



IGNORANTIA NOCET

Ilaris[®] (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 25.06.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 25 czerwca 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 15 marca 2024 r.

| Autorzy | Wykonywane zadania |
|------------|--|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowanie wyników i wniosków; • Opis punktów końcowych; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowanie wyników i wniosków; • Ocena krytyczna opracowań wtórnych; • Opis punktów końcowych; • Ocena homogeniczności badań; • Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i stosunek korzyści do ryzyka. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowanie wyników i wniosków. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Opracowanie wyników i wniosków. |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy. |

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

| | |
|---|-----------|
| Indeks skrótów | 10 |
| Streszczenie | 14 |
| 1. Cel analizy..... | 23 |
| 2. Metodyka..... | 24 |
| 3. Przegląd systematyczny | 26 |
| 3.1. Źródła danych | 26 |
| 3.2. Selekcja odnalezionych badań | 26 |
| 3.3. Ocena jakości badań..... | 27 |
| 3.4. Strategia wyszukiwania | 27 |
| 3.4.1. Kanakinumab | 27 |
| 3.4.2. Anakinra i tocilizumab | 29 |
| 3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań | 30 |
| 3.5.1. Kanakinumab | 30 |
| 3.5.2. Anakinra i tocilizumab | 33 |
| 3.6. Badania włączone | 35 |
| 3.6.1. Kanakinumab | 35 |
| 3.6.2. Anakinra i tocilizumab | 38 |
| 3.6.3. Opracowania wtórne | 40 |
| 3.6.4. Badania pierwotne dla kanakinumabu..... | 41 |
| 3.6.5. Badania dla komparatorów..... | 68 |

| | |
|--|-----------|
| 3.7. Ocena jakości informacji | 78 |
| 3.8. Ekstrakcja danych | 82 |
| 3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników | 84 |
| 4. Ocena skuteczności | 89 |
| 4.1. Porównanie pośrednie i zestawienie wyników dla KAN względem ANA i TOC ... | 89 |
| 4.1.1. Dane wejściowe do porównania pośredniego | 90 |
| 4.1.2. Wyniki porównania pośredniego | 91 |
| 4.1.3. Zestawienie wyników | 95 |
| 4.1.4. Składowe odpowiedzi ACR, ocena bólu i jakości życia | 95 |
| 4.2. <i>β-SPECIFIC 1</i> | 98 |
| 4.2.1. Odpowiedź ACR | 98 |
| 4.2.2. Temperatura ciała ≤38°C | 100 |
| 4.2.3. Oceny bólu wg CHAQ | 101 |
| 4.2.4. Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50 | 101 |
| 4.2.5. Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ | 102 |
| 4.3. <i>β-SPECIFIC 2</i> | 103 |
| 4.3.1. Etap I – otwarty | 105 |
| 4.3.2. Etap II – RCT | 112 |
| 4.4. <i>G2301E1</i> | 116 |
| 4.4.1. Ocena aktywności choroby | 117 |
| 4.4.2. Odpowiedź ACR | 120 |
| 4.4.3. Stosowanie leczenia wspomagającego kortykosteroidami | 121 |

| | |
|---|------------|
| 4.5. <i>CONSIDER</i> | 123 |
| 4.5.1. Etap I | 124 |
| 4.5.2. Etap II | 129 |
| 4.6. <i>Feist 2018</i> | 131 |
| 4.6.1. Odpowiedź na leczenie | 133 |
| 4.6.2. Zmienne ACR i DAS28(CRP)..... | 135 |
| 4.7. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej | 138 |
| 4.7.1. <i>De Matteis 2022</i> | 138 |
| 4.7.2. <i>TURIS</i> | 139 |
| 4.7.3. Rejestr <i>AID</i> | 142 |
| 4.7.4. <i>Barut 2019</i> | 148 |
| 4.7.5. <i>Woerner 2015</i> | 149 |
| 5. Ocena bezpieczeństwa..... | 153 |
| 5th1st β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2..... | 153 |
| 5.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem | 154 |
| 5.1.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania..... | 159 |
| 5.1.3. Zdarzenia niepożądane..... | 160 |
| 5.2. <i>G2301E1</i> | 164 |
| 5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem | 165 |
| 5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... | 165 |
| 5.2.3. Zespół aktywacji makrofagów (MAS)..... | 167 |
| 5.2.4. Zdarzenia niepożądane..... | 168 |

| | |
|--|------------|
| 5.3. <i>CONSIDER</i> | 170 |
| 5.3.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane..... | 170 |
| 5.3.2. Zdarzenia niepożądane..... | 172 |
| 5.3.1. Zdarzenia niepożądane dla fazy przedłużonej badania | 180 |
| 5.4. <i>Feist 2018</i> | 181 |
| 5.4.1. Profil bezpieczeństwa..... | 182 |
| 5.4.2. Zdarzenia niepożądane..... | 185 |
| 5.5. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej | 188 |
| 5.5.1. <i>De Matteis 2022</i> | 188 |
| 5.5.2. Rejestr <i>AID</i> | 188 |
| 5.5.3. Rejestr <i>BIKER</i> | 189 |
| 5.5.4. <i>Woerner 2015</i> | 196 |
| 6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka | 199 |
| 6.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA | 199 |
| 6.1.1. uMIZS | 199 |
| 6.1.2. AOSD..... | 200 |
| 6.2. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu <i>EMA RMP 2022</i> .. | 201 |
| 7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa | 205 |
| 7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL | 205 |
| 7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności | 205 |
| 7.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie <i>FDA 2023</i> | 209 |

| | |
|--|------------|
| 7.1.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC | 210 |
| 8. Ograniczenia..... | 212 |
| 9. Podsumowanie i wnioski końcowe | 214 |
| 9.1. Ocena skuteczności KAN vs PLC (BSC) w populacji uMIZS | 215 |
| 9.2. Ocena skuteczności KAN vs PLC (BSC) w populacji AOSD | 217 |
| 9.3. Długoterminowa skