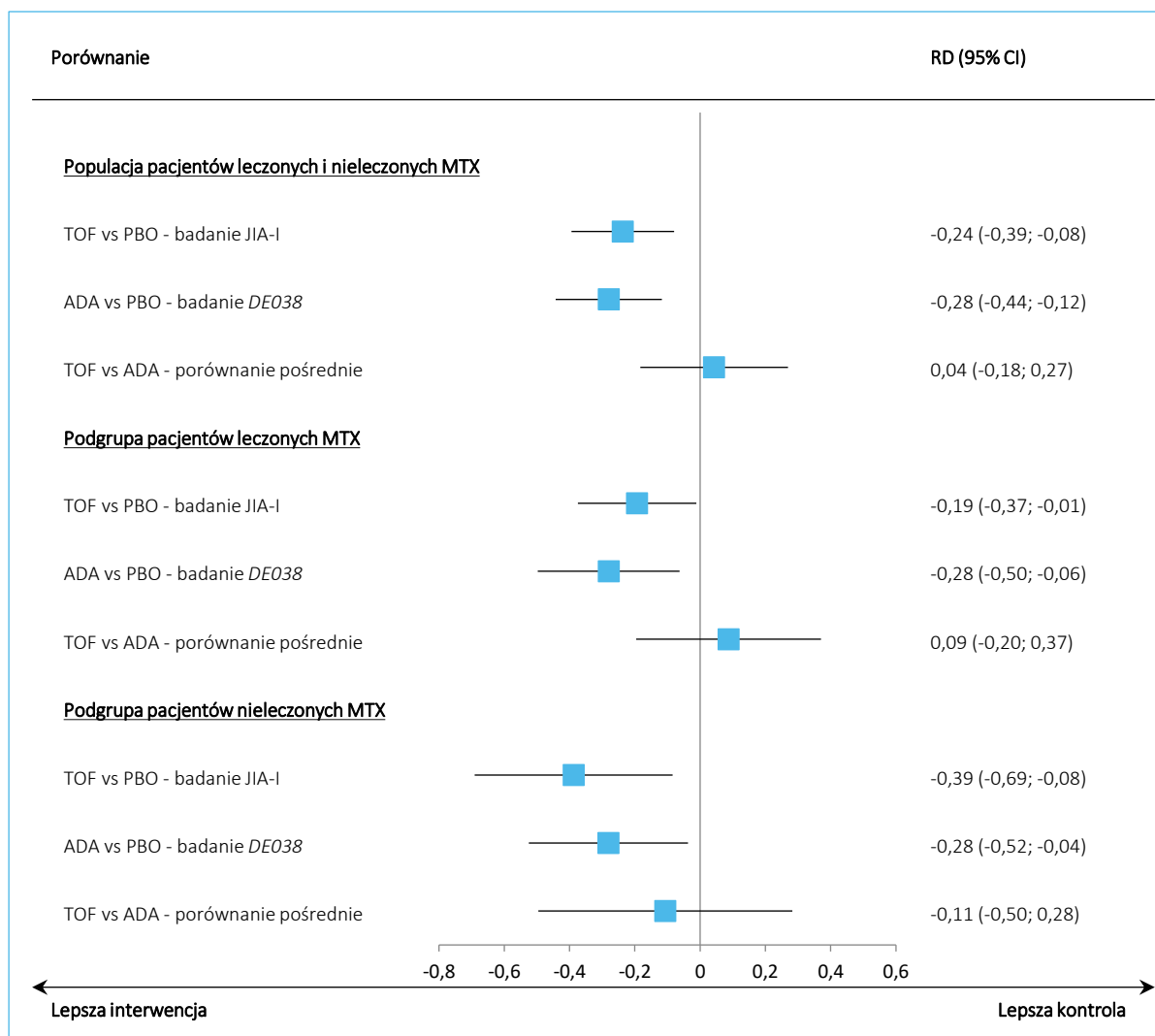
Wykres 11. Porównanie TOF vs ADA – ryzyko zaostrej choroby, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 12. Porównanie TOF vs ADA – ryzyko zaostreżeń choroby, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.5.2 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, wskazująca na przynajmniej 30% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR30) była punktem końcowym ocenianym w badaniu *JIA-I* oraz w odpowiednich podgrupach pacjentów w badaniu *DE038*. Dane oraz wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 50. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	51/72 (70,8%)	33/70 (47,1%)	1,50 (1,13; 2,01) p = 0,0058	0,24 (0,08; 0,39) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i>	41/68 (60,3%)*	23/65 (35,4%)*	1,70 (1,16; 2,49) p = 0,0061	0,25 (0,08; 0,41) NNT = 5 (3; 12) p = 0,0030
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,88 (0,55; 1,42)	-0,01 (-0,24; 0,22)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i> (populacja ogółem)	51/72 (70,8%)	33/70 (47,1%)	1,50 (1,13; 2,01) p = 0,0058	0,24 (0,08; 0,39) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
ADA vs PBO – badanie <i>DE038 (CT 2023a)</i>	24/38 (63,2%)	14/37 (37,8%)	1,67 (1,03; 2,70) p = 0,0361	0,25 (0,03; 0,47) NNT = 4 (3; 30) p = 0,0234
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,90 (0,51; 1,58)	-0,02 (-0,29; 0,25)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i> (populacja ogółem)	51/72 (70,8%)	33/70 (47,1%)	1,50 (1,13; 2,01) p = 0,0058	0,24 (0,08; 0,39) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
ADA vs PBO – badanie <i>DE038 (CT 2023a)</i>	17/30 (56,7%)	9/28 (32,1%)	1,76 (0,95; 3,29) p = 0,0742	0,25 (0,00; 0,49) p = 0,0523
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,85 (0,43; 1,69)	-0,01 (-0,30; 0,29)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

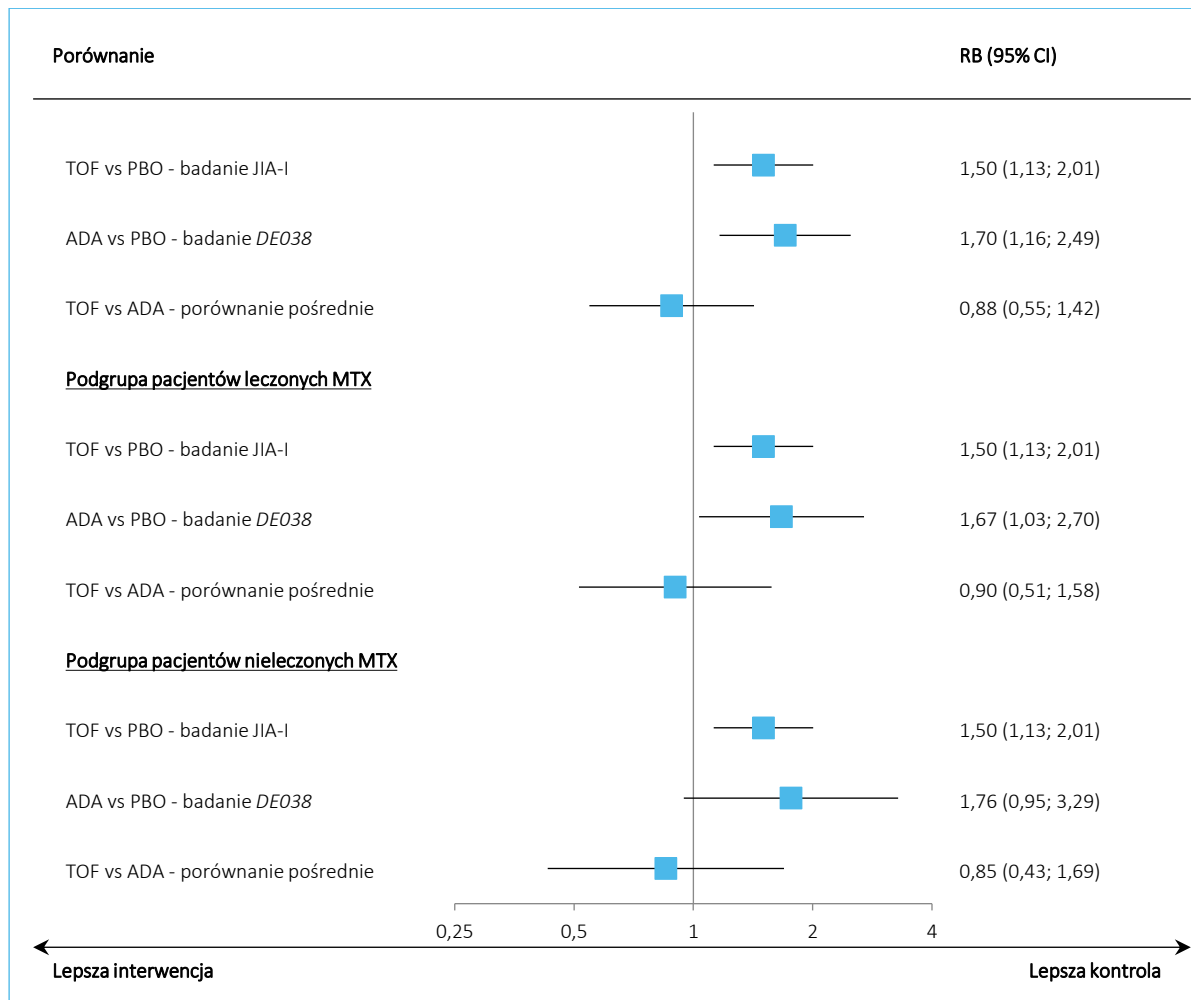
W badaniu *JIA-I* odnotowano zwiększenie częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30 w grupie TOF w porównaniu do PBO, zaobserwowana różnica była istotna statystycznie, RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), p = 0,0058. Podobnie, w połączonej populacji pacjentów z badania *DE038* zaobserwowano znamienne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie interwencji (ADA) w porównaniu do grupy kontrolnej, RB = 1,70 (95% CI: 1,16; 2,49), p = 0,0061. Porównanie pośrednie TOF vs ADA wskazało na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ocenianego punktu końcowego – w każdej z przeprowadzonych analiz różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami była nieistotna statystycznie: TOF vs ADA (połączona populacja pacjentów z badania *DE038*): RB = 0,88 (95% CI: 0,55; 1,42); podgrupa pacjentów leczonych MTX: RB = 0,90 (95% CI: 0,51; 1,58), podgrupa pacjentów nieleczonych MTX: RB = 0,85 (95% CI: 0,43; 1,69).

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

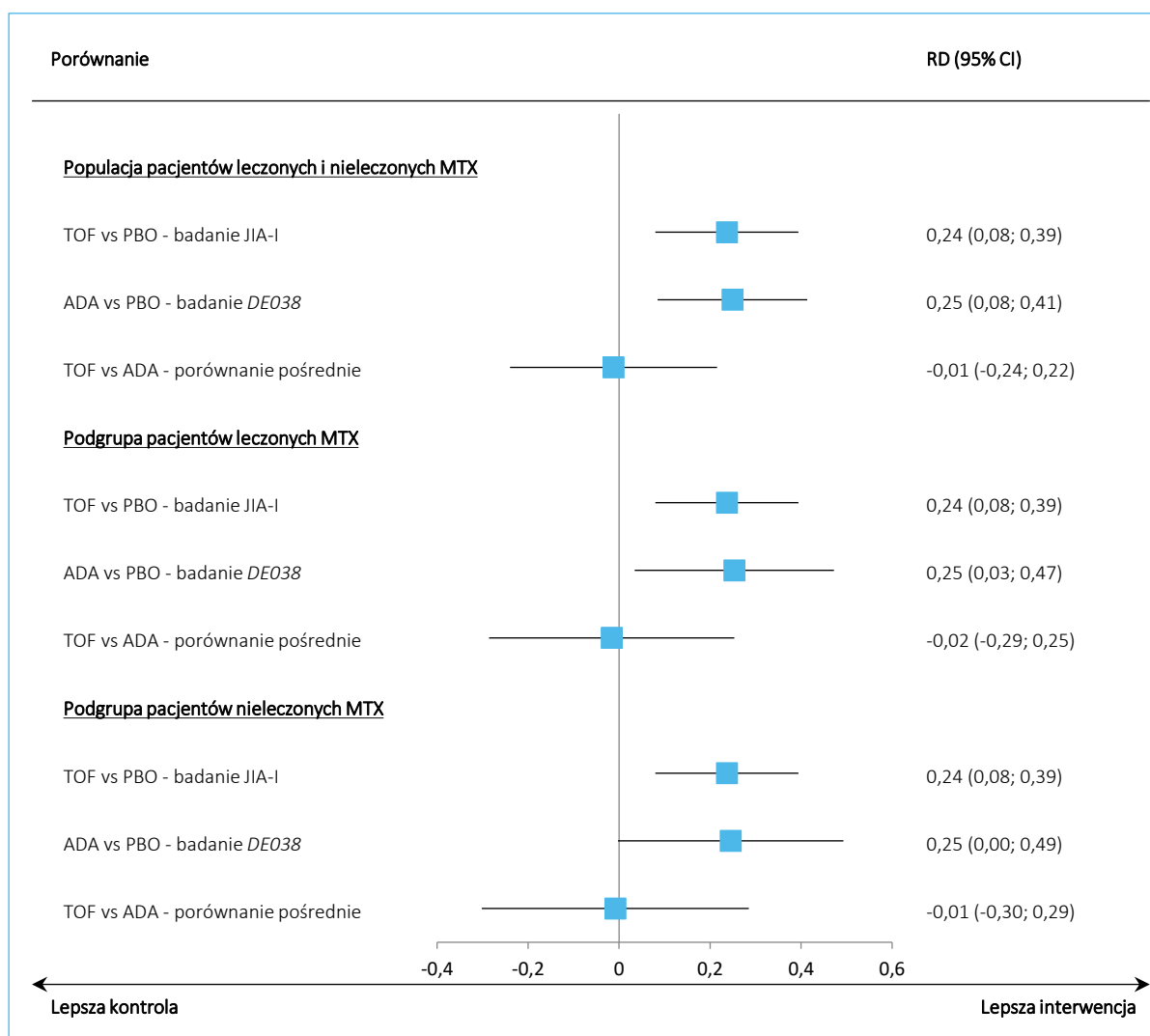
Wykres 13. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 14. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.5.3 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, wskazującą na przynajmniej 50% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR50) oceniano w badaniu *JIA-I* oraz w badaniu *DE038*. W tabeli poniżej przedstawiono odpowiednie dane pochodzące z wymienionych badań oraz wyniki porównania pośredniego TOF vs ADA.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 51. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	48/72 (66,7%)	33/70 (47,1%)	1,41 (1,05; 1,90) p = 0,0222	0,20 (0,04; 0,36) NNT = 6 (3; 29) p = 0,0166
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i>	40/68 (58,8%)*	23/65 (35,4%)*	1,66 (1,13; 2,44) p = 0,0095	0,23 (0,07; 0,40) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0053
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,85 (0,52; 1,38)	-0,04 (-0,27; 0,19)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I (Ruperto 2021a)</i>	34/52 (65,4%)	28/54 (51,9%)	1,26 (0,91; 1,74) p = 0,1611	0,14 (-0,05; 0,32) p = 0,1532
ADA vs PBO – badanie <i>DE038 (CT 2023a)</i>	24/38 (63,2%)	14/37 (37,8%)	1,67 (1,03; 2,70) p = 0,0361	0,25 (0,03; 0,47) NNT = 4 (3; 30) p = 0,0234
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,76 (0,42; 1,35)	-0,12 (-0,40; 0,17)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I (Ruperto 2021a)</i>	14/20 (70,0%)	5/16 (31,3%)	2,24 (1,03; 4,89) p = 0,0431	0,39 (0,08; 0,69) NNT = 3 (2; 12) p = 0,0122
ADA vs PBO – badanie <i>DE038 (CT 2023a)</i>	16/30 (53,3%)	9/28 (32,1%)	1,66 (0,88; 3,13) p = 0,1174	0,21 (-0,04; 0,46) p = 0,0948
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,35 (0,49; 3,69)	0,18 (-0,22; 0,57)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50 w grupie pacjentów leczonych TOF w porównaniu do PBO, RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), p = 0,0222. Podobny efekt zaobserwowano w analizach wykonanych w podgrupach pacjentów, u pacjentów nieleczonych MTX zaobserwowana różnica była istotna statystycznie, RB = 2,24 (95% CI: 1,03; 4,89), p = 0,0431. Zwiększenie częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR50 zaobserwowano także w badaniu *DE038*, wynik był znamieny statystycznie w połączonej populacji pacjentów leczonych i nieleczonych MTX: RB = 1,66 (95% CI: 1,13; 2,44) oraz w podgrupie pacjentów leczonych MTX: RB = 1,67 (95% CI: 1,03; 2,70). U pacjentów nieleczonych MTX wynik był nieistotny statystycznie, ale kierunek efektu był zgodny z efektem zaobserwowanym w pozostałych populacjach pacjentów. Porównanie pośrednie TOF vs ADA wskazało na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50 w każdej z

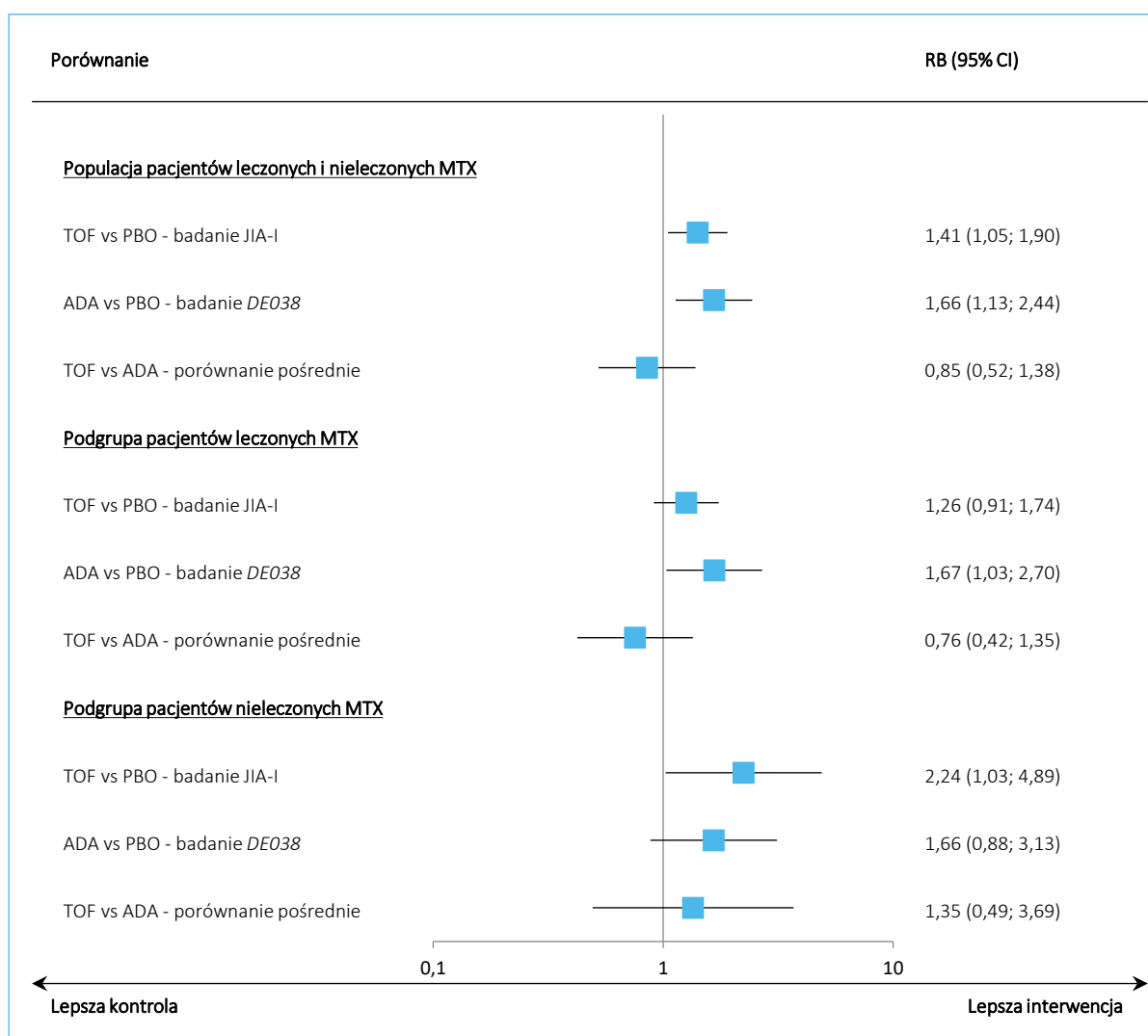
Xeljanz (tofacetynin)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

przeprowadzonych analiz: TOF vs ADA (cała populacja pacjentów z badania JIA-I vs połączona populacja pacjentów z badania DE038): RB = 0,85 (95% CI: 0,52; 1,38), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów leczonych MTX): RB = 0,76 (95% CI: 0,42; 1,35), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów nieleczonych MTX): RB = 1,35 (95% CI: 0,49; 3,69).

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

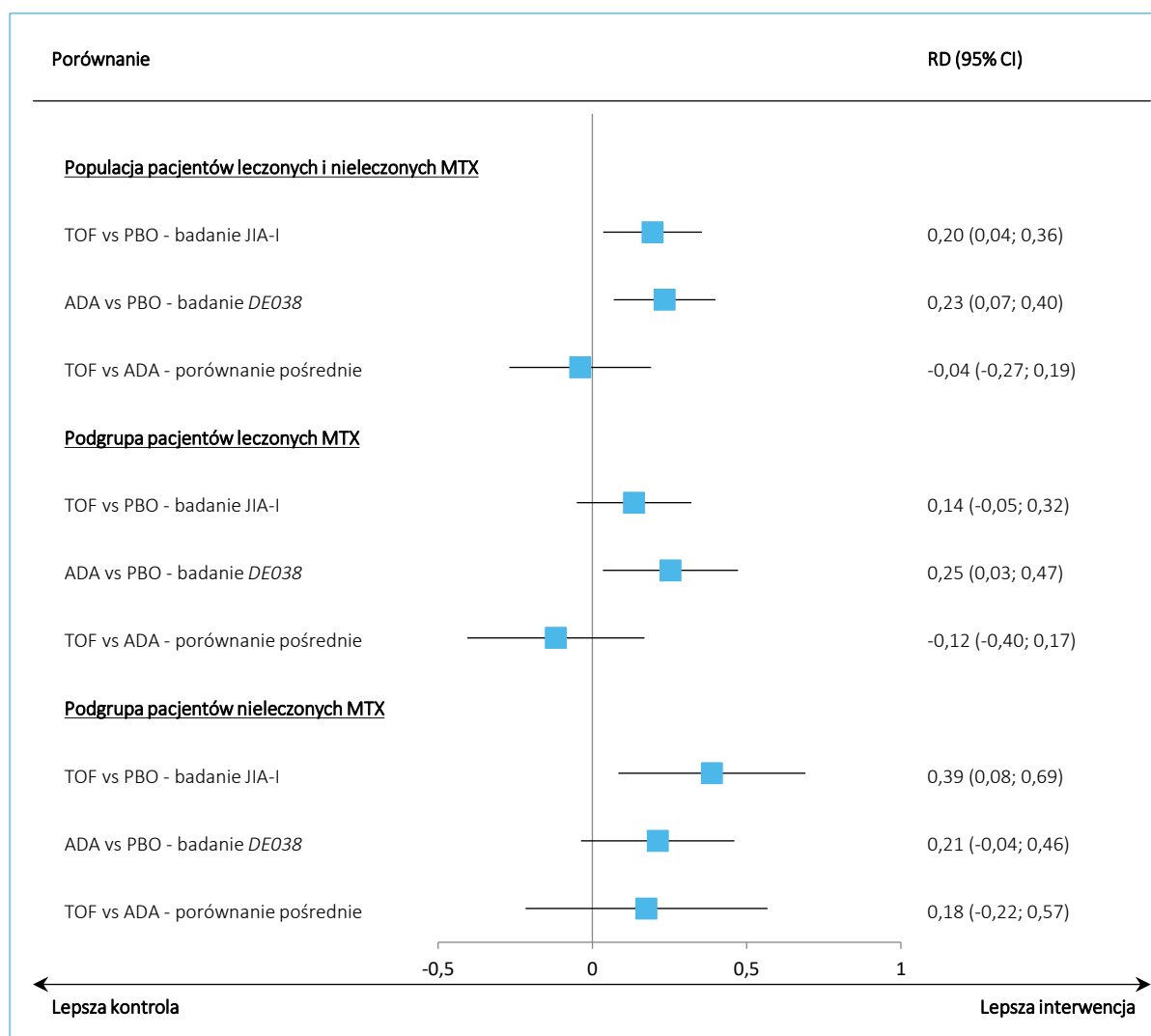
Wykres 15. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 16. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.5.4 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70

Jednym z punktów końcowych analizowanych w badaniu *JIA-I* oraz w badaniu *DE038* była odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, wskazująca na przynajmniej 70% poprawę (JIA/ACR70) w aktywności choroby. Uzyskane dane oraz wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	39/72 (54,2%)	26/70 (37,1%)	1,46 (1,01; 2,11) p = 0,0465	0,17 (0,01; 0,33) NNT = 6 (4; 114) p = 0,0387

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ADA vs PBO – badanie DE038	38/68 (55,9%)*	18/65 (27,7%)*	2,02 (1,29; 3,15) p = 0,0020	0,28 (0,12; 0,44) NNT = 4 (3; 9) p = 0,0006
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,72 (0,40; 1,29)	-0,11 (-0,34; 0,12)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I (Ruperto 2021a)	28/52 (53,9%)	22/54 (40,7%)	1,32 (0,88; 1,99) p = 0,1807	0,13 (-0,06; 0,32) p = 0,1730
ADA vs PBO – badanie DE038 (CT 2023a)	24/38 (63,2%)	10/37 (27,0%)	2,34 (1,31; 4,18) p = 0,0043	0,36 (0,15; 0,57) NNT = 3 (2; 7) p = 0,0007
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,57 (0,28; 1,15)	-0,23 (-0,51; 0,05)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I (Ruperto 2021a)	11/20 (55,0%)	4/16 (25,0%)	2,20 (0,86; 5,61) p = 0,0990	0,30 (0,00; 0,60) p = 0,0533
ADA vs PBO – badanie DE038 (CT 2023a)	14/30 (46,7%)	8/28 (28,6%)	1,63 (0,81; 3,29) p = 0,1692	0,18 (-0,06; 0,43) p = 0,1472
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,35 (0,42; 4,34)	0,12 (-0,27; 0,51)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

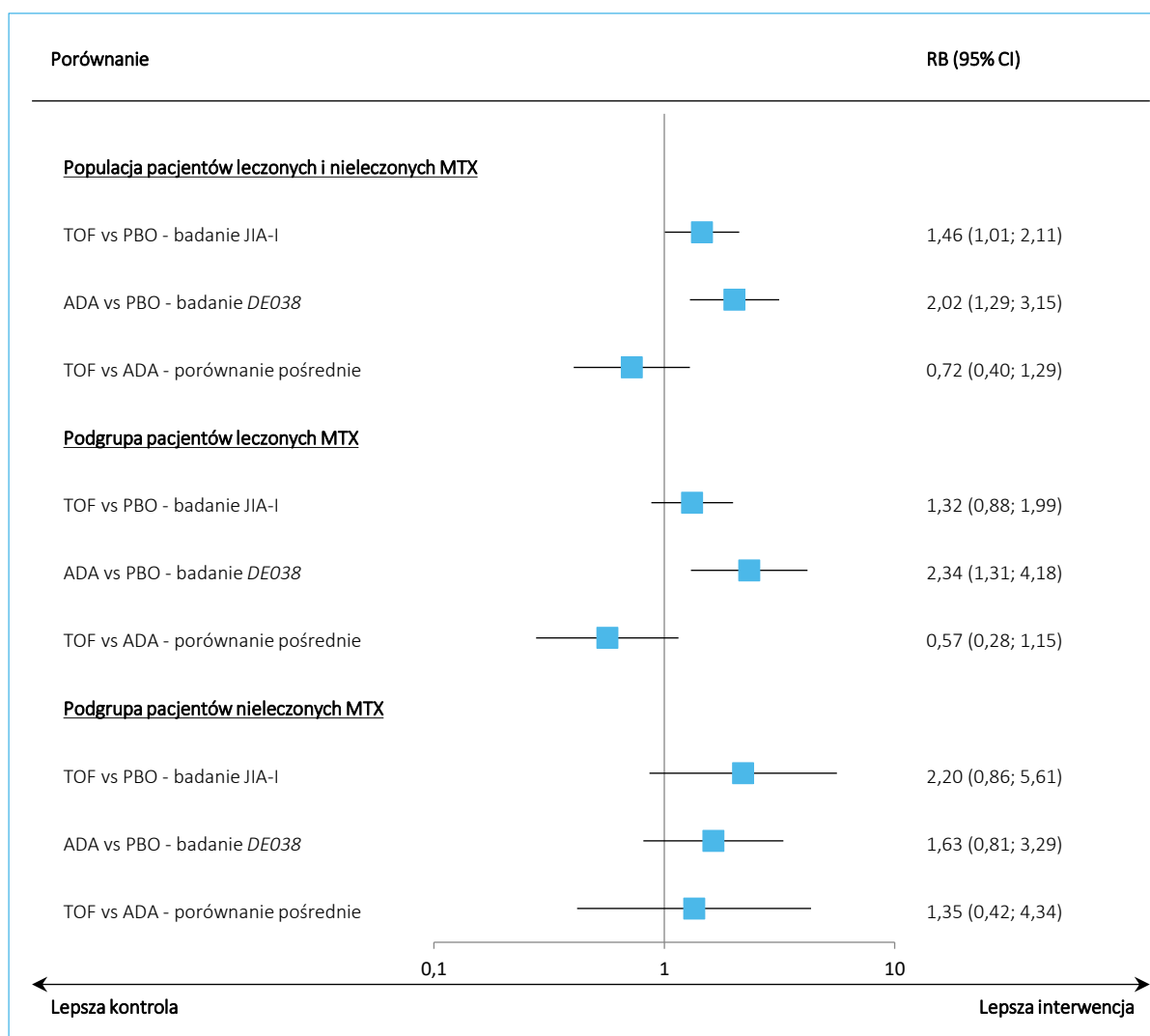
W badaniu JIA-I odnotowano istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie JIA/ACR70 w całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu, RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,11), p = 0,0465. W podgrupach pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX stwierdzono kierunek efektu zgodny z zaobserwowanym w całej populacji, choć wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu DE038 zaobserwowano podobny efekt, wskazujący na zwiększenie częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70 w grupie interwencji (ADA) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO). Wynik był istotny statystycznie w połączonej populacji pacjentów leczonych i nieleczonych MTX (RB = 2,02 [95% CI: 1,29; 3,15], p = 0,0020) oraz w podgrupie pacjentów leczonych MTX (RB = 2,34 [95% CI: 1,31; 4,18], p = 0,0043). Porównanie pośrednie wskazywało na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR70 pomiędzy analizowanymi interwencjami, kierunek efektu był zgodny w każdej z przeprowadzonych analiz: TOF vs ADA (cała populacja pacjentów z badania JIA-I vs połączona populacja pacjentów z badania DE038): RB = 0,72 (95% CI: 0,40; 1,29), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów leczonych MTX): RB = 0,57 (95% CI: 0,28; 1,15), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów nieleczonych MTX): RB = 1,35 (95% CI: 0,42; 4,34).

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

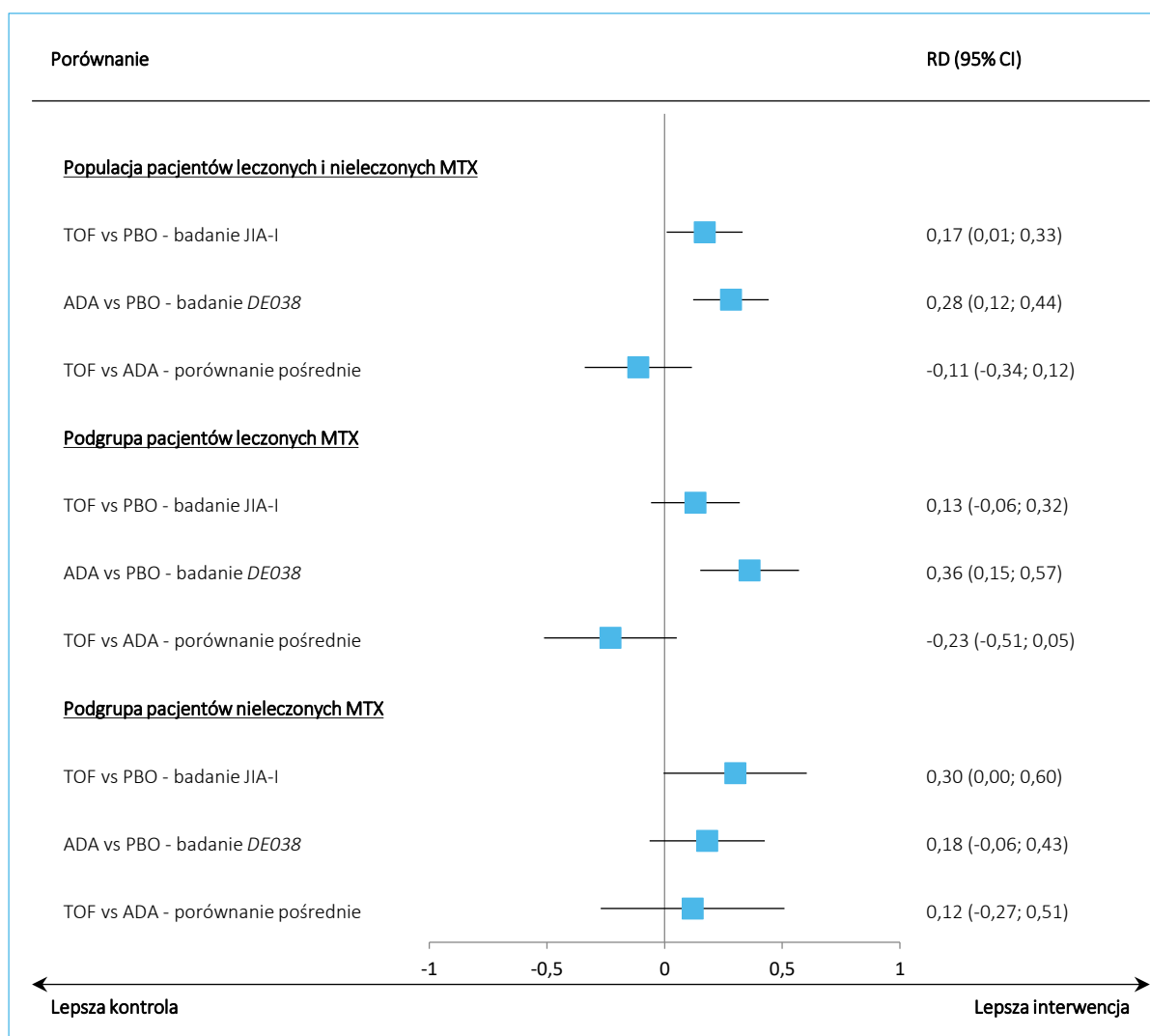
Wykres 17. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 18. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.5.5 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, wskazującą na przynajmniej 90% poprawę (JIA/ACR90) w aktywności choroby oceniano w badaniu JIA-I (w całej populacji oraz w podgrupach pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX) oraz w odpowiednich podgrupach pacjentów w badaniu DE038. Dane pochodzące z wymienionych badań oraz wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 53. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90.

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	25/72 (34,7%)	15/70 (21,4%)	1,62 (0,94; 2,81) p = 0,0849	0,13 (-0,01; 0,28) p = 0,0744
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i>	25/68 (36,8%)*	15/65 (23,1%)*	1,59 (0,93; 2,74) p = 0,0924	0,14 (-0,02; 0,29) p = 0,0809
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,02 (0,47; 2,20)	0,00 (-0,22; 0,21)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I (Ruperto 2021a)</i>	19/52 (36,5%)	13/54 (24,1%)	1,52 (0,84; 2,75) p = 0,1685	0,12 (-0,05; 0,30) p = 0,1593
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i>	16*/38 (42,1%)	10*/37 (27,0%)	1,56 (0,82; 2,98) p = 0,1796	0,15 (-0,06; 0,36) p = 0,1641
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,97 (0,40; 2,35)	-0,03(-0,30; 0,25)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I (Ruperto 2021a)</i>	6/20 (30,0%)	2/16 (12,5%)	2,40 (0,56; 10,32) p = 0,2396	0,18 (-0,08; 0,43) p = 0,1838
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i>	9*/30 (30,0%)	5*/28 (17,9%)	1,68 (0,64; 4,41) p = 0,2917	0,12 (-0,10; 0,34) p = 0,2724
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,43 (0,25; 8,21)	0,05 (-0,28; 0,39)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

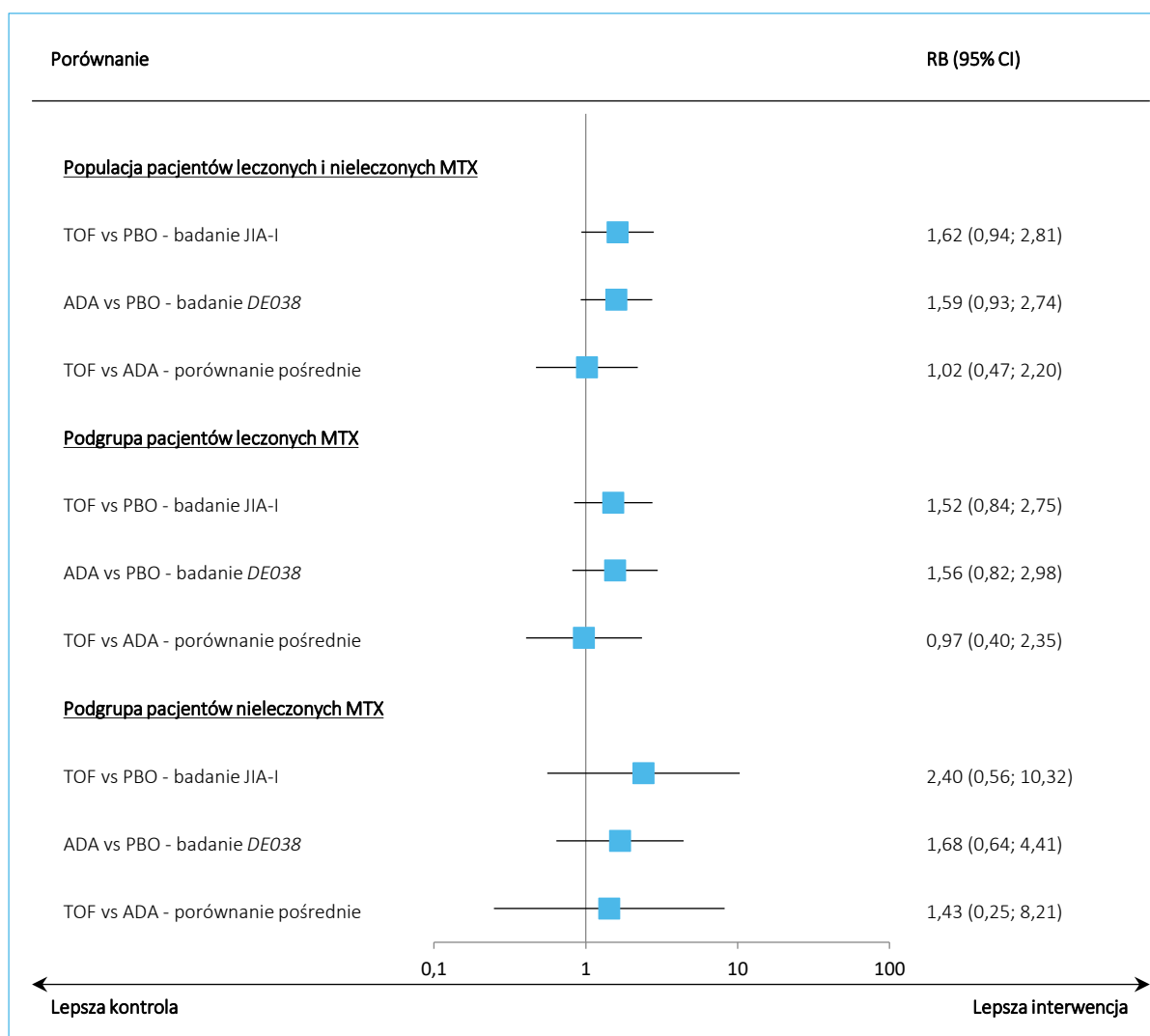
W badaniu *JIA-I* ogółem stwierdzono zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie leczonej TOF w porównaniu do PBO. W przypadku odpowiedzi ocenianej wg kryteriów JIA/ACR90 kierunek efektu był zgodny z ogólnym trendem wskazującym na przewagę grupy interwencji, ale różnica nie była istotna statystycznie zarówno w całej populacji pacjentów (RB = 1,62 [95% CI: 0,94; 2,81], p = 0,0849), jak i w podgrupach pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX. Podobnie w badaniu *DE038*, w każdej z analizowanych populacji pacjentów, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR90 pomiędzy grupą interwencji (ADA) a grupą kontrolną (PBO). W porównaniu pośrednim nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami, a uzyskane wyniki były spójne dla każdej z przeprowadzonych analiz: TOF vs ADA (cała populacja pacjentów z badania *JIA-I* vs połączona populacja pacjentów z badania *DE038*): RB = 1,02 (95% CI: 0,47; 2,20), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów leczonych MTX): RB = 0,97 (95% CI: 0,40; 2,35), TOF vs ADA (podgrupy pacjentów nieleczonych MTX): RB = 1,43 (95% CI: 0,25; 8,21).

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

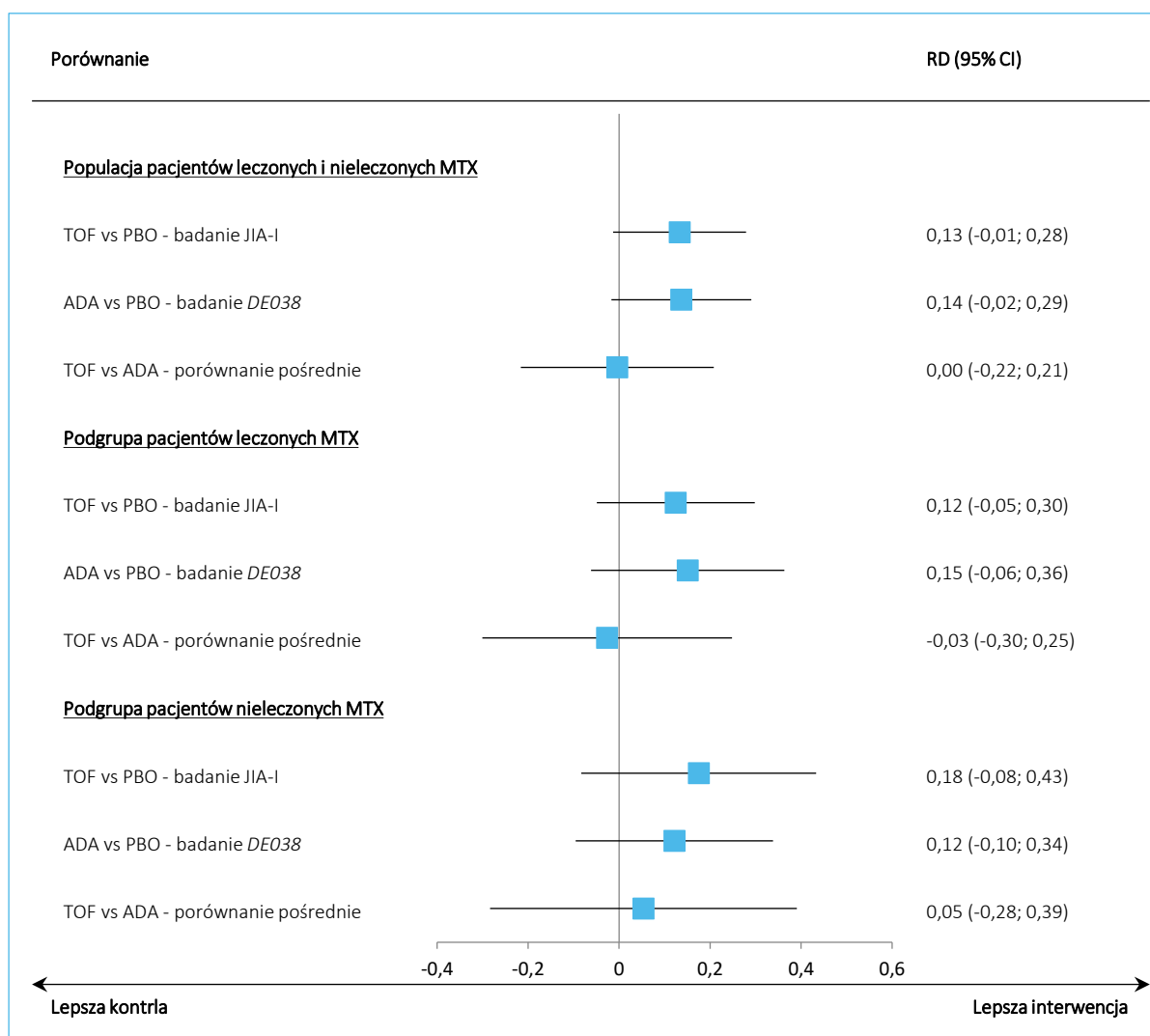
Wykres 19. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 20. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.5.6 Bezpieczeństwo

Zarówno w badaniu JIA-I (TOF vs PBO), jak i w badaniu DE038 (ADA vs PBO) jednym z analizowanych punktów końcowych była ocena bezpieczeństwa badanego leku. Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u pacjentów biorących udział w wymienionych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 54. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs				
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	68/88 (77,3%)	63/85 (74,1%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6291	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6285
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i>	47/68 (69,1%)*	39/65 (60,0%)*	1,15 (0,89; 1,49) p = 0,2755	0,09 (-0,07; 0,25) p = 0,2700
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,91 (0,67; 1,23)	-0,06 (-0,27; 0,15)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	68/88 (77,3%)	63/85 (74,1%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6291	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6285
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i> ¹	27/38 (71,1%)	19/37 (51,4%)	1,38 (0,95; 2,01) p = 0,0884	0,20 (-0,02; 0,41) p = 0,0741
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,75 (0,50; 1,14)	-0,17 (-0,42; 0,09)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	68/88 (77,3%)	63/85 (74,1%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6291	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6285
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i> ¹	20/30 (66,7%)	20/28 (71,4%)	0,93 (0,66; 1,32) p = 0,6949	-0,05 (-0,29; 0,19) p = 0,6945
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,12 (0,76; 1,64)	0,08 (-0,19; 0,35)
SAEs				
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,48 (0,04; 5,23) p = 0,5492	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5420
ADA vs PBO – badanie <i>DE038</i>	4/68 (5,9%)*	2/65 (3,1%)*	1,91 (0,36; 10,08) p = 0,4450	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4317
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,25 (0,01; 4,61)	-0,04 (-0,12; 0,04)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,48 (0,04; 5,23) p = 0,5492	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5420
ADA vs PBO – badanie <i>DE038 (CT 2023a)</i>	3/38 (7,9%)	2/37 (5,4%)	1,46 (0,26; 8,25) p = 0,6680	0,02 (-0,09; 0,14) p = 0,6646
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,33 (0,06; 1,80)	-0,04 (-0,16; 0,08)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,48 (0,04; 5,23) p = 0,5492	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5420

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
ADA vs PBO – badanie DE038 (CT 2023a)	1/30 (3,3%)	0/28 (0,0%)	2,81 (0,12; 66,17) p = 0,5222	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4637
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,17 (0,00; 9,00)	-0,05 (-0,14; 0,05)
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I	13/88 (14,8%)	9/85 (10,6%)	1,40 (0,63; 3,09) p = 0,4121	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4068
ADA vs PBO – badanie DE038	11/68 (16,2%)*	9/65 (13,9%)*	1,17 (0,52; 2,63) p = 0,7076	0,02 (-0,10; 0,14) p = 0,7065
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,19 (0,38; 3,72)	0,02 (-0,14; 0,18)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I	13/88 (14,8%)	9/85 (10,6%)	1,40 (0,63; 3,09) p = 0,4121	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4068
ADA vs PBO – badanie DE038 (CT 2023a)	5/38 (13,2%)	4/37 (10,8%)	1,22 (0,35; 4,18) p = 0,7551	0,02 (-0,12; 0,17) p = 0,7541
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,15 (0,26; 4,98)	0,02 (-0,16; 0,20)
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I	13/88 (14,8%)	9/85 (10,6%)	1,40 (0,63; 3,09) p = 0,4121	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4068
ADA vs PBO – badanie DE038 (CT 2023a)	6/30 (20,0%)	5/28 (17,9%)	1,12 (0,38; 3,26) p = 0,8354	0,02 (-0,18; 0,22) p = 0,8349
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	1,25 (0,33; 4,72)	0,02 (-0,20; 0,24)
Ciężkie zakażenia (serious infections)				
Populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I	1/88 (1,1%)	1/85 (1,2%)	0,97 (0,06; 15,20) p = 0,9803	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9803
ADA vs PBO – badanie DE038	2/68 (2,9%)*	0/65 (0,0%)*	4,78 (0,23; 97,76) p = 0,3094	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2375
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,20 (0,00; 12,02)	-0,03(-0,09; 0,03)
Podgrupa pacjentów leczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie JIA-I	1/88 (1,1%)	1/85 (1,2%)	0,97 (0,06; 15,20) p = 0,9803	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9803
ADA vs PBO – badanie DE038 (CT 2023a)	1/38 (2,6%)	0/37 (0,0%)	2,92 (0,12; 69,54) p = 0,5071	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4637
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,33 (0,00; 22,03)	-0,03 (-0,10; 0,05)

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	TOF/ADA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	1/85 (1,2%)	0,97 (0,06; 15,20) p = 0,9803	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9803
ADA vs PBO – badanie <i>DE038 (CT 2023a)</i>	1/30 (3,3%)	0/28 (0,0%)	2,81 (0,12; 66,17) p = 0,5222	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4637
TOF vs ADA – porównanie pośrednie	-	-	0,34 (0,01; 22,79)	-0,03 (-0,13; 0,06)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 dane pochodzą z *CT 2023*, zdarzenia opisane jako: zdarzenia niepożądane inne (nie uwzględniające ciężkich zdarzeń niepożądanych), na podstawie przedstawionych danych nie było możliwe obliczenie wszystkich zdarzeń niepożądanych (łącznie z ciężkimi).

W badaniu *JIA-I* częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 77,3% w grupie interwencji (TOF) oraz 74,1% w grupie kontrolnej (PBO), różnice występujące pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), p = 0,6291. Częstość występowania AEs w połączonej populacji pacjentów z badania *DE038* – ADA vs PBO wynosiła odpowiednio 69,1% vs 60,0%, co podobnie wskazywało na brak istotnych statystycznie różnic, RR = 1,15 (95% CI: 0,89; 1,49), p = 0,2755. W porównaniu pośrednim TOF vs ADA nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania AEs pomiędzy analizowanymi grupami, a efekt utrzymywał się w każdej z przeprowadzonych analiz: TOF vs ADA (połączona populacja pacjentów z badania *DE038*): RR = 0,91 (95% CI: 0,67; 1,23), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów leczonych MTX): RR = 0,75 (95% CI: 0,50; 1,14), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów nieleczonych MTX): RR = 1,12 (95% CI: 0,76; 1,64).

W badaniu *JIA-I* częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) była niska – w fazie badania z randomizacją zaobserwowano 1 zdarzenie w grupie leczonej TOF oraz 2 zdarzenia w grupie otrzymującej PBO, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami, RR = 0,48 (95% CI: 0,04; 5,23), p = 0,5492. W badaniu *DE038*, w połączonej populacji pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX odnotowano wystąpienie 4 ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji (ADA) oraz 2 w grupie kontrolnej (PBO), różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, RR = 1,91 (95% CI: 0,36; 10,08), p = 0,4450. Porównanie pośrednie TOF vs ADA wskazało na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami we wszystkich przeprowadzonych analizach: TOF vs ADA (połączona populacja pacjentów z badania *DE038*): RR = 0,25 (95% CI: 0,01; 4,61), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów leczonych MTX): RR = 0,33 (95% CI: 0,06; 1,80), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów nieleczonych MTX): RR = 0,17 (95% CI: 0,00; 9,00).

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Zarówno w badaniu *JIA-I*, jak i w badaniu *DE038* nie odnotowano zgonów u pacjentów biorących udział w badaniu w całym okresie obserwacji. W związku z tym nie porównywano częstości występowania zgonów u pacjentów biorących udział w wymienionych badaniach.

W badaniu *JIA-I* odnotowano zakończenie leczenia z powodu AEs u 18,2% pacjentów leczonych TOF oraz u 34,1% pacjentów otrzymujących PBO, co wskazywało na istotne statystycznie zmniejszenie częstości zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), p = 0,0206. W badaniu *DE038* nie zaobserwowano żadnych przypadków zakończenia leczenia z powodu AEs w fazie z randomizacją, zarówno w grupie interwencji (ADA), jak i w grupie kontrolnej (PBO). W związku z tym nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego TOF vs ADA dotyczącego częstości występowania tego zdarzenia na podstawie wymienionych badań.

Zakażenia górnych dróg oddechowych należały do najczęściej występujących AEs wśród pacjentów biorących udział w badaniu *JIA-I* – odnotowano ich wystąpienie u 14,8% pacjentów leczonych TOF oraz u 10,6% pacjentów otrzymujących PBO, różnica pomiędzy grupami TOF vs PBO była nieistotna statystycznie, RR = 1,40 (95% CI: 0,63; 3,09), p = 0,4121. Podobnie w badaniu *DE038* zakażenia górnych dróg oddechowych należały do najczęściej występujących AEs. Nie stwierdzono istotnego statystycznie zwiększenia częstości ich występowania w grupie interwencji (ADA) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), zarówno w połączonej populacji wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu, jak i w odpowiednich podgrupach. W porównaniu pośrednim nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych pomiędzy analizowanymi grupami, wyniki uzyskane w każdym z wykonanych porównań były spójne: TOF vs ADA (połączona populacja pacjentów z badania *DE038*): RR = 1,19 (95% CI: 0,38; 3,72), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów leczonych MTX): RR = 1,15 (95% CI: 0,26; 4,98), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów nieleczonych MTX): RR = 1,25 (95% CI: 0,33; 4,72).

W badaniu *JIA-I* odnotowano wystąpienie jednego ciężkiego zakażenia (*serious infection*) w grupie interwencji (TOF) oraz jednego – w grupie kontrolnej (PBO), co wskazywało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, RR = 0,97 (0,06; 15,20), p = 0,9803. W badaniu *DE038* stwierdzono wystąpienie 2 ciężkich zakażeń w grupie interwencji (ADA) i brak zdarzeń w grupie kontrolnej (PBO) – nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami, RR = 4,78 (95% CI: 0,23; 97,76), p = 0,3094. Porównanie pośrednie TOF vs ADA wskazało na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń, wyniki uzyskane w analizach przeprowadzonych dla

Xeljanz (tofacetyninb)

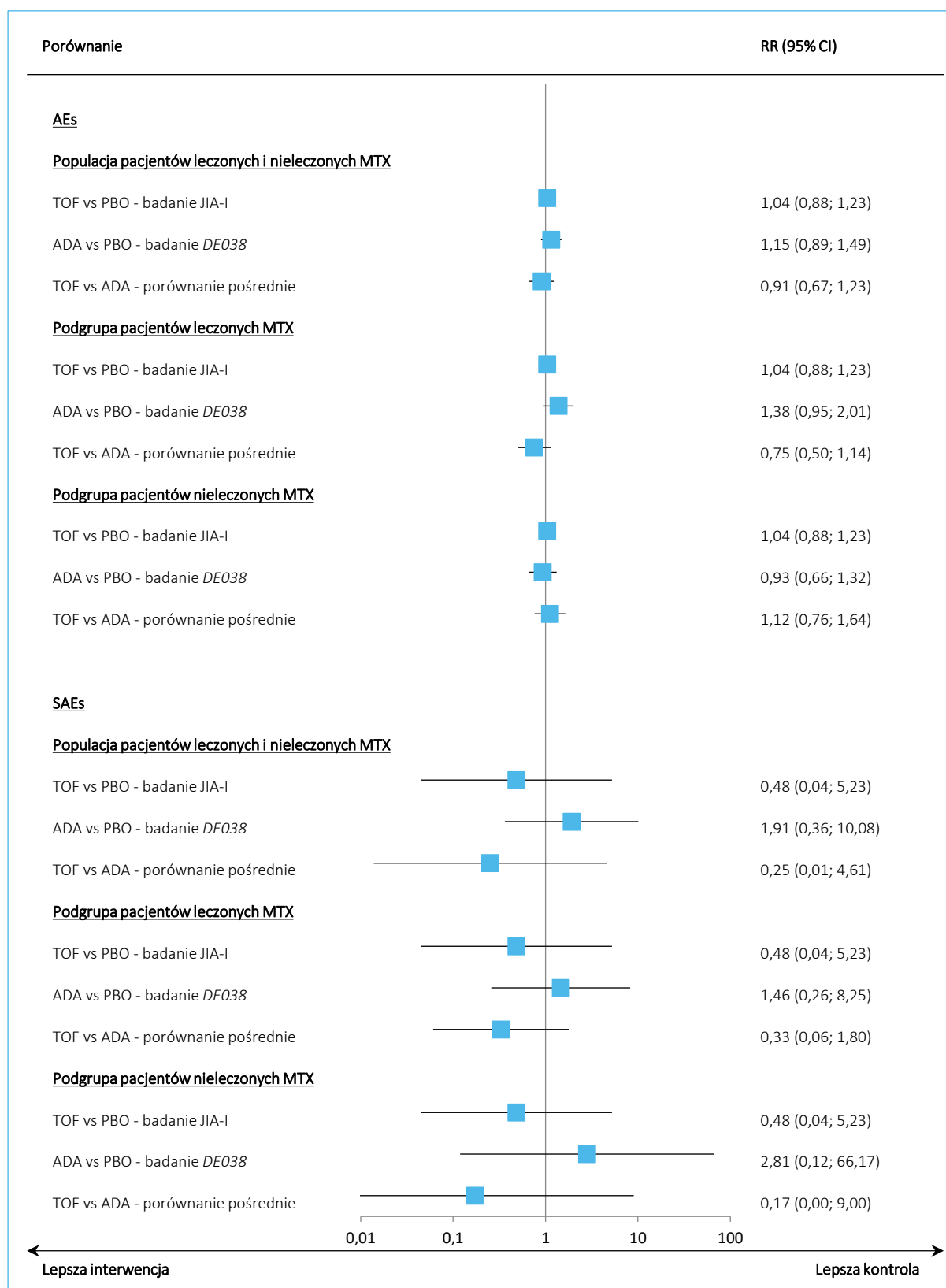
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

poszczególnych populacji były zbliżone: TOF vs ADA (połączona populacja pacjentów z badania DE038): RR = 0,20 (95% CI: 0,00; 12,02), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów leczonych MTX): RR = 0,33 (95% CI: 0,00; 22,03), TOF vs ADA (podgrupa pacjentów nieleczonych MTX): RR = 0,34 (95% CI: 0,01; 22,79).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

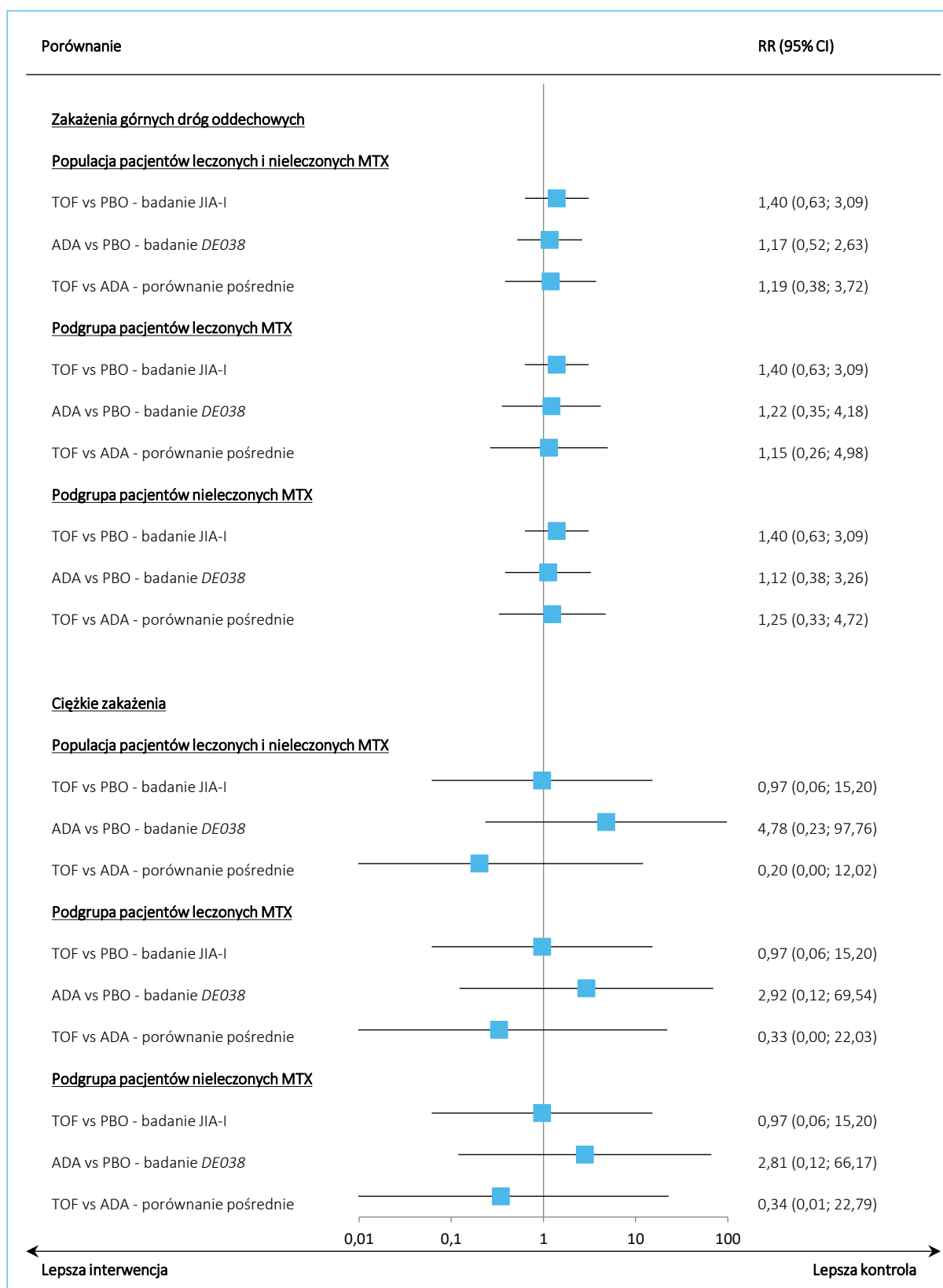
Wykres 21. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

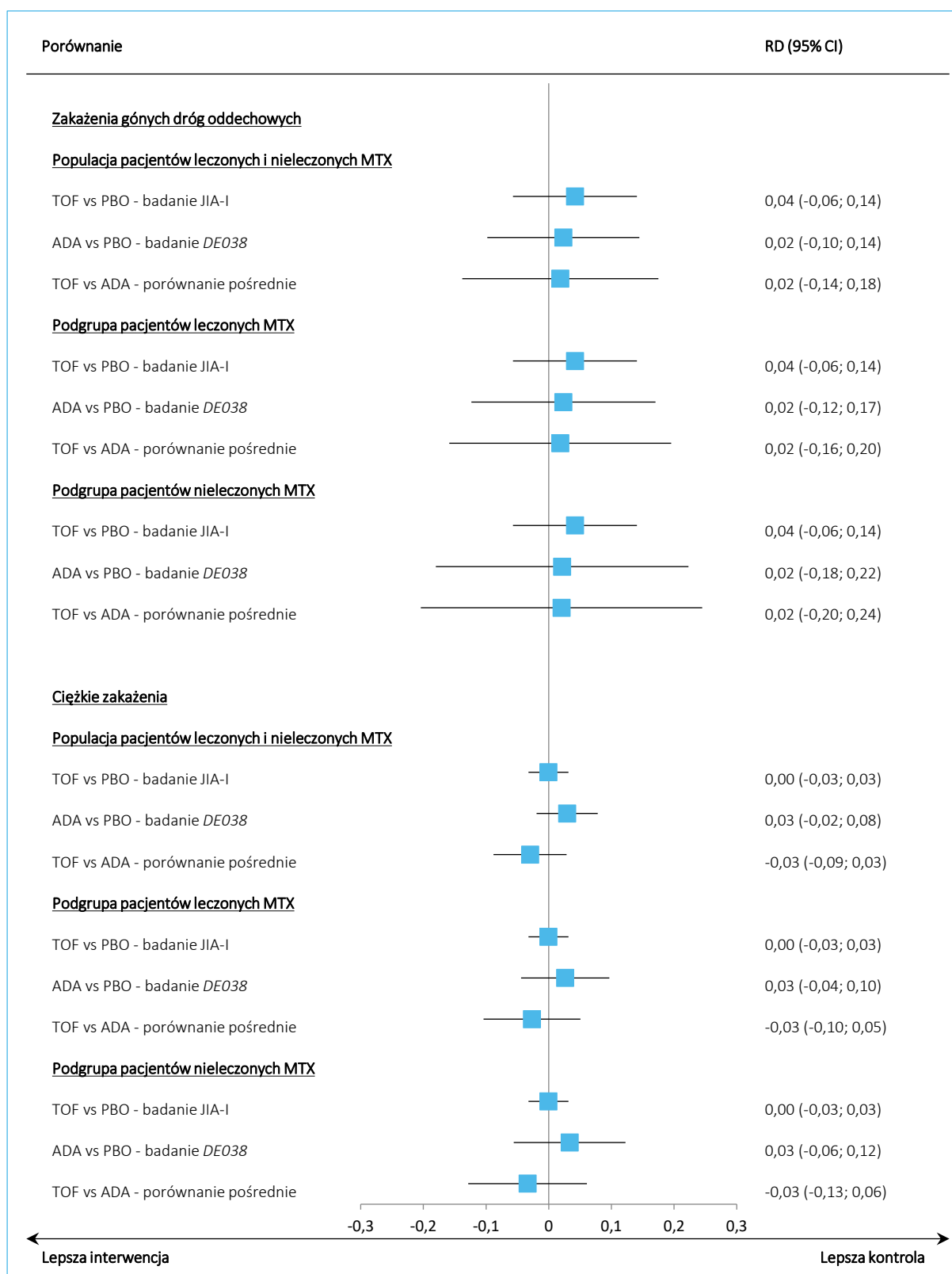
Wykres 23. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Xeljanz (tofacytytib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 24. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

8.6 Tofacytynib vs etanercept – porównanie pośrednie

8.6.1 Zaostrzenia choroby (*JIA flares*)

Ryzyko zaostrzeń choroby było głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu *JIA-I* oceniającym skuteczność TOF w porównaniu do PBO oraz w badaniu *Lovell 2000*, w którym badano skuteczność ETA vs PBO. Dane dotyczące częstości występowania zaostrzeń u pacjentów biorących udział w obu badaniach oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Porównanie TOF vs ETA – ryzyko zaostrzeń choroby.

Badanie	TOF/ETA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	21/72 (29,2%)	37/70 (52,9%)	0,55 (0,36; 0,84) p = 0,0058	-0,24 (-0,39;-0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
ETA vs PBO – badanie <i>Lovell 2000</i>	7/25 (28,0%)	21/26 (80,8%)	0,35 (0,18; 0,67) p = 0,0015	-0,53 (-0,76;-0,30) NNT = 2 (2; 4) p < 0,0001
TOF vs ETA – porównanie pośrednie	-	-	1,59 (0,73; 3,47)	0,29 (0,01; 0,57)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

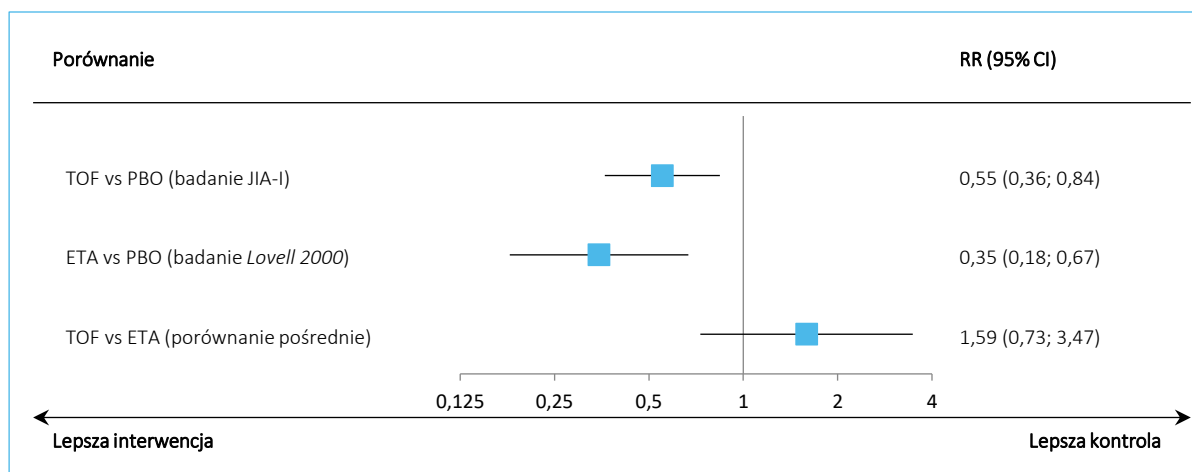
Na podstawie analizowanych badań stwierdzono, że zarówno stosowanie TOF, jak i ETA zmniejszyło częstość występowania zaostrzeń choroby przy porównywaniu odpowiedniego leku do PBO. TOF w badaniu *JIA-I* powodował zmniejszenie ryzyka zaostrzeń o 45%: RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), p=0,0058. W badaniu *Lovell 2000* także stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby w grupie interwencji (ETA) vs PBO: RR = 0,35 (95% CI: 0,18; 0,67), p=0,0015. W obu badaniach odnotowane wyniki były istotne statystycznie. Porównanie pośrednie TOF vs ETA wskazywało na brak istotnych statystycznie różnic w ryzyku zaostrzeń choroby pomiędzy analizowanymi interwencjami: RR = 1,59 (95% CI: 0,73; 3,47).

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

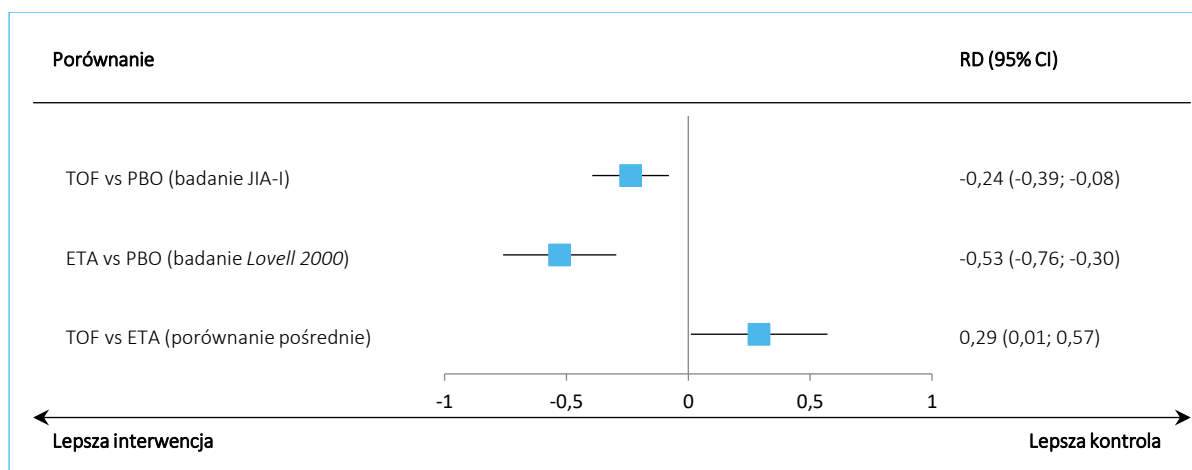
Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 25. Porównanie TOF vs ETA – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Wykres 26. Porównanie TOF vs ETA – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.6.2 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30

Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR, wskazującą na przynajmniej 30% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR30) oceniano w badaniu *JIA-I* porównującym skuteczność TOF vs PBO oraz w badaniu *Lovell 2000*, w którym badano skuteczność ETA vs PBO. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.

Badanie	TOF/ETA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	51/72 (70,8%)	33/70 (47,1%)	1,50 (1,13; 2,01) p = 0,0058	0,24 (0,08; 0,39) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031

Xeljanz (tofacytynib)

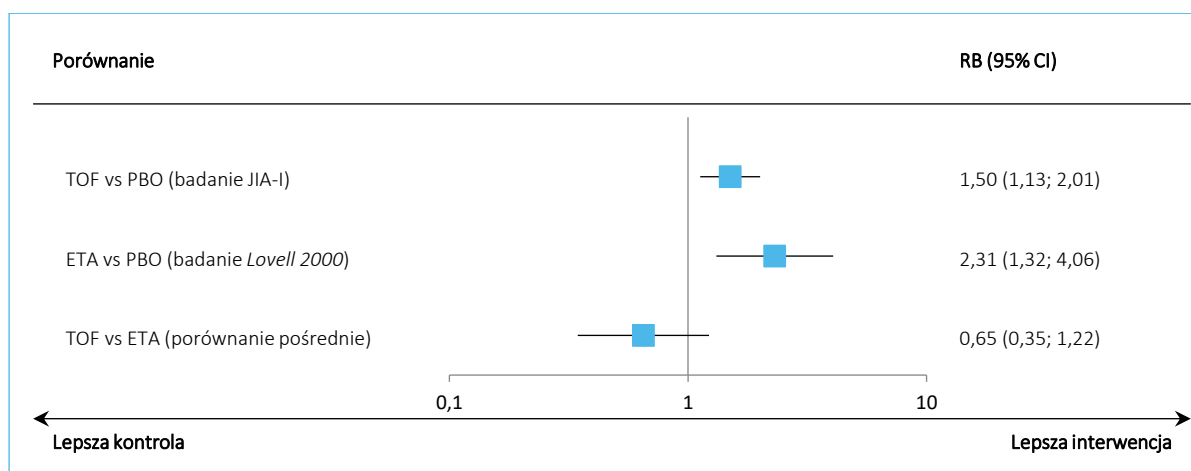
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	TOF/ETA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
ETA vs PBO – badanie <i>Lovell 2000</i>	20/25 (80,0%)	9/26 (34,6%)	2,31 (1,32; 4,06) p = 0,0036	0,45 (0,21; 0,69) NNT = 3 (2; 5) p = 0,0002
TOF vs ETA – porównanie pośrednie	-	-	0,65 (0,35; 1,22)	-0,22 (-0,50; 0,07)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono, że stosowanie TOF w porównaniu do PBO zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie definiowanej wg kryteriów JIA/ACR30, a obserwowany efekt był istotny statystycznie: RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), p = 0,0058. Zwiększenie częstości uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30 odnotowano także w badaniu *Lovell 2000*, a różnica pomiędzy grupami ETA vs PBO była istotna statystycznie: RB = 2,31 (95% CI: 1,32; 4,06), p = 0,0036. W porównaniu pośrednim TOF vs ETA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR30, co świadczyło o podobnej skuteczności porównywanych interwencji: RB = 0,65 (95% CI: 0,35; 1,22). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

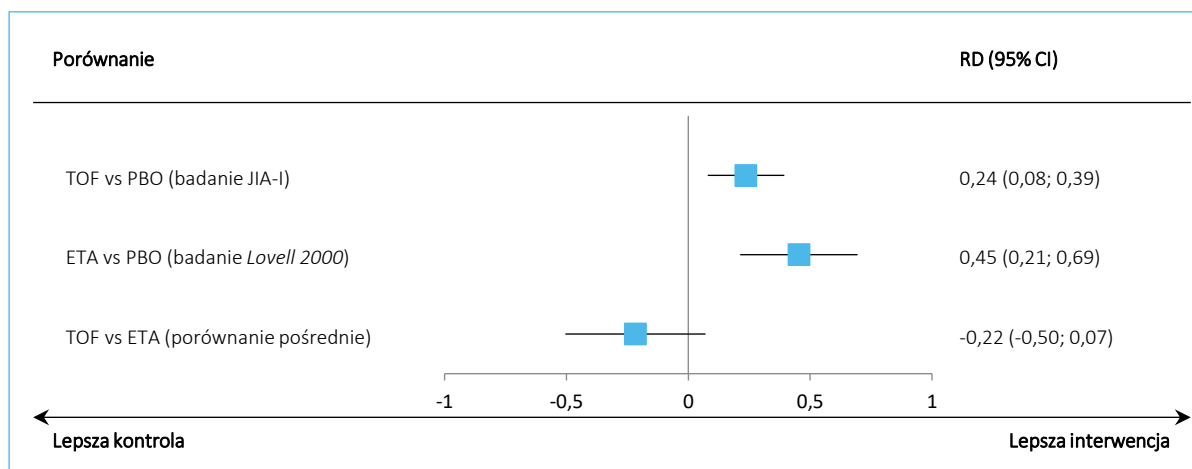
Wykres 27. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 28. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.6.3 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50

Jednym z punktów końcowych analizowanych w badaniu *JIA-I* była odpowiedź na leczenie definiowana według kryteriów JIA/ACR, wskazująca na przynajmniej 50% poprawę w aktywności choroby (JIA/ACR50). Analogiczne wyniki zaprezentowano także dla badania *Lovell 2000*. Wyniki uzyskane na podstawie wymienionych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.

Badanie	TOF/ETA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	48/72 (66,7%)	33/70 (47,1%)	1,41 (1,05; 1,90) p = 0,0222	0,20 (0,04; 0,36) NNT = 6 (3; 29) p = 0,0166
ETA vs PBO – badanie <i>Lovell 2000</i>	18/25 (72,0%)	6/26 (23,1%)	3,12 (1,48; 6,56) p = 0,0027	0,49 (0,25; 0,73) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
TOF vs ETA – porównanie pośrednie	-	-	0,45 (0,20; 1,01)	-0,29 (-0,58; -0,01)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

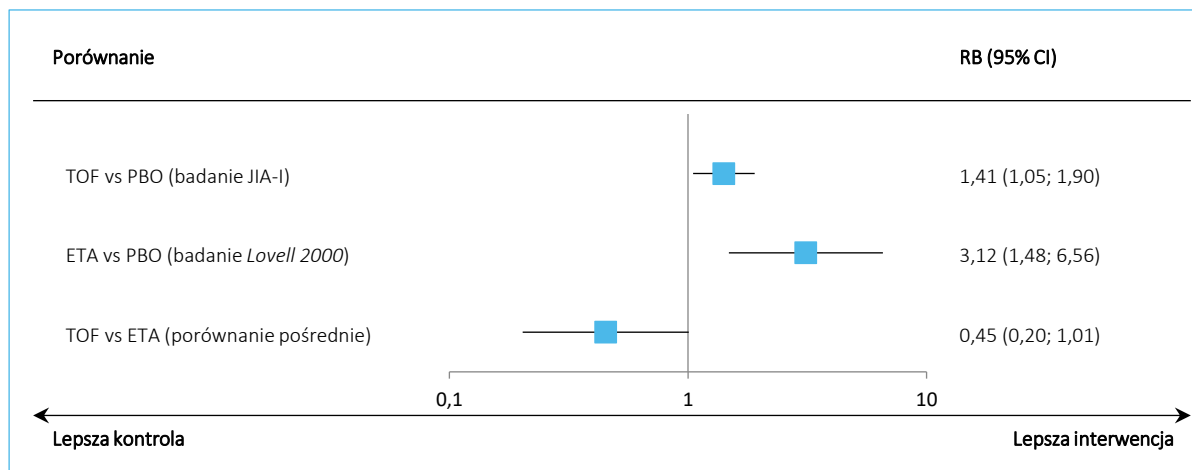
W badaniu *JIA-I* odnotowano zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie w grupie TOF w porównaniu do PBO, a różnica w częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR50 pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie: RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), p = 0,0222. Podobnie w badaniu *Lovell 2000*, stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR50 w grupie ETA porównaniu do PBO: RB = 3,12 (95% CI: 1,48; 6,56), p = 0,0027. W porównaniu pośrednim TOF vs ETA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości

Xeljanz (tofacetyninb)

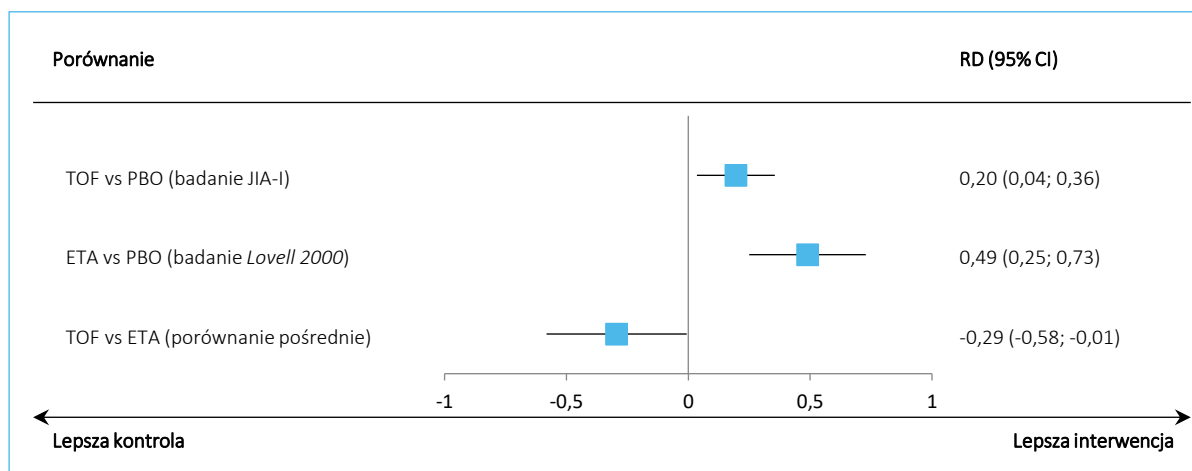
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50: RB = 0,45 (95% CI: 0,20; 1,01). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 29. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).



Wykres 30. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.6.4 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70

Zarówno w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO), jak i w badaniu *LoveII 2000* (ETA vs PBO) zaprezentowano wyniki przedstawiające prawdopodobieństwo osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, wskazujące na przynajmniej 70% poprawę w aktywności choroby (JIA/ACR70). Uzyskane dane oraz wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

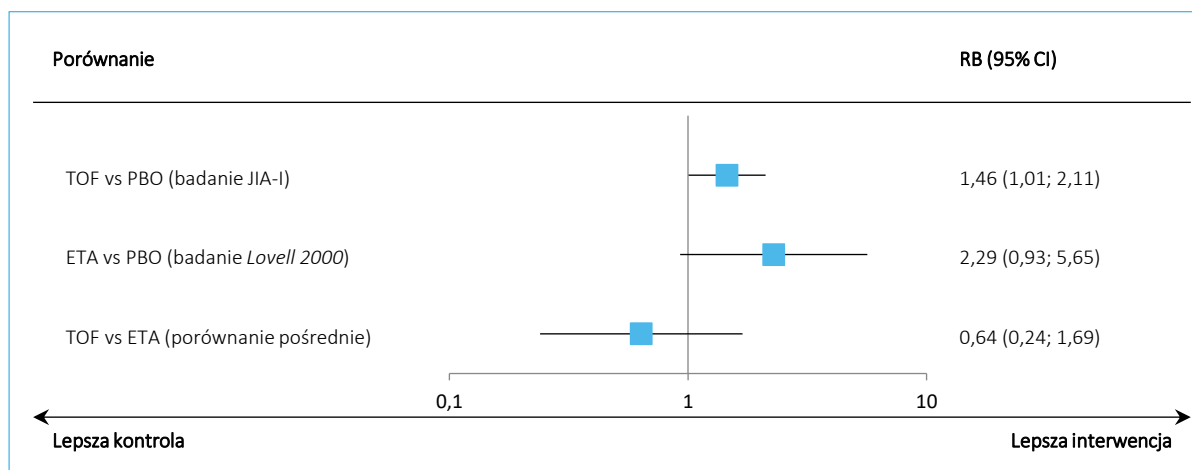
Tabela 58. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.

Badanie	TOF/ETA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	39/72 (54,2%)	26/70 (37,1%)	1,46 (1,01; 2,11) p = 0,0465	0,17 (0,01; 0,33) NNT = 6 (4; 114) p = 0,0387
ETA vs PBO – badanie <i>Lovell 2000</i>	11/25 (44,0%)	5/26 (19,2%)	2,29 (0,93; 5,65) p = 0,0725	0,25 (0,00; 0,49) p = 0,0490
TOF vs ETA – porównanie pośrednie	-	-	0,64 (0,24; 1,69)	-0,08 (-0,37; 0,22)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* odnotowano zwiększenie prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi JIA/ACR70 w grupie pacjentów leczonych TOF w porównaniu do PBO. Stwierdzony efekt był istotny statystycznie: RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,11), p = 0,0465. W badaniu *Lovell 2000* także zaobserwowano większy odsetek pacjentów osiągających odpowiedź JIA/ACR70 w grupie interwencji (ETA) w porównaniu do PBO, jednak różnica nie była istotna statystycznie: RB = 2,29 (95% CI: 0,93; 5,65), p = 0,0725. Porównanie pośrednie TOF vs ETA wskazywało na brak różnic w częstości występowania odpowiedzi na leczenie JIA/ACR70 – wynik porównania nie osiągnął istotności statystycznej: RB = 0,64 (95% CI: 0,24; 1,69). Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

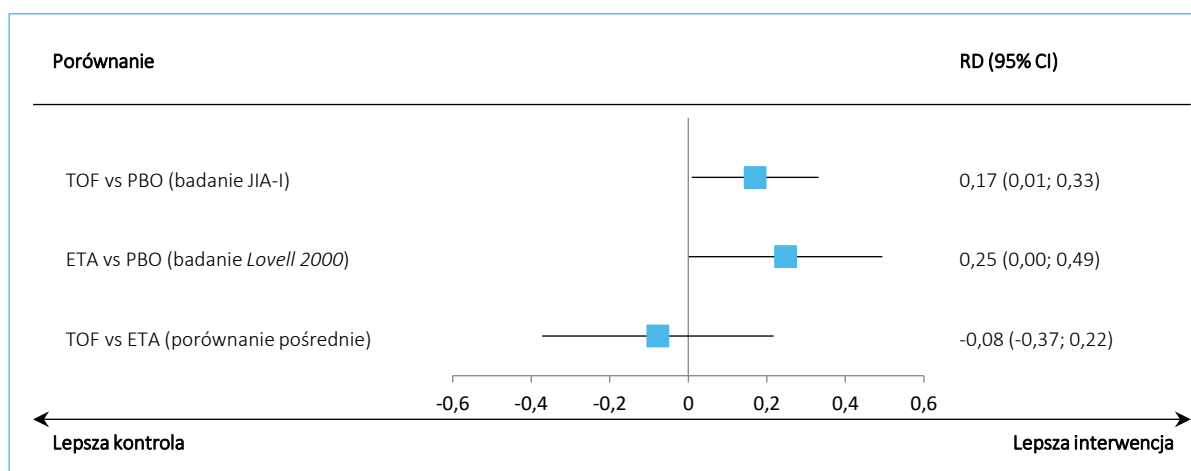
Wykres 31. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 32. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.6.5 Bezpieczeństwo

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* oraz w badaniu *Lovell 2000* była ocena bezpieczeństwa. Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych u pacjentów biorących udział w wymienionych badaniach oraz wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Porównanie TOF vs ETA – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Badanie	TOF/ETA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	68/88 (77,3%)	63/85 (74,1%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6291	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6285
ETA vs PBO – badanie <i>Lovell 2000</i> ^a	19/25 (76,0%)	12/26 (46,2%)	1,65 (1,03; 2,63) p = 0,0375	0,30 (0,04; 0,55) NNH = 4 (2; 23) p = 0,0215
TOF vs ETA – porównanie pośrednie	-	-	0,63 (0,38; 1,04)	-0,27 (-0,55; 0,02)
SAEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,48 (0,04; 5,23) p = 0,5492	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5420
ETA vs PBO – badanie <i>Lovell 2000 (CT 2023)</i>	1/25 (4,0%)	0/26 (0,0%)	3,12 (0,13; 73,06) p = 0,4802	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4468
TOF vs ETA – porównanie pośrednie	-	-	0,16 (0,00; 8,08)	-0,05 (-0,16; 0,06)
Zakażenia górnych dróg oddechowych				

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	TOF/ETA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	13/88 (14,8%)	9/85 (10,6%)	1,40 (0,63; 3,09) p = 0,4121	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4068
ETA vs PBO – badanie <i>Lovell 2000 (CT 2023)</i>	10/25 (40,0%)	4/26 (15,4%)	2,60 (0,94; 7,22) p = 0,0667	0,25 (0,01; 0,48) p = 0,0417
TOF vs ETA – porównanie pośrednie	-	-	0,54 (0,15; 1,96)	-0,20 (-0,46; 0,05)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z *CT 2023*, zdarzenia opisane jako: zdarzenia niepożądane inne (nie uwzględniające ciężkich zdarzeń niepożądanych), na podstawie przedstawionych danych nie było możliwe obliczenie częstości występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych, łącznie z ciężkimi.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *JIA-I* wynosiła 77,3% w grupie interwencji (TOF) oraz 74,1% w grupie kontrolnej (PBO) – różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), p = 0,6291. W badaniu *Lovell 2000* odnotowano wystąpienie AEs u 76,0% pacjentów w grupie interwencji (ETA) oraz u 46,2% pacjentów w grupie kontrolnej (PBO). Wskazywało to na istotne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa wystąpienia AEs u pacjentów leczonych ETA w porównaniu do PBO, RR = 1,65 (95% CI: 1,03; 2,63), p = 0,0375. W porównaniu pośrednim stwierdzono brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania AEs pomiędzy analizowanymi interwencjami – TOF vs ETA, RR = 0,63 (95% CI: 0,38; 1,04).

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w badaniu *JIA-I* była niska – odnotowano 1 zdarzenie w grupie pacjentów leczonych TOF i 2 zdarzenia wśród pacjentów otrzymujących PBO, różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie, RR = 0,48 (95% CI: 0,04; 5,23), p = 0,5492. Podobnie w badaniu *Lovell 2000* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupą interwencji (ETA) i grupą kontrolną (PBO), RR = 3,12 (95% CI: 0,13; 73,06), p = 0,4802. W porównaniu pośrednim TOF vs ETA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy analizowanymi interwencjami, RR = 0,16 (95% CI: 0,00; 8,08).

Zarówno w badaniu *JIA-I*, jak i w badaniu *Lovell 2000*, nie odnotowano zgonów wśród pacjentów biorących udział w badaniu. W związku z tym nie wykonano porównania częstości występowania zgonów u pacjentów leczonych TOF vs ETA na podstawie wymienionych badań.

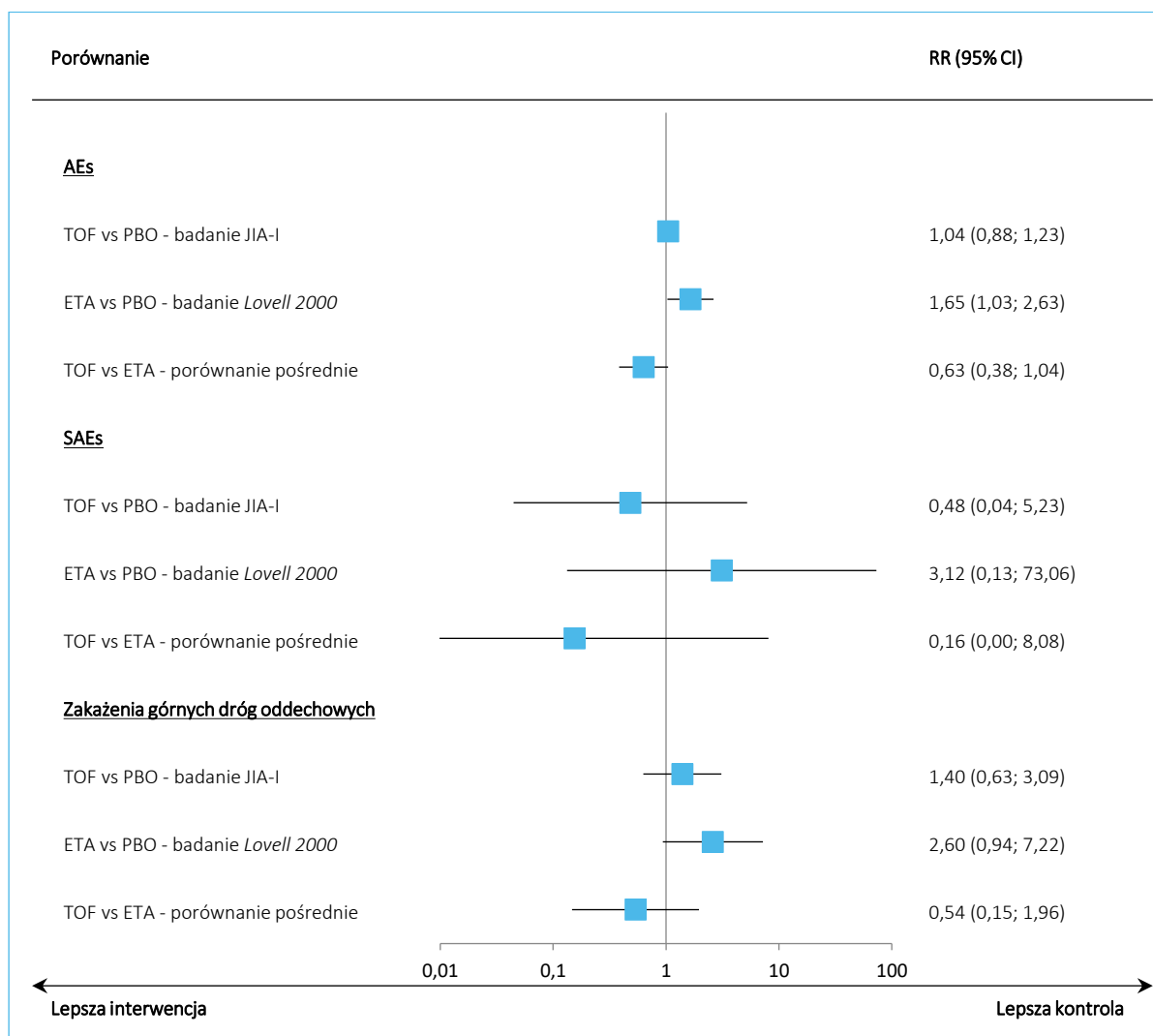
Zakażenia górnych dróg oddechowych były jednym z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w badaniu *JIA-I* (14,8% pacjentów w grupie leczonej TOF oraz 10,6% pacjentów otrzymujących PBO). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości ich występowania pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną, RR = 1,40 (95% CI: 0,63; 3,09), p = 0,4121. Podobnie, w badaniu *Lovell 2000* nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg

Xeljanz (tofacetynin)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

oddechowych pomiędzy grupami (ETA vs PBO): RR = 2,60 (95% CI: 0,94; 7,22), $p = 0,0667$. W porównaniu pośrednim TOF vs ETA nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych pomiędzy analizowanymi interwencjami, RR = 0,54 (95% CI: 0,15; 1,96). Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

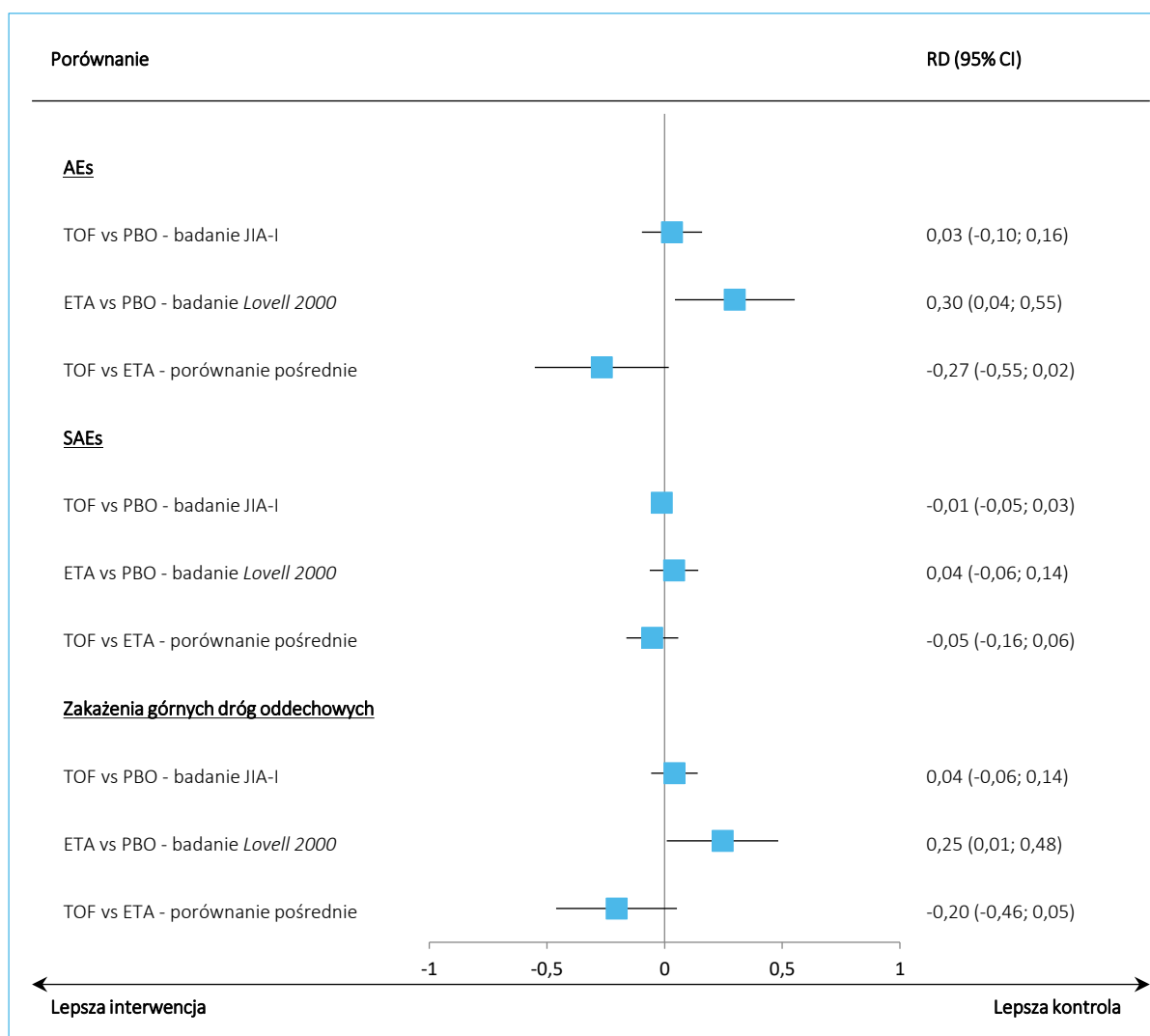
Wykres 33. Porównanie TOF vs ETA – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 34. Porównanie TOF vs ETA – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.7 Tofacytynib vs tocilizumab – porównanie pośrednie

8.7.1 Zaostrzenia choroby (*JIA flares*)

Ryzyko występowania zaostrzeń choroby było głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) oraz w badaniu *CHERISH* (TOC vs PBO). Dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 60. Porównanie TOF vs TOC – ryzyko zaostrzeń choroby.

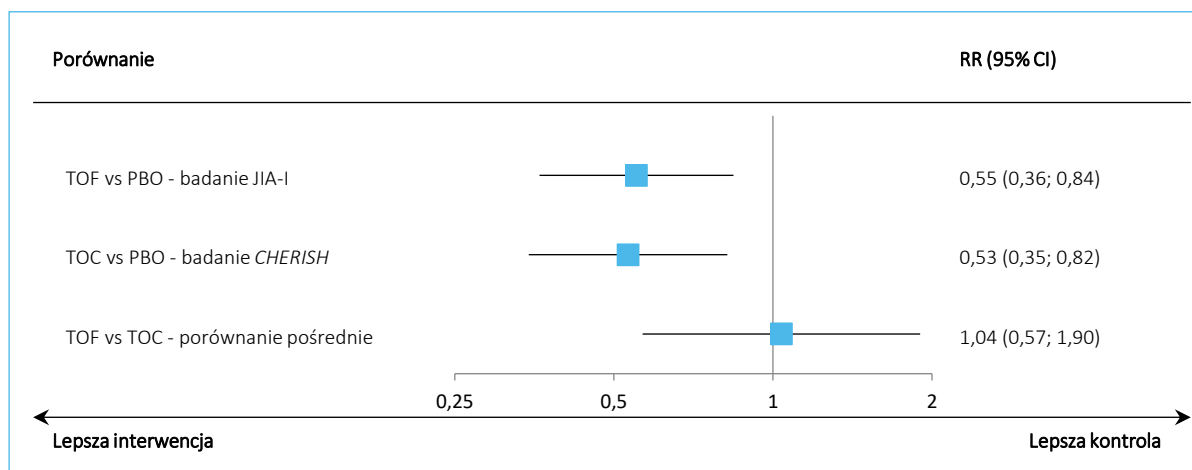
Badanie	TOF/TOC n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	21/72 (29,2%)	37/70 (52,9%)	0,55 (0,36; 0,84) p = 0,0058	-0,24 (-0,39;-0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	21/82 (25,6%)	39/81 (48,2%)	0,53 (0,35; 0,82) p = 0,0042	-0,23 (-0,37;-0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0022
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	1,04 (0,57; 1,90)	-0,01 (-0,22; 0,20)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia choroby w grupie pacjentów leczonych TOF w porównaniu do PBO, RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), p = 0,0058. Podobnie, w badaniu *CHERISH* stwierdzono rzadsze występowanie zaostrzeń w grupie interwencji (TOC) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), zaobserwowana różnica była istotna statystycznie, RR = 0,53 (95% CI: 0,35; 0,82), p = 0,0042. Porównanie pośrednie TOF vs TOC wskazywało na brak znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zaostrzeń choroby pomiędzy analizowanymi interwencjami, RR = 1,04 (95% CI: 0,57; 1,90).

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

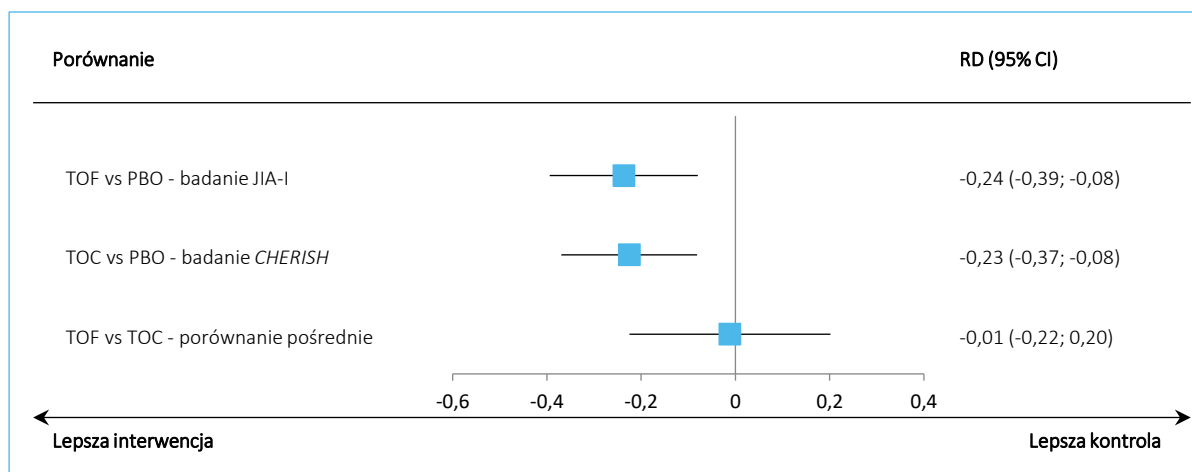
Wykres 35. Porównanie TOF vs TOC – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 36. Porównanie TOF vs TOC – ryzyko zaostreżeń choroby, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.7.2 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30

Zarówno w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO), jak i w badaniu *CHERISH* (TOC vs PBO) oceniano występowanie odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów JIA/ACR, wskazującej na przynajmniej 30% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR30). Uzyskane dane oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.

Badanie	TOF/TOC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	51/72 (70,8%)	33/70 (47,1%)	1,50 (1,13; 2,01) p = 0,0058	0,24 (0,08; 0,39) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	61/82 (74,4%)	44/81 (54,3%)	1,37 (1,08; 1,74) p = 0,0092	0,20 (0,06; 0,34) NNT = 5 (3; 18) p = 0,0062
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	1,10 (0,76; 1,59)	0,04 (-0,18; 0,25)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono częstsze osiągnięcie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30 w grupie pacjentów leczonych TOF w porównaniu do grupy otrzymującej PBO, różnica była istotna statystycznie, RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), p = 0,0058. Podobnie, w badaniu *CHERISH* zaobserwowano istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30 w grupie interwencji (TOC) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), RB = 1,37 (95% CI: 1,08; 1,74), p = 0,0092. Porównanie pośrednie TOF vs TOC wskazało na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami

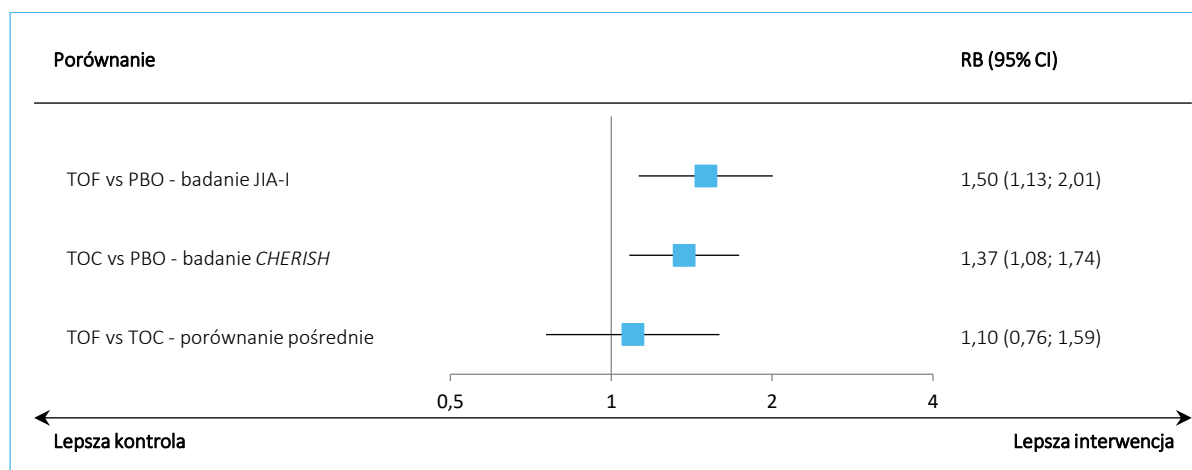
Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

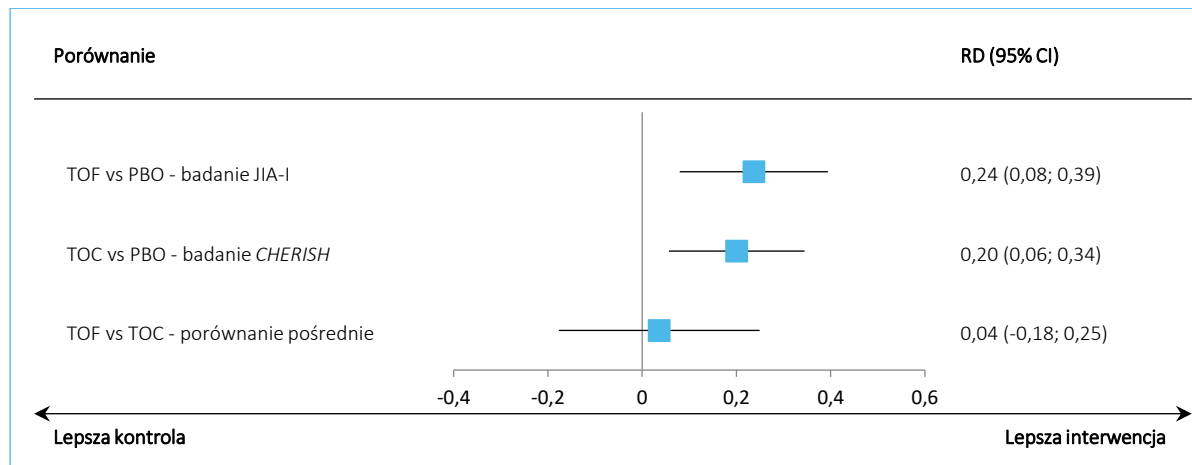
(RB = 1,10 [95% CI: 0,76; 1,59]), co świadczyło o podobnej skuteczności obu leków w zakresie osiągnięcia odpowiedzi JIA/ACR30 przez leczonych pacjentów.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 37. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).



Wykres 38. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.7.3 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) oraz w badaniu *CHERISH* (TOC vs PBO) było występowanie odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów JIA/ACR, wskazującej na przynajmniej 50% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR50). Uzyskane dane oraz wyniki porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 62. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.

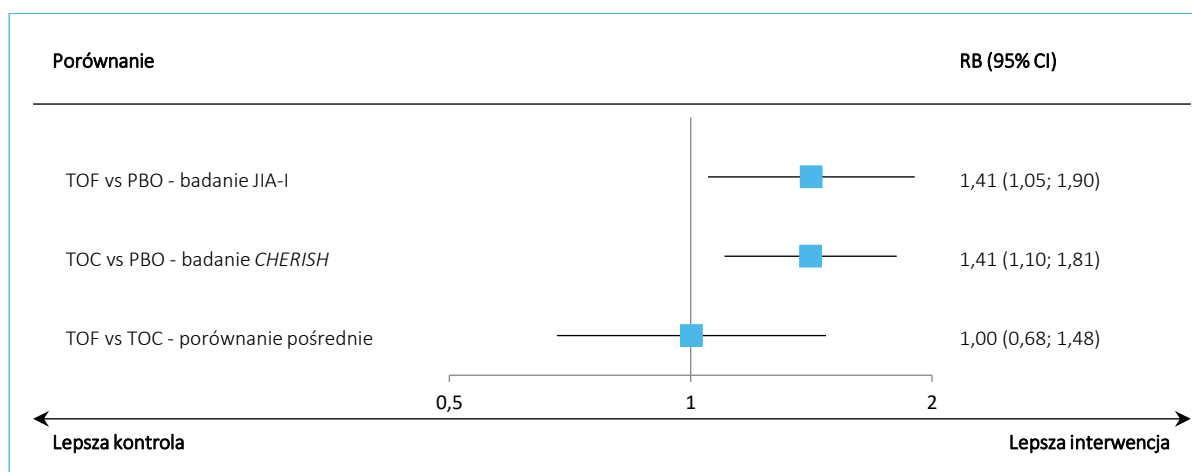
Badanie	TOF/TOC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	48/72 (66,7%)	33/70 (47,1%)	1,41 (1,05; 1,90) p = 0,0222	0,20 (0,04; 0,36) NNT = 6 (3; 29) p = 0,0166
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	60/82 (73,2%)	42/81 (51,9%)	1,41 (1,10; 1,81) p = 0,0064	0,21 (0,07; 0,36) NNT = 5 (3; 15) p = 0,0040
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	1,00 (0,68; 1,48)	-0,02 (-0,23; 0,20)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg kryteriów JIA/ACR50 w grupie interwencji (TOF) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), p = 0,0222. Podobny efekt zaobserwowano w badaniu *CHERISH*, gdzie odnotowano istotnie częstsze występowanie ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych TOC w porównaniu do PBO, RB = 1,41 (95% CI: 1,10; 1,81), p = 0,0064. Porównanie pośrednie TOF vs TOC wskazało na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (RB = 1,00 [95% CI: 0,68; 1,48]), co świadczyło o podobnej skuteczności obu leków w zakresie osiągnięcia odpowiedzi JIA/ACR50.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

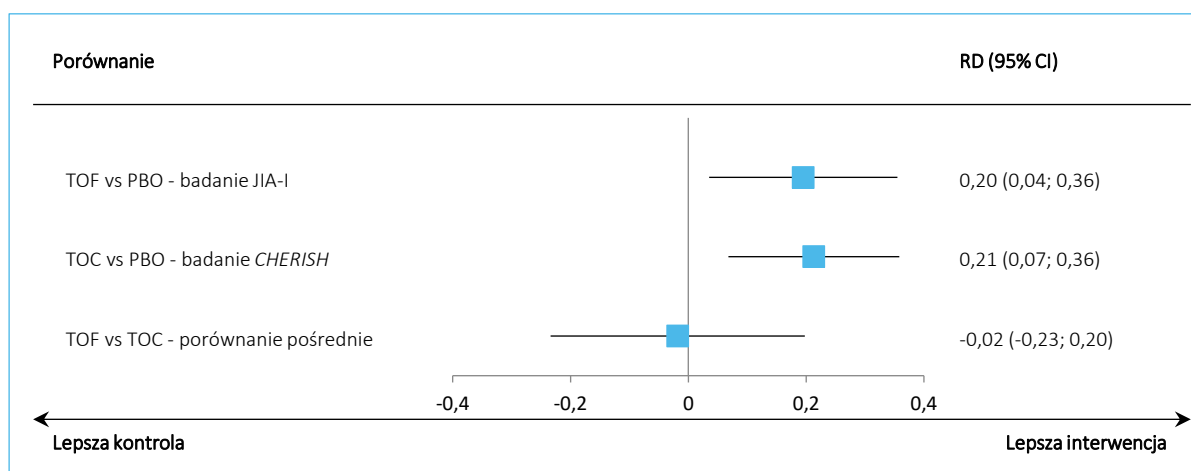
Wykres 39. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 40. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.7.4 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70

Odpowiedź na leczenie ocenianą wg kryteriów JIA/ACR, wskazującą na przynajmniej 70% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR70) oceniano w badaniu *JIA-I* oraz w badaniu *CHERISH*. Odpowiednie dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego TOF vs TOC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.

Badanie	TOF/TOC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	39/72 (54,2%)	26/70 (37,1%)	1,46 (1,01; 2,11) p = 0,0465	0,17 (0,01; 0,33) NNT = 6 (4; 114) p = 0,0387
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	53/82 (64,6%)	34/81 (42,0%)	1,54 (1,14; 2,08) p = 0,0051	0,23 (0,08; 0,38) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0029
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	0,95 (0,59; 1,53)	-0,06 (-0,28; 0,16)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ocenianej wg kryteriów JIA/ACR70 w grupie interwencji (TOF) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,11), p = 0,0465. Podobnie, w badaniu *CHERISH* zaobserwowano znamienne statystycznie częstsze występowanie ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych TOC w porównaniu do pacjentów otrzymujących PBO, RB = 1,54 (95% CI: 1,14; 2,08), p = 0,0051. Porównanie pośrednie TOF vs TOC wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi

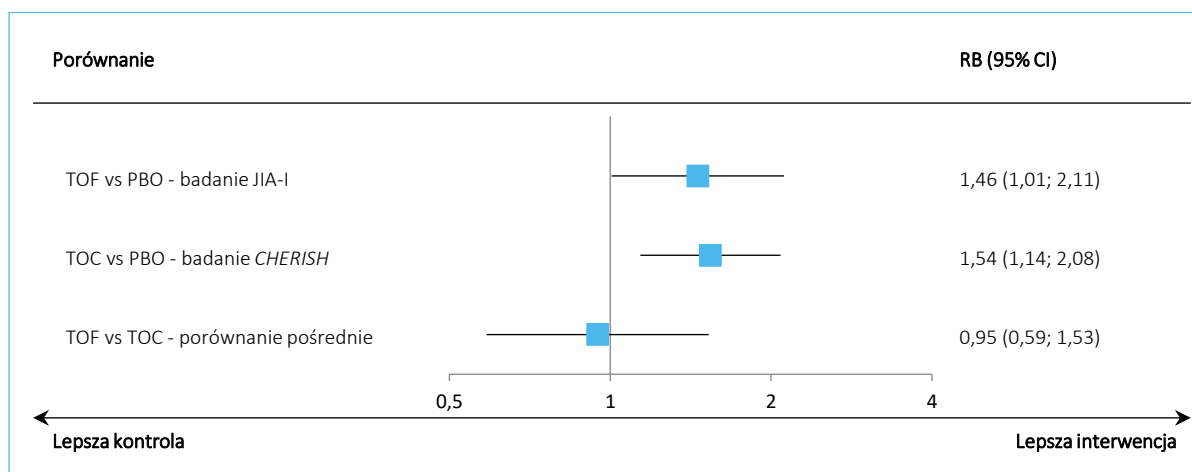
Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

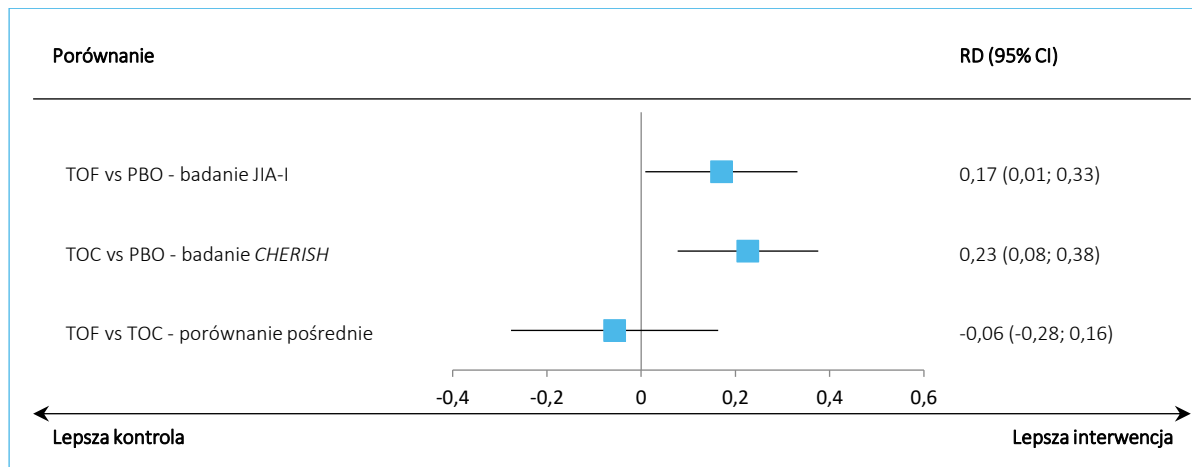
interwencjami, $RB = 0,95$ (95% CI: 0,59; 1,53), co świadczyło o podobnej skuteczności obu leków w zakresie częstości osiągnięcia odpowiedzi JIA/ACR70 przez leczonych pacjentów.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 41. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB).



Wykres 42. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.7.5 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90

Zarówno w badaniu *JIA-I*, jak i w badaniu *CHERISH* oceniano występowanie odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów JIA/ACR, wskazującej na przynajmniej 90% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR90). Uzyskane dane oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 64. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90.

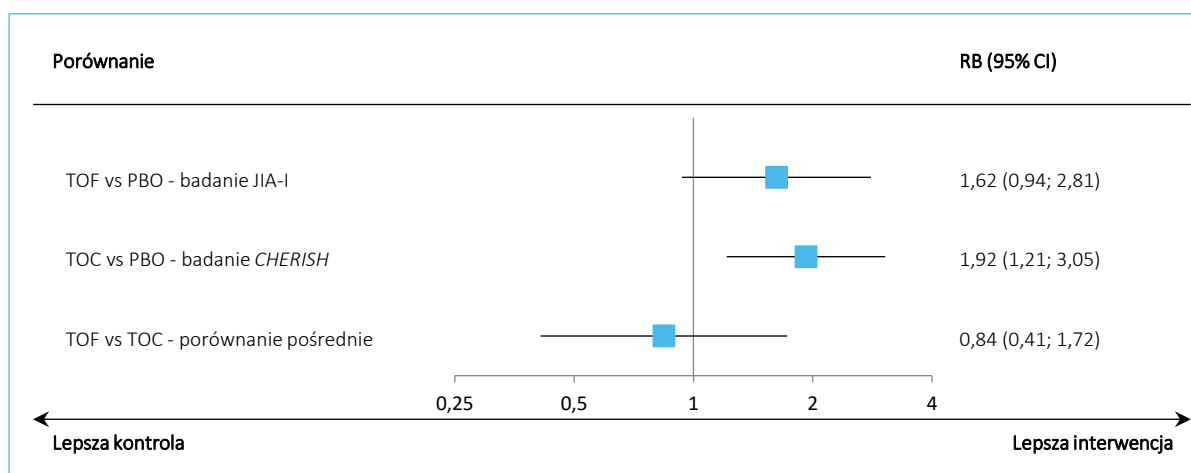
Badanie	TOF/TOC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	25/72 (34,7%)	15/70 (21,4%)	1,62 (0,94; 2,81) p = 0,0849	0,13 (-0,01; 0,28) p = 0,0744
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	37/82 (45,1%)	19/81 (23,5%)	1,92 (1,21; 3,05) p = 0,0053	0,22 (0,07; 0,36) NNT = 5 (3; 14) p = 0,0028
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	0,84 (0,41; 1,72)	-0,08 (-0,29; 0,12)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR90 pomiędzy grupą pacjentów leczonych TOF oraz grupą otrzymującą PBO, RB = 1,62 (95% CI: 0,94; 2,81), p = 0,0849. Jednak kierunek efektu był zgodny z zaobserwowanym ogółem w badaniu, wskazującym na przewagę grupy interwencji (TOF) w zakresie osiągnięcia odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów JIA/ACR. Z kolei, w badaniu *CHERISH* odnotowano znamienne statystycznie częstsze uzyskiwanie odpowiedzi JIA/ACR90 przez pacjentów leczonych TOC w porównaniu do PBO, RB = 1,92 (95% CI: 1,21; 3,05), p = 0,0053. Porównanie pośrednie TOF vs TOC wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami (RB = 0,84 [95% CI: 0,41; 1,72]), co świadczyło o ich podobnej skuteczności w zakresie osiągnięcia odpowiedzi JIA/ACR90.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

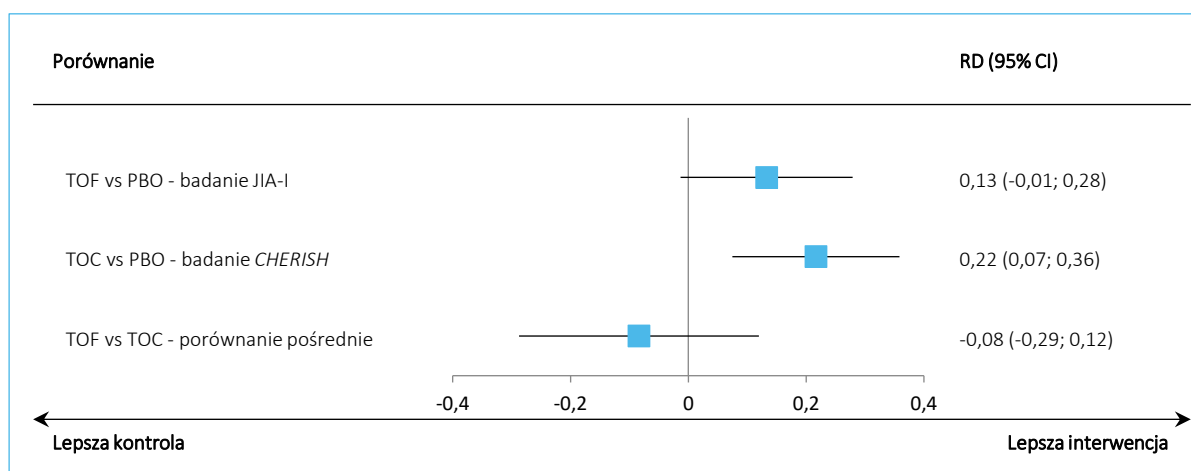
Wykres 43. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 44. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.7.6 Prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) oraz w badaniu *CHERISH* (TOC vs PBO) było prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby ocenianej wg kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR-ID). Dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Porównanie TOF vs TOC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID).

Badanie	TOF/TOC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	19/72 (26,4%)	12/70 (17,1%)	1,54 (0,81; 2,93) p = 0,1889	0,09 (-0,04; 0,23) p = 0,1787
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	30/82 (36,6%)	14/81 (17,3%)	2,12 (1,21; 3,69) p = 0,0081	0,19 (0,06; 0,33) NNT = 6 (4; 17) p = 0,0044
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	0,73 (0,31; 1,70)	-0,10 (-0,29; 0,09)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nieaktywnej choroby wg kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR-ID) pomiędzy grupą interwencji (TOF) i grupą kontrolną (PBO), RB = 1,54 (95% CI: 0,81; 2,93), p = 0,1889. W badaniu *CHERISH* stwierdzono istotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby w grupie pacjentów leczonych TOC w porównaniu do PBO, RB = 2,12 (95% CI: 1,21; 3,69), p = 0,0081. Porównanie pośrednie TOF vs TOC nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (RB = 0,73 [95% CI: 0,31; 1,70]), co

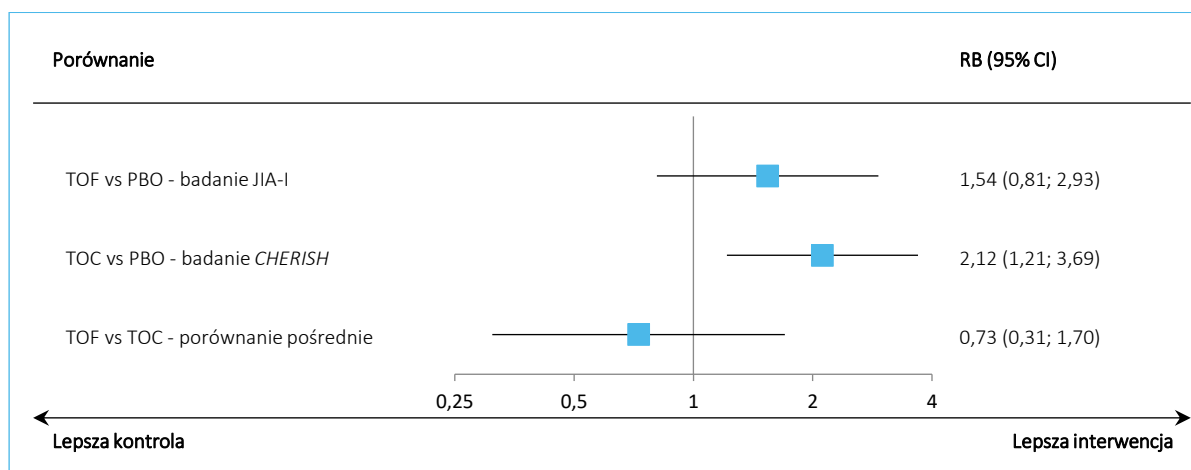
Xeljanz (tofacetynin)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

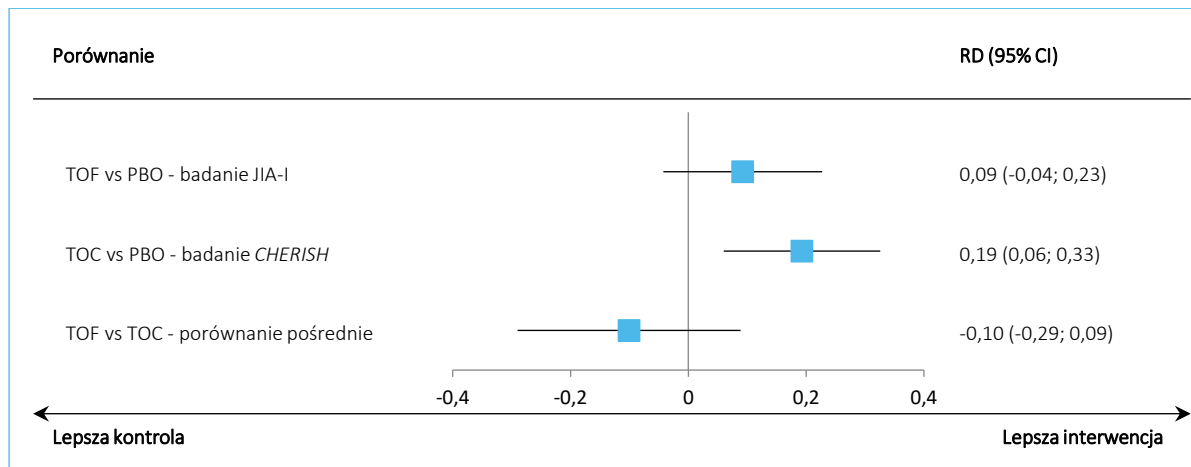
świadczyło o podobnej skuteczności obu leków w zakresie uzyskiwania nieaktywnej choroby (JIA/ACRID) przez leczonych pacjentów.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano dodatkowo na wykresach poniżej.

Wykres 45. Porównanie TOF vs TOC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACRID), korzyści względnej (RB).



Wykres 46. Porównanie TOF vs TOC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACRID), obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.7.7 Bezpieczeństwo

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) oraz w badaniu *CHERISH* (TOC vs PBO) była ocena bezpieczeństwa badanego leku. Dane dotyczące częstości występowania poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych, dla których możliwe było wykonanie porównania pomiędzy badaniami oraz wyniki obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 66. Porównanie TOF vs TOC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Badanie	TOF/TOC n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	68/88 (77,3%)	63/85 (74,1%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6291	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6285
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	58/82 (70,7%)	60/81 (74,1%)	0,95 (0,79; 1,15) p = 0,6333	-0,03 (-0,17; 0,10) p = 0,6329
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	1,09 (0,85; 1,41)	0,06 (-0,12; 0,25)
SAEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,48 (0,04; 5,23) p = 0,5492	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5420
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	3/82 (3,7%)	3/81 (3,7%)	0,99 (0,21; 4,75) p = 0,9878	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9878
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	0,49 (0,03; 8,48)	-0,01 (-0,08; 0,06)
Zakończenie leczenia z powodu AEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	16/88 (18,2%)	29/85 (34,1%)	0,53 (0,31; 0,91) p = 0,0206	-0,16 (-0,29; -0,03) NNT = 7 (4; 33) p = 0,0155
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	1/82 (1,2%)	1/81 (1,2%)	0,99 (0,06; 15,53) p = 0,9930	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9930
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	0,54 (0,03; 8,92)	-0,16 (-0,29; -0,03)
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	13/88 (14,8%)	9/85 (10,6%)	1,40 (0,63; 3,09) p = 0,4121	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4068
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	4/82 (4,9%)	2/81 (2,5%)	1,98 (0,37; 10,49) p = 0,4241	0,02 (-0,03; 0,08) p = 0,4123
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	0,71 (0,11; 4,49)	0,02 (-0,10; 0,13)
Ciężkie zakażenia (<i>serious infections</i>)				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	1/85 (1,2%)	0,97 (0,06; 15,20) p = 0,9803	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9803
TOC vs PBO – badanie <i>CHERISH</i>	1/82 (1,2%)	0/81 (0,0%)	2,96 (0,12; 71,70) p = 0,5039	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4722
TOF vs TOC – porównanie pośrednie	-	-	0,33 (0,00; 22,01)	-0,01 (-0,06; 0,03)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wynosiła 77,3% w grupie pacjentów leczonych TOF oraz 74,1% w grupie otrzymującej PBO, co wskazywało na brak istotnych

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

statystycznie różnic pomiędzy grupami, RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), p = 0,6291. Podobnie, w badaniu *CHERISH* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą interwencji (TOC) i grupą kontrolną (PBO) w częstości występowania AEs, RR = 0,95 (95% CI: 0,79; 1,15), p = 0,6333. Porównanie pośrednie wskazało na podobne prawdopodobieństwo występowania AEs w grupach pacjentów leczonych TOF vs TOC – obliczona różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie, RR = 1,09 (95% CI: 0,85; 1,41).

W badaniu *JIA-I*, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) była niska, odnotowano wystąpienie jednego zdarzenia w grupie pacjentów leczonych TOF oraz dwóch zdarzeń w grupie pacjentów otrzymujących PBO, zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, RR = 0,48 (95% CI: 0,04; 5,23), p = 0,5492. Podobny wynik, wskazujący na brak istotnego zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia SAEs w grupie interwencji, stwierdzono w badaniu *CHERISH*, RR = 0,99 (95% CI: 0,21; 4,75), p = 0,9878. Porównanie pośrednie nie wykazało znamiennych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami pacjentów leczonych TOF vs TOC, RR = 0,49 (95% CI: 0,03; 8,48).

W badaniu *JIA-I* zaobserwowano znamienne statystycznie rzadsze występowanie zakończenia leczenia z powodu AEs u pacjentów leczonych TOF w porównaniu do PBO, RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), p = 0,0206. Z kolei, w badaniu *CHERISH* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ocenianego zdarzenia pomiędzy grupą interwencji (TOC) i grupą kontrolną (PBO), RR = 0,99 (95% CI: 0,06; 15,53), p = 0,9930. Porównanie pośrednie TOF vs TOC wykazało podobny wpływ analizowanych interwencji na prawdopodobieństwo zakończenia leczenia z powodu AEs u leczonych pacjentów, RR = 0,54 (95% CI: 0,03; 8,92).

Zakażenia górnych dróg oddechowych należały do najczęstszych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w badaniu *JIA-I*, różnica w częstości ich występowania pomiędzy analizowanymi grupami (TOF vs PBO) była nieistotna statystycznie, RR = 1,40 (95% CI: 0,63; 3,09), p = 0,4121. Także w badaniu *CHERISH* różnica pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną w częstości występowania ocenianego zdarzenia niepożądanego nie była znamienna statystycznie, RR = 1,98 (95% CI: 0,37; 10,49), p = 0,4241. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych różnic pomiędzy interwencjami TOF vs TOC (RR = 0,71 [95% CI: 0,11; 4,49]), co świadczyło o podobnej częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych w obu analizowanych grupach pacjentów.

W badaniu *JIA-I*, częstość występowania ciężkich zakażeń była niska (odnotowano jedno zdarzenie w grupie leczonej TOF oraz jedno u pacjentów otrzymujących PBO), a różnica pomiędzy grupami nie była

Xeljanz (tofacetyninb)

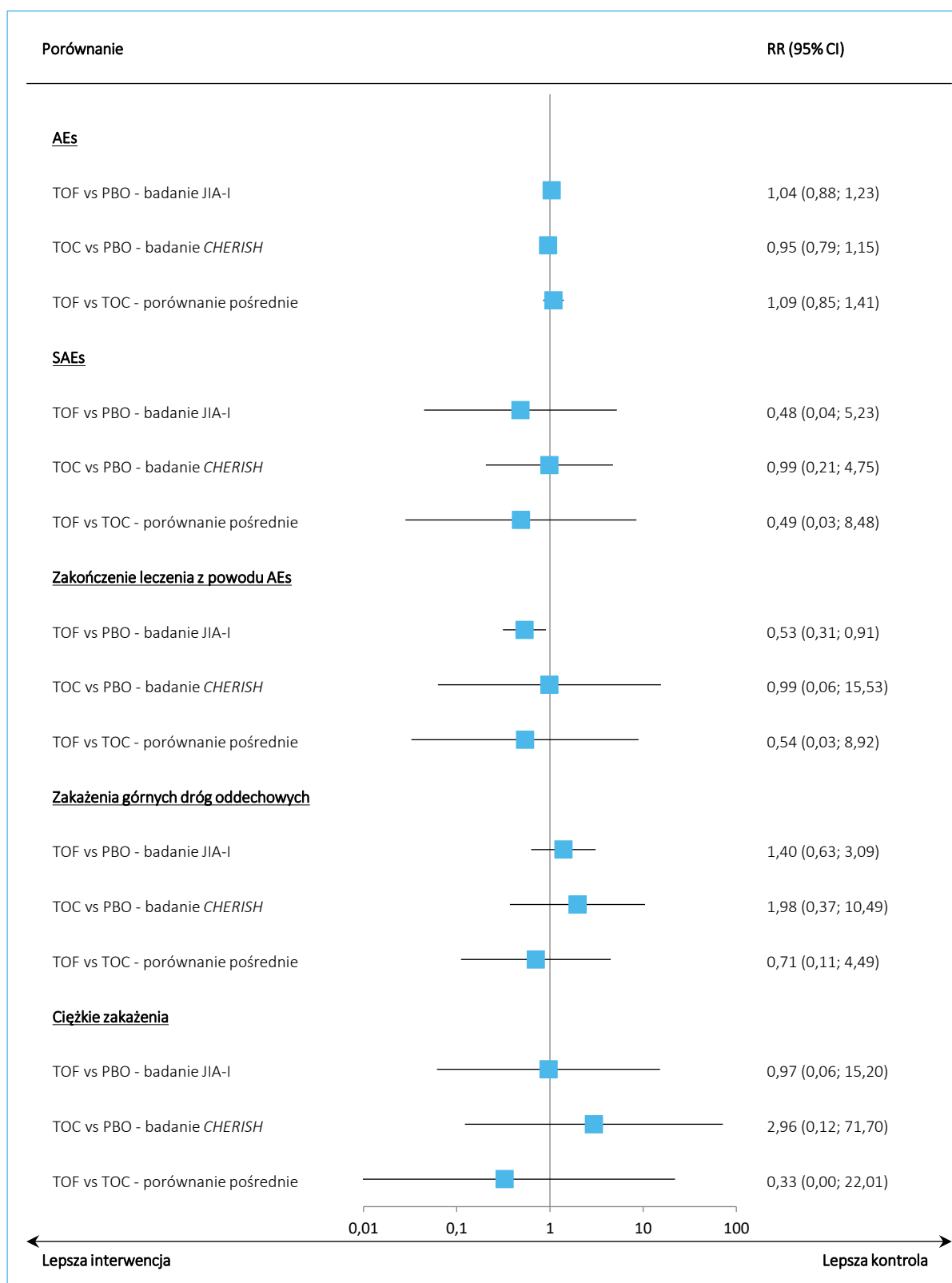
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

istotna statystycznie, RR = 0,97 (95% CI: 0,06; 15,20), p = 0,9803. Podobnie, w badaniu *CHERISH* nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zakażeń pomiędzy grupami, RR = 2,96 (95% CI: 0,12; 71,70), p = 0,5039. Porównanie pośrednie TOF vs TOC wskazało na podobne prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego zdarzenia niepożądanego w obu grupach pacjentów – obliczona różnica nie była znamienna statystycznie, RR = 0,33 (95% CI: 0,00; 22,01).

Zarówno w badaniu *JIA-I*, jak i w badaniu *CHERISH* nie odnotowano wystąpienia zgonu u pacjentów biorących udział w badaniu. w związku z tym nie porównywano częstości występowania zgonów pomiędzy pacjentami leczonymi TOF vs TOC na podstawie wymienionych badań.

Wyniki obliczeń porównania pośredniego dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

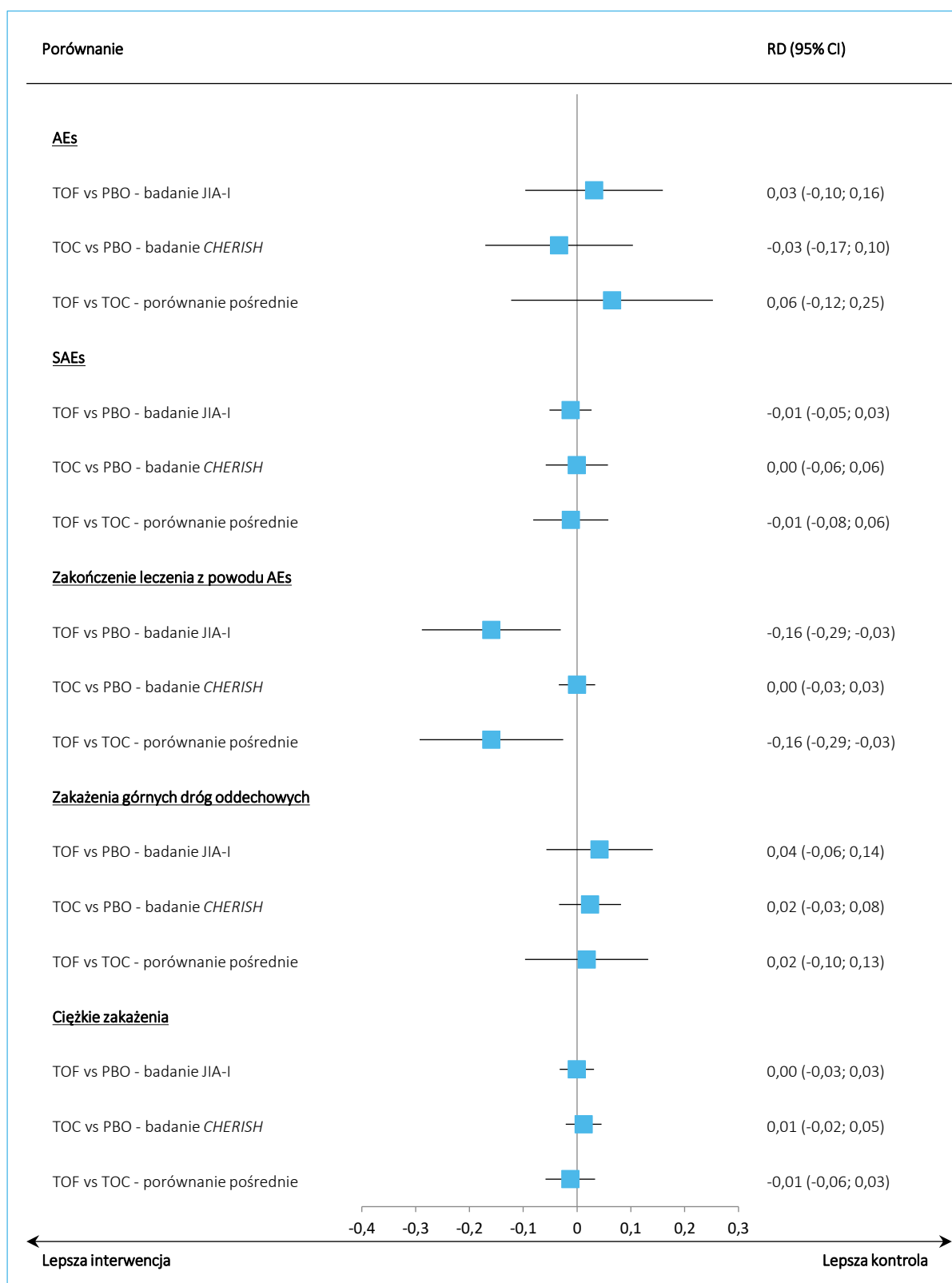
Wykres 47. Porównanie TOF vs TOC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 48. Porównanie TOF vs TOC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

8.1 Tofacytynib vs sekukinumab – porównanie pośrednie

8.1.1 Podgrupa chorych z mŁZS

Do badania *JIA-I* włączono pacjentów z określonymi podtypami MIZS wg kryteriów ILAR, w głównej ocenie skuteczności przeprowadzonej dla punktów końcowych określonych w badaniu w populacji ogólnej pacjentów MIZS nie uwzględniono chorych z mŁZS oraz ERA. Ocena skuteczności dla tych podgrup została przeprowadzona w ramach analizy eksploracyjnej, a wyniki zaprezentowano osobno dla obu podgrup dla wybranych punktów końcowych: ryzyko zaostrzeń choroby oraz średni wynik w skali JADAS. Ze strony badania *JUNIPERA* dla analogicznej podgrupy pacjentów wyróżnionej w badaniu (chorzy z mŁZS) zaprezentowano wyniki dla ryzyka zaostrzeń choroby i tylko dla tego punktu końcowego możliwe było wykonanie porównania.

8.1.1.1 Zaostrzenia choroby (*JIA flares*)

Zarówno w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO), jak i w badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO) oceniano występowanie zaostrzeń choroby wśród pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów (mŁZS), którzy w każdym z wymienionych badań stanowili podgrupę populacji całkowitej biorącej udział w badaniu. Wyniki badania *JUNIPERA* dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w doniesieniu *Brunner 2022*. W tabeli poniżej przedstawiono dane oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego.

Tabela 67. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, podgrupa pacjentów z mŁZS.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	2/7 (28,6%)	6/8 (75,0%)	0,38 (0,11; 1,31) p = 0,1265	-0,46 (-0,91;-0,01) p = 0,0429
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i> (<i>Brunner 2022</i>)	4*/15 (27%)	11*/16 (69%)	0,39 (0,16; 0,96) p = 0,0396	-0,42 (-0,74;-0,10) NNT = 3 (2; 10) p = 0,0097
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	0,98 (0,21; 4,54)	-0,04 (-0,59; 0,51)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

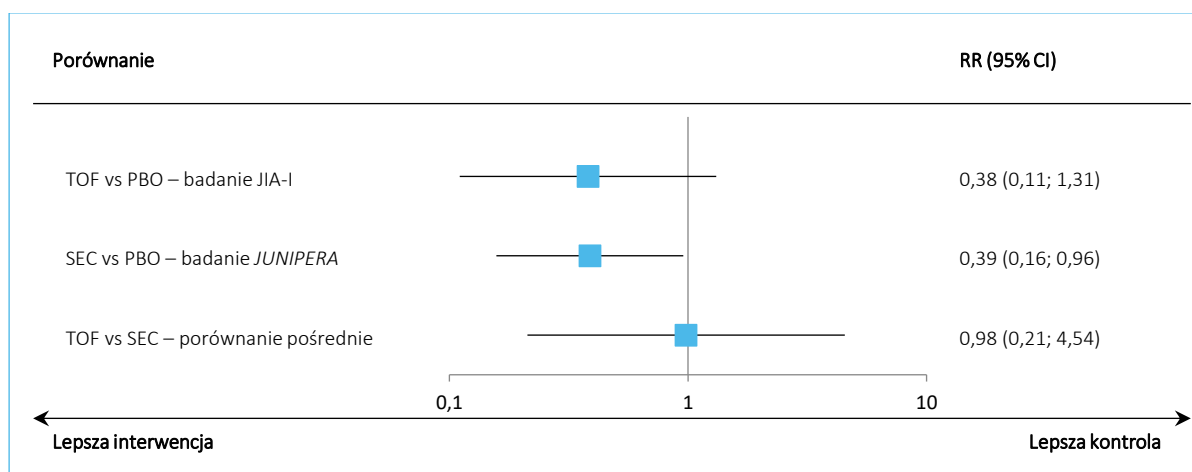
W badaniu *JIA-I* wśród pacjentów z rozpoznaniem mŁZS odnotowano wystąpienie zaostrzenia choroby u 28,6% pacjentów w grupie pacjentów leczonych TOF oraz u 75,0% pacjentów otrzymujących PBO, liczebność analizowanych grup pacjentów była niewielka (TOF, N = 7 oraz PBO, N = 8). Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, RR = 0,38 (95% CI: 0,11; 1,31), p = 0,1265. W podgrupie pacjentów z mŁZS w badaniu *JUNIPERA* stwierdzono znamienne statystycznie

Xeljanz (tofacytynib)

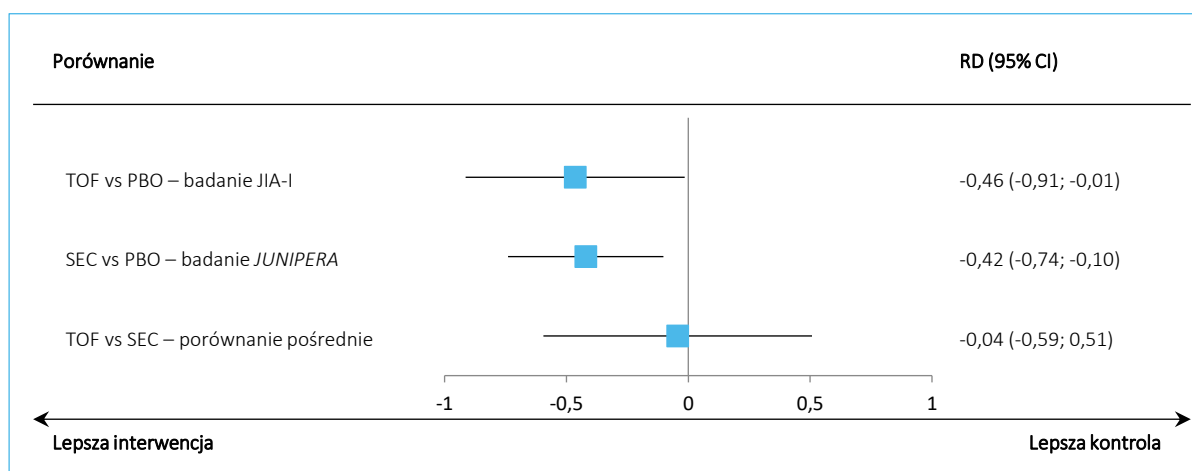
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia choroby w grupie interwencji (SEC) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), RR = 0,39 (95% CI: 0,16; 0,96), p = 0,0396. Porównanie pośrednie TOF vs SEC wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, co świadczyło o ich podobnym wpływie na ryzyko występowania zaostrzeń choroby wśród pacjentów z mŁZS, RR = 0,98 (95% CI: 0,21; 4,54). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 49. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, podgrupa pacjentów z mŁZS, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Wykres 50. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, podgrupa pacjentów z mŁZS, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.2 Ogólna populacja badań

Do badania JIA-I włączono pacjentów z mŁZS jednak oceny skuteczności dla tych chorych dokonywano jedynie w ramach analizy eksploracyjnej, przedstawiającej wyniki dla wybranych punktów końcowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

(w tym ryzyko zaostrzeń choroby, wyniki przedstawiono powyżej). Większość punktów końcowych oceniano jedynie w populacji ogólnej pacjentów MIZS, w tym: czas do zaostrzenia choroby, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg określonych kryteriów JIA/ACR i prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby. Dlatego dla większości punktów końcowych, dla których wyniki przedstawiono w obu badaniach możliwe było wykonanie porównania jedynie dla populacji ogólnych pacjentów (dla badania *JIA-I*: pacjenci z MIZS wielostawowym, nielicznostawowym rozszerzającym, o początku uogólnionym obecnie bez objawów ogólnych; dla badania *JUNIPERA*: pacjenci z mŁZS oraz ERA) – wyniki przeprowadzonych porównań przedstawiono poniżej.

8.1.2.1 Zaostrzenia choroby (*JIA flares*)

Liczba zaostrzeń choroby występująca w całej populacji pacjentów biorących udział w badaniu była głównym punktem końcowym ocenianym w badaniu *JIA-I*. Ryzyko występowania zaostrzeń choroby oceniano także w badaniu *JUNIPERA*. W tabeli poniżej przedstawiono dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego.

Tabela 68. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, cała populacja.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	21/72 (29,2%)	37/70 (52,9%)	0,55 (0,36; 0,84) p = 0,0058	-0,24 (-0,39;-0,08) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	10/37 (27,0%)	21/38 (55,3%)	0,49 (0,27; 0,89) p = 0,0198	-0,28 (-0,50;-0,07) NNT = 4 (3; 15) p = 0,0094
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,13 (0,54; 2,35)	0,05 (-0,22; 0,31)

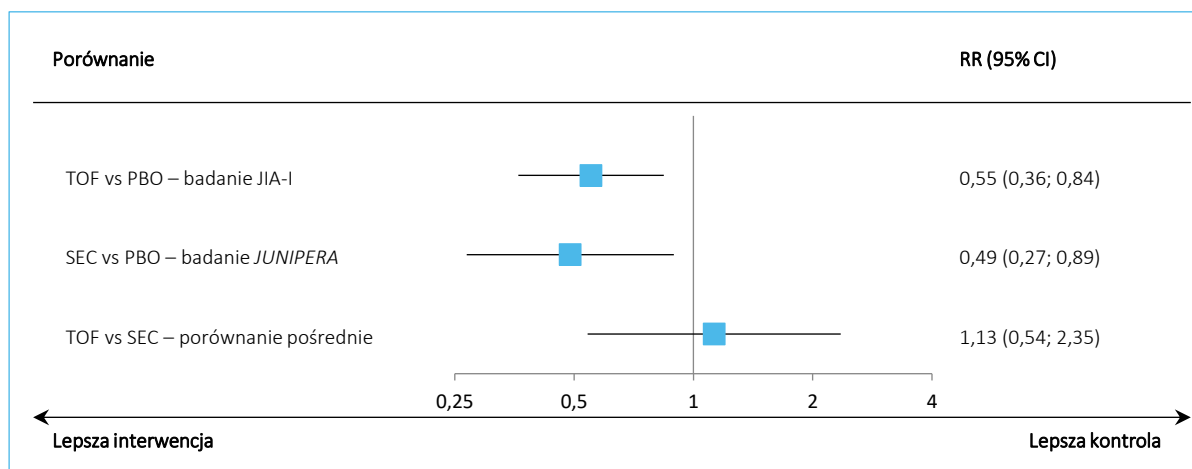
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzenia choroby w grupie pacjentów leczonych TOF w porównaniu do pacjentów otrzymujących PBO, RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), p = 0,0058. W badaniu *JUNIPERA* zaobserwowano podobny efekt, wskazujący na zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń choroby w grupie interwencji (SEC) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), uzyskany wynik był znamieny statystycznie, RR = 0,49 (95% CI: 0,27; 0,89), p = 0,0198. Porównanie pośrednie TOF vs SEC wskazało na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zaostrzeń choroby pomiędzy analizowanymi interwencjami, RR = 1,13 (95% CI: 0,54; 2,35). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

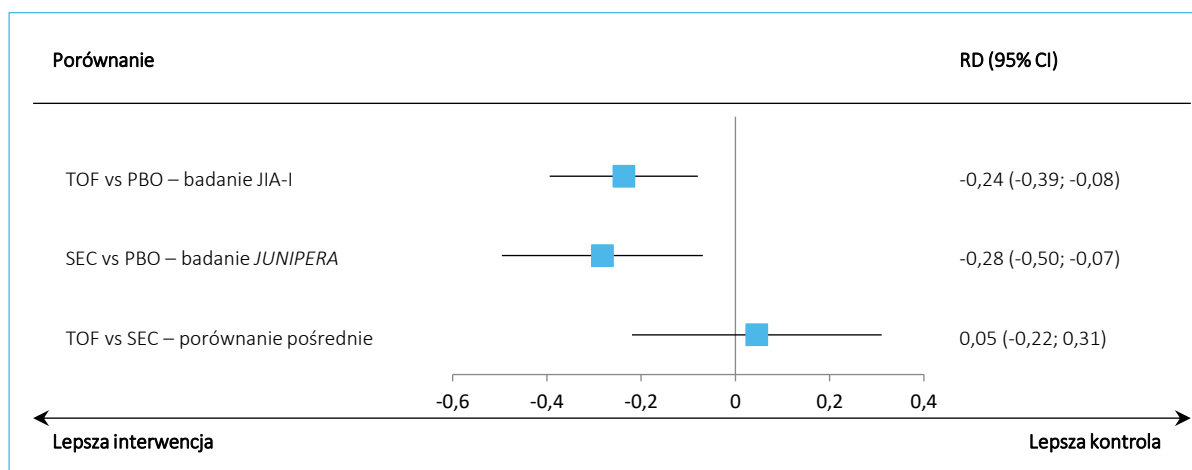
Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 51. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, cała populacja, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Wykres 52. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, cała populacja, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.2.2 Czas do zaostrzenia choroby

Czas do zaostrzenia choroby był jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* oraz w badaniu *JUNIPERA*. Dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Porównanie TOF vs SEC – czas do zaostrzenia choroby.

Badanie	TOF/SEC, mediana (95% CI) [dni]	PBO, mediana (95% CI) [dni]	HR (95% CI)
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	NO (NO; NO)	155 (86,0; NO)	0,46 (0,27; 0,97), p = 0,0037
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	NO (NO; NO)	453,0 (114,0; NO)	0,28 (0,13; 0,63), p <0,0001

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie	TOF/SEC, mediana (95% CI) [dni]	PBO, mediana (95% CI) [dni]	HR (95% CI)
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,64 (0,59; 4,54)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* mediana czasu do zaostrzenia choroby nie została osiągnięta w grupie interwencji (TOF), a w grupie kontrolnej (PBO) mediana wynosiła 155 dni (95% CI: 86,0; NO), różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie i wskazywała na wydłużenie czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby u pacjentów leczonych TOF, HR = 0,46 (95% CI: 0,27; 0,97). W badaniu *JUNIPERA* mediana czasu do zaostrzenia także nie została osiągnięta w grupie interwencji (SEC), u pacjentów leczonych PBO mediana wynosiła 453,0 dni (95% CI: 114,0; NO). Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie, HR = 0,28 (95% CI: 0,13; 0,63). Porównanie pośrednie TOF vs SEC wskazało na brak znamienych statystycznie różnic w czasie do wystąpienia zaostrzenia pomiędzy analizowanymi interwencjami, HR = 1,64 (95% CI: 0,59; 4,54).

8.1.2.3 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30

Odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów JIA/ACR, wskazująca na przynajmniej 30% poprawę w zakresie aktywności choroby była punktem końcowym ocenianym w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) oraz badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO). W tabeli poniżej przedstawiono dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego.

Tabela 70. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	51/72 (70,8%)	33/70 (47,1%)	1,50 (1,13; 2,01) p = 0,0058	0,24 (0,08; 0,39) NNT = 5 (3; 13) p = 0,0031
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	33/37 (89,2%)	24/37 (64,9%)	1,38 (1,06; 1,79) p = 0,0174	0,24 (0,06; 0,43) NNT = 5 (3; 17) p = 0,0094
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,09 (0,74; 1,61)	-0,01 (-0,25; 0,24)

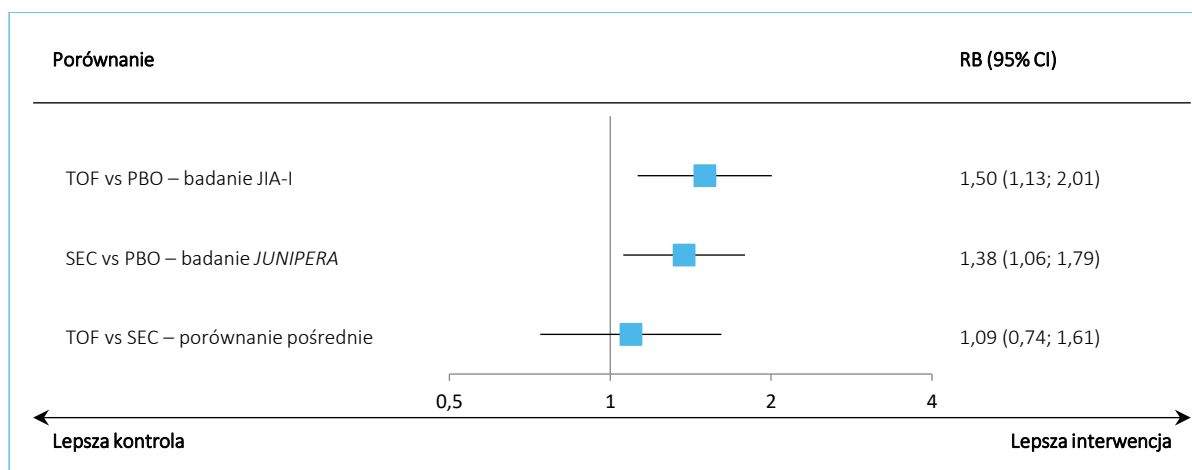
W badaniu *JIA-I* odnotowano zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30 w grupie interwencji (TOF) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), zaobserwowana różnica była istotna statystycznie, RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), p = 0,0058. Podobnie, w badaniu *JUNIPERA* stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości osiągania odpowiedzi JIA/ACR30 przez pacjentów leczonych SEC w porównaniu do pacjentów otrzymujących PBO, RB = 1,38

Xeljanz (tofacetyninb)

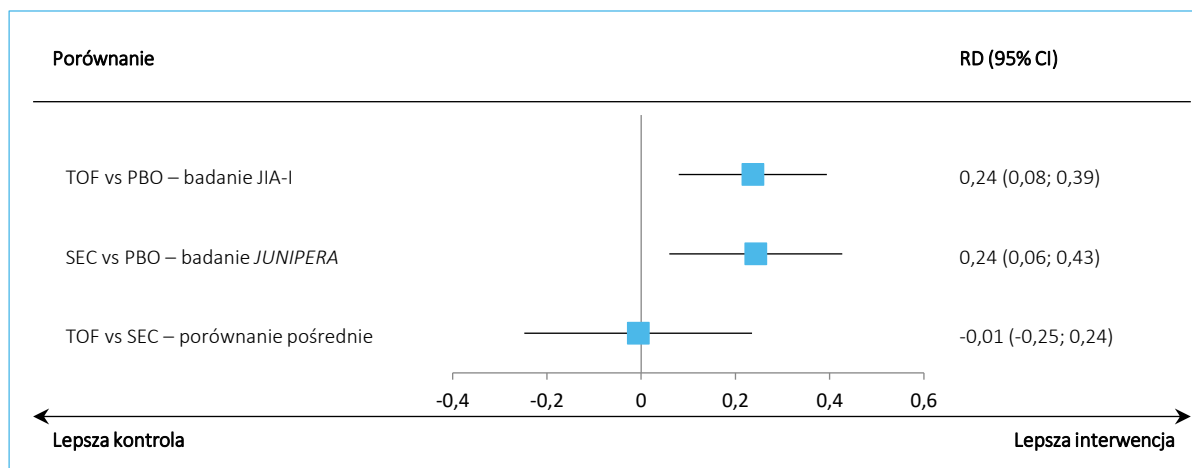
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

(95% CI: 1,06; 1,79), $p = 0,0174$. Porównanie pośrednie wskazało na brak znamiennej statystycznie różnic w osiągnięciu ocenianego punktu końcowego pomiędzy analizowanymi interwencjami, co świadczyło o podobnej skuteczności TOF oraz SEC w zakresie wpływu na uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie JIA/ACR30, $RB = 1,09$ (95% CI: 0,74; 1,61). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 53. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).



Wykres 54. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.2.4 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50

Zarówno w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO), jak i w badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO) oceniano odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, wskazującą na przynajmniej 50% poprawę w zakresie aktywności

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

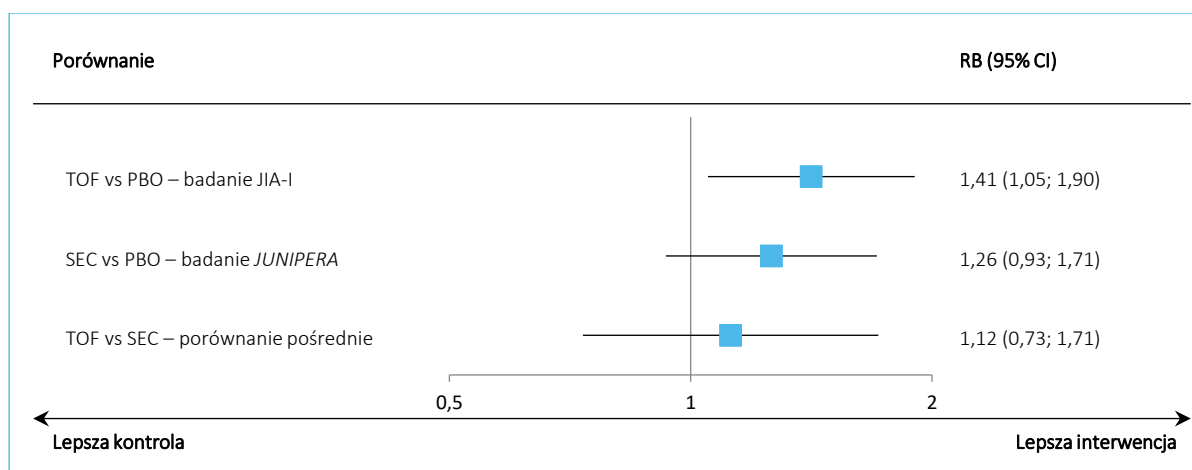
choroby (JIA/ACR50). Odpowiednie dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 71. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	48/72 (66,7%)	33/70 (47,1%)	1,41 (1,05; 1,90) p = 0,0222	0,20 (0,04; 0,36) NNT = 6 (3; 29) p = 0,0166
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	29/37 (78,4%)	23/37 (62,2%)	1,26 (0,93; 1,71) p = 0,1338	0,16 (-0,04; 0,37) p = 0,1210
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,12 (0,73; 1,71)	0,03 (-0,23; 0,29)

W badaniu *JIA-I* odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wg kryteriów JIA/ACR50 u pacjentów leczonych TOF w porównaniu do PBO, RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), p = 0,0222. W badaniu *JUNIPERA* nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR50 pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną (SEC vs PBO), RB = 1,26 (95% CI: 0,93; 1,71), p = 0,1338, choć kierunek efektu był zgodny z tym zaobserwowanym w badaniu *JIA-I*. Porównanie pośrednie TOF vs SEC nie wykazało znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR50, RB = 1,12 (95% CI: 0,73; 1,71). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

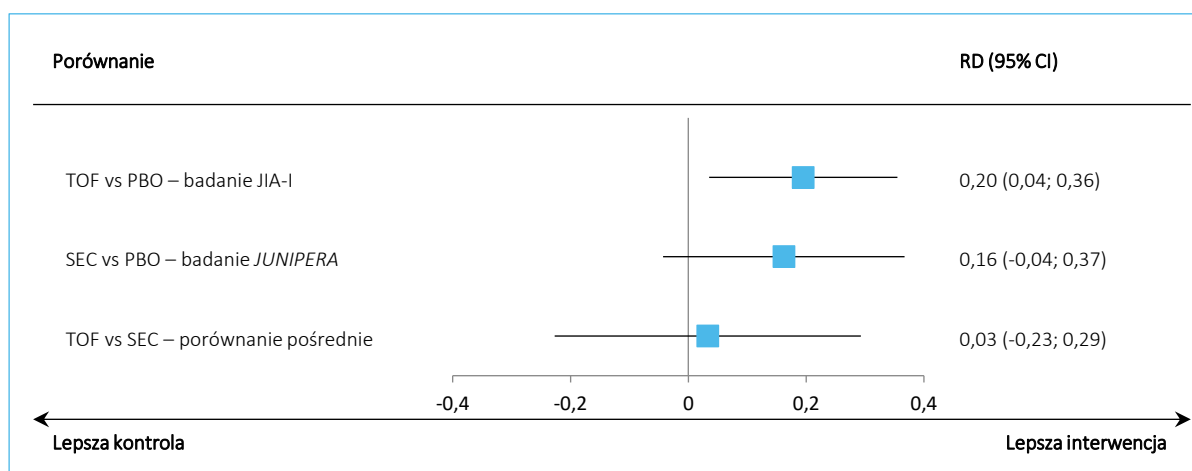
Wykres 55. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 56. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.2.5 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70

Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR, wskazująca na przynajmniej 70% poprawę w zakresie aktywności choroby (JIA/ACR70) była jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) oraz w badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO). Dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	39/72 (54,2%)	26/70 (37,1%)	1,46 (1,01; 2,11) p = 0,0465	0,17 (0,01; 0,33) NNT = 6 (4; 114) p = 0,0387
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	25/37 (67,6%)	16/37 (43,2%)	1,56 (1,02; 2,41) p = 0,0426	0,24 (0,02; 0,46) NNT = 5 (3; 43) p = 0,0299
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	0,93 (0,53; 1,65)	-0,07 (-0,35; 0,20)

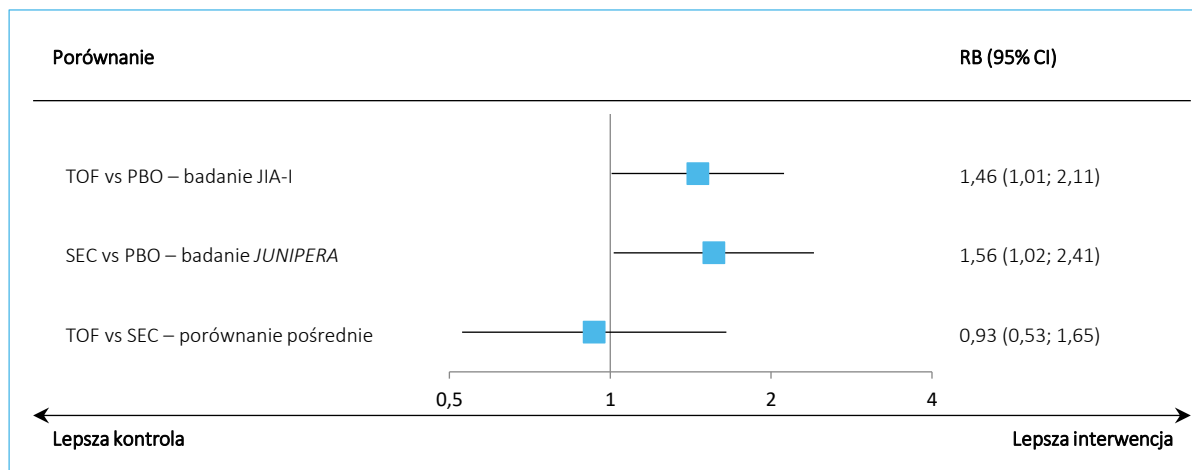
W badaniu *JIA-I* odnotowano częstsze występowanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70 w grupie pacjentów leczonych TOF w porównaniu do pacjentów otrzymujących PBO, zaobserwowana różnica była istotna statystycznie, RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,11), p = 0,0465. Podobnie w badaniu *JUNIPERA* stwierdzono znamienne statystycznie zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi JIA/ACR70 w grupie interwencji (SEC) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO), RB = 1,56 (95% CI: 1,02; 2,41), p = 0,0426. W porównaniu pośrednim TOF vs SEC stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, co wskazywało na podobną skuteczność obu leków w zakresie

Xeljanz (tofacetyninb)

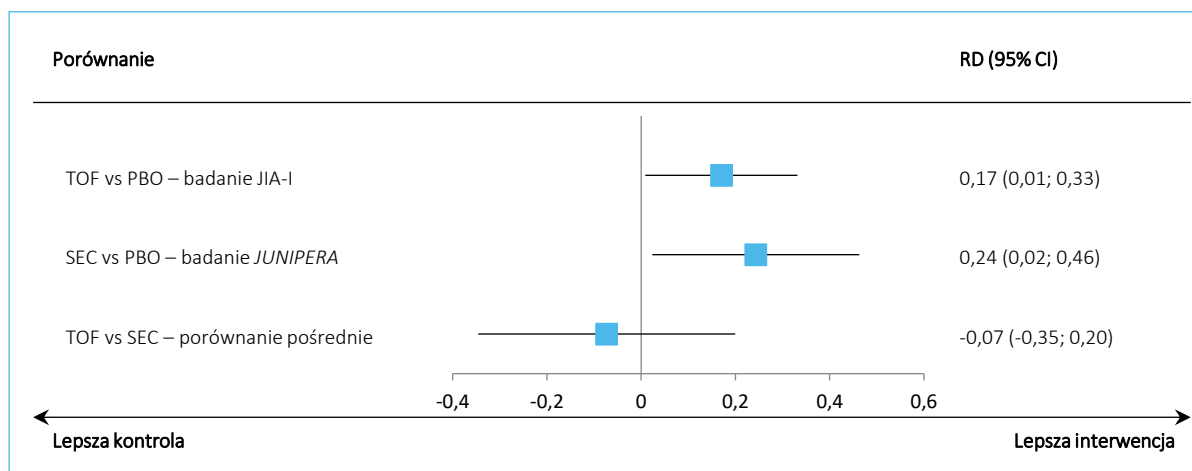
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

uzyskiwania odpowiedzi JIA/ACR70, $RB = 0,93$ (95% CI: 0,53; 1,65). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 57. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB).



Wykres 58. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.2.6 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90

Zarówno w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO), jak i w badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO) przedstawiono wyniki wpływu badanej interwencji na uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90 (wskazujących na przynajmniej 90% poprawę w zakresie aktywności choroby). Odpowiednie dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

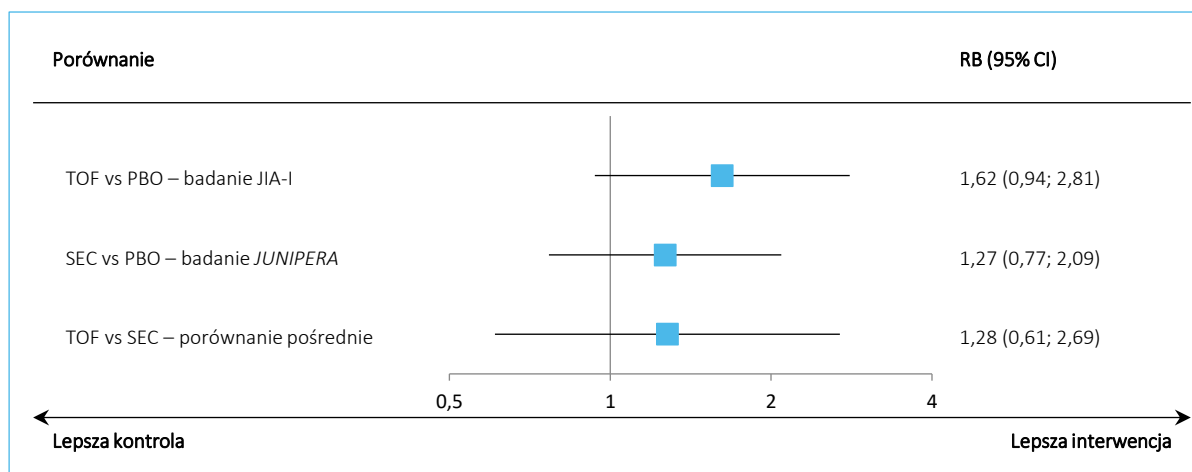
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 73. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	25/72 (34,7%)	15/70 (21,4%)	1,62 (0,94; 2,81) p = 0,0849	0,13 (-0,01; 0,28) p = 0,0744
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	19/37 (51,4%)	15/37 (40,5%)	1,27 (0,77; 2,09) p = 0,3547	0,11 (-0,12; 0,33) p = 0,3479
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,28 (0,61; 2,69)	0,02 (-0,24; 0,29)

W badaniu *JIA-I* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w częstości osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90 pomiędzy grupami TOF vs PBO, choć liczbowy wynik wskazywał na przewagę grupy interwencji (TOF), RB = 1,62 (95% CI: 0,94; 2,81), p = 0,0849. Podobnie, w badaniu *JUNIPERA* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą interwencji (SEC) a grupą kontrolną (PBO) w zakresie występowania ocenianego punktu końcowego, RB = 1,27 (95% CI: 0,77; 2,09), p = 0,3547. W porównaniu pośrednim TOF vs SEC wykazano podobną skuteczność obu analizowanych interwencji w zakresie występowania odpowiedzi na leczenie JIA/ACR90 – obliczona różnica była nieistotna statystycznie, RB = 1,28 (95% CI: 0,61; 2,69). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

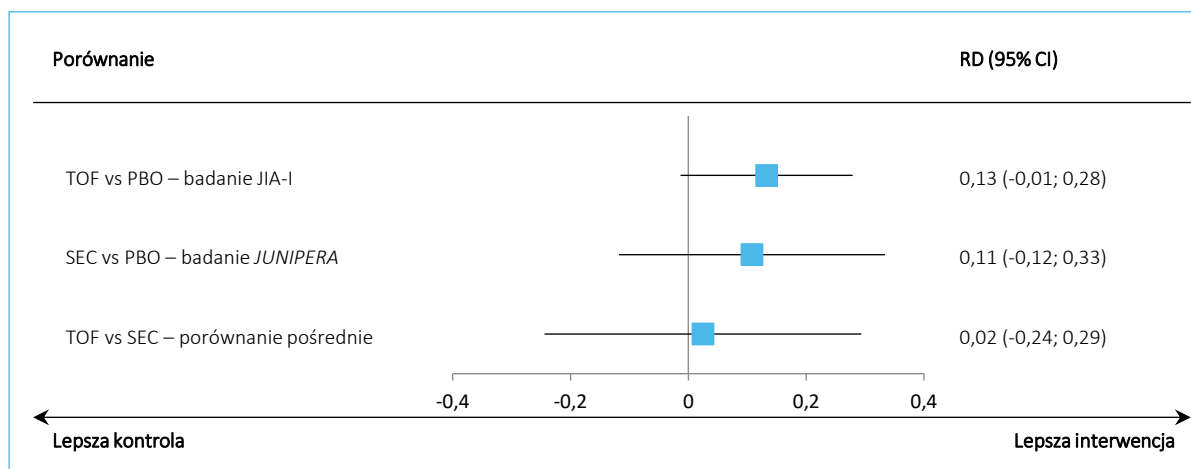
Wykres 59. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia korzyści względnej (RB).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 60. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.2.7 Odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100

Zarówno w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO), jak i w badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO) oceniano wpływ badanej interwencji na występowanie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100. Odpowiednie dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	21/72 (29,2%)	12/70 (17,1%)	1,70 (0,91; 3,19) p = 0,0974	0,12 (-0,02; 0,26) p = 0,0858
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	16/37 (43,2%)	14/37 (37,8%)	1,14 (0,66; 1,99) p = 0,6366	0,05 (-0,17; 0,28) p = 0,6353
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,49 (0,64; 3,44)	0,07 (-0,20; 0,33)

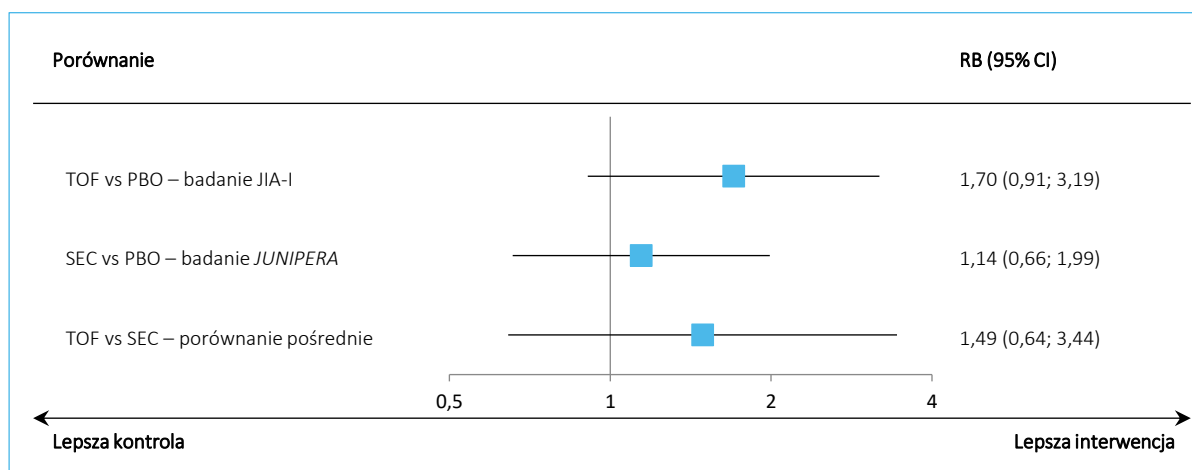
W badaniu *JIA-I* ogółem zaobserwowano zwiększenie częstości uzyskiwania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów JIA/ACR w grupie interwencji (TOF) w porównaniu do grupy kontrolnej (PBO). W przypadku odpowiedzi ocenianej wg kryteriów JIA/ACR100, wymagającej poprawy w zakresie aktywności choroby o 100%, wynik liczbowy był zgodny z kierunkiem efektu zaobserwowanym ogólnie w badaniu i wskazywał na przewagę TOF nad PBO, jednak różnica zaobserwowana pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, RB = 1,70 (95% CI: 0,91; 3,19), p = 0,0974. Podobnie, w badaniu *JUNIPERA* nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w częstości występowania odpowiedzi JIA/ACR100 pomiędzy grupami (SEC vs PBO), RB = 1,14 (95% CI: 0,66; 1,99), p = 0,6366. Porównanie pośrednie (TOF vs SEC) wskazało

Xeljanz (tofacetyninb)

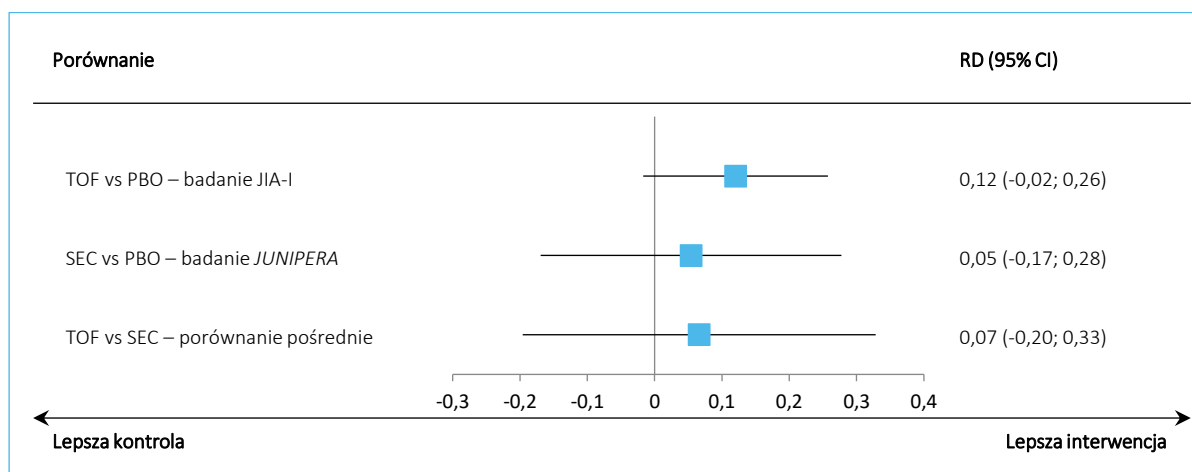
w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

na podobną skuteczność analizowanych interwencji w zakresie wpływu na występowanie odpowiedzi JIA/ACR100 – obliczona różnica pomiędzy lekami była nieistotna statystycznie, RB = 1,49 (95% CI: 0,64; 3,44). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 61. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100, obliczenia korzyści względnej (RB).



Wykres 62. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100, obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.2.8 Prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID)

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) było prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby ocenianej wg kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR-ID). Analogicznie wyniki zaprezentowano w badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO). Dane uzyskane na podstawie wymienionych badań oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego przedstawiono w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

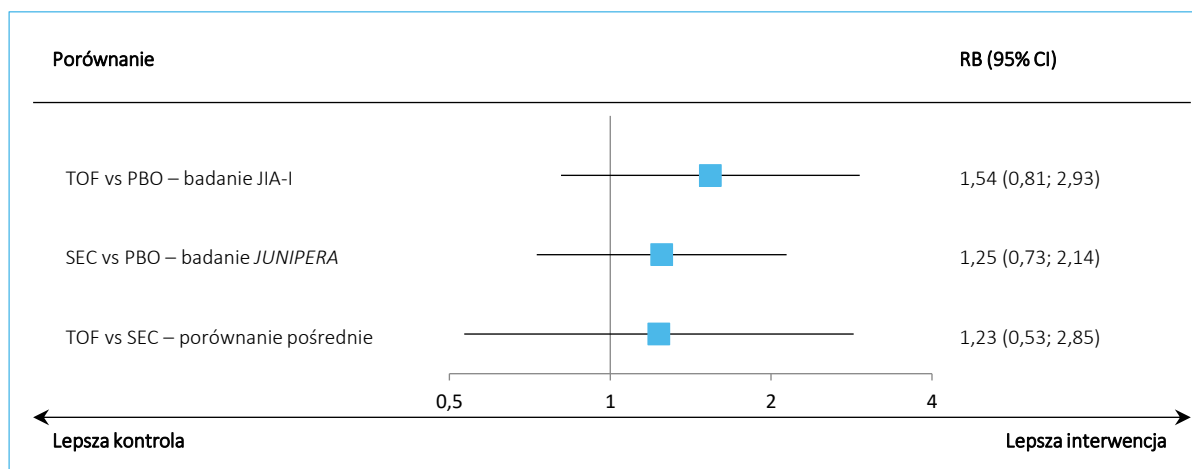
Tabela 75. Porównanie TOF vs SEC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID).

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	19/72 (26,4%)	12/70 (17,1%)	1,54 (0,81; 2,93) p = 0,1889	0,09 (-0,04; 0,23) p = 0,1787
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	17/36 (47,2%)	14/37 (37,8%)	1,25 (0,73; 2,14) p = 0,4199	0,09 (-0,13; 0,32) p = 0,4154
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,23 (0,53; 2,85)	0,00 (-0,26; 0,26)

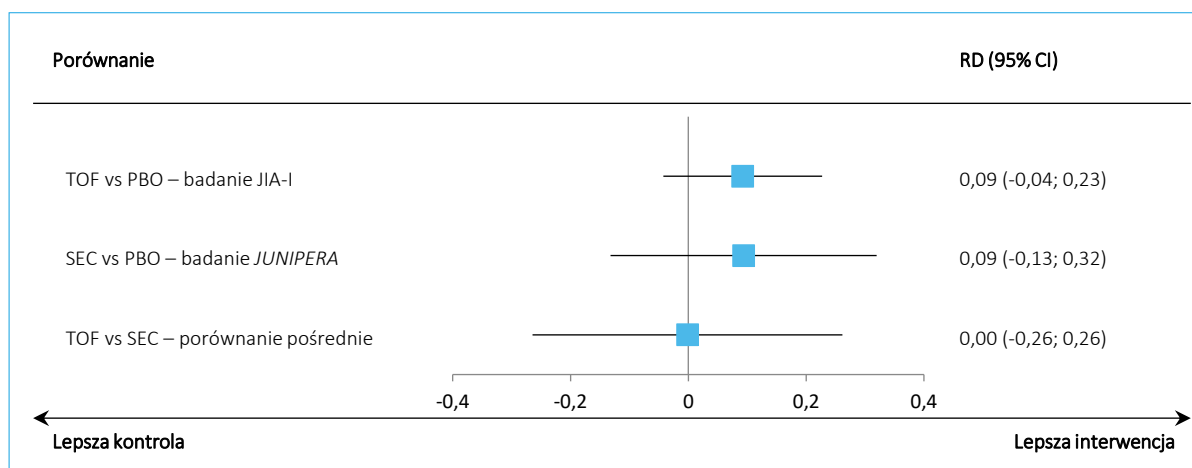
* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *JIA-I* nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania nieaktywnej choroby wg kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR-ID) pomiędzy grupą pacjentów leczonych TOF oraz otrzymujących PBO, RB = 1,54 (95% CI: 0,81; 2,93), p = 0,1889. Podobnie w badaniu *JUNIPERA* nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia ocenianego punktu końcowego pomiędzy grupą interwencji (SEC) a grupą kontrolną (PBO), RB = 1,25 (95% CI: 0,73; 2,14), p = 0,4199. Porównanie pośrednie wskazało na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (TOF vs SEC), co świadczyło o ich podobnej skuteczności w zakresie osiągnięcia nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID) u leczonych pacjentów, RB = 1,23 (95% CI: 0,53; 2,85). Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

Wykres 63. Porównanie TOF vs SEC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACRID), obliczenia korzyści względnej (RB).



Wykres 64. Porównanie TOF vs SEC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACRID), obliczenia różnicy ryzyka (RD).



8.1.3 Bezpieczeństwo

Jednym z punktów końcowych ocenianych w badaniu *JIA-I* (TOF vs PBO) oraz w badaniu *JUNIPERA* (SEC vs PBO) była ocena bezpieczeństwa badanego leku. W obu badaniach wyniki przedstawiono jedynie dla populacji ogólnych (dla badania *JIA-I* byli to wszyscy pacjenci z MIZS biorący udział w badaniu, w tym z mŁZS lub ERA, a dla badania *JUNIPERA* – chorzy z mŁZS lub ERA). W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, dla których podano dane umożliwiające ich porównanie pomiędzy badaniami oraz wyniki obliczeń porównania pośredniego.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 76. Porównanie TOF vs SEC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych.

Badanie	TOF/SEC n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	68/88 (77,3%)	63/85 (74,1%)	1,04 (0,88; 1,23) p = 0,6291	0,03 (-0,10; 0,16) p = 0,6285
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	34/37 (91,9%)	29/38 (76,3%)	1,20 (0,98; 1,47) p = 0,0706	0,16 (-0,01; 0,32) p = 0,0584
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	0,87 (0,67; 1,13)	-0,12 (-0,33; 0,08)
SAEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	1/88 (1,1%)	2/85 (2,4%)	0,48 (0,04; 5,23) p = 0,5492	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5420
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	5/37 (13,5%)	0/38 (0,0%)	11,29 (0,65; 197,21) p = 0,0967	0,14 (0,02; 0,25) p = 0,0240
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	0,04 (0,00; 1,77)	-0,15 (-0,27; -0,02)
Zakończenie leczenia z powodu AEs				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	16/88 (18,2%)	29/85 (34,1%)	0,53 (0,31; 0,91) p = 0,0206	-0,16 (-0,29; -0,03) NNT = 7 (4; 33) p = 0,0155
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	2/37 (5,4%)	5/38 (13,2%)	0,41 (0,08; 1,99) p = 0,2686	-0,08 (-0,21; 0,05) p = 0,2419
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,30 (0,25; 6,85)	-0,08 (-0,26; 0,10)
Zakażenia górnych dróg oddechowych				
TOF vs PBO – badanie <i>JIA-I</i>	13/88 (14,8%)	9/85 (10,6%)	1,40 (0,63; 3,09) p = 0,4121	0,04 (-0,06; 0,14) p = 0,4068
SEC vs PBO – badanie <i>JUNIPERA</i>	6/37 (16,2%)	6/38 (15,8%)	1,03 (0,36; 2,90) p = 0,9598	0,00 (-0,16; 0,17) p = 0,9598
TOF vs SEC – porównanie pośrednie	-	-	1,36 (0,37; 5,02)	0,04 (-0,16; 0,23)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *JIA-I* wynosiła 77,3% u pacjentów leczonych TOF oraz 74,1% u pacjentów otrzymujących PBO. Wskazywało to na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w częstości występowania AEs, RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), p = 0,6291. Podobnie, w badaniu *JUNIPERA* nie odnotowano znamiennej statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą interwencji (SEC) i grupą kontrolną (PBO), RR = 1,20 (95% CI: 0,98; 1,47), p = 0,0706. Porównanie pośrednie TOF vs SEC nie wykazało istotnych statystycznie

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

różnic w częstości występowania AEs pomiędzy analizowanymi interwencjami, RR = 0,87 (95% CI: 0,67; 1,13).

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) w badaniu *JIA-I* była niska, odnotowano 1 zdarzenie w grupie interwencji (TOF) oraz 2 zdarzenia w grupie kontrolnej (PBO), różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, RR = 0,48 (95% CI: 0,04; 5,23), p = 0,5492. Podobnie, w badaniu *JUNIPERA* nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania SAEs pomiędzy grupami (SEC vs PBO), RR = 11,29 (95% CI: 0,65; 197,21), p = 0,0967. W grupie pacjentów leczonych SEC odnotowano 5 zdarzeń a wśród pacjentów otrzymujących PBO nie odnotowano ani jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego. W porównaniu pośrednim TOF vs SEC nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w prawdopodobieństwie występowania SAEs pomiędzy analizowanymi interwencjami, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 1,77).

Zarówno w badaniu *JIA-I*, jak i w badaniu *JUNIPERA* nie odnotowano zgonów u pacjentów w czasie trwania badania. W związku z tym nie porównywano częstości występowania zgonów u pacjentów leczonych TOF vs SEC na podstawie wymienionych badań.

W badaniu *JIA-I* rzadziej dochodziło do zakończenia leczenia z powodu AEs w grupie interwencji (TOF) niż w grupie kontrolnej (PBO), różnica zaobserwowana pomiędzy grupami była istotna statystycznie, RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), p = 0,0206. Z kolei w badaniu *JUNIPERA* nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania ocenianego punktu końcowego pomiędzy grupami SEC vs PBO, RR = 0,41 (95% CI: 0,08; 1,99), p = 0,2686. W porównaniu pośrednim TOF vs SEC nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zakończenia leczenia z powodu AEs pomiędzy analizowanymi interwencjami, RR = 1,30 (95% CI: 0,25; 6,85).

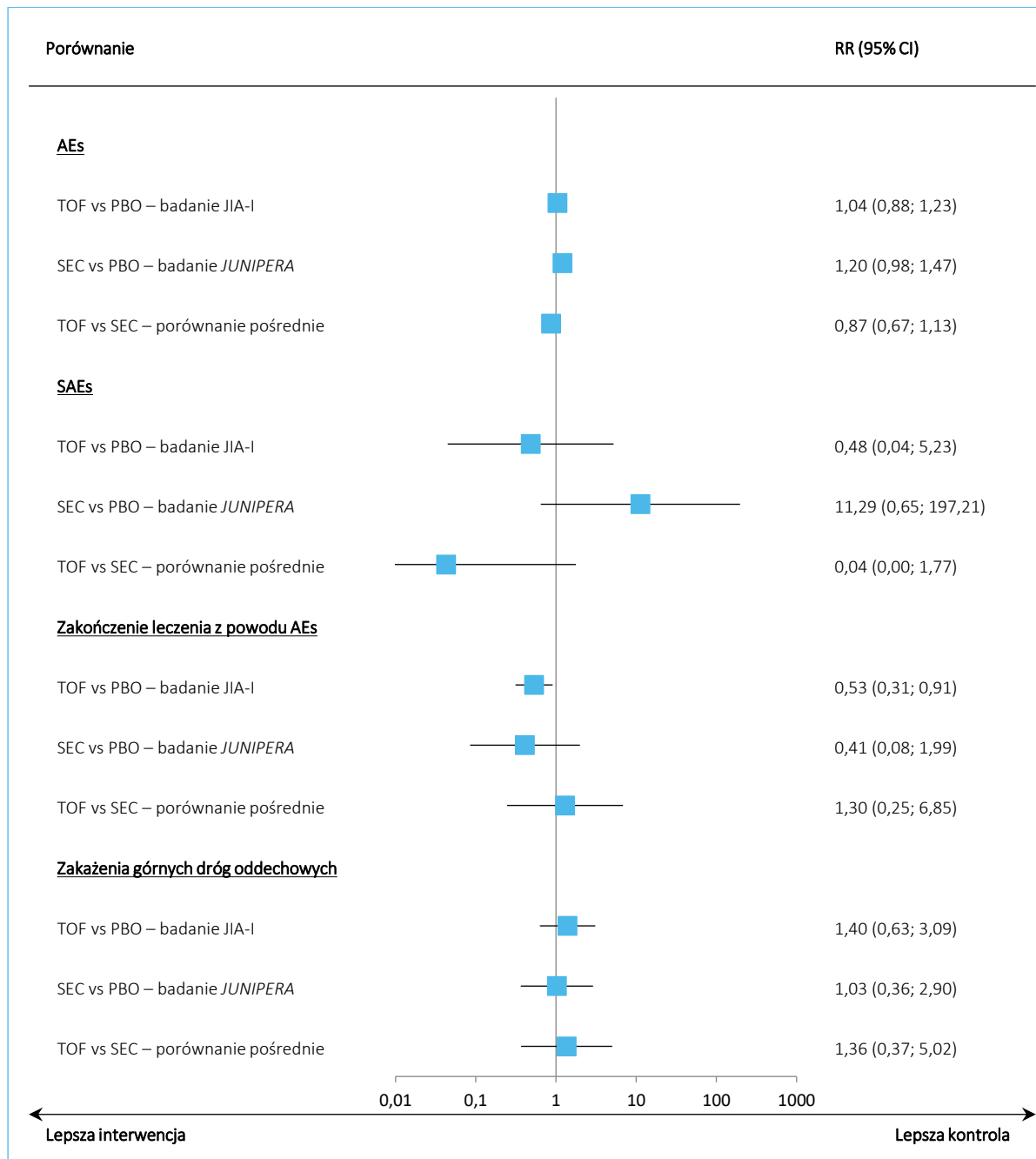
Zakażenia górnych dróg oddechowych należały do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów biorących udział w badaniu *JIA-I* oraz w badaniu *JUNIPERA*. W badaniu *JIA-I* ich częstość występowania wynosiła 14,8% w grupie interwencji (TOF) oraz 10,6% w grupie kontrolnej (PBO). Wskazywało to na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, RR = 1,40 (95% CI: 0,63; 3,09), p = 0,4121. W badaniu *JUNIPERA* także nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych pomiędzy grupami (SEC vs PBO), RR = 1,03 (95% CI: 0,36; 2,90), p = 0,9598. Porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, RR = 1,36 (95% CI: 0,37; 5,02).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Uzyskane wyniki dodatkowo podsumowano na wykresach poniżej.

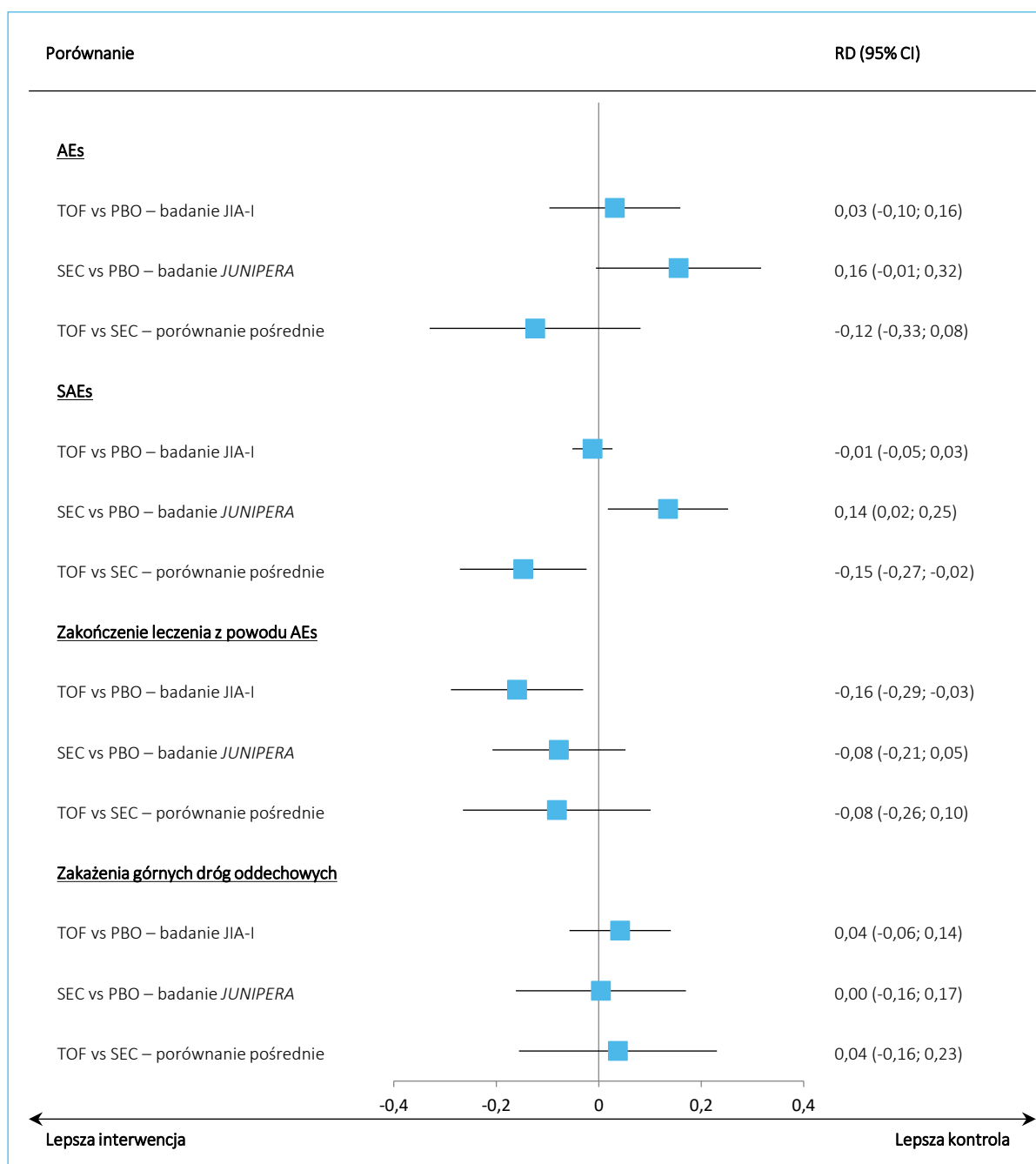
Wykres 65. Porównanie TOF vs SEC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 66. Porównanie TOF vs SEC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RR).



Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

8.2 Podsumowanie

Tabela 77. Podsumowanie wyników porównania pośredniego.

TOF vs	ADA	ETA	TOC	SEC mŁZS	SEC populacja ogólna
Skuteczność kliniczna RB/RR (95% CI)					
Zaostrzenia (<i>JIA flares</i>)	0,94 (0,55; 1,62)	1,59 (0,73; 3,47)	1,04 (0,57; 1,90)	0,98 (0,21; 4,54)	1,13 (0,54; 2,35)
Czas do zaostrzenia	-	-	-	-	HR = 1,64 (0,59; 4,54)
JIA/ACR 30	0,88 (0,55; 1,42)	0,65 (0,35; 1,22)	1,10 (0,76; 1,59)	-	1,09 (0,74; 1,61)
JIA/ACR 50	0,85 (0,52; 1,38)	0,45 (0,20; 1,01)	1,00 (0,68; 1,48)	-	1,12 (0,73; 1,71)
JIA/ACR 70	0,72 (0,40; 1,29)	0,64 (0,24; 1,69)	0,95 (0,59; 1,53)	-	0,93 (0,53; 1,65)
JIA/ACR 90	1,02 (0,47; 2,20)	-	0,84 (0,41; 1,72)	-	1,28 (0,61; 2,69)
JIA/ACR 100	-	-	-	-	1,49 (0,64; 3,44)
JIA/ACR-ID	-	-	0,73 (0,31; 1,70)	-	1,23 (0,53; 2,85)
Bezpieczeństwo RR (95% CI)					
AEs	0,91 (0,67; 1,23)	0,63 (0,38; 1,04)	1,09 (0,85; 1,41)	-	0,87 (0,67; 1,13)
SAEs	0,25 (0,01; 4,61)	0,16 (0,00; 8,08)	0,49 (0,03; 8,48)	-	0,04 (0,00; 1,77)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1,19 (0,38; 3,72)	0,54 (0,15; 1,96)	0,71 (0,11; 4,49)	-	1,36 (0,37; 5,02)
Ciężkie zakażenia (<i>serious infections</i>)	0,20 (0,00; 12,02)	-	0,33 (0,00; 22,01)	-	-
Zakończenie leczenia z powodu AEs	-	-	0,54 (0,03; 8,92)	-	1,30 (0,25; 6,85)

liczbowo lepszy
liczbowo gorszy
wytuszczenie
wynik istotny statystycznie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Xeljanz z dnia 10.03.2023 roku (*ChPL Xeljanz 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Poniższe dane dotyczą profilu bezpieczeństwa u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i młodzieńczym ŁZS.

Działania niepożądane u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się pod względem rodzaju i częstości występowania z działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS, z wyjątkiem niektórych zakażeń (grypa, zapalenie gardła, zapalenie zatok, zakażenie wirusowe) oraz zaburzeń żołądka i jelit lub zaburzeń ogólnych (ból brzucha, nudności, wymioty, gorączka, ból głowy, kaszel), które występowały częściej u dzieci i młodzieży z MIZS. Najczęstszym lekiem stosowanym w skojarzeniu z csDMARD był MTX (w 1. dniu 156 ze 157 pacjentów stosujących csDMARD przyjęło MTX). Brak wystarczających danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w skojarzeniu z innymi csDMARD.

Zakażenia

W podwójnie zaślepionej części głównego badania III fazy (badanie JIA-I) zakażenia były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym (44,3%). Zakażenia miały na ogół nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 7 pacjentów w trakcie leczenia tofacytynibem w okresie sprawozdawczym (do 28 dni po podaniu ostatniej dawki badanego produktu leczniczego) wystąpiły ciężkie zakażenia, co odpowiada współczynnikowi zapadalności na ciężkie zakażenia wynoszącemu 1,92 pacjenta na 100 pacjentolat: zapalenie płuc, ropień zewnątrzoponowy (z towarzyszącym zapaleniem zatok i ropniem podokostnowym), torbiel włosowa, zapalenie wyrostka robaczkowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, ropień zlokalizowany w okolicy kończyn i zakażenie dróg moczowych.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 3 pacjentów w okresie sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu nieciężkim, co odpowiada współczynnikowi zapadalności wynoszącemu 0,82 pacjenta na 100 pacjentolat. U jednego (1) dodatkowego pacjenta poza okresem sprawozdawczym wystąpił półpasiec o przebiegu ciężkim.

Zaburzenia wątroby

Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik aktywności AspAT i AlAT mieszczący się poniżej 1,5-krotności górnej granicy normy. W zintegrowanej populacji, w której oceniano bezpieczeństwo, u 2 pacjentów wynik aktywności AlAT podczas 2 kolejnych wizyt był ≥ 3 -krotność GGN. Żadne z tych zdarzeń nie spełniało kryteriów zgodnych z regułą Hy'a. Obaj pacjenci byli poddawani jednocześnie podstawowemu leczeniu MTX, a każde z tych zdarzeń ustąpiło po przerwaniu stosowania MTX i zaprzestaniu leczenia tofacytynibem.

Badania laboratoryjne

Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych u pacjentów z MIZS w programie badań klinicznych pokrywały się ze zmianami obserwowanymi u dorosłych pacjentów z RZS. Jednym z kryteriów kwalifikacji do badania głównego dotyczącego MIZS był wynik liczby płytek krwi $\geq 100\ 000$ komórek/mm³. W związku z tym nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z MIZS, u których przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem liczba płytek krwi wynosiła $< 100\ 000$ komórek/mm³.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane występujące u pacjentów z RZS, ŁZS, ZZSK oraz WZJG.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały uszeregowane według malejącego nasilenia.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 78. Działania niepożądane u pacjentów z RZS, ŁZS ZZSK oraz WZJG (ChPL Xeljanz 2023).

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1./10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie płuc	Gruźlica	Posocznica	Gruźlica	
	Grypa	Zapalenie uchyłków	Posocznica moczowa	Gruźlica ośrodkowego układu nerwowego	
	Pólpasiec	Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Gruźlica rozsiana	Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych	
	Zakażenie dróg moczowych	Zapalenie tkanki łącznej	Bakteriemia	Martwicze zapalenie powięzi	
	Zapalenie zatok	Opryszczka zwykła	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Zapalenie mózgu	
	Zapalenie oskrzeli	Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	Pneumokokowe zapalenie płuc	Bakteriemia gronkowcowa	
	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	Zakażenie wirusowe	Bakteryjne zapalenie płuc	Zakażenie wywołane przez <i>Mycobacterium avium complex</i>	
	Zapalenie gardła		Zakażenie wirusem cytomegalii	Mykobakterioza atypowa	
			Bakteryjne zapalenie stawów		
	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		Rak płuca Niemelanocytowe nowotwory skóry	Chłoniak	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Limfopenia Niedokrwistość	Leukopenia Neutropenia			
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość* Obrzęk naczynioruchowy* Pokrzywka*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia Hiperlipidemia Odwodnienie			
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna			
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Parestezje			
Zaburzenia serca		Zawał mięśnia sercowego			
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa**			
Zaburzenia układu oddechowego,	Kaszel	Duszność			

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Klasyfikacja układów i narządów	Często $\geq 1/100$ do $< 1./10$	Niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$	Bardzo rzadko $< 1/10\ 000$	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
klatki piersiowej i śródpiersia		Niedrożność zatok			
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Wymioty Biegunka Nudności Nieżyt błony śluzowej żołądka Niestrawność				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Stłuszczenie wątroby Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie aktywności aminotransferaz Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Rumień Świąd			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Obrzęk stawów Zapalenie ścięgien	Ból mięśniowo-szkieletowy		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Gorączka Zmęczenie			
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi Zwiększone stężenie lipoprotein o niskiej gęstości Zwiększenie masy ciała			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Naciągnięcie więzadła Nadwyręzenie mięśni			

* Dane pochodzące ze spontanicznego raportowania;

** Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje ZP, ZŻG i zakrzep naczyń żylnych siatkówki.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xeljanz (tofacetynyb), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wskazaniu MIZS. Odnaleziono 6 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Xeljanz w innych wskazaniach (*URPL 2023*):

- 27 marca 2019 – komunikat o przyjęciu zgłoszenia o zaobserwowaniu istotnie większego ryzyka zatorowości płucnej oraz śmiertelności u pacjentów z RZS otrzymujących tofacetynyb w dawce 10 mg dwa razy na dobę biorących udział w badaniu A3921133
- 28 maja 2019 – komunikat zalecający ograniczenie stosowania tofacetynybu w dawce 10 mg dwa razy na dobę u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem zatorowości płucnej na podstawie zgłoszenia z badania A3921133
- 24 marca 2021 – komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia o stwierdzeniu zwiększonego ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów złośliwych (z wyłączeniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry) podczas stosowania tofacetynybu w porównaniu do inhibitorów TNF-alfa u pacjentów z RZS na podstawie wstępnych wyników z badania A3921133)
- 6 lipca 2021 – komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ograniczeń w stosowaniu tofacetynybu w związku ze zwiększonym ryzykiem poważnych zdarzeń niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz nowotworów złośliwych występujących

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

podczas stosowania tofacytynibu stwierdzonym na podstawie wyników zakończonego badania klinicznego (badanie A3921133)

- 19 listopada 2019 – informacja Prezesa Urzędu dotycząca decyzji EMA w sprawie ograniczeń i środków ostrożności koniecznych przy stosowaniu tofacytynibu u pacjentów obarczonych wysokim ryzykiem zakrzepów
- 15 marca 2023 – komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący ograniczeń i środków ostrożności koniecznych przy stosowaniu inhibitorów kinaz janusowych, w tym tofacytynibu w związku ze stwierdzonym zwiększeniem częstości występowania nowotworów złośliwych, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkich zakażeń, żylną chorobą zakrzepowo-zatorową i śmiertelności (zaobserwowanych u pacjentów z RZS).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi przy stosowaniu Xeljanz (występujących nawet u 1 na 10 pacjentów) są: ból głowy, zakażenia oraz stany zapalne nosa i gardła, biegunka, nudności oraz nadciśnienie tętnicze. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to zapalenie płuc, lipodystrofia (zapalenie tkanki łącznej), półpaśiec, zakażenia układu moczowego, zapalenie uchyłków, zapalenie wyrostka robaczkowego oraz infekcje oportunistyczne, które mogą wystąpić u pacjentów z zaburzeniami układu odporności. Nie wolno stosować produktu Xeljanz u pacjentów z aktywną gruźlicą, ciężkimi zakażeniami lub infekcjami oportunistycznymi, a także u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz u kobiet w ciąży lub karmiących piersią (EMA 2023).

W dokumentach Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2023 dostępnych na stronie EMA (EMA 2023a) odnaleziono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Xeljanz, jednak wszystkie dotyczyły stosowania tofacytynibu we wskazaniach innych niż MIZS. Informacje te podsumowano w tabeli poniżej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 79. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Xeljanz.

Data spotkania PRAC	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
13-16 maj 2019	Nowy sygnał bezpieczeństwa	<p>Odnotowano nowy sygnał bezpieczeństwa dotyczący zwiększonego ryzyka zatorowości płucnej oraz zwiększonej śmiertelności <u>u pacjentów z RZS i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego</u> leczonych tofacetynybem w dawce 10 mg dwa razy dziennie.</p> <p>Kontynuacja na kolejnych spotkaniach (12-15 marzec 2019 r.)</p>
12-15 marzec 2019	Nowy sygnał bezpieczeństwa – kontynuacja oceny	<p>Odnotowano nowy sygnał bezpieczeństwa dotyczący zwiększonego ryzyka zatorowości płucnej oraz zwiększonej śmiertelności <u>u pacjentów z RZS i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego</u> leczonych tofacetynybem w dawce 10 mg dwa razy dziennie.</p> <p>Na kolejnych spotkaniach (od 2-5 września 2019 do 28-31 października 2019) prowadzono procedurę oceny korzyści i ryzyka tofacetynybu – jej wyniki opisano poniżej.</p>
28-31 październik 2019	Nowy sygnał bezpieczeństwa – kontynuacja oceny	<p>Z przeglądu przeprowadzonego przez PRAC wynika, że Xeljanz (tofacetynyb) może zwiększać ryzyko powstania zakrzepów krwi w płucach i żyłach głębokich u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka ich powstania. W rezultacie PRAC zaleca zachowanie ostrożności podczas stosowania leku Xeljanz u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka zakrzepów krwi. Ponadto u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których ryzyko jest duże nie należy stosować dawek podtrzymujących 10 mg dwa razy na dobę, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia. Dalej, PRAC zaleca, aby pacjenci w wieku powyżej 65 lat leczeni byli wyłącznie produktem Xeljanz gdy nie ma alternatywnego leczenia.</p> <p>Do pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia zakrzepów zaliczają się osoby, które przebyły zawał serca lub mają niewydolność serca, nowotwór, dziedziczne zaburzenia krzepnięcia krwi lub zakrzepy krwi w wywiadzie, a także pacjenci przyjmujący leki złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, otrzymują hormonalną terapię zastępczą, przechodzą poważne operacje lub są unieruchomione. Lekarze powinni również wziąć pod uwagę inne czynniki, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwi zakrzepów, w tym wiek, otyłość, cukrzyca, nadciśnienie lub palenie tytoniu.</p> <p>Zalecenia te wynikają z dokonanej przez PRAC oceny trwającego badania (badanie A3921133) <u>z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia</u>. Badanie to wykazało zwiększone ryzyko powstania zakrzepów krwi w żyłach głębokich i w płucach zarówno podczas stosowania dawki 5 mg, jak i 10 mg dwa razy na dobę dawek leku Xeljanz w porównaniu z pacjentami przyjmującymi inhibitory TNF. PRAC dokonał również ponownej oceny dodatkowych danych z wcześniejszych badań. Łączne dane wykazały, że ryzyko wystąpienia zakrzepów krwi było większe u pacjentów przyjmujących lek Xeljanz, zwłaszcza w dawce 10 mg dwa razy na dobę oraz u pacjentów leczonych długotrwale. Wyniki wykazały również dalsze zwiększone ryzyko poważnych i śmiertelnych infekcji u starszych pacjentów niż 65 lat.</p> <p>Informacje o produkcie Xeljanz zostaną teraz zaktualizowane o nowe ostrzeżenia i zalecenia na podstawie danych z badania i wskaże zakrzepy krwi jako niezbyt częste działanie niepożądane występujące pomiędzy nimi 1 na 1000 i 1 na 100 pacjentów.</p>
31 sierpień-3 wrzesień 2020	Nowy sygnał bezpieczeństwa	Odnotowano zgłoszenie nowego sygnału bezpieczeństwa – raportowano wystąpienie psychicznych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych tofacetynybem

Xeljanz (tofacetynyb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Data spotkania PRAC	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
28 wrzesień-1 październik 2020	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004214/X/0024/G	Dodano nowe wskazanie do stosowania tofacytynibu w postaci aktywnego wielostawowego MIZS u pacjentów w wieku ≥ 2 lat. Odpowiednio zaktualizowano RMP (wersja 12.1) Kontynuowano na kolejnych spotkaniach (8-11 marzec 2021)
23-26 listopad 2020	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004214/II/0027	Aktualizacja sekcji 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2 ChPL dla produktu Xeljanz, tabletki o przedłużonym uwalnianiu – <u>rozszerzenie o leczenie aktywnego ŁZS u dorosłych pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na wcześniejsze przeciwreumatyczne LMPCh</u> , jako alternatywa dla powlekanych tabletek Xeljanz o natychmiastowym uwalnianiu. Aktualizacja sekcji 4.2 ChPL – uwzględniono zmianę na tabletki o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu ŁZS. Odpowiednio zaktualizowano RMP (wersja 13.1) oraz ulotkę produktu Kontynuacja na kolejnych spotkaniach (8-11 marzec 2021)
8-11 luty 2021	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004214/X/0030/G	Aktualizacja sekcji 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2 ChPL dla Xeljanz, tabletki o przedłużonym uwalnianiu – uwzględniono leczenie dorosłych pacjentów z od średnio do ciężko aktywnym WZJG z nieadekwatną odpowiedzią, utratą odpowiedzi lub nietolerancją leczenia konwencjonalnego lub biologicznego, jako alternatywa do tabletek powlekanych o natychmiastowym uwalnianiu Aktualizacja sekcji 4.2 ChPL Xeljanz, tabletki powlekane – uwzględniono zmianę na tabletki o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu WZJG Odpowiednio zaktualizowano RMP (wersja 15.1) i ulotkę. Kontynuowano na kolejnych spotkaniach (30 sierpień-2 wrzesień 2021)
8-11 marzec 2021	Nowy sygnał bezpieczeństwa – kontynuacja oceny	Odnotowano nowy sygnał bezpieczeństwa – zgłoszenie występowania poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (MACE, z ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>) oraz nowotworów (z wykluczeniem nieczerniakowych nowotworów skóry) na podstawie danych pochodzących z badania klinicznego. (badanie A3921133, oceniające tofacytynib vs inhibitory TNF <u>u pacjentów z RZS</u>). Na kolejnych spotkaniach (od 7-10 lutego 2022 do 9-12 stycznia 2023) prowadzono procedurę oceny bezpieczeństwa inhibitorów kinaz janusowych, w tym tofacytynibu, pod kątem zgłoszonych zdarzeń niepożądanych. <i>Follow-up</i> : 7-10 czerwiec 2021
3-6 maj 2021	Aktualizacja ChPL EMA/H/C/004214/II/0035	Aktualizacja sekcji 4.1, 4.2, 4.4, 4.8 oraz 5.1 ChPL – rozszerzono wskazania do stosowania tabletek powlekanych Xeljanz o pacjentów dorosłych z aktywnym ZZSK z nieadekwatną odpowiedzią na terapię konwencjonalną. Kontynuowano na kolejnych spotkaniach (27-30 wrzesień 2021)
7-10 czerwiec 2021	Nowy sygnał bezpieczeństwa – kontynuacja oceny	PRAC zalecił aktualizację druków informacyjnych dot. produktu Xeljanz w celu uwzględnienia nowych zaleceń dotyczących jego stosowania. Komisja zakończyła przegląd sygnału dotyczącego bezpieczeństwa dotyczącego głównych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworów (z wyłączeniem raka skóry niebędącego czerniakiem). Dowody zebrano z niedawnego badania (A3921133) tego leku przeprowadzonego z udziałem <u>pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego</u> . PRAC przypomina pracownikom służby zdrowia, aby przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu lub kontynuowaniu leczenia lekiem Xeljanz dokładnie ocenili indywidualny profil korzyści i ryzyka pacjenta. Zalecenia opisano szczegółowo w poniższej sekcji „Nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa dla pracowników służby zdrowia”.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Data spotkania PRAC	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
29 listopad-2 gruzdzień 2021	Aktualizacja EMEA/H/C/004214/II/0044	Aktualizacja sekcji 4.4, 4.8, 5.1 – dodano ostrzeżenia i dane o bezpieczeństwie dotyczące ciężkich zakażeń, reaktywacji wirusów, nieczerniakowych nowotworów skóry i złamań (na podstawie końcowych wyników badania A3921133 – ocena bezpieczeństwa u pacjentów z RZS leczonych tofacytynibem 5 mg i 10 mg w porównaniu do inhibitorów TNF na podstawie procedury z lipca 2021), Zaktualizowano także ulotkę i RMP (wersja 21.1). Kontynuowano na kolejnych spotkaniach (4-7 lipiec 2022 oraz 7-10 czerwiec 2022)
7-10 luty 2022	Nowy sygnał bezpieczeństwa EMEA/H/A20/1517 – kontynuacja oceny	Ocena dotyczyła wszystkich inhibitorów JAK. Wyniki badania A3921133 wykazały, że u pacjentów przyjmujących lek Xeljanz z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów, u których występowało ryzyko chorób serca, ryzyko wystąpienia ryzyko poważnych problemów sercowo-naczyniowych i raka było wyższe niż u osób leczonych inhibitorami TNF-alfa. Badanie wykazało również, że w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa stosowanie leku Xeljanz wiązało się z większym ryzykiem śmierci z dowolnej przyczyny, poważnych infekcji i zakrzepów krwi w płucach i żyłach głębokich (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa).
7-10 marca 2022	Aktualizacja protokołu badania EMEA/H/C/004214/MEA 017.1	Publikacja odpowiedzi podmiotu odpowiedzialnego do protokołu badania A3921352 mającego na celu scharakteryzowanie bezpieczeństwa tofacytynibu u pacjentów z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w warunkach rzeczywistych, z wykorzystaniem danych z United Registry for Clinical Assessment i Badań (UR-CARE) w Unii Europejskiej (UE) zgodnie z wnioskiem o udzielenie informacji uzupełniających (RSI) przyjętym we wrześniu 2021 r
4-7 kwiecień 2022	Aktualizacja ChPL EMEA/H/C/004214/II/0046	Aktualizacja sekcji 5.3 w ChPL produktu – dodano nowe informacje dotyczące toksycznego wpływu tofacytynibu na płodność i rozwój płodu (na podstawie końcowych wyników badania 00655256 przeprowadzonego na szczurach).
2-5 maj 2022	Aktualizacja ChPL EMEA/H/C/004214/II/0039	Aktualizacja sekcji 4.1, 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 oraz 5.2 ChPL – rozszerzenie wskazań do stosowania tabletek o przedłużonym uwalnianiu Xeljanz o aktywne ZZSK, odpowiednio zaktualizowano także ulotkę produktu i RMP (wersja 18.1)
5-8 czerwiec 2022	Nowy sygnał bezpieczeństwa – kontynuacja oceny	Po rozważeniu dostępnych dowodów z systemu EudraVigilance i literatury, odpowiedzi Podmiotu odpowiedzialnego oraz oceny sprawozdawcy PRAC stwierdził, że istnieją wystarczające dowody w celu ustalenia związku przyczynowego pomiędzy leczeniem tofacytynibem a występowaniem trądziku. Podmiot odpowiedzialny dla produktu Xeljanz (tofacytynib) powinien w ciągu 60 dni przedstawić EMA propozycję zmiany w informacjach o produkcie leczniczym w celu dodania trądziku jako zdarzenia niepożądanego o częstotliwości „częste”.
4-7 lipiec 2022	Aktualizacja protokołu badania EMEA/H/C/004214/MEA 015.3	Zgłoszenie poprawki do wcześniej uzgodnionego protokołu badania uzgodnionego wcześniej w listopadzie 2020 r. dotycząca badania A3921334 (wymienione jako badanie kategorii 3 w RMP) pozwalającego na ocenę efektywności środków minimalizacji dodatkowego ryzyka dla tofacytynibu w Europie prowadzonego na drodze ankiety obejmującej profesjonalnych pracowników opieki zdrowotnej.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Data spotkania PRAC	Cel	Szczegóły dotyczące postępowania
24-27 październik 2022	Nowy sygnał bezpieczeństwa EMEA/H/A-20/1517 – kontynuacja oceny	Kontynuacja oceny dotyczącej wszystkich inhibitorów JAK. W odniesieniu do produktu leczniczego Xeljanz z przeglądu przeprowadzonego przez PRAC wynika, że lek Xeljanz zwiększa ryzyko poważnych problemów sercowo-naczyniowych, raka, ŻChZZ, poważnych infekcji i śmierci z dowolnej przyczyny w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa. Komitet PRAC konkluduje, że opisane ustalenia dotyczące bezpieczeństwa mają zastosowanie do wszystkich zatwierdzonych zastosowań inhibitorów JAK w przewlekłych chorobach zapalnych (w przypadku leku Xeljanz do <u>reumatoidalnego zapalenia stawów</u>).
28 listopad – 1 grudzień 2022	Aktualizacja protokołu badania EMEA/H/C/004214/MEA 014.6	Zgłoszenie poprawki do wcześniej uzgodnionego protokołu badania A3921321 (wymienionego jako kategoria 3 badanie w RMP): badanie bezpieczeństwa dotyczące wykorzystania i schematów przepisywania leku Xeljanz (tofacitinib) w dwóch krajach europejskich wykorzystujące bazy danych środków administracyjnych i rejestry krajowe.
6-9 luty 2023	Nowy sygnał bezpieczeństwa	Odnotowanie nowego sygnału bezpieczeństwa – zaraportowano wystąpienie trądziku u pacjentów leczonych tofacytynibem
13-16 marzec 2023	Aktualizacja protokołu badania EMEA/H/C/004214/MEA 018.2	Zmiana protokołu badania A3921407: program aktywnego nadzoru nad bezpieczeństwem po wydaniu pozwolenia wśród pacjentów leczonych tofacytynibem z powodu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów w ramach Niemieckiego Rejestru Leczenia Biologicznego w Reumatologii Dziecięcej (BIKER) oraz Rejestru Długoterminowej Obserwacji Metotreksatu/Leczenia Biologicznego u chorych na Młodzieńcze Zapalenie Stawów (JuMBO)
10-12 maj 2023	Raport końcowy z badania	Przedłożenie raportu końcowego z badania A3921334 wymienionego jako badanie kategorii 3 w RMP pozwalającego na ocenę efektywności środków minimalizacji dodatkowego ryzyka dla tofacytynibu w Europie prowadzonego na drodze ankiety obejmującej profesjonalnych pracowników opieki zdrowotnej.
3-6 lipiec 2023	Aktualizacja protokołu badania EMEA/H/C/004214/MEA 017.3	Złożenie poprawki do protokołu, wersja 4.0, badania A3921352: z aktywnym nadzorem, prowadzone po wydaniu pozwolenia, mające na celu scharakteryzowanie bezpieczeństwa tofacytynibu u pacjentów z aktywnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w warunkach rzeczywistych, z wykorzystaniem danych z United Registry for Clinical Assessment i Badań (UR-CARE) w Unii Europejskiej (UE)
28-31 sierpień 2023	Aktualizacja EMEA/H/C/004214/II/0054	Przedłożenie zaktualizowanej wersji RMP 31.1 w celu modyfikacji opisu badania A3921427 z badania interwencyjnego na badanie nieinterwencyjne.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Przeszukano także stronę FDA, gdzie odnaleziono 5 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa tofacytynibu:

- 25.02.2019 – komunikat o stwierdzeniu zwiększonego ryzyka zatorowości płucnej oraz zwiększonego ryzyka zgonów u pacjentów z RZS podczas stosowaniu tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy dziennie na podstawie danych z badania oceniającego bezpieczeństwo tofacytynibu, zamieszczono także zalecenia postępowania dla pacjentów i pracowników ochrony zdrowia
- 26.07.2019 – komunikat dotyczący ostrzeżeń wspomnianych w poprzednim komunikacie, przedstawiono także wprowadzone ograniczenia w stosowaniu tofacytynibu oraz rekomendacje postępowania w razie wystąpienia zdarzeń niepożądanych
- 04.02.2021 – komunikat ostrzegający o zwiększonym ryzyku poważnych zdarzeń sercowych oraz nowotworów stwierdzonym na podstawie wstępnych wyników badania oceniającego bezpieczeństwo stosowania tofacytynibu w porównaniu do inhibitorów TNF-alfa u pacjentów z RZS lub WZJG
- 01.09.2021 – przedstawiono wymagania FDA dotyczące konieczności zaktualizowania ostrzeżeń dotyczących stosowania inhibitorów kinaz janusowych, w tym tofacytynibu, w związku ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem występowania poważnych zdarzeń sercowych, nowotworów, zatorów w naczyniach krwionośnych i zgonu u pacjentów stosujących tofacytynib
- 07.12.2021 – aktualizacja do poprzednich komunikatów informująca o uwzględnieniu wspomnianych wyżej ostrzeżeń w dokumentach dotyczących przepisywania tofacytynibu, wykorzystywanych w praktyce klinicznej

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze działania niepożądane zaobserwowane u pacjentów z RZS, ŁZS lub ZZSK. Najczęściej ($\geq 2\%$) odnotowanymi zdarzeniami u pacjentów leczonych tofacytynibem w monoterapii lub w skojarzeniu z LMPCh były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardła, biegunka i bóle głowy. Z kolei u pacjentów z WZJG leczonych tofacytynibem w dawce 5 mg lub 10 mg dwa razy dziennie najczęściej ($\geq 5\%$) odnotowano zapalenie nosogardła, podwyższone poziomy cholesterolu, bóle głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, podwyższone stężenie fosfokinazy, wysypkę, biegunkę oraz półpasiec. W dokumencie zaznaczono, że u chorych na postać wielostawową MZIS profil działań niepożądanych występujących podczas leczenia tofacytynibem był spójny z najczęstszymi działaniami odnotowanymi podczas leczenia dorosłych pacjentów z RZS. W dokumencie zawarto również ostrzeżenia dotyczące zwiększonego ryzyka poważnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, infekcji wirusowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

i zakażeń oportunistycznych prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, podczas leczenia tofacytynibem. Leczenie produktem leczniczym Xeljanz w dowolnej postaci należy przerwać w przypadku wystąpienia poważnej infekcji do czasu jej ustąpienia/uzyskania kontroli. Zaleca się wykonanie testu na gruźlicę utajoną przed i w trakcie terapii, a w przypadku jej wykrycia należy podjąć jej leczenie przed zastosowaniem produktu leczniczego Xeljanz. Podczas leczenia należy monitorować wszystkich pacjentów pod kątem wystąpienia aktywnej gruźlicy, nawet u pacjentów z początkowym ujemnym wynikiem utajonego testu na gruźlicę. Należy unikać stosowania leku Xeljanz u chorych z poważnymi infekcjami, w tym miejscowymi oraz zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których może wystąpić zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem zmian parametrów laboratoryjnych (liczby limfocytów, neutrofilów, zawartości hemoglobiny, stężenia enzymów wątrobowych i poziomu lipidów). Należy unikać jednoczesnego podawania leku Xeljanz z żywymi szczepionkami (FDA 2023, FDA 2023a).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 31 333 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem tofacytynibu (produkt Xeljanz) (stan na 25.09.2023 r.). Do najczęstszych należały (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 15 802; 50,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 11 358; 36,2%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 9 989; 31,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 8 703; 27,8%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 8 334; 26,6%) (*EudraVigilance 2023*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 127 049 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Xeljanz (tofacytynib) (stan na 24.09.2023). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 63 745; 24% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (31 695; 12%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (27 262; 10%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (24 484; 9%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (19 804; 7%) (*VigiAccess 2023*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS, FDA 2023b)* (stan na 30.06.2023) odnotowano łącznie 69 613 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 36 260 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 2 798 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń, które wystąpiły po podaniu leku Xeljanz (tofacytynib) należały (przedstawiono 5 najczęstszych): zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 38 033, 54,6%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n = 20 057,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

28,8%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 18 536, 26,6%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 18 480, 26,5%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 16 797, 24,1%).

Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

11 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Xeljanz (tofacytynib) w ocenianej populacji przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „tofacitinib AND (juvenile arthritis OR JIA OR polyarticular OR pJIA)”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 25.09.2023 r. i otrzymano 5 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 5 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 2 badania spełniające przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Badania w toku oceniające tofacytynib.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01500551 (EudraCT Number: 2011-004915-22) (faza wydłużona m.in. do badania JIA-I)	A long-term, open-label follow-up study of tofacitinib for treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie interwencyjne II/III fazy, jednoramienne <i>open-label</i> Cel: długoterminowa ocena bezpieczeństwa i tolerancji tofacytynibu u pacjentów z MIZS, którzy wcześniej brali udział w innych badaniach oceniających tofacytynib	Rozpoczęcie: 18 marca 2013 Zakończenie: 8 listopada 2025 Liczba uczestników: 340 Sponsor: Pfizer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05754710	Korean Post-marketing Surveillance for Xeljanz® 5 mg Film-coated Tablets and Xeljanz® 1 mg/mL Oral Solution in Patients With Active pJIA and jPsA	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena bezpieczeństwa i skuteczności tofacytynibu u pacjentów z MIZS w rzeczywistej praktyce klinicznej w Korei	Rozpoczęcie: 14 sierpnia 2023 Zakończenie: 24 stycznia 2027 Liczba uczestników: 375 Sponsor: Pfizer Badanie w toku, nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

12 Wyniki

Do raportu włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą: *Golhen 2022*. Włączone opracowanie wtórne potwierdziło trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych i prezentowane wnioski.

Tofacytynib (+ SoC) vs placebo (+ SoC) – badania z randomizacją

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją – próbę *JIA-I* (opisane w publikacji *Ruperto 2021*, a także doniesieniach konferencyjnych *Consolaro 2021* oraz *Ruperto 2021a*). Badanie było próbą kliniczną III fazy, wieloośrodkową, z etapem wstępnym w ramach którego wszyscy chorzy otrzymywali tofacytynib, a następnie po 18 tygodniach byli randomizowani do kontynuacji leczenia lub do PBO (badanie typu „*withdrawal*”). W obu grupach pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie (m.in. NLPZ, MTX, doustne sterydy). Badanie było bardzo dobrej jakości, a sponsorem próby była firma Pfizer.

W badaniu uwzględniono chorych z MIZS o przebiegu wielostawowym (postać nielicznostawowa rozszerzająca, wielostawowa z obecnym lub nieobecnym czynnikiem reumatoidalnym oraz postać o początku uogólnionym, bez objawów układowych) i w tej populacji prowadzono główną analizę (początkowo N = 184, randomizacji poddano 142 osoby: 72 w grupie TOF, 70 w PBO), której wyniki opisano poniżej, natomiast dodatkowe, eksploracyjne analizy prowadzono w mniej licznych populacjach: chorych z mŁZS (początkowo N = 20, randomizacja 7 vs 8) oraz ERA (początkowo N = 21, randomizacja 9 vs 7). Włączono dzieci i młodzież w wieku do 2-<18 lat, z aktywną chorobą pomimo stosowania LMPCh.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów przydzielonych do analizowanych grup w ramach fazy z randomizacją były dobrze zbalansowane. Wśród pacjentów przeważały kobiety (75% w obu grupach), a mediana wieku chorych wynosiła w obu grupach 13,0 (IQR: 9,0; 15,0) lat. Większość pacjentów w obu grupach była w wieku 12-<18 lat (63% vs 62%). Około połowa pacjentów (51% vs 49%) miała postać wielostawową choroby bez czynnika reumatoidalnego, natomiast drugą co do wielkości podgrupę stanowili pacjenci z postacią wielostawową z obecnym czynnikiem reumatoidalnym.

W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* przedstawiono wyniki badania mającego na celu długoterminową ocenę chorych z MIZS leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu *JIA-I*. W ocenie uwzględniono 223 pacjentów (172 z wielostawowym MIZS,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

19 z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów oraz 21 z ERA) w wieku 2-≤18 lat. Raportowano wyniki oceny bezpieczeństwa z okresu do 66 miesiąca leczenia, a także wyniki oceny skuteczności klinicznej do 18 miesiąca.

Skuteczność kliniczna

Zaostrzenia choroby (JIA flares). W okresie z randomizacją w grupie tofacytynibu znamienne, o 45% rzadziej raportowano zaostrzenia choroby, w porównaniu z grupą kontrolną: 29,2% vs 52,9%: RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), $p = 0,0058$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13). W przeprowadzonych analizach w podgrupach potwierdzono spójny efekt.

Czas do zaostrzenia choroby. W grupie chorych otrzymujących tofacytynib mediana czasu do zaostrzenia choroby nie została osiągnięta (71% chorych pozostawało bez zdarzenia zaostrzenia), podczas gdy w grupie kontrolnej wyniosła 155 (95% CI: 86,0; NO) dni – obserwowane różnice były istotne statystycznie, HR = 0,46 (95% CI: 0,27; 0,97), $p = 0,0037$.

Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (ACR Pedi). Prawdopodobieństwo wystąpienia JIA/ACR30 było istotnie, o 50% wyższe w grupie tofacytynibu: 70,8% vs 47,1%; RB = 1,50 (95% CI: 1,13; 2,01), $p = 0,0058$, NNT = 5 (95% CI: 3; 13), podobnie jak JIA/ACR50 – wyższe o 41%: 66,7% vs 47,1%: RB = 1,41 (95% CI: 1,05; 1,90), $p = 0,0222$, NNT = 6 (95% CI: 3; 29) oraz JIA/ACR70 – wyższe o 46%: 54,2% vs 37,1%; RB = 1,46 (95% CI: 1,01; 2,11), $p = 0,0465$, NNT = 6 (95% CI: 4; 114). W przeprowadzonych analizach w podgrupach potwierdzono spójne wyniki. Istotne statystycznie różnice w odpowiedzi JIA/ACR30 pomiędzy grupami obserwowano już od 24 tygodnia, natomiast w odpowiedzi JIA/ACR70 – od 32 tygodnia

Prawdopodobieństwo wystąpienia nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID) było o 54% wyższe w grupie tofacytynibu, ale wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej: 26,4% vs 17,1%, RB = 1,54 (95% CI: 0,81; 2,93).

Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia Dziecka – wskaźnik niepełnosprawności CHAQ-DI. W trakcie leczenia tofacytynibem obserwowano poprawę (zmniejszenie) wyniku wskaźnika CHAQ-DI: zmiana o -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01) punktów, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie sprawności pacjentów: zmiana o 0,03 (95% CI: -0,06; 0,12) punktów. Różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,12 punktów, według autorów badania różnice te były istotne statystyczne ($p = 0,0292$, model efektów mieszanych dla pomiarów powtarzalnych).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Aktywność choroby według skali JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*). Po 44 tygodniach badania liczbowo większy odsetek pacjentów otrzymujących tofacytynib uzyskiwał status minimalnej aktywnej choroby (47,2% vs 32,9%) oraz status braku aktywnej choroby (18,1% vs 10,0%), ale w obu przypadkach obserwowane różnice nie osiągnęły progu znamienności statystycznej. Średnia wartość wyniku JADAS w 44 tygodniu leczenia nie różniła się istotnie pomiędzy grupami: MD = 0,10 (95% CI: -1,62; 1,82), p = 0,9093.

Uzyskanie kontroli choroby według skal JADAS oraz CHAQ-DI. W doniesieniu konferencyjnym *Consolaro 2021* przedstawiono wyniki dodatkowej oceny – w 44 tygodniu prawdopodobieństwo niskiej aktywności choroby wg JADAS10 i JADAS10-CRP była o odpowiednio 50% i 44% wyższe w grupie tofacytynibu, ale różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej, podobnie w przypadku kontroli choroby (niska aktywność choroby wg JADAS10 lub JADAS10-CRP oraz prawidłowa sprawność według skali CHAQ-DI) to prawdopodobieństwo było wyższe o 94% i 74%, ale tylko w pierwszym przypadku różnice były istotne statystycznie: 36,1% vs 18,6%, RB = 1,94 (95% CI: 1,09; 3,47), p = 0,0243, NNT = 6 (95% CI: 4; 32).

Populacji chorych z mŁZS – analiza eksploracyjna. Ryzyko **zaostrzeń choroby** było o 62% niższe w grupie tofacytynibu, ale ze względu na małą liczebność tej podgrupy różnice nie przekroczyły progu istotności statystycznej: 28,6% vs 75,0%, RB = 0,38 (95% CI: 0,11; 1,31), p = 0,126. Podobnie aktywność choroby wg JADAS była niższa po stronie tofacytynibu, ale różnice nie były statystycznie znamienne.

Ocena długookresowa. W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* długookresową ocenę chorych leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu *JIA-I*. Poprawa aktywności choroby według JADAS27-CRP oraz fizycznego funkcjonowania (CHAQ-DI) były utrzymywane w trakcie 18 miesięcy oceny: minimalna aktywność choroby według skali JADAS27-CRP była utrzymywana w tym czasie u >50% chorych. Ogółem, odpowiedź JIA/ACR30/50 w całej badanej populacji oraz u chorych z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów ulegała poprawie od 1 miesiąca leczenia i wynosiła >50% od 6 do 18 miesiąca. Żaden z pacjentów nie uzyskał klinicznej remisji według JIA/ACR przed 18 miesiącem badania. Częstość zaostrzeń choroby wynosiła <5% w trakcie 18 miesięcy leczenia. W jednym (0,4%) przypadku wystąpiło aktywne zapalenie błony naczyniowej oka po 12 miesiącach leczenia.

Bezpieczeństwo

W ocenie uwzględniono zarówno MIZS o przebiegu wielostawowym, a także mŁZS i ERA. W okresie z randomizacją obserwowano podobną liczbę pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi. Przynajmniej jedno AEs odnotowano u 77,3% chorych otrzymujących TOF oraz 74,1% chorych otrzymujących PBO: RR = 1,04 (95% CI: 0,88; 1,23), p = 0,6291. Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs) obserwowano rzadko – u 1,1% chorych z grupy TOF i 2,4% chorych z grupy PBO: RR = 0,48 (95% CI: 0,04; 5,23), p = 0,5492. Obserwowano również podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o poważnym stopniu nasilenia (ang. *severe*) oraz konieczności czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki z powodu AEs w analizowanych grupach.

Zakończenie leczenia z powodu AEs występowało z kolei istotnie rzadziej u chorych otrzymujących tofacytynib: RR = 0,53 (95% CI: 0,31; 0,91), p = 0,0206, NNT = 7 (95% CI: 4; 33). Wśród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, najczęściej obserwowano zakażenia górnych dróg oddechowych (14,8% vs 10,6%), ale różnice pomiędzy grupami nie były istotne: RR = 1,40 (95% CI: 0,63; 3,09), p = 0,4121. Większość zdarzeń określanych jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu w przypadku ocenianego leku (ang. *of special interest*), takich jak zgon, AEs związane z wątrobą oraz półpasiec nie zostały odnotowane w żadnej z ocenianych grup, natomiast ciężkie zakażenia wystąpiły u jednego chorego z grupy TOF i jednego z grupy PBO. Obserwowane nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych występowały z podobną częstością w obu grupach.

Ocena długookresowa. W doniesieniu konferencyjnym *Brunner 2020* długookresową ocenę chorych leczonych tofacytynibem, którzy uczestniczyli w próbie I fazy NCT01513902 oraz badaniu *JIA-I*. Po około 66 miesiącach obserwacji (5,5 lat) jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane odnotowano u 160 (71,7%) pacjentów, przy czym ciężkie zdarzenia niepożądane stwierdzono u 15 (6,7%) chorych, natomiast 13 (5,8%) pacjentów zakończyło leczenie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi (według preferowanych terminów MedDRA) były: infekcje górnych dróg oddechowych (16,1% chorych), zaostrzenia MIZS (8,5% chorych) oraz zapalenie śluzówki nosa i gardła (8,5% chorych). U 5 (2,2%) chorych odnotowano ciężkie zakażenia. U 2 (0,9%) pacjentów stwierdzono przypadki półpaśca: jeden z nich nie był ciężki, natomiast drugi przypadek był ciężki i został sklasyfikowany jako zakażenie oportunistyczne. Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych obserwowano rzadko ($\leq 2,7\%$).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tofacytynib – badania bez randomizacji

Kostik 2022 to retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające tofacytynib (TOF) u 15 pacjentów pediatrycznych z MIZS, którzy byli leczeni tofacytynibem przez okres dłuższy niż 6 miesięcy. Wskazaniem do leczenia była utrzymująca się wysoka aktywność choroby pomimo leczenia kortykosteroidami i/lub lekami biologicznymi w większości przypadków.

Rahman 2022 jest prospektywnym, jednoośrodkowym badaniem obserwacyjnym, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu wśród 30 chorych z MIZS o przebiegu wielostawowym, opornych na leczenie LMPCh. Pacjenci byli obserwowani przez 24 tygodnie

Skuteczność

W badaniu *Kostik 2022* u 7 chorych (46,7%) wystąpiła odpowiedź całkowita (CR), 5 (33,3%) miało odpowiedź częściową (PR), a u 3 (20%) obserwowano brak odpowiedzi (NR) i u nich tofacytynib został zakończony. U 1 pacjenta z częściową odpowiedzią doszło do zmiany leczenia na sekukinumab.

Ponadto odnotowano znamienne statystycznie zmniejszenie liczby zajętych stawów ($p = 0,013$), poprawę na skali VAS w ocenie lekarza ($p = 0,003$) i pacjenta ($p = 0,008$), zmniejszenie aktywności choroby ocenianej skalą JADAS-71 ($p = 0,003$) oraz zmniejszenie dawki kortykosteroidów ($p = 0,003$).

W badaniu *Rahman 2022* po zastosowaniu tofacytynibu obserwowano w 24 tygodniu znamienne poprawę na skali VAS o 97,1% w ocenie lekarza ($p < 0,001$) oraz o 95,8% w ocenie pacjenta ($p < 0,001$), zmniejszenie liczby aktywnych stawów o 97,5% ($p < 0,001$), zmniejszenie stężenia białek ostrej fazy o 89,3% ($p = 0,01$), zmniejszenie aktywności choroby w skali JADAS-27 o 96,1% ($p = 0,016$), a także stopniowe zmniejszanie dawki, aż do całkowitego zaprzestania stosowania prednizonu ($p < 0,01$).

Bezpieczeństwo

W badaniu *Kostik 2022* spośród wszystkich włączonych pacjentów ($n = 24$), u 4 (16,7%) obserwowano działania niepożądane niewymagające przerwania leczenia. U 2 (8,3%) chorych odnotowano podwyższenie enzymów wątrobowych, u 1 (4,2%) hipercholesterolemię i zapalenie węzłów chłonnych. U żadnego nie wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym w okresie obserwacji nie zaobserwowano przypadków nowego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W badaniu *Rahman 2022* ogółem u 10 (37%) pacjentów raportowano działania niepożądane, spośród których najczęstszymi AEs były wymioty występujące u 4 (15%) chorych. U 3 (11%) pacjentów obserwowano niedokrwistość, natomiast ból głowy stwierdzono u 2 (7%) pacjentów. U 1 (4%) chorego raportowano przejściowe podwyższenie ALT. Wszystkie działania niepożądane stopniowo zmniejszały się i ostatecznie ustąpiły z wyjątkiem niedokrwistości, która wzrosła z 3,7% w 6 tygodniu do 7,4% w 24 tygodniu obserwacji.

Tofacytynib vs adalimumab, etanercept, tocilizumab i sekukinumab – porównanie pośrednie

W porównaniu uwzględniono próby kliniczne o analogicznej metodyce do badania *JIA-I*, a więc RCT typu *withdrawal*, gdzie po okresie wstępnego leczenia chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie przynajmniej JIA/ACR30 byli randomizowani do kontynuowania ocenianego leczenia, lub do placebo celem utrzymania zaślepienia. Wszystkie uwzględnione próby były badaniami klinicznymi z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o bardzo dobrej jakości (każde z badań uzyskało 5 punktów w skali Jadad).

Do próby *JIA-I* włączono 225 chorych, w tym 184 (81,8%) z **przebiegiem wielostawowym** (co najmniej 5 stawów z obrzękiem, lub w przypadku braku obrzęku – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością; postać wielostawowa RF+: n = 39; wielostawowa RF-: n = 104; nielicznostawowa rozszerzająca: n = 28, o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych: n = 13) oraz 20 (8,9%) z **mŁZS** (przynajmniej 3 stawy z aktywną chorobą) i 21 (9,3%) z ERA (tej ostatniej podgrupy nie uwzględniono w obliczeniach). Randomizacji w podgrupie z przebiegiem wielostawowym poddano 72 osoby w grupie tofacytynibu oraz 70 w grupie placebo, a w przypadku mŁZS, odpowiednio 7 vs 8 chorych.

Do badania *DE038* włączono 171 chorych z **przebiegiem wielostawowym** (co najmniej 5 stawów obrzękniętych i co najmniej 3 z ograniczeniem ruchomości, bez względu na początkową postać choroby – wielostawowa, nielicznostawowa rozszerzająca, z początkiem uogólnionym, bez objawów układowych od co najmniej 3 miesięcy, RF+ u 40/168 [23,8%]), podzielonych na kohortę z towarzyszącym MTX (n = 85) lub bez (n = 86), randomizacji poddano 68 chorych w grupie ADA (+/- MTX) oraz 65 w PBO.

Do wstępnej części badania *Lovell 2000* włączono 69 chorych z **wielostawowym przebiegiem** MIZS (obrzęk co najmniej 5 stawów i ograniczenie ruchomości w co najmniej z bólem i/lub tkliwością, chorzy w okresie pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania choroby prezentowali postać nielicznostawową – 7 [10%], wielostawową – 40 [58%], układową, z napadami gorączki i wysypką – 22 [32%], RF+ występował u 15 [22%]). Po fazie wstępnej randomizacji poddano 25 chorych do ETA i 26 do PBO.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W badaniu *CHERISH* włączono 188 pacjentów do fazy wstępnej z **przebiegiem wielostawowym** (obrzęk co najmniej 5 stawów lub ograniczenie ruchomości z bólem i/lub tkliwością oraz ograniczenie ruchomości co najmniej 3 stawów, postać wielostawowa lub nielicznostawowa rozszerzająca, RF+ u 54 [29%]). Randomizacja objęła 82 chorych w grupie TOC oraz 81 w grupie PBO.

W badaniu *JUNIPERA* uwzględniono łącznie 86 pacjentów, 52 z **ERA** i 34 z **młZS**. Randomizacji poddano 37 pacjentów do SEC i 38 do PBO (ERA: 22 vs 22; młZS: 15 vs 16).

We wszystkich badaniach warunkiem była obecność aktywnej choroby pomimo stosowania LMPCh.

Skuteczność kliniczna

Tofacytynib vs etanercept. W porównaniu z ETA (*Lovell 2000*) TOF (*JIA-I*) charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*): RR = 1,59 (95% CI: 0,73; 3,47);
- Brakiem różnic w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi na leczenie dla wszystkich kategorii odpowiedzi – JIA/ACR30: RB = 0,65 (95% CI: 0,35; 1,22); JIA/ACR50: RB = 0,45 (95% CI: 0,20; 1,01); JIA/ACR70: RB = 0,64 (95% CI: 0,24; 1,69).

Tofacytynib vs adalimumab. W badaniu *DE038* analizowano pacjentów z podziałem na pacjentów leczonych MTX oraz nieleczonych MTX. W przeprowadzonym porównaniu dla każdego z punktów końcowych wykonano trzy analizy dotyczące populacji ogólnej badania oraz wyróżnionych kohort ze względu na stosowanie MTX, które potwierdziły wnioski z analizy głównej. W porównaniu z ADA (*DE038*) TOF (*JIA-I*, doniesienie *Ruperto 2021a*) charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*): RR = 0,94 (95% CI: 0,55; 1,62),
- Podobnym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie dla wszystkich kategorii – JIA/ACR30: RB = 0,88 (95% CI: 0,55; 1,42); JIA/ACR50: RB = 0,85 [95% CI: 0,52; 1,38]; JIA/ACR70: RB = 0,72 (95% CI: 0,40; 1,29); JIA/ACR90: RB = 1,02 (95% CI: 0,47; 2,20)

Tofacytynib vs tocilizumab. W porównaniu z TOC (*CHERISH*) TOF (*JIA-I*) charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*): RR = 1,04 (95% CI: 0,57; 1,90),
- Brakiem istotnych różnic w prawdopodobieństwie osiągnięcia odpowiedzi na leczenie dla wszystkich kategorii – JIA/ACR30: RB = 1,10 (95% CI: 0,76; 1,59); JIA/ACR50: RB = 1,00 (95% CI:

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

0,68; 1,48); JIA/ACR70: RB = 0,95 (95% CI: 0,59; 1,53) oraz JIA/ACR90: RB = 0,84 (95% CI: 0,41; 1,72),

- Podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia nieaktywnej choroby JIA/ACR-ID: RB = 0,73 (95% CI: 0,31; 1,70).

Tofacytynib vs sekukinumab. Porównanie dla pacjentów z mŁZS możliwe było tylko dla zaostrzeń choroby. Ponieważ w badaniu JIA-I skuteczność kliniczna tofacytynibu była spójna we wszystkich kohortach dodatkowo wykonano porównanie uwzględniając wyniki dla pacjentów z przebiegiem wielostawowym po stronie JIA-I oraz dla łącznej populacji badania JUNIPERA (ERA + mŁZS) celem oceny większej liczby punktów końcowych. W porównaniu z SEC TOF charakteryzował się:

- Podobnym ryzykiem zaostrzeń choroby (*JIA flares*) w populacji mŁZS: RR = 0,98 (95% CI: 0,21; 4,54); co potwierdzono także w populacji ogólnej badań: RR = 1,13 (95% CI: 0,54; 2,35),
- Brakiem istotnych różnic w czasie do zaostrzenia choroby: HR = 1,64 (95% CI: 0,59; 4,54),
- Podobnym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie – JIA/ACR30: RB = 1,09 (95% CI: 0,74; 1,61); JIA/ACR50: RB = 1,12 (95% CI: 0,73; 1,71); JIA/ACR70: RB = 0,93 (95% CI: 0,53; 1,65); JIA/ACR90: RB = 1,28 (95% CI: 0,61; 2,69); JIA/ACR100: RB = 1,49 (95% CI: 0,64; 3,44),
- Podobnym prawdopodobieństwem wystąpienia nieaktywnej choroby JIA/ACR-ID: RB = 1,23 (95% CI: 0,53; 2,85).

Bezpieczeństwo

W porównaniu z ETA TOF charakteryzował się:

- Brakiem istotnych różnic w ryzyku AEs: RR = 0,63 (95% CI: 0,38; 1,04),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku SAEs: RR = 0,16 (95% CI: 0,00; 8,08)
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakażeń górnych dróg oddechowych: RR = 0,54 (95% CI: 0,15; 1,96)

W porównaniu z ADA TOF charakteryzował się (ocenę wykonano w populacji ogólnej, której wyniki są prezentowane, i w podgrupach wyróżnionych ze względu na stosowanie skojarzenia z MTX, ze względu na konstrukcję badania dla ADA, które potwierdziły wyniki analizy głównej):

- Brakiem istotnych różnic w AEs: RR = 0,91 (95% CI: 0,67; 1,23),

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- Brakiem istotnych różnic w SAEs: RR = 0,25 (95% CI: 0,01; 4,61),
- Brakiem istotnych różnic w zakażeń górnych dróg oddechowych: RR = 1,19 (95% CI: 0,38; 3,72),
- Brakiem istotnych różnic w ciężkich zakażeń: RR = 0,20 (95% CI: 0,00; 12,02).

W porównaniu z TOC TOF charakteryzował się:

- Brakiem istotnych różnic w ryzyku AEs: RR = 1,09 (95% CI: 0,85; 1,41),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku SAEs; różnica w częstości występowania SAEs zaobserwowana w przeprowadzonym porównaniu nie była istotna statystycznie, RR = 0,49 (95% CI: 0,03; 8,48),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs: RR = 0,54 (95% CI: 0,03; 8,92),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakażenia górnych dróg oddechowych: RR = 0,71 (95% CI: 0,11; 4,49),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku ciężkich zakażeń: RR = 0,33 (95% CI: 0,00; 22,01).

W porównaniu z SEC TOF charakteryzował się (w obu badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ogólnych – dla badania *JIA-I* byli to wszyscy pacjenci z MIZS biorący udział w badaniu, w tym z mŁZS lub ERA, a dla badania *JUNIPERA* – chorzy z mŁZS lub ERA):

- Brakiem istotnych różnic w ryzyku AEs: RR = 0,87 (95% CI: 0,67; 1,13),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku SAEs: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 1,77),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs: RR = 1,30 (95% CI: 0,25; 6,85),
- Brakiem istotnych różnic w ryzyku zakażenia górnych dróg oddechowych: RR = 1,36 (95% CI: 0,37; 5,02).

13 Dyskusja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęściej występującą chorobą reumatyczną wieku dziecięcego. Według dostępnych danych epidemiologicznych dla Polski (dane fragmentaryczne, dotyczące jedynie wybranych województw) wskaźnik zapadalności wynosi 5-6,5/100 000/rok. Jest to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniu, definiowana jako zapalenie stawów o nie w pełni wyjaśnionej etiologii, które wystąpiło u pacjenta poniżej 16. r.ż., trwa co najmniej 6 tyg. i w którego przypadku wykluczono inne przyczyny zapalenia stawów. Według zmodyfikowanych kryteriów ILAR z 2001 r. wyróżnia się 7 wzajemnie wykluczających się podtypów choroby klasyfikowanych na podstawie charakterystyki początku choroby oraz obciążającego wywiadu rodzinnego odnośnie łuszczycy i chorób związanych z antygenem HLA-B27. Jest to najczęściej wykorzystywana klasyfikacja, jednak zaproponowany w niej podział nie zawsze znajduje zastosowanie w praktyce klinicznej. W ostatnim czasie opracowano nowe klasyfikacje, mające lepiej odzwierciedlać charakterystykę kliniczną pacjentów. Jedną z nich jest zaproponowany przez ACR podział MIZS na grupy terapeutyczne wyodrębnione na podstawie obrazu klinicznego, wykorzystywane w opracowywanych wytycznych dotyczących leczenia odpowiednich postaci MIZS (*Postępski 2023, ACR 2011*).

Celem leczenia MIZS jest minimalizacja lub eliminacja aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, co w konsekwencji powoduje zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian chorobowych w stawach oraz zapobiega rozwojowi powikłań. Utrzymujący się nasilony stan zapalny, wynikający z braku odpowiedniego leczenia choroby, z czasem prowadzi do powstania nieodwracalnych zmian w strukturze stawów, a także do rozwoju szeregu powikłań, takich jak: mikrognacja, opóźnienie wzrastania, miejscowe zaburzenia wzrostu, opóźnienie dojrzewania płciowego, osteoporoza, niewydolność narządów wewnętrznych, powikłania dotyczące oka, do ślepoty włącznie (jako następstwo przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej stanowiącego element obrazu klinicznego MIZS), zaburzenia czynności nerek (jako następstwo amyloidozy wtórnej rozwijającej się w przebiegu MIZS). W związku z tym dla utrzymania dobrej sprawności fizycznej pacjentów kluczowe jest włączenie skutecznego leczenia na wczesnym etapie choroby, przed rozwinięciem nieodwracalnych powikłań. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne, wprowadzone w ostatnich latach, doprowadziły do znaczącej poprawy w zakresie sprawności fizycznej i jakości życia pacjentów. Jednak u części chorych nadal obserwuje się długotrwałe utrzymującą się aktywność choroby pomimo stosowanej terapii (*Smolewska 2016, Consolaro 2016, Zaripova 2021*).

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Według obowiązujących wytycznych do czasu postawienia diagnozy MIZS stosuje się leczenie objawowe NLPZ, redukując nasilenie bólu i stanu zapalnego. Farmakoterapię lekami modyfikującymi przebieg choroby należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a leczenie powinno być intensywne i skoordynowane, ponieważ choroba jest najbardziej aktywna w pierwszych latach od zachorowania. Wybór strategii leczenia jest zależny od typu początku i przebiegu choroby, występujących czynników złego rokowania oraz możliwości wystąpienia powikłań. Obecnie nie ma w pełni skutecznego leczenia MIZS. Uważa się, że wczesne włączenie terapii modyfikującej przebieg choroby daje większe szanse na uzyskanie remisji choroby i zapobiega trwałym uszkodzeniom w obrębie stawów. Powszechnie stosowane są leki modyfikujące przebieg choroby i immunosupresyjne, które poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej z następowym hamowaniem aktywności procesów zapalnych, zmniejszają szybkość rozwoju uszkodzeń strukturalnych układu ruchu pacjentów. Za lek pierwszego rzutu, należący do tej grupy, uważa się metotreksat, który może być stosowany w leczeniu wszystkich typów MIZS. Leczenie biologiczne jest alternatywą terapeutyczną u chorych z dużą aktywnością choroby, stosowaną w przypadku braku skuteczności leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby i lekami immunosupresyjnymi. W Polsce leczenie biologiczne stosuje się przede wszystkim w ramach programów lekowych. Do dedykowanego programu lekowego (*Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów* – załącznik B.33. do Obwieszczenia MZ 20/02/2023) włączani są pacjenci z brakiem odpowiedzi na standardowe leczenie, spełniający kryteria kwalifikacji. W ramach programu finansowane są następujące leki biologiczne: inhibitory TNF (etanercept, ≥ 4 r.ż., i adalimumab, ≥ 2 r.ż.), antagonistą receptora IL-6 (tocilizumab, ≥ 2 r.ż.) oraz antagonistą receptora IL-1 (anakinra, > 8 mies.ż.) (Smolewska 2016, Dąbkowska 2019, Postępski 2023). Dla chorych z MIZS obecnie w ramach programu lekowego refundacją objęty jest tylko sekukinumab (inhibitor IL-17A).

Liczba terapii dostępnych dla pacjentów w ramach programu lekowego pozostaje ograniczona, nie obejmuje wielu nowych leków zarejestrowanych w leczeniu MIZS, uwzględnionych w rekomendacjach poszczególnych agencji HTA. Dostępne opcje leczenia u części pacjentów nie pozwalają na uzyskanie celu terapii, jakim jest osiągnięcie remisji lub minimalizacja aktywności choroby. Wskazuje to na potrzebę wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z MIZS, w szczególności leków o alternatywnych mechanizmach działania, co zwiększałoby szansę na skuteczne leczenie.

Wszystkie leki biologiczne dostępne w programie lekowym to leki stosowane podskórnym lub dożylnie. Taka droga podania jest mało akceptowalna przez pacjentów, którzy w większości preferują leczenie

Xeljanz (tofacetyninib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

doustne jako wygodniejsze i mniej uciążliwe. Jest to szczególnie istotne z uwagi na to, że leczenie w MIZS wymaga długotrwałego stosowania, a populację docelową stanowią dzieci, dla których wielokrotne bolesne wkłucia mogą być bardzo obciążające. Leczenie doustne może być podawane samodzielnie przez rodzica lub pacjenta, zmniejszając kontakt z personelem medycznym, a tym samym obciążenie dla pacjentów, opiekunów i systemu zdrowotnego. W związku z tym, korzystne byłoby rozszerzenie dostępnych w ramach programu lekowego opcji terapeutycznych o leki dostępne w postaci doustnej.

Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem kinaz janusowych. Preferencyjnie hamuje aktywność kinaz JAK1 i JAK3, osłabiając sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, w konsekwencji modulując odpowiedź immunologiczną i zapalną. Tofacytynib jest zarejestrowany w leczeniu aktywnej postaci MIZS: zapalenia wielostawowego z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (RF–), rozszerzającego zapalenia nielicznostawowego oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Tofacytynib można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (*ChPL Xeljanz 2023*).

Populację docelową w niniejszym raporcie stanowią, zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego, chorzy w wieku ≥ 2 lat, spełniający kryteria rozpoznania: wielostawowej postaci MIZS, nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się, przy występujących czynnikach złej prognozy lub młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów. Chorzy muszą spełniać kryteria aktywnej choroby. Dodatkowo musieli być wcześniej leczeni ≥ 2 lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) lub immunosupresyjnymi.

Wykonana analiza kliniczna miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w leczeniu chorych na MIZS. Jako komparatory w przeprowadzonym porównaniu wybrano leki refundowane we wnioskowanym wskazaniu – zgodnie z programem lekowym są to adalimumab, etanercept oraz tocilizumab oraz sekukinumabu (mŁZS). Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio tofacytynib z wybranymi komparatorami, dlatego konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora – placebo/leczenie standardowe (SoC).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie z randomizacją oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu w porównaniu do placebo we wskazaniu ocenianym w niniejszym raporcie – badanie *JIA-I*, którego wyniki przedstawiono w publikacji *Ruperto 2021* oraz w doniesieniu *Ruperto 2021a*. Było to wielośrodkowe badanie III fazy z podwójnym zaślepieniem, typu *withdrawal*

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

– w pierwszej, wstępnej fazie badania wszyscy pacjenci otrzymywali tofacytynib przez 18 tygodni, następnie chorzy, którzy uzyskali przynajmniej odpowiedź JIA/ACR30 zostali poddani randomizacji do grup tofacytynib vs placebo – tę fazę kontynuowano przez kolejne 26 tygodni, a po jej zakończeniu pacjenci mogli kontynuować leczenie tofacytynibem w ramach fazy wydłużonej (*open-label extension*). Kryteria włączenia pacjentów do badania były zbliżone do wymagań, które muszą spełnić pacjenci objęci programem lekowym. Do badania włączano pacjentów w wieku 2-18 lat z rozpoznaniem MIZS, z postacią choroby określaną wg kryteriów ILAR jako: nielicznostawowa rozszerzająca, wielostawowa RF+ lub RF–, o początku uogólnionym (obecnie bez objawów układowych – przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania), a także z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów lub z zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych. Wymagano, aby w momencie rozpoczęcia leczenia choroba była aktywna, pomimo stosowania LMPCh. W badaniu szczegółowo wymieniono leczenie dodatkowe oraz choroby współistniejące dyskwalifikujące pacjenta z udziału w badaniu. Głównym analizowanym punktem końcowym było ryzyko występowania zaostrzeń choroby w populacji pacjentów z wielostawowym MIZS oceniane po fazie badania z randomizacją, do ocenianych drugorzędowych punktów końcowych należały: prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR, czas do wystąpienia zaostrzenia choroby, uzyskanie kontroli choroby na podstawie skali CHAQ-DI i JADAS, oraz ocena bezpieczeństwa.

Ogółem wyniki badania JIA-I wskazywały na istotnie większą skuteczność terapii tofacytynibem w porównaniu do placebo. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby było o 45% niższe w grupie interwencji (tofacytynib) w porównaniu do grupy kontrolnej (placebo), zaobserwowana różnica była znamienna statystycznie, RR = 0,55 (95% CI: 0,36; 0,84), p = 0,0058. Wyniki analizy przeprowadzonej w podgrupach, wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych pacjentów, wskazywały na kierunek i wielkość efektu zgodne z populacją ogólną, ze względu na niewielką liczebność analizowanych podgrup zaobserwowane różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Czas do zaostrzenia choroby był istotnie dłuższy u pacjentów leczonych tofacytynibem w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących placebo; w grupie interwencji mediana czasu do zaostrzenia nie została osiągnięta, a w grupie kontrolnej wynosiła 155 dni. Stwierdzono także większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ocenianej wg kryteriów ACR u pacjentów leczonych tofacytynibem w porównaniu do placebo, w szczególności dla odpowiedzi JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70 – różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie. Dla bardziej rygorystycznych kategorii odpowiedzi (JIA/ACR90, JIA/ACR100) wyniki liczbowe wskazywały na przewagę tofacytynibu, ale nie osiągnęły istotności statystycznej. Prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID) nie różniło się istotnie pomiędzy grupami. Wynik

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

w skali CHAQ-DI, opisujący sprawność fizyczną pacjenta, wskazywał na poprawę w zakresie funkcjonowania u pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowaną w czasie trwania badania, podczas gdy u pacjentów otrzymujących placebo odnotowano pogorszenie sprawności. Odsetek pacjentów uzyskujących wynik w skali JADAS wskazujący na status minimalnej aktywnej choroby lub status braku aktywności choroby był liczbowo większy w grupie interwencji (tofacytynib) niż w grupie kontrolnej (placebo), ale różnica nie była znamienna statystycznie. W badaniu przeprowadzono także analizę eksploracyjną u pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem stawów związanym z zapaleniem przyczepów ścięgnistych dla wybranych punktów końcowych. U pacjentów z MŁZS zaobserwowano liczbowo mniejsze ryzyko występowania zaostrzeń choroby (28,6% w grupie interwencji vs 75,0% w grupie kontrolnej), choć zaobserwowane różnice były nieistotne statystycznie.

W badaniu *JIA-I* stwierdzono akceptowalny profil bezpieczeństwa tofacytynibu. Częstość występowania AEs ogółem była porównywalna pomiędzy grupami, wynosiła 77,3% w grupie chorych leczonych tofacytynibem i 74,1% u pacjentów otrzymujących placebo. Większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Najczęściej odnotowanymi zdarzeniami były zakażenia górnych dróg oddechowych, progresja choroby i zaostrzenie choroby. Ciężkie zdarzenia niepożądane były rzadkie i występowały z podobną częstością w grupie interwencji i grupie kontrolnej. W trakcie trwania badania nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, takich jak: zgon, AEs związane z wątrobą, półpasiec, ciężkie sercowe zdarzenia niepożądane, zespół aktywacji makrofagów, nowotwory, incydenty zakrzepowo-zatorowe czy zakażenia oportunistyczne. Ogółem, w badaniu nie zaobserwowano nowych zdarzeń niepożądanych, nieodnotowanych dotychczas u dzieci i młodzieży leczonych tofacytynibem. Częstość występowania AEs w większości była podobna do częstości stwierdzonej w populacji pacjentów dorosłych z RZS, odnotowano rzadsze występowanie znacznego podwyższenia enzymów wątrobowych w porównaniu do dorosłych chorych z RZS. Okres obserwacji pacjentów w badaniu był zbyt krótki, aby wiarygodnie ocenić długoterminowe bezpieczeństwo leku pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu zidentyfikowano również 2 badania bez randomizacji oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu u pacjentów z MIZS (*Kostik 2022* oraz *Rahman 2022*). Wyniki obu badań wskazywały na skuteczność tofacytynibu w zakresie ocenianych punktów końcowych. Potwierdzały także akceptowalny profil bezpieczeństwa tofacytynibu: w badaniu *Kostik 2022* odnotowano jedynie łagodne zdarzenia niepożądane, niewymagające przerwania leczenia, a w badaniu *Rahman 2022*

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

stwierdzono wystąpienie łagodnych zdarzeń niepożądanych (ból głowy, wymioty) oraz niedokrwistości i małopłytkowości.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu z wybranymi komparatorami w populacji pacjentów z MIZS, dlatego zaplanowano wykonanie porównania pośredniego. W celu zapewnienia wiarygodności przeprowadzonej analizy, do porównania włączano wyłącznie próby o metodyce podobnej do jedynego odnalezionego badania RCT ze strony tofacytynibu – badania typu *withdrawal*, w których po fazie wstępnej badania randomizacji poddawano pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej odpowiedź JIA/ACR30. Dla każdego z komparatorów zidentyfikowano jedno badanie spełniające kryteria włączenia: badanie *DEO38* dla adalimumabu, badanie *Lovell 2000* dla etanerceptu, badanie *JUNIPERA* dla sekukinumabu, badanie *CHERISH* dla tocilizumabu. Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera. Dla przeprowadzonych analiz zaplanowano wykonanie porównania dla punktów końcowych dotyczących skuteczności (liczba pacjentów z zaostrzeniem choroby, liczba pacjentów uzyskujących określoną odpowiedź według kryteriów ACR, liczba pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów JIA/ACR [JIA/ACR-ID]) oraz bezpieczeństwa (AEs ogółem, SAEs, zakończenie leczenia z powodu AEs, występowanie zakażeń górnych dróg oddechowych, zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu z badania *JIA-I*). Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do porównania pośredniego były w większości podobne do definicji w badaniu *JIA-I*.

W większości uwzględnionych badań kryteria włączenia pacjentów były zbliżone do badania *JIA-I*: w badaniu *DEO38* włączono analogiczną populację: pacjentów z MIZS o przebiegu wielostawowym z początkiem choroby wielostawowym, nielicznostawowym rozszerzającym lub uogólnionym (obecnie bez objawów ogólnych), w badaniu *CHERISH* włączano pacjentów z MIZS z postacią nielicznostawową rozszerzającą lub wielostawową (RF+ lub RF-), w przeciwieństwie do badania *JIA-I* nie włączano pacjentów z MIZS o początku uogólnionym, w badaniu *Lovell 2000* włączano z chorych z MIZS z przebiegiem wielostawowym. W przeprowadzonym porównaniu tofacytynib vs sekukinumab wykorzystano dane z badań odpowiednio: *JIA-I* i *JUNIPERA*. Większość pacjentów włączonych do badania *JIA-I* stanowili chorzy z wielostawowym MIZS, a pacjenci z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów byli włączeni jedynie do analizy eksploracyjnej. Do badania *JUNIPERA* włączano pacjentów z rozpoznaniem MŁZS lub ERA. W ramach przeprowadzonej analizy wykonano porównanie dla podgrup pacjentów z MŁZS w zakresie punktów końcowych dostępnych w obu badaniach – możliwe było porównanie jedynie ryzyka zaostrzeń choroby. Pozostałe porównania dotyczące skuteczności ocenianych interwencji przeprowadzono dla

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

populacji ogólnych pacjentów biorących udział w badaniach, które obejmowały pacjentów z innymi podtypami choroby, jednak było to jedyne porównanie możliwe do wykonania z uwagi na kryteria włączenia pacjentów do badań oraz dostępne wyniki.

Ogółem, w każdym z przeprowadzonych porównań pośrednich stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic przy porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa tofacytynibu z odpowiednim komparatorem w zakresie analizowanych punktów końcowych. W każdym z porównań analizowano istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak ryzyko zaostrzeń choroby, odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów opracowanych przez ACR, ocena bezpieczeństwa (uwzględniono wybrane kategorie zdarzeń niepożądanych, w zakresie ograniczonym przez dostępność odpowiednich danych). W porównaniach z sekukinimabem i tocilizumabem uwzględniono także prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID).

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano także 2 opracowania wtórne, będące przeglądami systematycznymi, spełniającymi kryteria włączenia do raportu (*Golhen 2022, Welzel 2021*). W obu przeglądach zidentyfikowano tylko jedno badanie oceniające tofacytynib w odpowiedniej populacji pacjentów (badanie *JIA-I*), co potwierdzało zastosowaną strategię wyszukiwania.

MIZS jest najczęściej występującą chorobą reumatyczną u dzieci. Nowe, zarejestrowane w ostatnich latach leki celowane pozwoliły na lepszą kontrolę choroby, a w konsekwencji zapobieganie rozwojowi powikłań i poprawę jakości życia pacjentów. Jednak wiele z tych leków pozostaje poza zasięgiem większości pacjentów z powodu braku finansowania. Dostępne opcje terapeutyczne, stosowane powszechnie w praktyce klinicznej, charakteryzują się brakiem optymalnej skuteczności u części pacjentów, pozostawiając grupę chorych bez skutecznego leczenia, z utrzymującą się aktywnością choroby, narażonych na rozwój powikłań choroby. U tych pacjentów pozostaje niezaspokojona potrzeba wprowadzenia nowych, skutecznych opcji terapeutycznych, poszerzających spektrum dostępnych leków celowanych o leki mające alternatywne mechanizmy działania, zwiększając szansę na znalezienie skutecznego leczenia. Jednocześnie, co istotne, wszystkie dostępne w ramach programu lekowego leki biologiczne są stosowane podskórnie lub dożylnie, jest to droga podania mało akceptowalna przez pacjentów, szczególnie uciążliwa dla dzieci wymagających długotrwałej terapii, stanowiąca obciążenie dla pacjentów oraz systemu opieki zdrowotnej. Tofacytynib to lek dostępny w postaci tabletek oraz syropu, który uzyskał rejestrację w leczeniu MIZS (postać wielostawowa, nielicznostawowa rozszerzająca, MŁZS). W odnalezionym w wyszukiwaniu badaniu klinicznym z randomizacją stwierdzono skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa tofacytynibu w populacji pacjentów z MIZS zbliżonej do populacji objętej programem

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

lekowym. Porównanie pośrednie wskazało na porównywalną skuteczność i podobny ogólny profil bezpieczeństwa tofacytynibu oraz odpowiednich komparatorów – leków dostępnych w ramach programu lekowego (etanercept, adalimumab, sekukinumab, tocilizumab, sekukinumab). W związku z powyższym objęcie tofacytynibu programem lekowym we wnioskowanym wskazaniu stanowiłoby odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów dotyczące rozszerzenia dostępnych opcji terapeutycznych o nowy, skuteczny, mniej obciążający lek.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

14 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących tofacytynib z odpowiednimi komparatorami w docelowej populacji chorych, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników.
- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia tofacytynibem w porównaniu do placebo w populacji docelowej raportu – badanie JIA-I. Było to badanie III fazy, z podwójnym zaślepieniem typu *withdrawal* – w pierwszej fazie badania wszyscy chorzy otrzymywali tofacytynib, a następnie chorzy, którzy uzyskali przynajmniej odpowiedź JIA/ACR30 zostali poddani randomizacji do grupy interwencji (TOF) vs kontrolnej (PBO). Badanie oceniono jako badanie dobrej jakości wg skali Jadad (5/5), ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 dla kluczowych punktów końcowych (ryzyko zaostrzeń choroby, odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR, aktywność choroby w skali JADAS, bezpieczeństwo) wskazało na niskie ryzyko błędów dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. Ponadto zidentyfikowano badanie NCT01500551 oceniające długoterminowe bezpieczeństwo tofacytynibu, włączające pacjentów, którzy wcześniej brali udział w innych badaniach oceniających tofacytynib, w tym badanie JIA-I.
- Badanie JIA-I, podobnie jak badania włączone dla komparatorów miały charakter *withdrawal*, po fazie wstępnej randomizacji (do kontynuacji ocenianej interwencji lub przerwania leczenia i otrzymywania placebo) poddawano pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej odpowiedź JIA/ACR30 – odpowiada to zapisom programu lekowego, gdzie brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (± 1 miesiąc) terapii daną substancją czynną, stanowi kryterium przerwania leczenia (adekwatną odpowiedź na leczenie definiuje się jako poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego (czyli Pedi ACR) u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów).
- Badania uwzględnione w porównaniu różniły się okresem obserwacji pacjentów biorących udział w badaniu oraz czasem ekspozycji chorych na badany lek, co mogło mieć wpływ na uzyskiwanie różnych wyników. Czas trwania leczenia w fazie wstępnej oraz w fazie z randomizacją

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

w badaniu *JIA-I* wynosił 18 + 26 tygodni, a dla porównywanych badań: *JUNIPERA*: 12 + maksymalnie do 92 tygodni, *Lovell 2000*: 12 + 16 tygodni, *DE038*: 16 + 32 tygodni, *CHERISH*: 16 + 24 tygodni. W przypadku leków biologicznych, zwłaszcza stosowanych co 4 tygodnie dłuższy okres obserwacji był konieczny do zaniku w grupie placebo efektu leku podawanego w fazie wstępnej.

- W porównaniu pośrednim TOF vs SEC wykonanym na podstawie danych z badań odpowiednio: *JIA-I* i *JUNIPERA* dla pacjentów z MŁZS możliwe było tylko porównanie ryzyka zaostrzeń choroby. Dlatego dodatkowo celem oceny większej liczby punktów końcowych (efektywność kliniczna tofacytynibu była spójna we wszystkich podtypach MIZS) wykonano dodatkowe porównanie w zakresie populacjach ogólnych pacjentów biorących udział w badaniach, które obejmowały inne podtypy MIZS. W badaniu *JIA-I* byli to pacjenci z MIZS o przebiegu wielostawowym (początek wielostawowy, nielicznostawowy rozszerzający, uogólniony), a w badaniu *JUNIPERA* – pacjenci z MŁZS oraz ERA. Podobnie porównawcza ocena bezpieczeństwa z SEC była możliwa tylko w pełnej populacji obu badań.
- Definicje istotnych punktów końcowych dotyczących skuteczności były w większości identyczne w analizowanych badaniach – w porównaniu uwzględniono ryzyko zaostrzeń choroby oraz prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi wg ACR, definiowanych na podstawie zestawu sześciu parametrów. Wśród parametrów uwzględnianych w badaniach *JUNIPERA* oraz *DE038* jako parametr laboratoryjny oceny stanu zapalnego wykorzystano stężenie CRP, a nie jest w badaniu *JIA-I* oraz pozostałych porównywanych badaniach – OB. Jednak nie wydaje się, aby miało to znaczący wpływ na wiarygodność porównania, z uwagi na to, że stanowi to jeden element złożonej definicji punktu końcowego.
- Porównanie dotyczące bezpieczeństwa przeprowadzono w zakresie ograniczonym przez dostępność danych. W każdej z analiz porównano częstość występowania AEs, SAEs oraz zakażeń górnych dróg oddechowych, co stanowiło punkty istotne z klinicznego punktu widzenia, mogące dobrze świadczyć o ogólnym profilu bezpieczeństwa analizowanych terapii. Dla badania *Lovell 2000* oraz badania *DE038* nie przedstawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jedynie częstość zdarzeń niepożądanych innych (nie uwzględniając ciężkich zdarzeń niepożądanych) i te dane porównano z częstością występowania AEs ogółem z badania *JIA-I*. W niektórych analizach porównano także częstość występowania ciężkich zakażeń czy zakończenia leczenia z powodu AEs, jednak dane te nie były dostępne dla wszystkich komparatorów.
- Występowały różnice pomiędzy badaniami dotyczące leczenia dodatkowego stosowanego przez pacjentów w trakcie leczenia, które nie zostały uwzględnione w analizach statystycznych.

W badaniu *JIA-I* metotreksat należał do leków dozwolonych w trakcie badania (w dawce ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m²/tydzień). W momencie rozpoczęcia badania był stosowany przez 65% pacjentów. W badaniu *LoveII 2000* wymagano zaprzestania stosowania MTX co najmniej 14 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku, w związku z czym w trakcie badania żaden pacjent nie stosował MTX. W pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu leczenia MTX było dozwolone.

- W badaniach włączonych do porównania pośredniego odnośnie do zgodności z kryteriami programu lekowego można stwierdzić, że wiek był zgodny dla TOF, ETA i TOC, natomiast zbyt zawężony dla ADA (włączano od 4 lat) oraz zbyt szeroki dla SEC (rejestracja od 6 rż). Do badań włączono pacjentów ogólnie definiowanych jako postać wielostawowa, w tym z początkiem uogólnionym (w przeszłości), to chorzy ci nie wykazywali aktualnie objawów systemowych i musieli spełniać warunek liczby zajętych stawów (podgrupy te były stosunkowo nieliczne w badaniach). Odnośnie liczby zajętych stawów (także w przypadku mŁZS) zarówno kryteria włączenia jak i charakterystyki wyjściowe wskazywały na spełnienie kryteriów programu lekowego. Podobnie można wnioskować odnośnie kryteriów aktywności choroby, choć nie wszystkie wymagania programu lekowego odzwierciedlone były w kryteriach włączenia, to na ich spełnienie wskazują charakterystyki wejściowe (punktacja oceny przez lekarza i pacjenta, aktywność choroby w skali JADAS, markery stanu zapalnego). W badaniach wymagano aktywności choroby pomimo leczenia LMPCh, kryteria włączenia w połączeniu z charakterystykami wejściowymi (stosowanie leczenia towarzyszącego, wcześniejsze leczenie i czas trwania choroby) wskazują, że warunek ten był spełniony.
- W części przeprowadzonych analiz porównywane grupy chorych były mało liczne, co utrudniało interpretację.

Ograniczenia odnalezionych badań

- Ocena skuteczności tofacytynibu w porównaniu do placebo mogła być zaburzona w związku z tym, że u dużego odsetka pacjentów z grupy placebo w fazie badania z randomizacją zaobserwowano zaostrzenie choroby, co wiązało się z natychmiastowym zakończeniem otrzymywania placebo oraz rozpoczęciem leczenia tofacytynibem *open-label*.
- W badaniu *JIA-I* populacja pacjentów z mŁZS była mało liczna (do badania włączono 20 chorych, a po fazie wstępnej randomizacji poddano TOF N = 9 vs PBO N = 7. Ocena w tej podgrupie miała

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

charakter eksploracyjny, ale wyniki były spójne z innymi postaciami MZIS. Ograniczenie to dotyczy także badania dla jedyne go komparatora w tej podgrupie – sekukinumabu, w badaniu *JUNIPERA* uwzględniono w fazie wstępnej 34 z mŁZS, a randomizacji poddano 15 vs 16.

- W badaniu *Kostik 2022* uczestniczył także jeden chory z ERA, a w *Rahman 2022* u 10 z 30 włączonych występowało ERA, ale w tym przypadku podano także wyniki w podgrupach.
- W badaniu *JIA-I* nie było możliwe wykrycie rzadkich zdarzeń niepożądanych z powodu stosunkowo niewielkiej liczebności grup chorych biorących udział w badaniu oraz niewystarczająco długiego okresu obserwacji. Długoterminowe bezpieczeństwo pacjentów leczonych tofacytynibem, biorących wcześniej udział w innych badaniach oceniających tofacytynib, w tym pacjenci z badania *JIA-I*, jest oceniane w badaniu w toku: NCT01500551. Ponadto tofacytynib jest lekiem stosowanym już w wielu programach lekowych, o znanym profilu bezpieczeństwa.
- Część informacji z badania *JIA-I* (wyniki dotyczące skuteczności w wyróżnionych podgrupach) nie pochodzi z publikacji pełnotekstowej, ale z doniesień konferencyjnych.
- W badaniu *CHERISH* w przypadku pacjentów poniżej 30 kg zastosowano 2 dawki tocilizumabu – 8 mg/kg oraz 10 mg/kg, biorąc pod uwagę zapisy rejestracyjne dawka 10 mg/kg była prawidłowa, natomiast 35/188 (18,6%) włączonych wyjściowo otrzymywało zbyt niską dawkę leku.
- W badaniu *CHERISH* ocena skuteczności tocilizumabu w porównaniu do placebo może być zaburzona z powodu specyficznej metodyki badania – w fazie wstępnej badania wszyscy pacjenci otrzymywali tocilizumab, a biorąc pod uwagę czas trwania fazy *withdrawal* oraz długość trwania odpowiedzi na leczenie tocilizumabem (dawkowanie co 4 tygodnie), efekt leku stosowanego w fazie wstępnej mógł utrzymywać się po zakończeniu tej fazy badania w grupie placebo i wpływać na aktywność choroby w czasie trwania fazy z randomizacją. Podobne ograniczenie może dotyczyć sekukinumabu (także dawkowanie co 4 tygodnie) oraz w mniejszym stopniu pozostałych ocenianych leków biologicznych – adalimumabu (dawkowanie co tydzień) i etanerceptu (dawkowanie 2 razy w tygodniu).
- W badaniu *Lovell 2000* szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa nie zostały przedstawione w publikacji, a jedynie na stronie *clinicaltrials.gov*. Na stronie nie podano danych o częstości występowania AEs ogółem, a jedynie o częstości występowania zdarzeń niepożądanych określonych jako inne, nie uwzględniające ciężkich (*serious*) AEs (te dane uwzględniono w porównaniu pośrednim jako najbardziej zbliżone do definicji AEs ogółem uwzględnionych w porównaniu ze strony próby *JIA-I*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- W publikacji *Lovell 2008* dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono jako liczbę zdarzeń niepożądanych przypadającą na osoborok, w związku z czym nie było możliwe ich wykorzystanie w porównaniu pośrednim (w badaniu *JIA-I* podano jedynie odsetki pacjentów, u których odnotowano AE). Informacje o odsetku osób, u których wystąpiło dane zdarzenie niepożądane dla badania *Lovell 2008* podano na stronie *clinicaltrials.gov*. Nie podano częstości występowania AEs ogółem, a jedynie częstość występowania zdarzeń niepożądanych określonych jako inne, nie uwzględniające ciężkich (*serious*) AEs (te dane uwzględniono w porównaniu pośrednim jako najbardziej zbliżone do definicji AEs ogółem uwzględnionych w porównaniu ze strony badania *JIA-I*).

15 Wnioski końcowe

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęściej występującą chorobą reumatyczną wieku dziecięcego. Jest to heterogenna grupa przewlekłych zapaleń stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, przebiegu i rokowaniu, definiowana jako zapalenie stawów o nie w pełni wyjaśnionej etiologii, które wystąpiło u pacjenta poniżej 16. r.ż., trwa co najmniej 6 tyg. i w którego przypadku wykluczono inne przyczyny zapalenia stawów. Celem leczenia MIZS jest minimalizacja lub eliminacja aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, co w konsekwencji powoduje zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian chorobowych w stawach oraz zapobiega rozwojowi powikłań. W związku z tym dla utrzymania dobrej sprawności fizycznej pacjentów kluczowe jest włączenie skutecznego leczenia na wczesnym etapie choroby, przed rozwinięciem nieodwracalnych powikłań. Obecnie dostępne opcje terapeutyczne, wprowadzone w ostatnich latach, doprowadziły do znaczącej poprawy w zakresie sprawności fizycznej i jakości życia pacjentów. Jednak u części chorych nadal obserwuje się długotrwałe utrzymującą się aktywność choroby pomimo stosowanej terapii. Xeljanz (tofacytynib), jest silnym, selektywnym syntetycznym inhibitorem kinaz z rodziny JAK i poprzez swoje działanie moduluje odpowiedź immunologiczną i zapalną. Biorąc pod uwagę dostępny wachlarz leków refundowanych w polskich warunkach w leczeniu pacjentów z MIZS oraz pacjentów z młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w porównaniu do większości tych leków istotną zaletą tofacytynibu jest doustna droga jego stosowania jako roztwór doustny lub tabletki (wszystkie leki biologiczne dostępne w programie lekowym to leki stosowane podskórnie lub dożylnie), a także odmienny mechanizm działania, co otwiera nowe możliwości terapeutyczne dla chorych, u których nie wystąpiła zadowalająca odpowiedź na obecnie refundowane leki lub doszło do jej utraty.

W wiarygodnym badaniu z randomizacją i zaślepieniem (typu *withdrawal*) wykazano istotnie większą skuteczność kliniczną tofacytynibu w porównaniu do placebo/leczenia standardowego. Tofacytynib zmniejszał ryzyko wystąpienia zaostrzeń choroby, zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie, poprawiał sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze zdrowiem. Tofacytynib charakteryzuje się przewidywalnym i dobrym profilem bezpieczeństwa.

Porównanie z lekami aktualnie refundowanymi w ramach programu lekowego wymagało zastosowania porównania pośredniego. W żadnym z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tofacytynibem a analizowanymi komparatorami, zarówno dla porównania skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

W świetle dostępnych dowodów, tofacytynib wydaje się być skutecznym i bezpiecznym lekiem, którego efektywność kształtuje się na podobnym poziomie, co innych biologicznych, refundowanych obecnie w warunkach polskich.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16 Załączniki

16.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

Tabela 81. Szczegółowa ocena ROB2 badania JIA-I.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		JIA-I
Oceniane porównanie		TOF vs PBO
Oceniany punkt końcowy		Ryzyko zaostrzenia choroby (<i>flare</i>), odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR, odpowiedź na leczenie według skali JADAS, bezpieczeństwo
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna ze stratyfikacją, za pomocą komputerowego systemu dostępnego przez interaktywny interfejs (IRT, ang. <i>interactive response technology</i>)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Obsługa procedury randomizacji przez centralny system z interaktywnym dostępem, osoby w danym ośrodku nie były świadome przydzielenia danego pacjenta do grupy
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Charakterystyki pacjentów były zbliżone w grupach poddanych randomizacji i nie obserwowano znacznych różnic w istotnych charakterystykach wyjściowych (rodzaj MIZS, aktywność choroby, wcześniejsze leczenie)
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie i zaślepienie było utrzymywane dzięki placebo dopasowanemu do tofacytynibu
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, badanie opisano jako podwójnie zaślepienie, a sposób dystrybucji leków stosowanych w badaniu i wykorzystanie placebo potwierdzały zaślepienie personelu
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	W analizie wykorzystano podejście ITT- analizę skuteczności prowadzono według przydzielenia do grup interwencji, natomiast ocenę bezpieczeństwa wśród pacjentów otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku (w badaniu populacja ta była tożsama z populacją ITT)
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocenę skuteczności klinicznej prowadzono wśród wszystkich pacjentów poddanych randomizacji Ocenę bezpieczeństwa prowadzono wśród pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leczenia (w fazie z randomizacją, populacja ta była tożsama z populacją ITT- wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przepisane leczenie)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Zaostrzenia choroby oceniano według ustalonej definicji według standardowych instrumentów oceny aktywności MIZS Aktywność choroby oceniano według ustalonej definicji według standardowych instrumentów zdefiniowanych przez organizację ACR (<i>American College of Rheumatology</i>) Aktywność choroby oceniano według ustalonej definicji, w oparciu o standaryzowaną i szeroko stosowaną skalę JADAS
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

16.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2023*).

Tabela 82. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.1b ^{&} . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli dotyczy)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie</u>
(Jeśli N/PN w 3.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak</u> informacji

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 83. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 84. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwe N/PN		ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		BI	ND	ND	Pośrednie

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części				Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 85. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 86. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.2.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 89. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

16.2.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. 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 2015*).

Tabela 90. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (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?

16.2.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (*Shea 2017*) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 91. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

16.2.5 CHAQ-DI

Wskaźnik niepełnosprawności wg kwestionariusza CHAQ-DI (z ang. *Childhood Health Assessment Questionnaire - Disability Index*) obliczany jest na podstawie 20 pytań pogrupowanych w 8 kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Do kategorii należą: ubieranie się i pielęgnacja, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena, zasięg ruchów, chwyt, czynności). Chory lub jego opiekun, udziela odpowiedzi w skali od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, a 3 całkowitą niezdolność do jej wykonania. Aby obliczyć wskaźnik niepełnosprawności, należy zsumować najwyższą występującą wartość w każdej kategorii i podzielić wynik przez liczbę kategorii w których uzyskano odpowiedzi. Uzyskuje się wynik od 0 (oznaczającego całkowity brak niepełnosprawności) do 3 (oznaczający pełną niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza zatem wyższy stopień niepełnosprawności (*Singh 1994*). Minimalna zmiana istotna klinicznie (MCID) wynosi -0,188 dla pogorszenia i 0,125 dla polepszenia (*Brunner 2005*).

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.2.6 JADAS

Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (z ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) obliczany jest na podstawie 4 składowych, w różnych konfiguracjach:

- ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA) w skali VAS (0 – brak aktywności, 10 – maksymalna aktywność) – przekładająca się na wynik od 0-10,
- ocena ogólnego samopoczucia przez pacjenta/opiekuna (PaGA) w skali VAS (0 – bardzo dobrze, 10 – bardzo źle) – przekładająca się na wynik od 0-10,
- liczba stawów z czynnym zapaleniem – przekładająca się na wynik od 0-10 (JADAS10), 0-27 (JADAS27) lub 0-71 (JADAS71),
- wskaźniki ostrej fazy (OB w JADAS-ESR lub CRP w JADAS-CRP) – przekładające się na wynik od 0-10.

Istnieje wiele wersji wskaźnika różniących się od siebie zakresem wykorzystania poszczególnych składowych. W zależności od zakresu stawów liczonych w ramach trzeciej składowej powstały: JADAS10 oparte jest o liczbę dowolnych stawów objętych zapaleniem, aż do maksymalnie 10, JADAS27 opiera się o liczbę stawów objętych zapaleniem spośród: kręgosłupa szyjnego, łokci, nadgarstków, stawów śródrečno-paliczkowych, stawów międzypaliczkowych bliższych, bioder, kolan i kostek, oraz JADAS71 oparty o dodatkowo poszerzoną listę stawów (*Consolaro 2009*). W pierwotnej wersji wskaźnika jako wskaźnik ostrej fazy wykorzystywany był OB (JADAS-ESR), ale wykorzystywana jest również wersja wykorzystująca stężenie CRP (JADAS-CRP) (*Mourão 2013*). Powstała także kliniczna skala JADAS (cJADAS) nie uwzględniająca wskaźników ostrej fazy (*Consolaro 2016*). Punkty uzyskane we wszystkich składowych sumuje się i uzyskuje wynik od 0-101, w zależności od wersji. Niezależnie od wersji wskaźnika wyższy wynik oznacza wyższą aktywność choroby (*Consolaro 2009*). Najbardziej rozpowszechnioną wersją wskaźnika jest JADAS27, dla którego różnicami istotnymi klinicznie (CID) są -5,5 dla polepszenia oraz +1,7 dla pogorszenia (*Bulatović 2014*).

Xeljanz (tofacetyninib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.2.7 JIA/ACR Pediatric 30/50/70/90/100

Specjaliści American College of Rheumatology (ACR) opracowali narzędzie służące do oceny odpowiedzi na leczenie MIZS u dzieci. Poprawę stanu chorego określa się jako odsetek zmiany poszczególnych kryteriów względem wartości wyjściowych. Analizowane parametry to:

- ocena aktywności choroby przez lekarza (PhGA) w skali VAS (0 – brak aktywności, 10 – maksymalna aktywność),
- ocena ogólnego samopoczucia przez pacjenta/opiekuna (PaGA) w skali VAS (0 – bardzo dobrze, 10 – bardzo źle),
- ocena niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza CHAQ,
- liczba stawów z czynnym zapaleniem,
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości,
- wskaźniki ostrej fazy (OB lub CRP).

Poprawa o 30% w zakresie ≥ 3 kryteriów przy równoczesnym braku pogorszenia o 30% w zakresie którekolwiek z pozostałych określana jest jako poprawa ACR Pedi 30. Analogicznie poprawa o 50%, 70%, 90% lub 100% jest określana jako ACR Pedi 50, 70, 90 lub 100 (*Giannini 1997*). W literaturze czasami pomijane są części nazwy „JIA/-” lub „Pedi”.

16.2.8 Parent's/patient's global evaluation of overall wellbeing (PaGA)

Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica jest mierzona na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie, a 10 bardzo złe samopoczucie. Do oceny bywa też używana 21-punktowa wizualna skali analogowa oparta o koła. Wyższy wynik oznacza gorsze samopoczucie chorego. Nie udało się znaleźć danych dotyczących minimalnej istotnej różnicy klinicznej (MCID).

16.2.9 Physician's global evaluation of overall disease activity (PhGA)

Całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza jest mierzona na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS), gdzie 0 = brak aktywności, a 10 = maksymalna aktywność. Wyższy wynik oznacza wyższą aktywność choroby. Nie udało się znaleźć danych dotyczących minimalnej istotnej różnicy klinicznej (MCID).

16.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych z metaanalizą

Tabela 92. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

<i>Golhen 2022</i>	
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Podano informację, że obecny przegląd systematyczny był aktualizacją wcześniej przeprowadzonego przeglądu, co było zgodne z protokołem, załączono odpowiedni protokół	
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]	NIE SPEŁNIONO
Włączano jedynie badania RCT, nie uzasadniono wyboru rodzaju włączanych badań	
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Przeszukiwano bazę PubMed Podano słowa kluczowe i kwerendy. Zastosowano restrykcje językowe. Podano ramy czasowe wyszukiwania (od 1990 r.) Przeszukiwano clinicaltrials.gov, clinicaltrialregister.eu oraz abstrakty (ACR, EULAR, PRES, ISSAID), przeglądy EMA lub FDA	
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]	SPEŁNIONO
Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy.	
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]	SPEŁNIONO
Ekstrakcja danych wykonana przez 2 analityków; kwestie sporne rozstrzygano w drodze dyskusji.	
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]	NIE SPEŁNIONO
Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO
Opisano badania wg PICOS, ale nie wystarczająco szczegółowo, żeby przyznać pełną ocenę.	
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]	NIE SPEŁNIONO
Nie przeprowadzono RoB dla każdego z włączonych badań.	
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Golhen 2022	
NIE SPEŁNIONO	
	Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]	
NIE SPEŁNIONO	
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]	
NIE SPEŁNIONO	
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]	
NIE SPEŁNIONO	
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]	
NIE SPEŁNIONO	
Stwierdzono występowanie istotnej heterogeniczności, nie przedyskutowano szczegółowo przyczyn stwierdzonej heterogeniczności oraz jej wpływu na wnioski	
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]	
SPEŁNIONO	
Oceniano występowanie <i>publication bias</i> , wyniki przedstawiono graficznie	
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]	
SPEŁNIONO	
Część autorów zadeklarowała potencjalny konflikt interesów.	
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

- Brunner 2015** Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6):1110-1117
- Brunner 2020 (doniesienie konferencyjne)** Brunner HI, Akikusa J, Al-Abadi E, Bohnsack J, Boteanu AL, Chedeville G, Cuttica R, De La Pena W, Jung L, Kasapcopur O, Kobusinska K, Schulert G, Neiva C, Rivas-Chacon R, Rodriguez JCR, Vazquez-Del Mercado M, Wagner-Weiner L, Weiss JE, Wouters C, Suehiro RM, Posner H, Wouters A, Kanik KS, Luo Z, Martini A, Lovell DJ, Ruperto N. Tofacitinib for the Treatment of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: An Interim Analysis of Data up to 5.5 Years from an Open-label, Long-term Extension Study. *Arthritis Rheum* 2020; 72(SUPPL 10):3025-3028.
- Brunner 2022 (doniesienie konferencyjne)** Brunner H, Chertok E, Dehoorne J, Horneff G, Kallinich T, Louw I, Alessio M, Compeyrot-Lacassagne S, Lauwerys B, Martin N, Marzan K, Patrick Knibbe W, Martin R, Zhu X, Whelan S, Pricop L, Lovell D, Martini A, Ruperto N. Efficacy of Secukinumab in Enthesitis-related Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Randomized, Phase 3 Study. *Arthritis Rheum* 2022; 74:4382-4385
- Brunner 2023** Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, Chasnyk VG, Hufnagel M, Žuber Z, Schulert G, Ozen S, Rakhimyanova A, Ramanan A, Scott C, Sozeri B, Zholobova E, Martin R, Zhu X, Whelan S, Pricop L, Martini A, Lovell D, Ruperto N. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1):154-160
- Brunner 2023a (doniesienie konferencyjne)** Brunner H, Wasserman H, Saul M, Robinson D, Nagy E, Diehl A, Mortezaei M. Impact of tofacitinib treatment on height in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. The EULAR Journal, June 2023; Vol. 82, S1: POS0764.
- Consolaro 2021 (doniesienie konferencyjne)** Consolaro A, Lovell DJ, Synoverska O, Abud Mendoza C, Spindler A, Vyzhga Y, Alexeeva E, Chaitow J, Chiraseveenuprurund P, Shi H, Stockert L, Sawyerr G, Diehl A, Ruperto N, Brunner HI. Achievement of controlled disease and normal physical function in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis receiving tofacitinib: A post hoc analysis of data from a phase 3, randomized withdrawal trial. *Pediatr Rheumatol* 2021; 19(SUPPL 1)
- Kostik 2022** Kostik MM, Raupov RK, Suspitsin EN, Isupova EA, Gaidar EV, Gabrusskaya TV, Kaneva MA, Snegireva LS, Likhacheva TS, Miulkidzhan RS, Kosmin AV, Tumakova AV, Masalova VV, Dubko MF, Kalashnikova OV, Aksentijevich I, Chasnyk VG. The Safety and Efficacy of Tofacitinib in 24 Cases of Pediatric Rheumatic Diseases: Single Centre Experience. *Front Pediatr* 2022; 10:820586
- Lovell 2000** Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(11):763-769
- Lovell 2008** Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R,

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359(8):810-820
- Rahman 2022** Rahman MM, Laila K, Rahman SA. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of refractory cases of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: A study from Bangladesh. *Int J Rheum Dis* 2022; 25(6):678-684
- Ruperto 2021** Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021; 398(10315):1984-1996
- Ruperto 2021a (do-niesienie konferen-cyjne)** Ruperto N, Lovell DJ, Synoverska O, Abud Mendoza C, Spindler A, Vyzhga Y, Tirosh I, Imundo L, Alexeeva E, Chiraseveenuprapund P, Shi H, Sawyerr G, Blum A, Klaus P, Shapiro A, Diehl A, Ebrahim A, Martini A, Brunner HI. Impact of concomitant methotrexate use and prior bdmard exposure on tofacitinib efficacy and safety in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: Post hoc analysis of a phase 3 withdrawal study. *Pediatr Rheumatol* 2021; 19(SUPPL 1)

16.5 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Acharya NR, Ebert CD, Kelly NK, Porco TC, Ramanan AV, Arnold BF. Discontinuing adalimumab in patients with controlled juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis (ADJUST-Adalimumab in Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis Stopping Trial): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020; 21(1):887
- Alexeeva E, Horneff G, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Nikishina I, Zholobova E, Malievskiy V, Santalova G, Stadler E, Balykova L, Spivakovskiy Y, Kriulin I, Alshevskaya A, Moskalev A. Early combination therapy with etanercept and methotrexate in JIA patients shortens the time to reach an inactive disease state and remission: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021; 19(1):5
- Bison H S, Janetos T M, Gao H M, Zhang D L, Song J, Bohnsack B L. Comparison of Uveitis Incidence by Medication in Juvenile Idiopathic Arthritis and Implications for Screening. *American Journal of Ophthalmology* 2023; 247:70-78
- Brunner HI, Chen C, Bovis F, De Benedetti F, Espada G, Joos R, Akikusa J, Chaitow J, Boteanu AL, Kimura Y, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Schmeling H, Brown DE, Martini A, Lovell DJ, Huang B, Ruperto N. Functional Ability and Health-Related Quality of Life in Randomized Controlled Trials of Tocilizumab in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73(9):1264-1274
- Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, Unnebrink K, Anderson JK. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(11):1503-1512
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A. Randomized
- Nieodpowiedni rodzaj badania - publikacja prezentuje jedynie protokół badania klinicznego z randomizacją dla adalimumabu (próba ADJUST), prowadzonego w populacji chorych z MIZS - wyniki badania nie zostały opublikowane; dodatkowo w badaniu nie planowano randomizacji pacjentów po okresie wstępnego leczenia i uzyskaniu odpowiedzi JIA/ACR30
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli charakteryzować się odpowiedzią JIA/ACR30, więc wyników fazy z randomizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; ponadto, pacjenci klasyfikowani do badania nie mogli otrzymywać leczenia modyfikującego przebieg choroby (DMARDs)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - ocena częstości występowania zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w trakcie leczenia różnymi LMPCh; wyróżniono 5 kohort: nieleczona, leczona MTX, ETA, ADA i inne biologiczne, wśród których znajdował się TOF, ale nie wyróżniono wyników dla TOF, ponadto tylko 1 pacjent otrzymywał TOF
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - w publikacji raportowano dodatkowe wyniki (ocena jakości życia) do badania TENDER oraz CHERISH; badanie CHERISH było uwzględniane w opisywanym porównaniu pośrednim, ale z uwagi na brak analogicznych danych po stronie tofacytynibu, analiza jakości życia nie była prowadzona w ramach obliczeń tego porównania
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli charakteryzować się odpowiedzią ACR30, więc wyników fazy z randomizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; ponadto, w badaniu uwzględniono jedynie chorych z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, a więc jedynie podgrupę chorych z MIZS
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu włączono chorych z MZIS o początku uogólnionym, część pacjentów miała objawy ogólne (pacjenci z objawami w 5 lub więcej stawach, lub 2 z gorączką >38 stopni utrzymującą się przez przynajmniej 5 dni); w niniejszej analizie nie oceniano skuteczności tofacytynibu w tym podtypie MZIS;

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25):2385-2395
- Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Trauzeddel R, Kümmerle-Deschner JB, Tenbrock K, Ganser G, Huppertz HI. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(8):2240-2249
- Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, Kodjikian L, Monnet D, Weber M, Elie C, Bodaghi B. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(7):1003-1011
- Ramanan AV, Dick AD, Benton D, Compeyrot-Lacassagne S, Dawoud D, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Jones A, Woo P, Edelsten C, Beresford MW. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). *Trials* 2014; 15:14
- Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, Hughes DA, McKay A, Rosala-Hallas A, Williamson PR, Hardwick B, Hickey H, Rainford N, Hickey G, Kolamunnage-Dona R, Culeddu G, Plumpton C, Wood E, Compeyrot-Lacassagne S, Woo P, Edelsten C, Beresford MW. Adalimumab in combination with methotrexate for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: a RCT. *Health Technol Assess* 2019; 23(15):1-140
- Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, Hardwick B, Hickey H, Hughes D, Woo P, Benton D, Edelsten C, Beresford MW. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(17):1637-1646
- Ruperto N, Brunner HI, Zuber Z, Tzaribachev N, Kingsbury DJ, Foeldvari I, Horneff G, Smolewska E, Vehe RK, Hazra A, Wang R, Mebus CA, Alvey C, Lamba M, Krishnaswami S, Stock TC, Wang M, Suehiro R, Martini A, Lovell DJ. Pharmacokinetic and safety profile of tofacitinib in children with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: results of a phase 1, open-label, multicenter study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15(1):86
- Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(1):18-23
- Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(6):2012-2021
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umehayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617):998-1006
- ponadto w badaniu randomizacji poddano chorych bez wstępnego okresu leczenia i uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu oceniono jedynie pacjentów z zapaleniem stawów związanych z zapaleniem przyczepów ścięgni- stych (ERA), które jest jednym z podtypów MIZS - ocena w tej specy- ficznej podgrupie chorych nie była przedmiotem niniejszej analizy
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli cha- rakteryzować się odpowiedzią JIA/ACR30, więc wyników fazy z ran- domizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; ponadto, badanie dotyczyło jedynie pacjentów z MZIS z dominują- cym zapaleniem błony naczyniowej oka
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli cha- rakteryzować się odpowiedzią JIA/ACR30, więc wyników fazy z ran- domizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; publikacja przedstawia protokół badania SYCAMORE
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli cha- rakteryzować się odpowiedzią JIA/ACR30, więc wyników fazy z ran- domizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; publikacja przedstawia pełny raport odnośnie badania klinicznego SYCAMORE
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli cha- rakteryzować się odpowiedzią JIA/ACR30, więc wyników fazy z ran- domizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; główna publikacja opisująca wyniki badania SYCAMORE
- Nieodpowiednia interwencja - badanie I fazy dotyczące tofacyty- nibu, mające na celu ocenę farmakokinetyki leku, ustalenie optymal- nego schematu dawkowania oraz ocenę bezpieczeństwa leczenia; w badaniu wyróżniono kilka kohort w zależności od wieku pacjentów i w każdej z tych kohort stosowano inne dawkowanie (ocenę prowa- dzono hierarchicznie, zaczynając od najstarszej kohorty), ustalone w oparciu o wyniki farmakokinetyki w poprzedzającej kohorcie (w pierwszej, obejmującej najstarsze dzieci, zastosowano dawkowanie dla osoby dorosłej); w badaniu nie oceniono więc leczenia w dawce zalecanej obecnie w Charakterystyce Produktu Leczniczego
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli cha- rakteryzować się odpowiedzią JIA/ACR30, więc wyników fazy z ran- domizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; ponadto, w badaniu uwzględniono jedynie chorych z MIZS oraz za- paleniem błony naczyniowej oka, a więc jedynie podgrupę chorych z MIZS
- Nieodpowiedni rodzaj badania - pacjenci poddani randomizacji w badaniu nie mieli wstępnego okresu leczenia, po którym musieli cha- rakteryzować się odpowiedzią JIA/ACR30, więc wyników fazy z ran- domizacją nie można było wykorzystać w porównaniu pośrednim; ponadto w badaniu wykluczono pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie bDMARDs, a jedynym dopuszczonym we wcześniejszym le- czeniu lekiem był metotreksat
- Nieodpowiednia populacja - w badaniu włączono chorych z MZIS o początku uogólnionym i część pacjentów miała obecne objawy ogólne; w niniejszej analizie nie oceniano skuteczności tofacyty nibu w tym podtypie MZIS

Xeljanz (tofacytyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

Golhen 2022 Golhen K, Winskill C, Yeh C, Zhang N, Welzel T, Pfister M. Value of Literature Review to Inform Development and Use of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pediatr* 2022; 10

16.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Boyadzhieva Z, Ruffer N, Burmester G, Pankow A, Krusche M. Effectiveness and Safety of JAK Inhibitors in Autoinflammatory Diseases: A Systematic Review. <i>Front Med</i> 2022; 9</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów JAK (w tym tofacytynibu) w populacji chorych z różnymi chorobami zapalnymi - w przeglądzie nie uwzględniono populacji ocenianej w niniejszym raporcie (w przeglądzie spośród badań oceniających populację MIZS włączono jedynie próby przedstawiające populację MIZS o początku uogólnionym)</p>
<p>Clarke J. Tofacitinib a promising oral therapy for JIA. <i>Nat Rev Rheumatol</i> 2022; 18(2):63</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - krótka notatka prasowa podsumowująca wyniki badania <i>JIA-I</i></p>
<p>Clarke SLN, Ramanan AV. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis. <i>Lancet</i> 2021; 398(10315):1943-1945</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - krótka notatka prasowa podsumowująca wyniki badania <i>JIA-I</i></p>
<p>Lima L M, Aurilio R B, Fonseca A R, Parente Aaai, Sant'Anna Mfbp, Sant'Anna C C. Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases using biologic agents: an integrative review. <i>Rev Paul Pediatr</i> 2023; 42:e2022084</p>	<p>Brak oceny tofacytynibu w MIZS - przegląd systematyczny, w którym analizowano ryzyko zdarzeń wystąpienia gruźlicy u dzieci i młodzieży z chorobami reumatycznymi, leczonych lekami biologicznymi, w tym TOF; nie przedstawiono wyników dla TOF</p>
<p>Murray GM, Renton WD. Tofacitinib for juvenile idiopathic arthritis. <i>Lancet</i> 2022; 399(10338):1865-1866</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - krótka notatka prasowa podsumowująca wyniki badania <i>JIA-I</i></p>
<p>Nurmohamed M, Choy E, Lula S, Kola B, DeMasi R, Accossato P. The Impact of Biologics and Tofacitinib on Cardiovascular Risk Factors and Outcomes in Patients with Rheumatic Disease: A Systematic Literature Review. <i>Drug Saf</i> 2018; 41(5):473-488</p>	<p>Brak oceny tofacytynibu w MIZS - przegląd systematyczny, w którym analizowano ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas leczenia tofacytynibem oraz lekami biologicznymi; przedstawiono wyniki analizy wśród pacjentów z MIZS, ale w ramach tej oceny nie odnaleziono żadnych dowodów odnośnie bezpieczeństwa stosowania tofacytynibu w tej populacji</p>
<p>Welzel T, Winskill C, Zhang N, Woerner A, 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. <i>Pediatr Rheumatol Online J</i> 2021; 19(1):46</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych – ogólny przegląd terapii stosowanych w pediatrycznych schorzeniach reumatologicznych – w ramach wyszukiwania odnaleziono badanie <i>JIA-I</i> jako próbę oceniającą tofacytynib w populacji pacjentów z MIZS, ale nie przedstawiono wyników liczbowych tego badania, ani nie oceniano ogólnie osobno tofacytynibu w poszukiwanej populacji docelowej</p>
<p>Wen J, Hu H, Chen M, Yang H, Zhao Y, Liu Y. Role of Janus Kinase (JAK) Inhibitor in Autoimmune Ocular Inflammation: A Systematic Review. <i>J Immunol Res</i> 2021; 2021</p>	<p>Przegląd systematyczny dotyczący inhibitorów JAK w leczeniu zapalenia oka</p>
<p>Zhao W-J, Deng J-H, Li C-F. Research progress in drug therapy of juvenile idiopathic arthritis. <i>World J Pediatr</i> 2022; 18(6):383-397</p>	<p>Nieodpowiednia populacja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę skuteczności różnych schematów leczenia w populacji chorych z MIZS - w przeglądzie nie uwzględniono populacji ocenianej w niniejszym raporcie (w przeglądzie spośród populacji MIZS odnaleziono i opisano jedynie badania przedstawiające populację MIZS o początku uogólnionym)</p>

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 12 października 2023 roku.

Tabela 93. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	"tofacitinib"[nm] OR "tofacitinib"[all]	2990
2	Arthritis, Juvenile[mh] OR juvenile idiopathic arthritis	16193
3	"juvenile psoriatic arthritis"[all]	106
4	#2 OR #3	16193
5	#1 AND #4	50
6	"adalimumab"[mh] OR "adalimumab"[all]	11142
7	"etanercept"[mh] OR "etanercept"[all]	9772
8	"tocilizumab"[nm] OR "tocilizumab"[all]	6746
9	#6 OR #7 OR #8	23340
10	#9 AND #2	1246
11	"secukinumab"[nm] OR "secukinumab"[all]	2035
12	#11 AND #4	18
13	#10 OR #12	1258
14	randomized controlled trial[pt]	602025
15	random allocation[mh]	106957
16	random*[tiab]	1458866
17	controlled[tiab]	981457
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2170319
19	#18 AND #13	193
20	#5 OR #19	242

Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('tofacitinib'/exp OR tofacitinib) AND [embase]/lim	10102
2	('juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'juvenile idiopathic arthritis') AND [embase]/lim	24752
3	'juvenile psoriatic arthritis' AND [embase]/lim	203
4	#2 OR #3	24804
5	#1 AND #4	314

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
6	('adalimumab'/exp OR adalimumab) AND [embase]/lim	46002
7	('etanercept'/exp OR etanercept) AND [embase]/lim	38290
8	('tocilizumab'/exp OR tocilizumab) AND [embase]/lim	27712
9	#6 OR #7 OR #8	84723
10	#2 AND #9	5145
11	('secukinumab'/exp OR secukinumab) AND [embase]/lim	7422
12	#4 AND #11	188
13	#10 OR #12	5180
14	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	646517
15	randomization:de AND [embase]/lim	72255
16	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1658102
17	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1037525
18	#14 OR #15 OR #16 OR #17	2261025
19	#13 AND #18	582
20	#5 OR #19	874

Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	tofacitinib	1144
2	[mh "Arthritis, Juvenile"] OR juvenile idiopathic arthritis	935
3	"juvenile psoriatic arthritis"	25
4	#2 OR #3	937
5	#1 AND #4	20
6	[mh "adalimumab"] OR adalimumab	3972
7	[mh "etanercept"] OR etanercept	2496
8	tocilizumab	1663
9	#6 OR #7 OR #8	7333
10	#9 AND #2	280
11	secukinumab	1120
12	#11 AND #4	19
13	#10 OR #12	292
14	#13 in Trials	274
15	#5 OR #14	294

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

16.9.1 Badanie JIA-I

Tabela 96. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania JIA-I.

JIA-I (NCT02592434), publikacja Ruperto 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Próba kliniczną III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, typu „ <i>withdrawal</i> ”		
Zaślepienie	Tak, podwójne		
Skala Jadad	5 (R:2, B:2, W:1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	64 w 14 krajach (w tym w Polsce)	Sponsor	Pfizer
Okres obserwacji	Faza wstępna: 18 tyg., faza RCT: 26 tyg. (18-44 tygodni)		
Oszacowanie wielkości próby	W badaniu oszacowano, że aby w fazie z randomizacją wykazać istotność różnic w częstości zaostrzeń pomiędzy analizowanymi grupami z mocą statystyczną około 90%, należy uwzględnić około 170 chorych w kohorcie z postacią wielostawową choroby w fazie wstępnej badania. Obliczenia te wykonano przy założeniu, że częstość uzyskiwania JIA/ACR30 w fazie wstępnej wyniesie 54-65%, a rzeczywista różnica pomiędzy analizowanymi grupami w częstości zaostrzeń wynosi $\geq 31\%$, przy założeniu częstości zaostrzeń w grupie placebo na poziomie 57%. Obliczenia wykonano zakładając poziom istotności 0,05.		
Analiza statystyczna	Przyjęto poziom istotności $p = 0,05$ Dychotomiczne punkty końcowe, w tym główny, analizowano przy założeniu przybliżenia rozkładem normalnym efektów o charakterze dwumianowym (np. odsetków pacjentów z danym zdarzeniem) i raportowano różnice odsetków pomiędzy grupami. Efekty o charakterze ciągłym analizowano z kolei w modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów, bez imputacji danych dla brakujących wyników. Punkty końcowe typu czas do zdarzenia analizowano przy pomocy krzywych Kaplan-Meiera oraz testu log-rank. Dodatkowo, dla głównego punktu końcowego przeprowadzono analizę wrażliwości przy użyciu metody Cochran-Mantela-Haenszela, z czynnikami stratyfikacji: wyjściową kategorią MIZS oraz wyjściowym CRP (prawidłowe lub podwyższone).		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Głównym punktem końcowym badania była ocena zaostrzeń choroby (ang. <i>JIA flares</i>) w trakcie fazy z randomizacją (ocena po 44 tygodniach badania) wśród pacjentów z postacią wielostawową MIZS Kluczowymi dodatkowymi punktami końcowymi badania, ocenianymi w populacji chorych z wielostawową postacią choroby, były: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70) w 44. tygodniu badania średnia zmiana wyniku skali CHAQ-DI od randomizacji do 44 tygodnia badania. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do pojawienia się zaostrzenia choroby odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR30, JIA/ACR50, JIA/ACR70, JIA/ACR90, JIA/ACR100) brak aktywności choroby według JIA/ACR (JIA/ACR-ID, z ang. <i>inactive disease</i>) w fazie wstępnej oraz w fazie z randomizacją uzyskanie klinicznej remisji (brak aktywnej choroby według JIA/ACR przez przynajmniej 6 miesięcy) przynajmniej raz w trakcie fazy z randomizacją średnie wartości parametrów ocenianych w ramach odpowiedzi JIA/ACR w trakcie fazy wstępnej oraz fazy z randomizacją 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JIA-I (NCT02592434), publikacja Ruperto 2021

- średni wynik JADAS (ocena w 27 stawach na podstawie CRP) w trakcie fazy wstępnej oraz fazy z randomizacją
- częstość uzyskiwania określonej kategorii JADAS (wysoka/umiarkowana/minimalna/niska/brak aktywności).

Interwencja i komparatory**Faza wstępna**

- Pacjenci z masą ciała ≥ 40 kg otrzymywali 5 mg tofacytynibu (TOF) podawanego 2 razy dziennie, w postaci tabletek lub doustnego płynu (w przypadku pacjentów nie mogących połykać tabletek, 1 mg/ml)
- Pacjenci z masą ciała < 40 kg otrzymywali lek w tak dobranej dawce, aby osiągać stężenie leku w osoczu w stanie równowagi na podobnym poziomie, co pacjenci z masą ciała ≥ 40 kg; w tej grupie pacjentów lek podawano w postaci doustnego płynu (1 mg/ml), dawkowanie przedstawiało się następująco:
 - 2 mg 2x dziennie dla masy ciała 5 kg do < 7 kg
 - 2,5 mg 2x dziennie dla masy ciała 7 kg do < 10 kg
 - 3 mg 2x dziennie dla masy ciała 10 kg do < 15 kg
 - 3,5 mg 2x dziennie dla masy ciała 15 kg do < 25 kg
 - 4 mg 2x dziennie dla masy ciała 25 kg do < 40 kg
- Pacjenci mogli kontynuować dotychczasowe leczenie, w stabilnych dawkach:
 - Niesteroidowe leki przeciwzapalne
 - Metotreksat: ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m², którakolwiek niższa
 - Doustne glikokortykosteroidy: $\leq 0,2$ mg/kg/dzień prednizonu (lub równoważna), lub ≤ 10 mg/dzień, którakolwiek niższa; dostawowe glikokortykosteroidy mogły być stosowane, w całkowitej dawce ≤ 2 mg/kg (max 80 mg) metyloprednizolonu (lub równoważnej) co 6 miesięcy – w trakcie jednego 6-miesięcznego okresu nie więcej niż 2 stawy mogły być nastrzykiwane, ponadto ten sam staw nie mógł być nastrzykiwany częściej niż raz w ciągu 6 miesięcy; stawy do których wykonano iniekcję były traktowane jako aktywne w ocenie skuteczności do końca badania

Faza z randomizacją

- Pacjenci przydzieleni losowo do grupy TOF kontynuowali leczenie stosowane w trakcie fazy wstępnej badania
- Pacjenci przydzieleni losowo do grupy PBO (placebo) przerywali leczenie tofacytynibem i otrzymywali placebo dopasowane postacią i schematem dawkowania do otrzymywanego wcześniej tofacytynibu (w celu utrzymania zaślepienia)

Populacja**Kryteria włączenia**

- Wiek od 2 do mniej niż 18 lat
- Diagnoza młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w jednym z następujących podtypów (wg klasyfikacji ILAR – *International League of Associations for Rheumatology*):
- Pacjenci określani w badaniu jako chorzy z postacią wielostawową, obejmującą następujące podtypy:
 - Postać nielicznostawowa rozszerzająca
 - Postać wielostawowa z czynnikiem reumatoidalnym (RF+)
 - Postać wielostawowa bez czynnika reumatoidalnego (RF-)
 - Postać o początku uogólnionym, obecnie bez objawów układowych (przez przynajmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania)
- Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
- Zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniętych
- Choroba musiała być aktywna w ocenie badaczy przez ≥ 6 tygodni przed skryningiem

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JIA-I (NCT02592434), publikacja *Ruperto 2021*

- Pacjenci z postacią wielostawową musieli mieć ≥ 5 stawów z aktywną chorobą (staw z opuchlizną, lub w przypadku braku opuchlizny – z ograniczoną ruchomością, z towarzyszącym bólem lub tkliwością) w momencie skryningu, oraz wyjściowo
- Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów (mŁZS) oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA) musieli mieć ≥ 3 stawów z aktywną chorobą, w momencie skryningu oraz wyjściowo
- Leczenie ustabilizowanymi dawkami NLPZ, glikokortykoidami oraz metotreksatem było dozwolone: glikokortykoidy mogły być podawane w dawce 0,2 mg prednizonu (lub równoważnej) na kg masy ciała na dzień, lub 10 mg/dzień przez ≥ 2 tygodni przed rozpoczęciem fazy podstawowej badania (którakolwiek dawka była niższa); metotreksat mógł być podawany doustnie lub pozajelitowo, w dawkach nie ≤ 25 mg/tydzień lub ≤ 20 mg/m²/tydzień (którakolwiek z tych dawek była niższa); pacjenci stosujący metotreksat musieli przyjmować ten lek przez ≥ 3 miesiące i otrzymywać stabilne dawki leku przez ≥ 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ponadto pacjenci stosujący metotreksat musieli otrzymywać również kwas foliowy lub folinowy, według praktyki danego ośrodka.
- Brak odpowiedzi na leczenie ≥ 1 LMPCh, włączając metotreksat oraz leki biologiczne; w przypadku pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych wymagano braku odpowiedzi na leczenie NLPZ
- Brak gruźlicy, zdefiniowany przez ujemny wynik testu QuantiFERON, brak objawów gruźlicy w obrazie RTG klatki piersiowej oraz brak gruźlicy w przeszłości (nieleczonej lub leczonej niewystarczająco, aktywnej bądź utajonej)
- Jeśli pacjent otrzymywał wcześniej wystarczające leczenie gruźlicy aktywnej bądź utajonej, mógł uczestniczyć w badaniu, jeśli nie miał objawów choroby w obrazie radiologicznym (używanym w okresie 3 miesięcy przed skryningiem)
- Pacjent aktualnie leczony w kierunku gruźlicy mógł być włączony jedynie w wyniku decyzji sponsora, po uzyskaniu pełnej dokumentacji leczenia i przy niskim ryzyku zakażenia oporną na leczenie wielolekowe gruźlicą
- Płodni mężczyźni i kobiety, pozostający aktywnymi seksualnie w opinii lekarza muszą wyrazić zgodę i być w stanie stosować uznaną metodę antykoncepcji
- Zgoda na przestrzeganie warunków badania i możliwość odbywania regularnych wizyt kontrolnych, stosowania się do zaplanowanego leczenia, testów laboratoryjnych oraz innych procedur

Kryteria
wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie tofacytynibem
- MIZS o początku uogólnionym, z objawami układowymi (poza aktywnymi stawami i podwyższonym poziomem markerów ostrej fazy) w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania
- Przewlekła postać nielicznostawowa (*persistent oligoarthritis*) MIZS
- Nieokreślona postać MIZS
- Zakażenia: przewlekłe, każde wymagające hospitalizacji lub pozajelitowej antybiotykoterapii, lub oportunistyczne w opinii lekarzy, w ciągu 6 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej dawki leku, albo każde zakażenia wymagające leczenia w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, a także infekcje HIV, HCV oraz HBV; ponadto wykluczono chorych z historią zakażeń protezy stawu, jeśli proteza była nadal obecna
- Półpasiec obecnie lub wywiadzie (nawracający), lub rozsiany półpasiec (≥ 1 epizod), lub rozsiana (≥ 1 epizod) opryszczka
- Aktywne zapalenie naczyń oka (ang. *uveitis*) w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Zaburzenia hematologicznych parametrów laboratoryjnych, w tym nieprawidłowe (zbyt niskie) wartości stężenia hemoglobiny, hematokrytu, oraz liczby białych krwinek, neutrofilów, limfocytów oraz płytek krwi
- Współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR < 40 ml/min/1,73 m²

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JIA-I (NCT02592434), publikacja *Ruperto 2021*

- Obecne lub wcześniejsze, klinicznie istotne schorzenia nerek, wątroby, hematologiczne, żołądkowo-jelitowe, metaboliczne, hormonalne, płucne, sercowo-naczyniowe lub neurologiczne
- AST lub ALT $\geq 1,5 \times$ GGN, lub inne klinicznie istotne nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych
- Inne choroby reumatologiczne (z wyjątkiem zespołu Sjögrena)
- Objawy (obecne lub w wywiadzie) świadczące o zaburzeniach limfoproliferacyjnych (np. zaburzenia związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barra, chłoniak, białaczka, lub objawy świadczące o aktywnej chorobie limfatycznej)
- Szczepienie lub ekspozycja na żywą lub atenuowaną szczepionkę w ciągu 6 tygodni przed pierwszą dawką leczenia w ramach badania, lub planowane szczepienie lub ekspozycja na szczepionkę w trakcie leczenia lub w trakcie 6 tygodni po zakończeniu leczenia
- Brak udokumentowanego szczepienia przeciw ospie w krajach, gdzie takie postępowanie jest standardem lub brak dowodów na wcześniejszą ekspozycję na wirusa ospy na podstawie testów serologicznych
- Nowotwory złośliwe (obecne lub w wywiadzie), z wyjątkiem odpowiednio leczonych lub wyciętych nowotworów: podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry, lub raka szyjki macicy *in situ*
- Niepowodzenie >3 wcześniejszych terapii biologicznych (o różnym mechanizmie działania) w leczeniu MIZS
- Pacjenci z krewnymi pierwszego stopnia, u których stwierdzono dziedziczne choroby upośledzające układ odpornościowy (w tym choroby związane z IgA)
- Niedawny (w ciągu 28 dni przed pierwszą dawką leczenia w ramach badania) istotny uraz fizyczny lub duży zabieg chirurgiczny
- Stosowanie silnych lub umiarkowanie silnych inhibitorów lub induktorów cytochromu CYP3A4
- Wcześniejsze stosowanie leków/terapii zmniejszających liczbę limfocytów (niespecyficzne względem limfocytów B, np. alemtuzumab, leki alkilujące, naświetlanie tkanki limfatycznej itp.). Pacjenci otrzymujący leki celowane na zmniejszenie populacji limfocytów B (np. rytuksymab) mogli zostać włączeni, pod warunkiem, że nie otrzymywali takiej terapii przynajmniej rok przed badaniem i mieli prawidłową liczbę komórek CD 19/20
- Stosowanie zabronionych protokołem leków i suplementów, w tym niektórych LMPChs (biologicznych/niebiologicznych); preparaty ziołowe stosowane jako suplementy musiały być wstrzymane na 28 dni przed planowanym rozpoczęciem leczenia
- U pacjentów z mŁZS zabronione było stosowanie doustnych lub miejscowych leków, które mogły wpływać na przebieg tej choroby: np. miejscowe kortykosterydy, maści, preparaty złuszczone, antralina, analogi witaminy D, retinoidy musiały być wstrzymane przynajmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu. Podobnie, leczenie UVB musiało być zakończone na 2 tyg. przed rozpoczęciem leczenia, natomiast terapia psolaren+UVA (PUVA) musiała być zakończona przynajmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania
- Wykluczono dzieci pracowników lub rodzin pracowników związanych z ośrodkami prowadzącymi badanie lub firmą Pfizer (pracownicy bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania)
- Uczestniczenie w innym badaniu klinicznym obejmującym leki eksperymentalne w ciągu 4 tygodni lub 5 okresów półtrwania leku (którekolwiek dłuższe) przed włączeniem do badania; ponadto ekspozycja na eksperymentalne leki biologiczne powinna zostać skonsultowana ze sponsorem
- Jakiegokolwiek schorzenia fizyczne lub psychiczne, które mogły zmniejszać bezpieczeństwo uczestnictwa pacjenta w badaniu lub utrudniać podanie leku lub interpretację wyników
- Cięża lub karmienie piersią

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JIA-I (NCT02592434), publikacja Ruperto 2021

- W przypadku niemieckich ośrodków: alergie w wywiadzie, nietolerancja lub nadwrażliwość na laktozę lub tofacytynib

Charakterystyka populacji	Odsetek kobiet, n (%)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Liczba stawów z aktywną chorobą, mediana (IQR)	JADAS wysoka aktywność choroby (wynik >8,5 punktu), n (%)	Obecne stosowanie metotreksatu, n (%)
TOF (N = 88)	66 (75%)	13,0 (9,0; 15,0)	10,0 (7,0; 16,0)	87 (99%)	57 (65%)
PBO (N = 85)	64 (75%)	13,0 (9,0; 15,0)	9,0 (6,0; 14,0)	83 (98%)	59 (70%)
Wyjściowe różnice między grupami	Charakterystyki wyjściowe pacjentów przydzielonych do analizowanych grup w ramach fazy z randomizacją były ogólnie dobrze zbalansowane między grupami				
Przeływ chorych	Skryning	Faza wstępna	Randomizacja	Przedwczesne zakończenie leczenia w fazie z randomizacją	
TOF			<ul style="list-style-type: none"> • Wielostawowe MIZS: 72 (32,0%) • młZS: 7 (3,1%) • ERA: 9 (4,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wielostawowe MIZS: 21/72 (29,2%) • młZS: 2/7 (28,6%) • ERA: 4/9 (44,4%) 	
PBO	286	225 (78,7%)	<ul style="list-style-type: none"> • Wielostawowe MIZS: 70 (31,1%) • młZS: 8 (3,6%) • ERA: 7 (3,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wielostawowe MIZS: 37/70 (52,9%) • młZS: 6/8 (75,0%) • ERA: 4/7 (57,1%) 	
Ogółem			<ul style="list-style-type: none"> • Wielostawowe MIZS: 142 (63,1%) • młZS: 15 (6,7%) • ERA: 16 (7,1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wielostawowe MIZS: 58/142 (40,8%) • młZS: 8/15 (53,3%) • ERA: 8/16 (50,0%) 	

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- Zaostrzenia choroby (ang. *flares*): 21/72 (29,2%) vs 37/70 (52,9%), RD = -0,24 (95% CI: -0,39; -0,08), p = 0,0031
- Czas do zaostrzenia choroby: mediana NO vs 155 (95% CI: 86,0; NO) dni, HR = 0,46 (95% CI: 0,27; 0,97), p = 0,0037
- Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR:
 - JIA/ACR30: 51/72 (70,8%) vs 33/70 (47,1%), RD = 0,24 (95% CI: 0,08; 0,39), p = 0,0031
 - JIA/ACR50: 48/72 (66,7%) vs 33/70 (47,1%), RD = 0,20 (95% CI: 0,04; 0,36), p = 0,0166
 - JIA/ACR70: 39/72 (54,2%) vs 26/70 (37,1%), RD = 0,17 (95% CI: 0,01; 0,33), p = 0,0387
 - JIA/ACR90: 25/72 (34,7%) vs 15/70 (21,4%), RD = 0,13 (95% CI: -0,01; 0,28), p = 0,0744
 - JIA/ACR100: 21/72 (29,2%) vs 12/70 (17,1%), RD = 0,12 (95% CI: -0,02; 0,26), p = 0,0858
 - JIA/ACR-ID: 19/72 (26,4%) vs 12/70 (17,1%), RD = 0,09 (95% CI: -0,04; 0,23), p = 0,1787
- Zmiana wyniku wskaźnika niepełnosprawności CHAQ-DI w fazie z randomizacją: -0,09 (95% CI: -0,17; -0,01) vs 0,03 (95% CI: -0,06; 0,12), MD = -0,12 (95% CI: -0,24; 0,00), p = 0,0292
- Średni wynik skali JADAS w 44. tygodniu badania: 3,70 (SD: 5,52) vs 3,60 (SD: 4,90), MD = 0,10 (-1,62; 1,82), p = 0,9093
- Aktywność choroby wg skali JADAS:
 - Minimalna aktywna choroba (JADAS-MAD): 34/72 (47,2%) vs 23/70 (32,9%), RD = 0,14 (-0,02; 0,30), p = 0,0773
 - Brak aktywności choroby (JADAS-ID): 13/72 (18,1%) vs 7/70 (10,0%), RD = 0,08 (-0,03; 0,19), p = 0,1634

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JIA-I (NCT02592434), publikacja Ruperto 2021

- Wyniki eksploracyjne w mŁZS/ERA:
- mŁZS: zaostrzenie choroby 2/7 (28,6%) vs 6/8 (75,0%), średni wynik JADAS w 44. tygodniu: 3,10 (5,94) vs 4,30 (7,94)
- ERA: zaostrzenie choroby 4/9 (44,4%) vs 4/7 (57,1%), średni wynik JADAS w 44. tygodniu: 6,90 (6,09) vs 1,30 (8,18)

Analiza bezpieczeństwa

- AEs: 68/88 (77,3%) vs 63/85 (74,1%), cały okres ekspozycji TOF: 189/225 (84,0%)
- SAEs: 1/88 (1,1%) vs 2/85 (2,4%), cały okres ekspozycji TOF: 9/225 (4,0%)
- AEs o poważnym stopniu nasilenia (*severe*): 0/88 (0,0%) vs 3/85 (3,5%), cały okres ekspozycji TOF: 5/225 (2,2%)
- Zakończenie leczenia z powodu AEs: 16/88 (18,2%) vs 29/85 (34,1%), cały okres ekspozycji TOF: 49/225 (21,8%)
- Czasowe wstrzymanie leczenia lub redukcja dawki z powodu AEs: 9/88 (10,2%) vs 8/85 (9,4%), cały okres ekspozycji TOF: 25/225 (11,1%)
- Zakażenia górnych dróg oddechowych: 13/88 (14,8%) vs 9/85 (10,6%), cały okres ekspozycji TOF: 34/225 (15,1%)
- Progresa choroby: 8/88 (9,1%) vs 13/85 (15,3%), cały okres ekspozycji TOF: 13/225 (5,8%)
- Zaostrzenie choroby: 3/88 (3,4%) vs 12/85 (14,1%), cały okres ekspozycji TOF: 9/225 (4,0%)
- Zgon: 0/88 (0,0%) vs 0/85 (0,0%), cały okres ekspozycji TOF: 0/225 (0,0%)
- AEs związane z wątrobą: 0/88 (0,0%) vs 0/85 (0,0%), cały okres ekspozycji TOF: 3/225 (1,3%)
- Pólpasiec (ciężki/nie ciężki): 0/88 (0,0%) vs 0/85 (0,0%), cały okres ekspozycji TOF: 2/225 (0,9%)
- Ciężkie zakażenie (*serious infection*): 1/88 (1,1%) vs 1/85 (1,2%), cały okres ekspozycji TOF: 4/225 (1,8%)
- Kinaza kreatyninowa >2,0 x GGN: 2/88 (2,3%) vs 2/85 (2,4%), cały okres ekspozycji TOF: 13/224 (5,8%)
- Hemoglobina <0,8 x DGN: 1/87 (1,2%) vs 3/85 (3,5%), cały okres ekspozycji TOF: 2/224 (0,9%)
- Limfocyty >1,2 x GGN: 1/87 (1,2%) vs 0/85 (0,0%), cały okres ekspozycji TOF: 3/224 (1,3%)
- Neutrofile >1,2 x GGN: 7/87 (8,1%) vs 5/85 (5,9%), cały okres ekspozycji TOF: 19/224 (8,5%)
- AST \geq 1,0 x GGN: 12/88 (13,6%) vs 9/85 (10,6%), cały okres ekspozycji TOF: 35/225 (15,6%)
- ALT \geq 1,0 x GGN: 14/88 (15,9%) vs 11/85 (12,9%), cały okres ekspozycji TOF: 37/225 (16,4%)
- Cholesterol HDL <0,8 x DGN: 0/88 (0,0%) vs 2/61 (3,3%), cały okres ekspozycji TOF: 2/223 (0,9%)
- Cholesterol LDL >1,2 x GGN: 0/88 (0,0%) vs 0/85 (0,0%), cały okres ekspozycji TOF: 4/87 (4,6%)
- Cholesterol >1,3 x GGN: 0/88 (0,0%) vs 0/85 (0,0%), cały okres ekspozycji TOF: 2/223 (0,9%)

Uwagi

- Pacjentów oceniano wyjściowo oraz na wizytach w tygodniu 2, 4, 8, 12, 18, 20, 24, 28, 32, 36, 40 oraz 44
- Ocenę skuteczności, w tym elementy JIA/ACR prowadzono na każdej wizycie, podobnie jak ocenę bezpieczeństwa (z wyjątkiem stężenia lipidów, ocenianego wyjściowo oraz w tygodniach 4, 18, 44 oraz przy zakończeniu leczenia)
- Pacjenci po zakończeniu fazy z randomizacją mogli kontynuować leczenie w ramach fazy wydłużonej, która obecnie jest prowadzona i jej wyniki nie zostały jeszcze opublikowane
- Badanie obejmowało fazę z randomizacją i randomizację przeprowadzono centralnie, przy wykorzystaniu interaktywnego systemu komputerowego. W procesie randomizacji wykorzystano stratyfikację według kategorii MIZS oraz wyjściowego stężenia CRP (normatywne vs podwyższone). Badanie było podwójnie zaślepienie (pacjenci oraz pracownicy administrujący leczenie nie byli świadomi przydzielonej interwencji), a zaślepienie w fazie z randomizacją utrzymywano przez zastosowanie placebo, dostarczanego w identycznym opakowaniu i dawkowane tak samo jak tofacytynib.

16.9.2 Badanie DE038

Tabela 97. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania DE038.

Badanie DE038 (publikacja Lovell 2008, <i>clinicaltrials.gov</i> ; NCT00048542)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, typu <i>withdrawal</i> (faza wstępna, po której następowała randomizacja do kontynuacji leczenia lub jego zaślepionego (PBO) wycofania)		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5(R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe (31 ośrodków)	Sponsor	Abbott
Okres obserwacji	Czas trwania badania: faza wstępna: 16 tygodni + faza z randomizacją (32 tygodnie) – łącznie 48 tygodni. Pacjenci, którzy zakończyli leczenie podlegali obserwacji pod kątem występowania AEs przez 70 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Pacjenci, którzy po zakończeniu drugiej fazy badania, zostali włączeni do przedłużonej fazy badania, podlegali długotrwałej obserwacji przez cały czas leczenia ADA. (maksymalnie do 224 tygodni).		
Oszacowanie wielkości próby	W celu uzyskania mocy statystycznej 80% (test dwustronny, alfa = 0,05) konieczne było włączenie do każdej z grup w drugiej fazie badania 29 pacjentów (przy założeniu 40% różnicy w częstości występowania zaostrzeń pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną). Przy założeniu 70% odpowiedzi na leczenie do pierwszej fazy badania należało włączyć po 42 pacjentów na każdą grupę w drugiej fazie badania.		
Analiza statystyczna	Zmienne ciągłe porównywano wykorzystując analizę kowariancji.		
	Zmienne kategoryzowane analizowano z wykorzystaniem testu chi-kwadrat lub testu Fishera. We wszystkich analizach wykorzystano testy dwustronne, alfa = 0,05.		
Punkty końcowe	Dla brakujących danych zastosowano następujące metody imputacji: w analizie występowania zaostrzeń choroby brakujące dane traktowano jako wystąpienie zaostrzenia choroby, w analizie występowania odpowiedzi na leczenie brakujące dane traktowano jako brak uzyskania odpowiedzi na leczenie		
	<p><u>Analiza skuteczności</u> – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u> – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.</p>		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów z zaostrzeniem choroby definiowanym jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w min. 3 z 6 kategorii: całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza (skala VAS), całościowa ocena dobrostanu przez pacjenta/rodzica (skala VAS), liczba stawów z aktywnym zapaleniem (stawy z obrzękiem niespowodowanym przez deformację lub stawy bez obrzęków, z ograniczeniem ruchomości z towarzyszącym bólem i/lub tkliwością), stawy z ograniczeniem ruchomości biernej, ocena funkcjonowania wg CHAQ-DI, laboratoryjne wskaźniki stanu zapalnego (stężenie CRP), w celu spełnienia kryteriów zaostrzenia pacjent mógł mieć poprawę o $\geq 30\%$ w maksymalnie 1 z wymienionych kategorii, parametry porównywano ze stanem z początku 2. fazy badania (tydzień 16) – pacjenci nieleczeni MTX 		
Punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów z zaostrzeniem choroby definiowanym jak wyżej – pacjenci leczeni MTX Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów ACR Pedi 30, 50, 70, 90 definiowaną jako poprawa o odpowiednio $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$ w min. 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii przy dopuszczalnym pogorszeniu o $\geq 30\%$ w maksymalnie 1 kategorii, parametry porównywano ze stanem z początku 1. fazy badania (tydzień 0) – pacjenci nieleczeni MTX Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów ACR Pedi 30, 50, 70, 90 definiowaną jak wyżej – pacjenci leczeni MTX Bezpieczeństwo 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie DE038 (publikacja Lovell 2008, *clinicaltrials.gov*; NCT00048542)

Interwencja i komparatory

Pierwsza faza badania (faza wstępna):

ADA +/- MTX: 24 mg/m² s.c. (maksymalnie 40 mg), co drugi tydzień, +/- MTX: ≥ 10 mg/m²/tydzień

Podgrupa pacjentów leczonych MTX: otrzymywanie stabilnych dawek MTX ≥ 10 mg/m² przez okres 3 miesięcy przed skryningiem, kontynuacja leczenia MTX w tej samej dawce w czasie badania

Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX: przerwanie stosowania MTX co najmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku lub nigdy nie stosowano MTX

Druga faza badania (faza z randomizacją):

Interwencja (ADA +/- MTX): ADA: 24 mg/m² BSA s.c., 1 × tydzień, maksymalnie 40 mg/tydzień +/- MTX: kontynuacja dawkowania z pierwszej fazy badania

Komparator (PBO +/- MTX): PBO: analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji +/- MTX: analogicznie jak w grupie interwencji

Leczenie dozwolone: stabilne dawki NLPZ, niskie dawki GKS ($\leq 0,2$ mg prednizonu lub ekwiwalentu prednizonu/kg m.c./dzień, maksymalnie 10 mg/dziennie), leczenie przeciwbólowe (z wyjątkiem 12 godzin poprzedzających badanie stawów).

Czas leczenia: do ukończenia badania lub do wystąpienia zaostrzenia choroby.

Populacja (dane z publikacji Lovell 2008 oraz z CT 2023a)

Kryteria włączenia

- Wiek 4-17 lat
- Rozpoznanie MIZS z zajęciem wielu stawów zgodnie z kryteriami ACR, z początkiem choroby: uogólnionym (brak objawów ogólnych w ciągu 3 miesięcy przed kwalifikacją do badania), wielostawowym, nielicznostawowym
- Aktywna choroba w momencie skryningu definiowana jako ≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 3 stawy z ograniczeniem ruchomości pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ
- Brak wcześniejszego leczenia MTX lub nieadekwatna odpowiedź na MTX lub nietolerancja MTX (ocena lekarza)
- Pacjenci leczeni MTX musieli stosować stabilne dawki MTX ≥ 10 mg/m² BSA/tydzień przez minimum 3 miesiące przed skryningiem
- U pacjentów opornych na MTX – utrzymywanie się aktywnej choroby pomimo stosowania MTX przez 3 miesiące
- Brak stosowania innych przeciwreumatycznych LMPCh, w tym: penicylaminy, hydroksychlorochiny, sulfasalazyny, soli złota (w postaci iniekcji lub doustnie), IVIG lub leków cytotoksycznych w ciągu 4 tygodni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku
- U pacjentów stosujących LMPCh: aktywna choroba minimum 4 tygodnie przed *washout* LMPCh
- Brak dostawowych iniekcji GKS w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
- Odpowiedni dostęp dożylny i hematokryt $\geq 24\%$
- Stosowanie odpowiedniej antykoncepcji przez aktywnych seksualnie pacjentów
- Negatywny wynik testu ciążowego u pacjentek po wieku pokwitania (wykonany w ciągu 10 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku)

Kryteria wykluczenia

- Ciąża, karmienie piersią
- Klasa czynnościowa IV wg kryteriów ACR
- Klinicznie istotne odchylenia w parametrach hematologicznych, parametrach czynności nerek lub wątroby
- Obecność aktywnego zakażenia
- Przebycie w ostatnim czasie zakażenia wymagającego hospitalizacji
- Niedawne otrzymanie żywych lub atenuowanych szczepionek
- Wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi
- Przebycie w ostatnim czasie leczenia lekami w trakcie badań, GKS (dostawowo, domięśniowo, dożylnie) oraz innymi lekami wymienionymi w kryteriach włączenia

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie DE038 (publikacja Lovell 2008, *clinicaltrials.gov*; NCT00048542)

Charakterystyka populacji pacjentów leczonych MTX	Płeć żeńska, n (%)	Średnia wieku (SD)	Wcześniej stosowane leczenie, n (%)			Czas trwania MIZS [lata], średnia (SD)	Brak RF – n/N (%)
			MTX	Inne LMPCh	Metylo-prednizolon		
ADA + MTX	30 (79%)	11,7 (3,3)	38 (100%)	1 (3%)	2 (5%)	4,3 (4,1)	27/37 (73%)
PBO + MTX	30 (81%)	10,8 (3,4)	37 (100%)	7 (19%)	2 (5%)	4,0 (3,5)	30/36 (83%)

Charakterystyka populacji pacjentów nieleczonych MTX	Płeć żeńska, n (%)	Średnia wieku (SD)	Wcześniej stosowane leczenie, n (%)			Czas trwania MIZS [lata], średnia (SD)	Brak RF – n/N (%)
			MTX	Inne LMPCh	Metylo-prednizolon		
ADA	23 (77%)	11,1 (4,1)	8 (27%)	4 (13%)	0 (0,0%)	3,6 (4,0)	24/30 (80%)
PBO	20 (71%)	11,3 (3,8)	4 (14%)	3 (11%)	1 (4%)	2,9 (3,3)	21/27 (78%)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie stwierdzono istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami ADA vs PBO zarówno wśród pacjentów leczonych MTX, jak i u pacjentów nieleczonych MTX. Czas trwania choroby był krótszy a aktywność choroby (oceniana na podstawie liczby zajętych stawów) większa u pacjentów nieleczonych MTX. Nie wykonano analizy statystycznej porównującej pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX.

Przeptyw chorych	Faza wstępna	Randomizacja	Przedwczesne wycofanie z badania				Ukończenie badania
			Wycofanie zgody	Odstępstwo od protokołu	Inne	Ogółem	
ADA +/- MTX		68/171 (39,8%)	0/68 (0,0%)	1/68 (1,5%)	3/68 (4,4%)	4/68 (5,9%)	64/68 (94,1%)
PBO +/- MTX	171	65/171 (38,0%)	1/65 (1,5%)	0/65 (0,0%)	0/65 (0,0%)	1/65 (1,5%)	64/65 (98,5%)
Ogółem		133/171 (77,8%)	1/133 (0,8%)	0/133 (0,0%)	0/133 (0,0%)	5/133 (3,8%)	128/133 (96,2%)

Wyniki

Analiza skuteczności

	Połączona populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX		
	ADA +/- MTX N = 68, n (%)	PBO +/- MTX N = 65, n (%)	Istotność różnic
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby	27 (39,7%)*	44 (67,7%)*	-
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR30	41 (60,3%)*	23 (35,4%)*	-
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR50	40 (58,8%)*	23 (35,9%)*	-

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie DE038 (publikacja Lovell 2008, *clinicaltrials.gov*; NCT00048542)

Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR70	38 (55,9%)*	18 (27,7%)*	-
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR90	25 (36,8%)*	15 (23,1%)*	-

Podgrupa pacjentów MTX

	ADA + MTX N = 38, n (%)	PBO + MTX N = 37, n (%)	Istotność różnic
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby	14 (37%)	24 (65%)	p = 0,02
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR30	24 [^] (63%)	14 [^] (38%)	p = 0,03
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR50	24 [^] (63%)	14 [^] (38%)	p = 0,03
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR70	24 [^] (63%)	10 [^] (27%)	p = 0,002
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR90	16* (42%)	10* (27%)	p = 0,17

Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX

	ADA N = 30, n (%)	PBO N = 28, n (%)	Istotność różnic
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby	13 (43%)	20 (71%)	p = 0,03
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR30	17 [^] (57%)	9 [^] (32%)	p = 0,06
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR50	16 [^] (53%)	9 [^] (32%)	p = 0,10
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR70	14 [^] (47%)	8 [^] (29%)	p = 0,16
Liczba pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR90	9* (30%)	5* (18%)	p = 0,28

Analiza bezpieczeństwa
Połączona populacja pacjentów leczonych oraz nieleczonych MTX

	ADA +/- MTX, N = 68, n (%)	PBO +/- MTX, N = 65, n (%)
AEs	47 (69,1%)*	39 (60,0)*

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie DE038 (publikacja Lovell 2008, <i>clinicaltrials.gov</i> ; NCT00048542)		
SAEs	4 (5,9%)*	2 (3,1%)*
Zgony	0 (0,0%)*	0 (0,0%)*
Zakończenie leczenia z powodu AEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	11 (16,2%)*	9 (13,3%)*
Ciężkie zakażenia (<i>serious infections</i>)	2 (2,9%)*	0 (0,0%)*
Podgrupa pacjentów leczonych MTX		
	ADA + MTX, N = 38, n (%)	PBO + MTX, N = 37, n (%)
AEs	27 (71,05%)^	19 (51,35%)^
SAEs	3 (7,89%)^	2 (5,41%)^
Zgony	0 (0,0%)^	0 (0,0%)^
Zakończenie leczenia z powodu AEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	5 (13,16%)^	4 (10,81%)^
Ciężkie zakażenia (<i>serious infections</i>)	1 (2,63%)^	0 (0,00%)^
Podgrupa pacjentów nieleczonych MTX		
	ADA, N = 30, n (%)	PBO, N = 28, n (%)
AEs	20 (66,67%)^	20 (71,43%)^
SAEs	1 (3,33%)^	0 (0,00%)^
Zgony	0 (0,0%)^	0 (0,0%)^
Zakończenie leczenia z powodu AEs	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	6 (20,00%)^	5 (17,86%)^
Ciężkie zakażenia (<i>serious infections</i>)	1 (3,33%)^	0 (0,00%)^
Uwagi		
<ul style="list-style-type: none"> • Badanie składało się z trzech faz: 1. faza (faza wstępna): pacjenci zostali poddani stratyfikacji do grup na podstawie stosowania MTX, wszyscy pacjenci otrzymywali ADA (16 tygodni), 2. faza (faza z randomizacją): pacjenci, którzy uzyskali w pierwszej fazie odpowiedź JIA/ACR30 zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do grup: ADA vs PBO (32 tygodnie), 3. Faza (okres przedłużonej obserwacji): włączeni pacjenci otrzymywali ADA (<i>open-label</i>) maksymalnie do 224 tygodni. • Na początku pierwszej fazy badania przeprowadzono stratyfikację pacjentów do dwóch grup na podstawie leczenia MTX: pacjenci leczeni MTX: stabilne dawki MTX ≥ 10 mg/m² przez okres 3 miesięcy przed skryningiem, kontynuacja leczenia MTX w tej samej dawce w czasie pierwszej i drugiej fazy badania oraz pacjenci nieleczeni MTX: przerwanie stosowania MTX co najmniej 2 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku lub nigdy nie stosowano MTX. • Ocenę pacjentów przeprowadzono: w czasie skryningu, w 1. dniu badania, w 2.-10. dniu, w 2.-4. tygodniu, następnie co 4 tygodnie do 48. tygodnia badania lub do momentu wycofania z badania. Po wycofaniu z badania kolejna wizyta odbywała się 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. U pacjentów kontynuujących leczenie w trzeciej fazie badania (okres przedłużonej obserwacji) wizyty odbywały się co 8 tygodni w ciągu pierwszego roku tej fazy oraz co 16 tygodni w pozostałym okresie. • Do trzeciej fazy badania (okres przedłużonej obserwacji) dopuszczano włączenie pacjentów, którzy ukończyli drugą fazę badania (wystąpienie zaostrzenia choroby lub osiągnięcie 48. tygodnia badania), faza składała się z dwóch etapów: najpierw pacjenci otrzymywali ADA w dawce obliczanej na podstawie powierzchni ciała (do 136 tygodni), następnie ADA w stałej dawce (do 224 tygodni). 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie DE038 (publikacja Lovell 2008, *clinicaltrials.gov*; NCT00048542)

- W trakcie 2. fazy badania badacze, koordynatorzy badania, osoby oceniające, pacjenci i rodzice byli zaślepieni do otrzymanej przez pacjentów interwencji: ADA vs PBO.
- Niektóre przedstawione dane (dane dotyczące bezpieczeństwa w odpowiednich podgrupach pacjentów, część danych dotyczących skuteczności oraz szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania) pochodzą ze strony *clinicaltrials.gov* (CT 2023a).
- W tabeli przedstawiono wyniki fazy z randomizacją.

[^] dane z CT 2023a.

16.9.3 Badanie Lovell 2000

Tabela 98. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Lovell 2000.

Badanie Lovell 2000 (źródła: publikacja Lovell 2000, <i>clinicaltrials.gov</i> ; NCT03780959)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie II/III fazy z randomizacją z podwójnym zaślepieniem, typu <i>withdrawal</i> (faza wstępna, po której następowała randomizacja do kontynuacji leczenia lub jego zaślepionego [PBO] wycofania)		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5(R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe	Sponsor	Amgen
Okres obserwacji	Czas trwania badania: 1. faza (faza wstępna): 3 miesiące (12 tyg.) oraz 2. faza (faza z randomizacją): 4 miesiące (16 tyg.) – łącznie 7 miesięcy. Czas trwania badania: maj 1997 – lipiec 1998		
Oszacowanie wielkości próby	Nie podano informacji.		
Analiza statystyczna	Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego (porównanie liczby pacjentów z zaostreniem choroby pomiędzy grupami), a także innych punktów końcowych dychotomicznych (porównanie liczby pacjentów z odpowiedzią na leczenie) dokonano za pomocą metody Mantela-Haenszela, z uwzględnieniem czynników stratyfikacyjnych		
	W przeprowadzanych analizach stosowano testy dwustronne, przyjmując poziom istotności = 0,05 W razie brakujących danych lub pacjentów, którzy wycofali się przedwcześnie z badania stosowano metodę imputacji <i>last observation carried forward</i> – wykorzystując w obliczeniach ostatnie dostępne dane <u>Ocena skuteczności</u> – w populacji ITT (wszyscy (pacjenci poddani randomizacji) <u>Ocena bezpieczeństwa</u> – w populacji mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)		
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba pacjentów z zaostreniem choroby, definiowanym jako pogorszenie o min. 30% w ≥ 3 z 6 z następujących kategorii: globalna ocena ciężkości choroby przez lekarza w skali VAS, globalna ocena samopoczucia przez pacjenta/rodzica w skali VAS, liczba stawów z aktywnym zapaleniem (staw z obrzękiem niespowodowanym deformacją lub z ograniczeniem ruchomości z towarzyszącym bólem i/lub tkliwością), liczba stawów z ograniczeniem ruchomości z towarzyszącym bólem i/lub tkliwością, ocena czynnościowa wg CHAQ, OB; w celu spełnienia kryteriów zaostrenia pacjent mógł mieć poprawę o $\geq 30\%$ w maksymalnie 1 z 6 wymienionych kategorii; parametry porównywano do stanu z 90. dnia badania (moment randomizacji). W przypadku 		

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie Lovell 2000 (źródła: publikacja Lovell 2000, *clinicaltrials.gov*; NCT03780959)

gdy stwierdzenie zaostrzenia oparte było na kategorii związanej z globalną oceną stanu pacjenta, wymagano zmiany o przynajmniej 2 jednostki (na skali 0-10).

Drugorzędowe punkty końcowe:

- Liczba pacjentów z odpowiedzią na leczenie, definiowaną wg kryteriów JIA/ACR jako poprawa o $\geq 30\%$ w ≥ 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, przy dopuszczalnym pogorszeniu o $\geq 30\%$ w maksymalnie jednej z pozostałych kategorii; parametry porównywano do stanu wyjściowego w momencie włączenia pacjenta do badania (przed pierwszą fazą)
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory
1. faza badania (faza wstępna):

Etanercept (ETA): 0,4 mg/kg s.c. 2 razy w tygodniu (maksymalnie 25 mg)

2. faza badania (faza z randomizacją):

Interwencja: Etanercept (ETA): kontynuowanie leczenia w dawkowaniu z fazy wstępnej

Komparator: Placebo (PBO): analogiczne dawkowanie jak ETA w grupie interwencji

Wymagano zaprzestania stosowania MTX ≥ 14 dni przed oraz innych przeciwreumatycznych leków modyfikujących chorobę ≥ 28 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku

Leczenie dozwolone: stabilne dawki NLPZ, niskie dawki GKS: $\leq 0,2$ mg prednizonu/kg/dzień (maksymalnie 10 mg dziennie), leczenie przeciwbólowe było dozwolone z wyjątkiem okresu 12 godzin przed badaniem stawu

Leczenie niedozwolone: iniekcje GKS dostawowe lub do tkanek miękkich w okresie ≤ 1 miesiąca przed badaniem,

Czas leczenia: do ukończenia badania lub do wystąpienia zaostrzenia choroby

Populacja (dane z publikacji Lovell 2000 oraz z CT 2023)

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek 4-17 lat • Diagnoza MIZS wg kryteriów ACR • Przebieg choroby z zajęciem wielu stawów • Utrzymywanie się aktywnej choroby, definiowanej jako ≥ 5 obrzękniętych stawów i ≥ 3 stawów z ograniczeniem ruchomości i towarzyszącym bólem i/lub tkliwością pomimo leczenia NLPZ i MTX (w niskich dawkach, ≥ 10 mg/m²/tydzień) wystarczająco długo, by ocenić powodzenie tego leczenia • Oporność lub nietolerancja MTX • Pacjenci nie mogli stosować przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby w ciągu 28 dni przed włączeniem do badania • Pacjenci nie mogli stosować MTX w ciągu 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią • Klasa czynnościowa IV wg ACR • Brak możliwości przestrzegania ograniczeń dotyczących stosowania innych leków w trakcie badania • Stosowanie iniekcji dostawowych GKS w ciągu ≤ 4 tygodni przed włączeniem do badania • Klinicznie istotne nieprawidłowości: <ul style="list-style-type: none"> • Małopłytkowość (PLT $< 100\ 000$/mm³) • Leukopenia (WBC < 4000/mm³) • Neutropenia (neutrofile < 1000/mm³) • Stężenie aminotransferaz $> 2 \times$GGN • Stężenie bilirubiny w osoczu $> 2 \times$GGN

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie Lovell 2000 (źródła: publikacja Lovell 2000, *clinicaltrials.gov*; NCT03780959)

- Klirens kreatyniny <90 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała i/lub GFR <90 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała
- Zakażenie wirusem HIV, dodatni HbsAg lub dodatni HCV
- Obecne przeciwciała anty-dsDNA lub przeciwciała antykardiolipinowe
- Wcześniejsze leczenie przeciwciałami przeciwko TNF, CD4 lub DAB-IL-2
- Udział w badaniu oceniającym inne leczenie w ciągu ≤3 miesięcy przed włączeniem do badania
- Choroba współistniejąca, która mogłaby (w opinii badacza) wpłynąć na brak tolerancji badanego leku lub uniemożliwić pacjentowi przestrzeganie protokołu badania
- Historia chorób psychiatrycznych, która mogłaby zakłócać zdolność przestrzegania protokołu badania lub wyrażenia świadomej zgody
- Historia nadużywania alkoholu lub narkotyków, która mogłaby wpłynąć na zdolność do przestrzegania protokołu badania

Charakterystyka populacji (faza z randomizacją)	Wiek (średnia) [lata]	Płeć męska, n (%)	Leki stosowane przed okresem <i>washout</i> (28 dni przed włączeniem do badania), n (%)			Początek MIZS, n (%)		
			LMPCh - MTX	GKS	NLPZ	nielicznostawowy	wielostawowy	uogólniony
ETA (N = 25)	8,9	6 (24%)	16 (64%) - 16 (64%)	6 (24%)	25 (100%)	2 (8%)	14 (56%)	9 (36%)
PBO (N = 26)	12,2	11 (42%)	19 (73%) - 18 (69%)	13 (50%)	24 (92%)	1 (4%)	17 (65%)	8 (31%)

Wyjściowe różnice między grupami Grupy były dobrze zbalansowane, z wyjątkiem wieku i rasy (p <0,02) oraz wyjściowego stosowania GKS (p = 0,05); w ocenie autorów obserwowane różnice nie wpływały na wyniki oceny

Przeptyw chorych	Faza wstępna	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Wycofanie z badania		Ukończenie badania
				Decyzja rodzica	Wystąpienie zaostrzenia	
ETA	69	25/69 (36,23%)	25/25 (100%)	0/25 (0,00%)	6/25 (24,00%)	19/25 (76,00%)
PBO		26/69 (37,68%)	26/26 (100%)	1/26 (3,85%)	18/26 (69,23%)	7/26 (26,93%)
Ogółem		51/69 (73,91%)	51/51 (100%)	1/51 (1,96%)	24/51 (47,06%)	26/51 (50,98%)

Wyniki
Analiza skuteczności

	ETA N = 25, n (%)	PBO N = 26, n (%)	Istotność różnic
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby	7 (28%)	21 (81%)	p = 0,003
Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR30	20 (80%)	9 (35%)	p <0,01
Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR50	18 (72%)	6 (23%)	-

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Badanie Lovell 2000 (źródła: publikacja Lovell 2000, *clinicaltrials.gov*; NCT03780959)

Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR70	11 (44%)	5 (19%)	-
---	----------	---------	---

Analiza bezpieczeństwa (dane z CT 2023)

	ETA, N = 25	PBO, N = 26
AEs	19 (76,00%)	12 (46,15%)
SAEs	1 (4,0%)	0
Zgony	0	0
Nieinfekcyjne AEs	13 (52,0%)	9 (34,6%)
Niepożądane reakcje w miejscu wkłucia	1 (4,0%)	1 (3,8%)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	10 (40,00%)	4 (15,38%)

Uwagi

- Badanie składało się z 2 faz: pierwsza faza (wstępna) – wszyscy pacjenci otrzymywali etanercept przez okres 3 miesięcy, druga faza (z randomizacją) – pacjenci leczeni etanerceptem, którzy na koniec pierwszej fazy badania uzyskali poprawę wg kryteriów JIA/ACR (\geq JIA/ACR30) zostali poddani randomizacji do grup: ETA vs PBO (miesiące 4-7).
- Randomizacja blokowa, czynniki stratyfikacyjne: ośrodek badawczy, liczba stawów z aktywnym zapaleniem w momencie randomizacji (≤ 2 vs > 2).
- Ocenę pacjentów przeprowadzono w trakcie skryningu, w 1. dniu badania (przed podaniem ETA lub PBO), w 15. dniu badania oraz na koniec każdego miesiąca badania. Końcowa wizyta (ocena bezpieczeństwa) miała miejsce 30 dni po zakończeniu leczenia u pacjentów, którzy wycofali się z badania lub nie kontynuowali leczenia w fazie z randomizacją, lub na kolejnej zaplanowanej wizycie u pacjentów, którzy zakończyli badanie z powodu wystąpienia zaostrzenia choroby.
- W protokole badania dopuszczone było natychmiastowe wycofanie pacjenta z fazy badania z randomizacją po wystąpieniu zaostrzenia i przejście do długoterminowego programu leczenia etanerceptem *open-label*.
- Niektóre przedstawione dane (dane dotyczące bezpieczeństwa oraz szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania) pochodzą ze strony *clinicaltrials.gov* (CT 2023).
- W tabeli przedstawiono wyniki fazy z randomizacją.

16.9.4 Badanie JUNIPERA

 Tabela 99. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania JUNIPERA.

JUNIPERA (źródła: publikacja Brunner 2023, doniesienie Brunner 2022, protokół badania; NCT03031782)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem typu <i>withdrawal</i> (faza wstępna, po której następowała randomizacja do kontynuacji leczenia lub jego zaślepionego wycofania)		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	5(R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	Badanie wieloośrodkowe	Sponsor	Novartis Pharmaceuticals
Okres obserwacji	Okres obserwacji: pierwsza faza badania (faza wstępna): 12 tygodni + druga oraz trzecia faza badania: do 104 tygodni		

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JUNIPERA (źródła: publikacja Brunner 2023, doniesienie Brunner 2022, protokół badania; NCT03031782)**Oszacowanie wielkości próby**

Przy założeniu, że HR dla porównania TOC vs PBO w fazie z randomizacją wyniesie 0,32 oszacowano, że w celu osiągnięcia mocy statystycznej 90% (przy przyjętym jednostronnym poziomie istotności 0,025) konieczne jest wystąpienie 33 zdarzeń (zaostżeń choroby) – 12 zdarzeń w grupie SEC oraz 21 zdarzeń w grupie PBO. Zakładano, że do zaobserwowania wymaganej liczby zdarzeń potrzebny jest czas trwania drugiej fazy badania maksymalnie 92 tygodni. Założono uzyskanie odpowiedzi JIA/ACR30 u 85% pacjentów w fazie wstępnej badania i wejście tych pacjentów do fazy badania z randomizacją. Na podstawie przyjętych założeń oszacowano, że do badania trzeba włączyć co najmniej 94 chorych. Zaplanowano zakończenie badania w momencie wystąpienia wymaganych 33 zdarzeń lub osiągnięcia maksymalnego zaplanowanego czasu trwania badania (maksymalnie 92 tygodnie fazy z randomizacją oraz 104 tygodnie całego badania).

Analiza statystyczna

W analizie pierwszorzędowego punktu końcowego (czas do wystąpienia zaostżenia choroby) wykorzystano jednostronny stratyfikowany test log-rank: jako zmienne objaśniające wybrano leczenie (SEC vs PBO), kategorię MIZS (ERA vs mŁZS) oraz stosowanie MTX (tak vs nie), ponadto wprowadzono stratyfikację pod względem kategorii MIZS.

Do oszacowania HR wraz z przedziałem ufności wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coxa. Do obliczenia prawdopodobieństwa wystąpienia zaostżenia choroby w grupach wykorzystano metodę Kaplana-Meiera.

Zaplanowano wykonanie analizy dla całej populacji oraz dla podgrupach w zależności od rozpoznanego podtypu MIZS: ERA oraz mŁZS.

Analiza skuteczności – wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę SEC w fazie badania z randomizacją

Analiza bezpieczeństwa – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę SEC

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Czas do wystąpienia zaostżenia choroby definiowanego wg kryteriów PRCSG/PRINTO jako pogorszenie o $\geq 30\%$ w min. 3 z 6 kategorii: całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza (VAS 0-100 mm), całościowa ocena dobrego samopoczucia przez pacjenta/rodzica (VAS 0-100 mm), liczba stawów z aktywnym zapaleniem (z obrzękiem lub bez obrzęku, ale z ograniczeniem ruchomości z towarzyszącą tkliwością i/lub bólem), liczba stawów z ograniczeniem ruchomości, ocena sprawności fizycznej wg CHAQ-DI, stężenie CRP; dopuszczono poprawę o $>30\%$ w maksymalnie jednej z pozostałych kategorii, parametry porównywano z początkiem fazy badania z randomizacją (12. tydzień) – cała populacja

Inne punkty końcowe:**Punkty końcowe**

- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostżenie choroby definiowane jak wyżej – cała populacja
- Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostżenie choroby definiowane jak wyżej – podgrupa pacjentów z mŁZS
- Liczba pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA ACR30/50/70/90/100 definiowana jako poprawa o odpowiednio $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$, $\geq 90\%$, $\geq 100\%$ w min. 3 z 6 wyżej wymienionych kategorii, z dopuszczalnym pogorszeniem o $>30\%$ w maksymalnie jednej z kategorii, parametry porównywano z początkiem badania (1. tydzień) – cała populacja
- Liczba pacjentów, u których wystąpiła nieaktywna choroba definiowana wg kryteriów JIA/ACR (JIA/ACR-ID) jako: brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak zapalenia błony naczyniowej oka, stężenie CRP w normie (lub wzrost CRP nie jest związany z MIZS), całościowa ocena aktywności choroby wg lekarza ≤ 10 mm, czas trwania sztywności porannej (związany z MIZS) ≤ 15 min
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory (dane z publikacji Brunner 2023 i z protokołu badania)**1 faza badania:****Xeljanz (tofacytynib)**

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JUNIPERA (źródła: publikacja Brunner 2023, doniesienie Brunner 2022, protokół badania; NCT03031782)

SEC: 75 mg/0,5 ml lub 150 mg/1 ml (w zależności od masy ciała: <50 kg vs ≥50 kg) s.c. raz na tydzień przez pierwsze 4 tygodnie, następnie co 4 tygodnie

2 faza badania:

Interwencja: SEC: 75 mg/0,5 ml lub 150 mg/1 ml (w zależności od masy ciała: <50 kg vs ≥50 kg) s.c. co 4 tygodnie

Komparator: PBO: analogiczne dawkowanie jak w grupie interwencji

3 faza badania:

SEC: 75 mg/0,5 ml lub 150 mg/1 ml (w zależności od masy ciała: <50 kg vs ≥50 kg) s.c. co 4 tygodnie

Leczenie dozwolone: stabilne dawki NLPZ, MTX (≤20 mg/m²/tydzień) z suplementacją kwasem foliowym/folinowym, sulfasalazyny (tylko pacjenci z ERA, ≤50 mg/kg/dziennie lub ≤3000 mg/dziennie – którekolwiek dawkowanie jest niższe), GKS doustne (ekwiwalent prednizonu w dawce ≤0,2 mg/kg/dziennie lub ≤10 mg/dziennie – którekolwiek dawkowanie jest niższe).

Leczenie niedozwolone: inne leki biologiczne, leczenie niszczące komórki (w tym: leki anty-CD20, anty-CD4), konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (z wyjątkiem MTX i sulfasalazyny), leflunomid, inne leki będące w trakcie badań, leki przeciwbólowe inne niż NLPZ, paracetamol, słabe opioidy, GKS dostawowo (w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania oraz w czasie trwania pierwszej i drugiej fazy badania), GKS dożylnie lub domięśniowo, żywe szczepionki (w trakcie 6 tygodni przed rozpoczęciem badania i do 3 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki leku), retinoidy stosowane ogólnie lub miejscowo, fototerapia.

Nie dozwolono modyfikacji dawkowania SEC, dopuszczano czasowe przerwanie leczenia w uzasadnionych sytuacjach występowania zagrożenia dla bezpieczeństwa pacjenta, ponowne włączenie leku następowało na kolejnej wizycie po ustąpieniu zagrożenia.

Czas trwania leczenia: do ukończenia badania, czyli do 100. tygodnia badania (pacjent otrzymywał leczenie zgodne z grupą, do której zostali randomizowany, a jeśli u pacjenta w trakcie trwania drugiej fazy badania wystąpiło zaostrzenie choroby, natychmiast trafiał do trzeciej fazy badania (trwającej równoległe z drugą fazą badania), gdzie otrzymywał SEC *open-label*) lub do wystąpienia sytuacji wymagającej przedwczesnego zakończenia leczenia (w tym, wycofanie zgody, stosowanie niedozwolonego leczenia, sytuacje zagrażające bezpieczeństwu pacjenta, także niektóre działania niepożądane (np. zagrażające życiu zakażenia, ciężka reakcja nadwrażliwości lub reakcja anafilaktyczna, wystąpienie choroby limfoproliferacyjnej lub choroby nowotworowej, ciężkie lub poważne AEs wymagające stosowania leków niedozwolonych określonych protokołem badania).

	Populacja
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku od ≥2 do ≤18 lat • Potwierdzona diagnoza (≥6 miesięcy przed włączeniem do badania) zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, z ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>) lub młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów (młZS) wg zmodyfikowanych kryteriów ILAR • Utrzymywanie się aktywnej choroby definiowanej jako ≥3 stawy z aktywnym zapaleniem (z obrzękiem lub bez obrzęku, ale ograniczeniem ruchomości z towarzyszącą tkliwością) w momencie włączenia do badania oraz ≥1 lokalizacja aktywnego zapalenia przyczepów ścięgniastych (w momencie włączenia do badania lub w udokumentowanej historii) • Nieadekwatna odpowiedź na ≥1 NLPZ stosowane przez ≥1 miesiąc i/lub przeciwreumatyczne ≥1 LMPCh przez ≥2 miesiące (lub nietolerancja takiego leczenia) • Niestosowanie w trakcie badania innych leków modyfikujących przebieg choroby lub immunosupresyjnych niż dozwolone (w ustabilizowanym dawkowaniu): NLPZ (maksymalnie jeden NLPZ przez co najmniej tydzień przed pierwszą wizytą w trakcie trwania badania), MTX (maksymalnie 20 mg/m²/tydzień przez co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą wizytą w trakcie badania oraz suplementacja kwasem foliowym/folinowym), sulfasalazyny (tylko pacjenci z ERA, <50 mg/kg, maksymalnie 3000 mg/dziennie przez co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą wizytą), GKS doustne (ekwiwalent prednizonu w dawce <0,2 mg/kg/dziennie lub maksymalnie do 10 mg/dziennie – którekolwiek jest mniejsze, przez co najmniej 7 dni przed pierwszą wizytą w trakcie badania) • Negatywny wynik testu QuantiFERON oraz próby tuberkulinowej (wymaganej u dziecka <5 r.ż. lub jeśli tak stanowią lokalne wytyczne), w przypadku dodatniego wyniku próby tuberkulinowej dopuszczano udział pacjenta w badaniu, jeśli dalsza diagnostyka pozwoliła wykluczyć obecność aktywnej gruźlicy; w przypadku obecności latentnej gruźlicy konieczne było

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JUNIPERA (źródła: publikacja Brunner 2023, doniesienie Brunner 2022, protokół badania; NCT03031782)

włączenie leczenia zgodnego z lokalnymi wytycznymi na co najmniej 4 tygodnie przed pierwszą wizytą w trakcie badania

**Kryteria
wykluczenia**

- Stosowanie leków będących w trakcie badań w czasie 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku przed rozpoczęciem badania, lub do czasu spodziewanego ustąpienia efektu farmakodynamicznego – najdłuższe kryterium
- Historia reakcji nadwrażliwości na którykolwiek lek stosowany w badaniu lub substancje pomocnicze, lub grupy leków o podobnej budowie chemicznej
- Niekontrolowana choroba zapalna jelit lub zapalenie błony naczyniowej oka
- Otrzymywanie immunomodulujących leków biologicznych, w tym: inhibitorów TNF- α , kostymulantów limfocytów T, anty-IL6, anty-IL1, leków niszczących komórki (alemtuzumab, anty-CD4, anty-CD5, anty-CD3, anty-CD19), sekukinumabu lub innych leków biologicznych działających bezpośrednio na IL-17 lub na receptor IL-17 lub innych leków immunomodulacyjnych będących w trakcie badań
- Stosowanie niebiologicznych LMPCh oprócz MTX i sulfasalazyny (dla pacjentów z ERA)
- Diagnoza podtypu MIZS innego niż zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych lub młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów
- Stosowanie leków niezgodnych z protokołem badania
- Stosowanie silnych opioidowych leków przeciwbólowych (o sile równej morfinie lub większej)
- Stosowanie GKS domięśniowo/dożylnie/dostawowo w ciągu 4 tygodni przed pierwszą wizytą w trakcie badania
- Aktywne lub nawracające zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, w tym zdiagnozowane zakażenie HIV, WZW B, WZW C
- Aktywna gruźlica lub gruźlica latentna przy braku możliwości lub chęci co najmniej 4 tygodniowego leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia SEC
- Obecnie lub w historii: stwierdzenie nieprawidłowości w EKG mogących wskazywać na istotne ryzyko: klinicznie istotna arytmia (np. utrzymująca się tachykardia komorowa), klinicznie istotny blok przedsionkowo-komorowy stopnia II lub III (bez rozrzedzenia serca), zespół długiego QT w historii lub występowanie *torsade de pointes* w rodzinie
- Pacjentki w ciąży lub karmiące piersią
- Pacjentki po wystąpieniu *menarche* (pierwszej miesiączki) niewyrażające zgody na antykoncepcję lub abstynencję seksualną
- Aktywne choroby autoimmunologiczne, inne niż ERA lub mŁZS, które mogą zakłócać ocenę skuteczności SEC
- Choroby metaboliczne, hematologiczne, nerek, wątroby, płuc, neurologiczne, endokrynologiczne, kardiologiczne, infekcyjne, układu żołądkowo-jelitowe, które mogą wpływać na osłabienie układu immunologicznego pacjenta lub wiązać się z wysokim ryzykiem przy udziale w badaniu
- Istotne klinicznie choroby, w tym niekontrolowane nadciśnienie lub niekontrolowana cukrzyca
- W historii: klinicznie istotna choroba wątroby lub uszkodzenie wątroby z nieprawidłowymi poziomami enzymów wątrobowych (wartości przekraczające 2xGGN)
- Nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych w momencie skryningu: WBC <3000/ μ l, PLT <100000/ μ l, neutrofile <1500/ μ l lub Hb <8,5 g/dl
- Choroba limfoproliferacyjna lub choroba nowotworowa w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania (z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnokomórkowego lub rógowacenia słonecznego bez nawrotu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, oraz raka szyjki macicy *in situ*, lub nieinwazyjnych, usuniętych polipów jelita grubego)
- Obecnie ciężka, postępująca lub niekontrolowana choroba uniemożliwiająca włączenie pacjenta do badania

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JUNIPERA (źródła: publikacja Brunner 2023, doniesienie Brunner 2022, protokół badania; NCT03031782)

- Brak możliwości lub chęci przebycia powtarzalnych wkłuc (np. nieodpowiedni dostęp dożylny, zła tolerancja igieł)
- Choroba (w tym psychiatryczna) wykluczająca możliwość przestrzegania protokołu badania
- Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w trakcie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania
- Planowane stosowanie żywych szczepionek w trakcie trwania badania lub w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania

Charakterystyka populacji – cała populacja, N = 75	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Wynik JA-DAS-27, średnia (SD)	Liczba stawów z aktywnym zapaleniem, średnia (SD)	Występowanie zapaleń przyczepów ścięgniętych, średnia (SD)	Występowanie zapalenia palców (<i>dactylitis</i>), średnia (SD)	Stosowanie MTX, n (%)
SEC, N = 37	13,6 (2,7)	24 (64,9%)	15,2 (8,0)	8,3 (7,4)	2,7 (2,9) N = 37	1,2 (2,2) N = 37	26 (70,3%)
PBO, N = 38	12,0 (3,5)	27 (71,0%)	15,6 (6,9)	7,8 (8,7)	2,5 (2,3) N = 37	1,0 (2,3) N = 37	25 (65,8%)

Charakterystyka populacji – podgrupa pacjentów z młZS, N = 31	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć męska, n (%)	Wynik JA-DAS-27, średnia (SD)	Liczba stawów z aktywnym zapaleniem, średnia (SD)	Występowanie zapaleń przyczepów ścięgniętych, średnia (SD)	Występowanie zapalenia palców (<i>dactylitis</i>), średnia (SD)	Stosowanie MTX, n (%)
SEC, N = 15	13,1 (3,1)	6 (40,0%)	14,3 (8,2)	10,4 (9,5)	2,1 (3,2) N = 15	2,0 (2,6) N = 15	11 (73,3%)
PBO, N = 16	10,6 (3,7)	9 (56,3%)	16,7 (8,3)	10,8 (12,5)	2,9 (3,0) N = 15	2,0 (2,9) N = 16	11 (68,8%)

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe charakterystyki pacjentów włączanych do fazy badania z randomizacją były porównywalne do całej kohorty pacjentów biorących udział w badaniu oraz zbliżone w grupach otrzymujących SEC oraz PBO, choć w grupie SEC obserwowano nieco starszych pacjentów (średnia 13,1 vs 10,6 lat), oraz mniej osób płci męskiej (40,0% vs 56,3%).

Przebieg chorych (faza badania z randomizacją)	Faza wstępna	Przerwanie badania					Ogółem	Ukończenie badania
		Randomizacja	AEs	Brak skuteczności	Decyzja lekarza	Decyzja pacjenta/rodzica		
SEC		37/86 (43,0%)	1/37 (2,7%)	1/37 (2,7%)	1/37 (2,7%)	3/37 (8,1%)	6/37 (16,2%)	31/37 (83,8%)
PBO	86	38/86 (44,2%)	2/38 (5,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2/38 (5,3%)	36/38 (94,7%)
Ogółem		75/86 (87,2%)	3/75 (4,0%)	1/75 (1,3%)	1/75 (1,3%)	3/75 (4,0%)	8/75 (10,7%)	67/75 (89,3%)

Wyniki
Analiza skuteczności
Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JUNIPERA (źródła: publikacja Brunner 2023, doniesienie Brunner 2022, protokół badania; NCT03031782)Cała populacja

	SEC, N = 37	PBO, N = 38
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby	10/37 (27%)	21/38 (55%)
Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR30	33/37 (89,2%)	24/37 (64,9%)
Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR50	29/37 (78,4%)	23/37 (62,2%)
Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR70	25/37 (67,6%)	16/37 (43,2%)
Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR90	19/37 (51,4%)	15/37 (40,5%)
Liczba pacjentów z poprawą wg kryteriów JIA/ACR100	16/37 (43,2%)	14/37 (37,8%)
Liczba pacjentów z nieaktywną chorobą wg kryteriów JIA ACR	17/36 (47,2%)	14/37 (37,8%)

Cała populacja

	SEC, mediana (95% CI) [dni]	PBO, mediana (95% CI) [dni]	HR (95% CI)
Czas do zaostrzenia choroby	NO (NO; NO)	453,0 (11,4; NO)	0,28 (0,13; 0,63), p <0,0001

Podgrupa pacjentów z mŁZS

	SEC, N = 15, n (%)	PBO, N = 16, n (%)
Liczba pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie choroby (dane z doniesienia Brunner 2022)	4* (27%)	11* (69%)

Analiza bezpieczeństwaCała populacja

	SEC, N = 37, n (%)	PBO, N = 38, n (%)
AEs	34 (91,9%)	29 (76,3%)
SAEs	5 (13,5%)	0
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	2 (5,4%)	5 (13,2%)
Zgony	0	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	6 (16,2%)	6 (15,8%)

Uwagi

- Badanie składało się z 3 faz: faza pierwsza (faza wstępna): wszyscy pacjenci otrzymywali SEC (12 tygodni), faza druga (faza z randomizacją): pacjenci, którzy osiągnęli odpowiedź wg kryteriów JIA ACR30 w fazie wstępnej zostali randomizowani w stosunku 1:1: do grup SEC vs PBO do czasu wystąpienia zaostrzenia lub ukończenia badania (leczenie maksymalnie do 100. tygodnia, obserwacja maksymalnie do 104. tygodnia), faza trzecia: włączano do niej

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

JUNIPERA (źródła: publikacja Brunner 2023, doniesienie Brunner 2022, protokół badania; NCT03031782)

pacjentów, u których w fazie drugiej wystąpiło zaostrzenie choroby, wszyscy pacjenci otrzymywali SEC (czas trwania: równoległe do fazy drugiej)

- Randomizacja z wykorzystaniem systemu IRT (*Interactive Response Technology*) w stosunku 1:1, SEC vs PBO, stratyfikacja w zależności od kategorii MIZS (ERA, mŁZS)
- Ocena pacjentów: wyjściowo w momencie rozpoczęcia badania, w tygodniach: 1, 2, 3, 4, następnie co 4 tygodnie do ukończenia badania, czyli do 104. tygodnia trwania badania
- W trakcie drugiej fazy badania zaślepiono: rodziców/pacjentów, badaczy oraz sponsora.
- Dane dotyczące punktu końcowego – ryzyko występowania zaostrzeń choroby w podgrupie pacjentów z mŁZS pochodzą z doniesienia Brunner 2022.
- W tabeli przedstawiono wyniki dla fazy badania z randomizacją.
- Powyżej przedstawiono punkty końcowe wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim porównującym skuteczność i bezpieczeństwo tofacytynibu (na podstawie danych pochodzących z badania JIA-I) z sekukinumabem (na podstawie danych z opisanego tutaj badania JUNIPERA).

16.9.5 Badanie *CHERISH*

Tabela 100. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *CHERISH*.

<i>CHERISH</i> (NCT02592434, publikacja Brunner 2015)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy z grupą kontrolną		
Zaślepienie	Podwójne – tygodnie: 16-40 Brak zaślepienia – tygodnie: 0-16 i 40-64		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1) [^]	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	58 w Australii, Kanadzie, Europie, Ameryce Łacińskiej, Rosji i Stanach Zjednoczonych	Sponsor	F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • Założono, że udział pacjentów w badaniu będzie wynosił 64 tygodnie, w tym 16 tyg. otwartej fazy badania, 24 tyg. podwójnie zaślepionej fazy badania i 24 tyg. otwartej fazy badania. • Skuteczność kliniczna została oceniona do 40 tyg., natomiast bezpieczeństwo oceniano do ostatniej daty odcięcia danych. 		
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano (przy założeniu 35% odsetka zaostrzeń JIA w grupie TOC i 65% w grupie PBO w podwójnie zaślepionej fazie badania), że do wykrycia istotnej różnicy w odsetku zaostrzeń MIZS pomiędzy TOC a PBO z mocą statystyczną na poziomie ok. 80% i dwustronnym poziomem istotności $\alpha = 0,05$ wielkość próby powinna wynosić 185 pacjentów rekrutowanych do 1 części badania, w celu zapewnienia wystarczającej liczby pacjentów do randomizacji w zaślepionej fazie badania.		
Analiza statystyczna	<p>Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku.</p> <p>Ocena prowadzona hierarchicznie, przyjęto poziom istotności dla TOC vs PBO: test dwustronny $\alpha = 5\%$.</p> <p>Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego została przeprowadzona za pomocą testu Cochran-Mantela-Haenszela, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; pacjenci, którzy wycofali się lub dla których nie można było ocenić punktu końcowego, zostali uznani za chorych z zaostrzeniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (<i>JIA-flare</i>).</p>		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

CHERISH (NCT02592434, publikacja Brunner 2015)

Dla drugorzędowych punktów końcowych zastosowano test Cochrańa-Mantela-Haenszela w celu określenia istotności statystycznej dla różnic w ocenie JIA-ACR30/50/70/90 w 40 tyg. w porównaniu z wartością wyjściową; pacjenci, którzy wycofali się lub dla których nie można było ocenić punktu końcowego, zostali uznani za niewykazujących odpowiedzi (*non-responders*).

Dla oceny ciągłych punktów skuteczności zastosowano analizę wariancji, dostosowanej do różnic linii podstawowej między grupami i zmiennych stratyfikacyjnych.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Ryzyko zaostrzeń choroby (z ang. *JIA flare*) – odsetek pacjentów, u których wystąpiło zaostrzenie MIZS podczas fazy zaślepionej badania (do 40. tygodnia włącznie) w porównaniu z 16 tyg. – zaostrzenie choroby definiowano jako $\geq 30\%$ pogorszenie w trzech z sześciu zmiennych JIA-CRV (z ang. *JIA core response variables*) bez $>30\%$ poprawy w >1 pozostałych zmiennych JIA-CRV

Punkty końcowe**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA/ACR30/50/70/90
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w JIA-CRV
- Klinicznie nieaktywna choroba – definiowana jako globalna ocena lekarza, wskazująca na brak aktywności choroby oraz brak: stawów z aktywnym zapaleniem, zapalenia błony naczyniowej oka i OB >20 mm/h.
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Interwencja: Tocilizumab (TOC): podawany dożylnie, IV, pacjenci o masie ciała ≥ 30 kg dawka 8 mg/kg mc. raz na cztery tygodnie (Q4W) TOC, pacjenci o masie ciała <30 kg randomizacja w stosunku 1:1 do otrzymywania TOC 8 mg/kg mc. Q4W lub 10 mg/kg mc. Q4W

Komparator: Placebo (PBO)

- w otwartej (*open label*) fazie wstępnej (*lead-in*) badania (tyg. 0-16) pacjenci otrzymywali TOC w dawce 8 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc. w zależności od masy ciała (1 faza badania)
- w zaślepionej fazie badania (tyg. 16-40) pacjenci otrzymywali losowo przydzielone interwencje: placebo lub kontynuowali leczenie tocilizumabem w takiej samej dawce jaką przyjmowali w 1 fazie badania (główny etap badania)
- w otwartej (*open label*) fazie badania (tyg. 40-64) pacjenci otrzymywali tocilizumab w takiej samej dawce jaką otrzymywali w 1 fazie badania

Leki dozwolone: wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi. Dopuszczalne były stabilne dawki niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykoidy (GKS) w małych dawkach ($\leq 0,2$ mg/kg/dobę prednizonu; maksimum dobowe 10 mg) oraz metotreksat (10-20 mg/m² pc./tydzień).

Populacja**Kryteria włączenia**

- Wiek ≥ 2 do ≤ 17 lat
- rozpoznanie MIZS, postaci wielostawowej (wMIZS) wg klasyfikacji ILAR, wMIZS z czynnikiem reumatoidalnym (RF+) lub bez czynnika reumatoidalnego (FR-) lub postać nielicznostawowa rozszerzająca MIZS
- czas trwania choroby >6 miesięcy
- nieadekwatne odpowiedzi na metotreksat (MTX) lub nietolerancja MTX
- ≥ 5 aktywnych stawów, zdefiniowanych jako obecność obrzęku stawów (lub w przypadku braku obrzęku, stawów z ograniczeniem ruchów oraz bólem przy wykonywaniu ruchów i/lub tkliwością przy palpacji), przy czym ograniczenie ruchów występowało w ≥ 3 aktywnych stawach
- Dopuszczano wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi, NLPZ w stabilnych dawkach, GKS w małych dawkach ($\leq 0,2$ mg/kg/d prednizonu; max 10 mg/dziennie)
- włączano również pacjentów spełniających którekolwiek z następujących kryteriów:

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

CHERISH (NCT02592434, publikacja Brunner 2015)

- o brak leczenia metotreksatem (MTX) przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową włącznie lub leczenie MTX przez ≥ 12 tygodni bezpośrednio przed wizytą wyjściową włącznie i leczenie w stabilnej dawce 10 do 20 mg/m² przez ≥ 8 tygodni przed wizytą wyjściową włącznie, wraz z kwasem foliowym lub kwasem folinowym
- o brak leczenia doustnymi GKS podczas wizyty wyjściowej lub leczenie doustnymi GKS w stabilnej dawce przez ≥ 4 tygodnie przed wizytą wyjściową włącznie (≤ 10 mg/dobę lub $\leq 0,2$ mg/kg/dobę)
- o brak leczenia NLPZ na początku badania lub brak leczenia >1 rodzaju NLPZ w stabilnej dawce (mniejszej lub równej zalecanej dawce dziennej) przez ≥ 2 tygodnie przed wizytą wyjściową i łącznie z nią
- o brak wcześniejszego leczenia lekami biologicznymi lub przerwanie wcześniejszego leczenia lekami biologicznymi w okresie: anakinra ≥ 1 tydzień; etanercept ≥ 2 tygodnie; rilonacept ≥ 5 tygodni; infliksymab lub adalimumab ≥ 8 tygodni; abatacept ≥ 12 tygodni; kanakinumab ≥ 20 tygodni, przed wizytą kontrolną i włącznie z nią
- o kobiety w wieku rozrodczym stosujące wysoce skuteczne metody antykoncepcji podczas całego badania i do 12 tygodni po ostatnim podaniu leku

Charakterystyka populacji	Średnia wieku (SD) [lata]	Liczba kobiet [%]	Czas trwania choroby (SD) [lata]	Liczba stawów z aktywnym zapaleniem (SD)	Wynik wskaźnika niepełnosprawności CHAQ-DI (SD)				
TOC (8 mg/kg <30 kg), N = 34	7,6 (2,71)	24 (71%)	3,5 (2,57)	21,2 (13,6)	1,8 (0,68)				
TOC (10 mg/kg <30 kg), N = 35	6,9 (3,02)	30 (86%)	3,4 (2,39)	23,9 (18,3)	1,7 (0,71)				
TOC (8 mg/kg ≥ 30 kg), n = 119	13,1 (2,78)	90 (76%)	4,7 (4,16)	18,9 (13,0)	1,2 (0,69)				
Wyjściowe różnice między grupami	Wyjściowa charakterystyka pacjentów była podobna pomiędzy grupami, z wyjątkami związanymi ze schematem dawkowania opartym na masie ciała								
Przeptyw chorych ^{^^} (1 faza; otwarta)	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie otwartej fazy badania	
				Ogółem	Brak odpowiedzi JIA/ACR30	AEs	Wycofanie zgody		Utrata z obserwacji
TOC (10 mg/kg, <30 kg)	218 (100%)	35	35	4 (11,4%)	4 (11,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	31 (88,6%)
TOC (10 mg/kg, <30 kg)		34	34	10 (29,4%)	6 (17,6%)	1 (2,9%)	2 (5,9%)	1 (2,9%)	24 (70,6%)
TOC (8 mg/kg, ≥ 30 kg)		119	119	8 (6,7%)	5 (4,2%)	2 (1,7%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	111 (93,3%)
Ogółem		188 (86,2%)	188 (86,2%)	22 (11,7%)	15 (8,0%)	3 (1,6%)	3 (1,6%)	1 (0,5%)	166 (88,3%)
Przeptyw chorych [^] (2 faza; zaślepiona)	Randomizacja (ITT)	Otrzymanie leczenia (pop. bezpieczeństwa)	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie leczenia		
			Ogółem	AEs	Niewystarczająca odp. terapeutyczna	Wycofanie zgody			
PBO	84 (100,0%)	81 (96,4%)	3 (3,6%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	81 (96,4%)		

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

CHERISH (NCT02592434, publikacja Brunner 2015)							
TOC (10 mg/kg, <30 kg)	16 (100,0%)	16 (100,0%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (93,8%)
TOC (10 mg/kg, <30 kg)	11 (100,0%)	11 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (100,0%)
TOC (8 mg/kg, ≥30 kg)	55 (100,0%)	55 (100,0%)	2 (3,6%)	0 (0,0%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)	53 (96,4%)
Ogółem	166 (100,0%)	163 (98,2%)	6 (3,6%)	3 (1,8%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	160 (96,4%)

Wyniki

Analiza skuteczności (suplement do publikacji Brunner 2015)

Punkt końcowy, populacja	TOC, N = 82	PBO, N = 81	MD, TOC vs PBO (95% CI)
Odsetek pacjentów z zaostrzeniem JIA-ACR30 (w porównaniu z 16 tyg.), n (%)	21 (25,6)	39 (48,1)	-0,21 (-0,35, 0,08) p = 0,0024
JIA/ACR30, n (%)	61 (74,4)	44 (54,3)	0,09 (0,05, 0,33) p = 0,0084
JIA/ACR50, n (%)	60 (73,2)	42 (51,9)	0,20 (0,06, 0,34) p = 0,0050
JIA/ACR70, n (%)	53 (64,6)	34 (42,0)	0,22 (0,07, 0,37) p = 0,0032
Zmiana wskaźnika niepełnosprawności CHAQ-DI	-0,8	-0,6	-0,2 (-0,4; 0,0)

Analiza bezpieczeństwa

	Faza 1 (<i>open label</i>) ^{^^}	Faza 2 (zaślepienia) [^]		Ogółem
		TOC	PBO	
AEs	124/188 (66,0%)	58/82 (70,7%)	60/81 (74,1%)	159/188 (84,6%)
SAEs	7/188 (3,7%)	3/82 (3,7%)	3 (3,7%)	17 (9,0%)
Najczęściej (>10% w którejkolwiek z grup) obserwowane zdarzenia niepożądane				
Zakażenia górnych dróg oddechowych	13/188 (6,9%)	4 (4,9%)	2 (2,5%)	19 (10,1%)

Uwagi

- Randomizacja do grup w stosunku 1:1; stratyfikacja względem: stosowania metotreksatu (MTX) i glikokortykoidów.
- Badanie składało się z 3 faz:
 - otwarta faza badania trwająca 16 tyg. (0-16)
 - podwójnie zaślepienia faza trwająca 24 tyg. (16-40)
 - otwarta faza badania trwająca 24 tyg. (40-64)
- Zaślepienie: podwójne – pacjenci i badacze nie byli świadomi stosowanej interwencji.
- Z 166 pacjentów, którzy ukończyli 1 fazę badania, 163 przystąpiło do 2 fazy. 3 pacjentów przerwało badanie przed otrzymaniem pojedynczej dawki leku, populacja ITT dla 2 fazy liczyła 163 pacjentów: 81 losowo przydzielonych do placebo i 82 do kontynuacji leczenia toczilizumabem.

[^] Dotyczy podwójnie zaślepienia fazy badania;

^{^^} Dotyczy otwartej fazy badania (*open label*).

Xeljanz (tofacetyninb)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

16.9.6 Badanie *Kostik 2022*

Tabela 101. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Kostik 2022*.

Kostik 2022					
Metodyka					
Rodzaj badania	Nierandomizowane, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne				
Zaślepienie	Brak				
Skala NICE	4/8 (1.-; 2.+; 3.-; 4.+; 5.-; 6.-; 7.+; 8.+)	Klasyfikacja AOTMiT	IVB		
Liczba ośrodków	1	Sponsor	Russian Science Foundation		
Okres obserwacji	bd.				
Analiza statystyczna	Wszystkie zmienne ciągłe sprawdzono testem Kołmogorowa-Smirnowa, przy czym nie zidentyfikowano rozkładu normalnego. Zmienne ciągłe przedstawiono jako mediany i rozstęp międzykwartyłowe (IQR). Zmienne kategoryczne są przedstawione jako proporcje. Brakujące dane nie były imputowane ani uwzględniane w analizach. Porównanie dwóch zależnych zmiennych ilościowych przeprowadzono za pomocą testu Wilcoxon. $P < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.				
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Response</i>, CR) – brak aktywności choroby (wg kryteriów Wallace) ▪ Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Response</i>, PR) – znaczna poprawa objawów i aktywności choroby ($\geq 50\%$ poprawa w zakresie stawów z czynnym zapaleniem, wskaźnika sedimentacji erytrocytów (OB), białka C-reaktywnego (CRP), wizualnej skali analogowej (VAS) dla MIZS; poprawa siły mięśniowej, wysypek skórnych oraz normalizacja enzymów mięśniowych, OB, CRP dla młodzieńczego zapalenia skórno-mięśniowego (JDM); zmniejszenie liczby, czasu trwania i intensywności epizodów gorączki i wysypki, poprawa CRP, OB na $\geq 50\%$) ▪ Brak odpowiedzi (z ang. <i>No Response</i>, NR) – brak zmian w aktywności choroby 				
Interwencja i komparatory					
Tofacytynib (TOF): mediana dawki u pacjentów z MIZS wynosiła 0,25 (0,2; 0,4) mg/kg. Leczenie trwające >6 mies.					
Populacja					
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • pisemna zgoda na udział w badaniu wyrażona przez opiekuna prawnego lub najbliższego krewnego uczestnika 				
Kryteria wykluczenia	brak				
Charakterystyka populacji	Mężczyźni, n (%)	Czynnikiem reumatoidalny (RF+), n	Wiek w chwili wystąpienia choroby, mediana (IQR) [lata]	Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata]	Czas trwania leczenia tofacytynibem, mediana (IQR) [lata]
TOF, n = 15	3 (20%)	2 (13,3%)	4,0 (2,9; 7,1)	6,8 (3,7; 11,8)	1,9 (0,8; 3,2)
Wyniki					
<u>Analiza skuteczności: TOF</u>					

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Kostik 2022

Analizowano 9 pacjentów z postacią wielostawową MIZS, wśród nich znajdowało się 2 pacjentów z wykrytym czynnikiem reumatoidalnym (RF+). 5 (56%) z nich uzyskało odpowiedź całkowitą (CR), 3 (33%) kolejnych odpowiedź częściową (PR), a u 1 (11%) obserwowano brak odpowiedzi (NR).

Analiza bezpieczeństwa

U czterech pacjentów wystąpiły działania niepożądane niewymagające przerwania leczenia: podwyższenie enzymów wątrobowych (n = 2), hipercholesterolemia (n = 1), zapalenie węzłów chłonnych (n = 1). U żadnego nie wystąpiły ciężkie zakażenia, w tym w okresie obserwacji nie zaobserwowano przypadków nowego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV).

Uwagi

- Wynik leczenia (CR, PR, NR) klasyfikowano na podstawie opinii lekarzy prowadzących.
- W publikacji pojawiają się różniące się od siebie liczby pacjentów uzyskujących poszczególne rodzaje odpowiedzi na leczenie. Według tabeli nr. 2, dwóch pacjentów nie zareagowało na leczenie, natomiast w pozostałej części publikacji autorzy podają dane o 3 chorych, u których obserwowano brak odpowiedzi na leczenie.

16.9.7 Badanie Rahman 2022Tabela 102. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Rahman 2022.

Rahman 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne, nierandomizowane, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak		
Skala NICE	5/8 (1.-; 2.+; 3.-; 4.+; 5.+; 6.-; 7.+; 8.+)	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1	Sponsor	Brak
Okres obserwacji	24 tygodnie. Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w 6, 12 i 24 tyg.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena aktywności choroby za pomocą skali JADAS 27 (z ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity Score in 27 joints</i>) ▪ Globalna ocena aktywności choroby wykonywana przez lekarza i pacjenta/rodzica, mierzona za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (z ang. <i>Visual Analog Scale</i>) ▪ Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
Tofacytynib (TOF): podawany doustnie, pacjenci o mc. >40 kg dawka 5 mg dwa razy dziennie, pacjenci o mc. 25-40 kg dawka 4 mg dwa razy dziennie, pacjenci o mc. 15-25 kg dawka 3,5 mg dwa razy dziennie.			
Metotreksat (MTX): podawany podskórnie (sc.) wszystkim pacjentom w dawce 15 mg/m ² raz na tydzień.			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • dobrowolna pisemna zgoda 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • brak pisemnej zgody dzieci lub rodziców • ostra infekcja, przewlekła niewydolność nerek, niewydolność wątroby i wszelkie zaburzenia limfoproliferacyjne 		

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Rahman 2022

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Mężczyźni, n (%)	Wiek w chwili wystąpienia choroby, średnia (SD) [lata]	Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata]
TOF, N = 27	12,53 (3,13)	18 (66,6%)	7,81 (3,37)	4,68 (2,76)

Wyniki

Analiza skuteczności

Punkt końcowy	TOF, N = 27	p
Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza w 24 tyg. (SD)	0,14 (0,53)	0,000
Całkowita ocena dobrego samopoczucia dziecka według dziecka/rodzica w 24 tyg. (SD)	0,22 (0,84)	0,000
Liczba stawów z czynnym zapaleniem w 24 tyg. (SD)	0,22 (0,84)	0,000
Białka ostrej fazy, normalizowane OB (zakres) w 24 tyg. (SD)	0,89 (1,49)	0,010
Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27 w 24 tyg. (SD)	1,48 (2,90)	0,016
Dawka prednizolonu (n = 13 mg/kg/dawkę) w 24 tyg. (SD)	0,00 (0,00)	0,00

Wyniki badań laboratoryjnych

Hb (%) w 24 tyg. (SD)	10,95 (1,52)	0,648
Wskaźnik sedimentacji erytrocytów w 24 tyg. (SD)	25,18 (17,86)	0,000
Białe krwinki ogółem (10 ⁹ /l) w 24 tyg. (SD)	9,14 (4,35)	0,045
Neutrofile (%) w 24 tyg. (SD)	62,03 (12,41)	0,030
Limfocyt (%) w 24 tyg. (SD)	29,85 (11,32)	0,083
Płytki krwi (10 ⁹ /l) w 24 tyg. (SD)	398,11 (127,99)	0,003
Aminotransferaza alaninowa w surowicy w 24 tyg. (SD)	14,55 (5,54)	0,411
Kreatynina w surowicy w 24 tyg. (SD)	0,53 (0,19)	0,231

Wyniki skali JADAS-27 wśród różnych postaci MIZS

Nielicznostawowe rozszerzające MIZS	0,00 (0,00)	0,067
Wielostawowe MIZS	1,42 (1,44)	0,000
MIZS o początku uogólnionym	0,00 (0,00)	0,000
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych	0,00 (0,00)	0,000

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	TOF, N = 27		
	6 tyg.	12 tyg.	24 tyg.
AEs ogółem		10 (37%)	
Ból głowy	2 (7,4%)		
Wymioty	3 (11,1%)	1 (3,7%)	

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Rahman 2022

Anemia	1 (3,7%)	2 (7,4%)
Podwyższone ALT (przejściowe)	1 (3,7%)	

Uwagi

- Po włączeniu do badania zebrano szczegółowy wywiad obejmujący wiek w chwili zgłoszenia się do badania, wiek w chwili postawienia diagnozy, czas trwania choroby, obraz kliniczny i historię leczenia, w tym stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) i steroidów. Przeprowadzono dokładne badanie przedmiotowe obejmujące badanie tkliwych i opuchniętych stawów, ograniczeń w ruchu, limfadenopatii, wysypki skórnej, hepatomegalii, splenomegalii i zapalenia błon surowiczych.
- Spośród 30 pacjentów, 1 pacjent został utracony w trakcie obserwacji, a 2 innych pacjentów nie mogło zakończyć obserwacji z powodu COVID-19 i zostali wykluczeni z badania.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[DISKUSJA]	Dyskusja, ograniczenia, wnioski, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badań RCT, porównanie pośrednie (metodyka), opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis przypadków, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, porównanie pośrednie (skuteczność i bezpieczeństwo), charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w analizie, opis badań wtórnych, opis badań w toku, analiza dodatkowego bezpieczeństwa, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu
[CHARAKTERYSTYKA]	charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w analizie, korekta i formatowanie tekstu

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	28
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	29
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	29
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	30
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	36
Tabela 6. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie tofacytynibu w leczeniu chorych na MIZS.....	38
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>JIA-I</i>	42
Tabela 8. Przepływ chorych w badaniu <i>JIA-I</i>	44
Tabela 9. Ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (analiza RoB2) w istotnych punktach końcowych badania <i>JIA-I</i>	47
Tabela 10. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu <i>JIA-I</i>	50
Tabela 11. Wyjściowe charakterystyki pacjentów włączonych do badania <i>JIA-I</i> (na początku fazy wstępnej badania).....	54
Tabela 12. Charakterystyki pacjentów z MIZS przydzielonych losowo do grup TOF oraz PBO w fazie z randomizacją badania <i>JIA-I</i> , charakterystyki wyjściowe oceniane przed fazą wstępną badania.....	58
Tabela 13. Zestawienie kryteriów włączenia we wnioskowanym programie lekowym oraz w badaniu <i>JIA-I</i> – wiarygodność zewnętrzna.....	64
Tabela 14. Podsumowanie procedur zastosowanych w badaniu <i>JIA-I</i>	66
Tabela 15. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	70
Tabela 16. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni, analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	70
Tabela 17. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i> (<i>Ruperto 2021a</i>).....	73
Tabela 18. Czas do zaostrzenia choroby, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	74
Tabela 19. Pacjenci uzyskujący określoną odpowiedź na leczenie w 44. tygodniu badania, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	75
Tabela 20. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi <i>JIA/ACR30</i> , analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	76

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 21. Średni wynik poszczególnych składowych oceny JIA/ACR w 44. tygodniu badania, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	79
Tabela 22. Średnia zmiana wyniku CHAQ-DI od 18 do 44 tygodnia, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	83
Tabela 23. Pacjenci uzyskujący określoną aktywność choroby według skali JADAS w 44. tygodniu badania, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	84
Tabela 24. Średni wynik skali JADAS po 44. tygodniach badania, populacja ITT oraz wybrane podgrupy chorych; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	84
Tabela 25. Pacjenci uzyskujący kontrolę choroby według skal JADAS/CHAQ-DI w fazie z randomizacją, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	85
Tabela 26. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w 44. tygodniu badania, populacja mŁZS oraz ERA; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	87
Tabela 27. Średni wynik skali JADAS w 44. tygodniu badania, populacja PsA oraz ERA; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	87
Tabela 28. Ocena bezpieczeństwa w fazie z randomizacją oraz w całym okresie ekspozycji na tofacytynib; TOF vs PBO, badanie <i>JIA-I</i>	88
Tabela 29. Podsumowanie wyników oceny bezpieczeństwa, doniesienie konferencyjne <i>Brunner 2020</i>	92
Tabela 30. Charakterystyka metodyki badania <i>Kostik 2022</i>	94
Tabela 31. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Kostik 2022</i>	95
Tabela 32. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania <i>Kostik 2022</i>	96
Tabela 33. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu <i>Kostik 2022</i>	97
Tabela 34. Skuteczność kliniczna tofacytynibu - badanie <i>Kostik 2022</i>	97
Tabela 35. Charakterystyka metodyki badania <i>Rahman 2022</i>	99
Tabela 36. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób podlegających rekrutacji do badania <i>Rahman 2022</i>	100
Tabela 37. Charakterystyka interwencji podawanej chorym w badaniu <i>Rahman 2022</i>	101
Tabela 38. Ocena skuteczności klinicznej tofacytynibu w badaniu <i>Rahman 2022</i>	102
Tabela 39. Ocena skuteczności klinicznej tofacytynibu w oparciu o wyniki skali JADAS-27 wśród różnych postaci MIZS w badaniu <i>Rahman 2022</i>	102
Tabela 40. Ocena bezpieczeństwa tofacytynibu w badaniu <i>Rahman 2022</i>	104
Tabela 41. Ocena bezpieczeństwa tofacytynibu w badaniu <i>Rahman 2022</i>	105
Tabela 42. Zestawienie punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.....	107
Tabela 43. Zestawienie najważniejszych elementów metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	113

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 44. Zestawienie kryteriów włączenia do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.....	115
Tabela 45. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań (faza wstępna) uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.....	120
Tabela 46. Zestawienie charakterystyk wyjściowych pacjentów włączonych do badań (faza z randomizacją) uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów.....	123
Tabela 47. Zestawienie kryteriów włączenia do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim tofacytynibu oraz wybranych komparatorów, z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.	127
Tabela 48. Zestawienie interwencji stosowanych w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim, wraz z informacją o dodatkowym leczeniu stosowanym u pacjentów.....	133
Tabela 49. Porównanie TOF vs ADA – ryzyko zaostrzeń choroby.	135
Tabela 50. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.....	139
Tabela 51. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.....	142
Tabela 52. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.....	144
Tabela 53. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90.....	148
Tabela 54. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania zdarzeń niepożądanych.....	151
Tabela 55. Porównanie TOF vs ETA – ryzyko zaostrzeń choroby.....	160
Tabela 56. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.....	161
Tabela 57. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.....	163
Tabela 58. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.....	165
Tabela 59. Porównanie TOF vs ETA – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych.....	166
Tabela 60. Porównanie TOF vs TOC – ryzyko zaostrzeń choroby.	170
Tabela 61. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.....	171
Tabela 62. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.....	173
Tabela 63. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.....	174
Tabela 64. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90.....	176
Tabela 65. Porównanie TOF vs TOC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID).....	177
Tabela 66. Porównanie TOF vs TOC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych.	179
Tabela 67. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, podgrupa pacjentów z mŁZS.....	184
Tabela 68. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, cała populacja.	186
Tabela 69. Porównanie TOF vs SEC – czas do zaostrzenia choroby.....	187
Tabela 70. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30.....	188
Tabela 71. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50.....	190
Tabela 72. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70.....	191
Tabela 73. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90.....	193

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 74. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100.....	194
Tabela 75. Porównanie TOF vs SEC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID).....	196
Tabela 76. Porównanie TOF vs SEC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożą-danych.	198
Tabela 77. Podsumowanie wyników porównania pośredniego.....	202
Tabela 78. Działania niepożądane u pacjentów z RZS, ŁZS ZZSK oraz WZJG (<i>ChPL Xeljanz 2023</i>).	205
Tabela 79. Wykaz dokumentów PRAC dotyczących produktu leczniczego Xeljanz.	209
Tabela 80. Badania w toku oceniające tofacytynib.....	216
Tabela 81. Szczegółowa ocena ROB2 badania <i>JIA-I</i>	241
Tabela 82. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	244
Tabela 83. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	246
Tabela 84. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	246
Tabela 85. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	247
Tabela 86. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	248
Tabela 87. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	248
Tabela 88. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	248
Tabela 89. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	249
Tabela 90. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.	250
Tabela 91. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	253
Tabela 92. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie. 262	
Tabela 93. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....	269
Tabela 94. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.	269
Tabela 95. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.	270
Tabela 96. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>JIA-I</i>	271
Tabela 97. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>DE038</i>	277
Tabela 98. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Lovell 2000</i>	282
Tabela 99. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>JUNIPERA</i>	285

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Tabela 100. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>CHERISH</i>	291
Tabela 101. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Kostik 2022</i>	295
Tabela 102. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Rahman 2022</i>	296

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	41
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu JIA-I, TOF vs PBO.	49
Wykres 3. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni, analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie JIA-I.....	72
Wykres 4. Ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w trakcie 44 tygodni w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh, populacja ITT; TOF vs PBO, badanie JIA-I.	74
Wykres 5. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi JIA/ACR30, analiza w podgrupach; TOF vs PBO, badanie JIA-I.....	78
Wykres 6. Prawdopodobieństwo uzyskania określonej odpowiedzi JIA/ACR, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh; TOF vs PBO, badanie JIA-I (Ruperto 2021a).	80
Wykres 7. Prawdopodobieństwo uzyskania określonej odpowiedzi JIA/ACR, analiza w podgrupach wyróżnionych względem stosowania MTX i wcześniejszego leczenia bLMPCh; TOF vs PBO, badanie JIA-I (Ruperto 2021a).	82
Wykres 8. Zestawienie liczby pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	124
Wykres 9. Zestawienie mediany/średniej wieku pacjentów w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	125
Wykres 10. Zestawienie odsetka kobiet w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim.	126
Wykres 11. Porównanie TOF vs ADA – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	137
Wykres 12. Porównanie TOF vs ADA – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	138
Wykres 13. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).	140
Wykres 14. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	141
Wykres 15. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).	143
Wykres 16. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	144
Wykres 17. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB).	146
Wykres 18. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	147
Wykres 19. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia korzyści względnej (RB).	149
Wykres 20. Porównanie TOF vs ADA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	150

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 21. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	156
Wykres 22. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	157
Wykres 23. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	158
Wykres 24. Porównanie TOF vs ADA – częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RD).	159
Wykres 25. Porównanie TOF vs ETA – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	161
Wykres 26. Porównanie TOF vs ETA – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia różnicy ryzyka (RD).	161
Wykres 27. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).	162
Wykres 28. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	163
Wykres 29. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).	164
Wykres 30. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	164
Wykres 31. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB).	165
Wykres 32. Porównanie TOF vs ETA – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	166
Wykres 33. Porównanie TOF vs ETA – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	168
Wykres 34. Porównanie TOF vs ETA – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	169
Wykres 35. Porównanie TOF vs TOC – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	170
Wykres 36. Porównanie TOF vs TOC – ryzyko zaostrzeń choroby, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	171
Wykres 37. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).	172
Wykres 38. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	172
Wykres 39. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).	173

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 40. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	174
Wykres 41. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB).....	175
Wykres 42. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	175
Wykres 43. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia korzyści względnej (RB).....	176
Wykres 44. Porównanie TOF vs TOC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	177
Wykres 45. Porównanie TOF vs TOC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID), korzyści względnej (RB).....	178
Wykres 46. Porównanie TOF vs TOC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID), obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	178
Wykres 47. Porównanie TOF vs TOC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	182
Wykres 48. Porównanie TOF vs TOC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	183
Wykres 49. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, podgrupa pacjentów z mŁZS, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	185
Wykres 50. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, podgrupa pacjentów z mŁZS, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	185
Wykres 51. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, cała populacja, obliczenia ryzyka względnego (RR).....	187
Wykres 52. Porównanie TOF vs SEC – ryzyko zaostrzeń choroby, cała populacja, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	187
Wykres 53. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia korzyści względnej (RB).....	189
Wykres 54. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR30, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	189
Wykres 55. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia korzyści względnej (RB).....	190
Wykres 56. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR50, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	191

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Wykres 57. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia korzyści względnej (RB)	192
Wykres 58. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR70, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	192
Wykres 59. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia korzyści względnej (RB)	193
Wykres 60. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR90, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	194
Wykres 61. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100, obliczenia korzyści względnej (RB)	195
Wykres 62. Porównanie TOF vs SEC – odpowiedź na leczenie wg kryteriów JIA/ACR100, obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	195
Wykres 63. Porównanie TOF vs SEC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID), obliczenia korzyści względnej (RB)	197
Wykres 64. Porównanie TOF vs SEC – prawdopodobieństwo uzyskania nieaktywnej choroby (JIA/ACR-ID), obliczenia różnicy ryzyka (RD).....	197
Wykres 65. Porównanie TOF vs SEC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia ryzyka względnego (RR)	200
Wykres 66. Porównanie TOF vs SEC – częstość występowania wybranych kategorii zdarzeń niepożądanych, obliczenia różnicy ryzyka (RR).....	201

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Xeljanz 2023** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Xeljanz (tofacytynib) w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh. Kraków 2023
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brunner 2005** Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Barron A, Baldwin N, Trombley M, Johnson AL, Kress A, Lovell DJ, Giannini EH. Minimal clinically important differences of the childhood health assessment questionnaire. *J Rheumatol.* 2005 Jan;32(1):150-61.
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15630741/>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- Brunner 2015** Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, Lu P, Cuttica R, Keltsev V, Xavier RM, Calvo I, Nikishina I, Rubio-Pérez N, Alexeeva E, Chasnyk V, Horneff G, Opoka-Winiarska V, Quartier P, Silva CA, Silverman E, Spindler A, Baildam E, Gámir ML, Martin A, Rietschel C, Siri D, Smolewska E, Lovell D, Martini A, De Benedetti F. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6):1110-1117
- Brunner 2020** Brunner HI, Akikusa J, Al-Abadi E, Bohnsack J, Boteanu AL, Chedeville G, Cuttica R, De La Pena W, Jung L, Kasapcopur O, Kobusinska K, Schulert G, Neiva C, Rivas-Chacon R, Rodriguez JCR, Vazquez-Del Mercado M, Wagner-Weiner L, Weiss JE, Wouters C, Suehiro RM, Posner H, Wouters A, Kanik KS, Luo Z, Martini A, Lovell DJ, Ruperto N. Tofacitinib for the Treatment of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: An Interim Analysis of Data up to 5.5 Years from an Open-label, Long-term Extension Study. *Arthritis Rheum* 2020; 72(SUPPL 10):3025-3028.
- Brunner 2022** Brunner H, Chertok E, Dehoorne J, Horneff G, Kallinich T, Louw I, Alessio M, Compeyrot-Lacassagne S, Lauwerys B, Martin N, Marzan K, Patrick Knibbe W, Martin R, Zhu X, Whelan S, Pricop L, Lovell D, Martini A, Ruperto N. Efficacy of Secukinumab in Enthesitis-related Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis Subtypes of Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Randomized, Phase 3 Study. *Arthritis Rheum* 2022; 74:4382-4385
- Brunner 2023** Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E, Ayaz NA, Calvo Penades I, Kasapcopur O, Chasnyk VG, Hufnagel M, Žuber Z, Schulert G, Ozen S, Rakhimyanova A, Ramanan A, Scott C, Sozeri B, Zholobova E, Martin R, Zhu X, Whelan S, Pricop L, Martini A, Lovell D, Ruperto N. Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(1):154-160
- Brunner 2023a** Brunner H, Wasserman H, Saul M, Robinson D, Nagy E, Diehl A, Mortezavi M. Impact of tofacitinib treatment on height in juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* The EULAR Journal, June 2023; Vol. 82, S1: POS0764.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- Bulatović 2014** Bulatović Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):307-12.
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24162034/>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- ChPL Xeljanz 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz – 13/03/2023 Xeljanz – EU/1/17/1178
Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1178.htm>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- Consolaro 2009** Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May 15;61(5):658-66.
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405003/>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- Consolaro 2016** Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S, Ravelli A. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Apr 18;14(1):23.
Dostępne online pod adresem: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836071/>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- Consolaro 2021** Consolaro A, Lovell DJ, Synoverska O, Abud Mendoza C, Spindler A, Vyzhga Y, Alexeeva E, Chaitow J, Chiraseveenuprurund P, Shi H, Stockert L, Sawyerr G, Diehl A, Ruperto N, Brunner HI. Achievement of controlled disease and normal physical function in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis receiving tofacitinib: A post hoc analysis of data from a phase 3, randomized withdrawal trial. *Pediatr Rheumatol* 2021; 19(SUPPL 1)
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):841-54
- EMA 2023** European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.
- EMA 2023a** European Medicines Agency. PRAC meetings.
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-meetings>
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.
- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- FDA 2023** Highlights of prescribing information XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use; XELJANZ® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use; XELJANZ® (tofacitinib) Oral Solution. 12/14/2021; SUPPL-28.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/203214s028,208246s013,213082s003lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.
- FDA 2023a** Highlights of prescribing information XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use; XELJANZ® XR (tofacitinib) extended-release tablets, for oral use; XELJANZ® (tofacitinib) Oral Solution. 12/14/2021; SUPPL-3.
Dostępne on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/203214s028,208246s013,213082s003lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.
- FDA 2023b** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Giannini 1997** Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul;40(7):1202-9.
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9214419/>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Golhen 2022** Golhen K, Winskill C, Yeh C, Zhang N, Welzel T, Pfister M. Value of Literature Review to Inform Development and Use of Biologics in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Pediatr* 2022; 10
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kostik 2022** Kostik MM, Raupov RK, Suspitsin EN, Isupova EA, Gaidar EV, Gabrusskaya TV, Kaneva MA, Snegireva LS, Likhacheva TS, Miulkidzhan RS, Kosmin AV, Tumakova AV, Masalova VV, Dubko MF, Kalashnikova OV, Aksentijevich I, Chasnyk VG. The Safety and Efficacy of Tofacitinib in 24 Cases of Pediatric Rheumatic Diseases: Single Centre Experience. *Front Pediatr* 2022; 10:820586
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Lovell 2000** Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA, Whitmore J, Finck BK. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med* 2000; 342(11):763-769

Xeljanz (tofacytynib)

w leczeniu aktywnej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh

- Lovell 2008** Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Gianini EH, Martini A. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359(8):810-820
- Moher 2009** 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.
- Mourão 2013** Mourão, A., Santos, M., Melo Gomes, J. et al. PReS-FINAL-2021: JADAS-CRP instead of JADAS-ESR...results from REUMA.PT. *Pediatr Rheumatol* 11 (Suppl 2), P34 (2013).
Dostępne online pod adresem: <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-11-S2-P34>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NICE 2015** Quality assessment for Case series.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Rahman 2022** Rahman MM, Laila K, Rahman SA. Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of refractory cases of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: A study from Bangladesh. *Int J Rheum Dis* 2022; 25(6):678-684
- Ruperto 2021** Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet* 2021; 398(10315):1984-1996
- Ruperto 2021a** Ruperto N, Lovell DJ, Synoverska O, Abud Mendoza C, Spindler A, Vyzhga Y, Tirosh I, Imundo L, Alexeeva E, Chiraseveenuprapund P, Shi H, Sawyerr G, Blum A, Klaus P, Shapiro A, Diehl A, Ebrahim A, Martini A, Brunner HI. Impact of concomitant methotrexate use and prior bdmard exposure on tofacitinib efficacy and safety in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: Post hoc analysis of a phase 3 withdrawal study. *Pediatr Rheumatol* 2021; 19(SUPPL 1)
- Shea 2017** 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.
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>

- Singh 1994** Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Dec;37(12):1761-9. doi: 10.1002/art.1780371209. PMID: 7986222.
Dostępne online pod adresem: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7986222/>
Data ostatniego dostępu: 15.09.2023 r.
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%C5%84stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 25.09.2023 r.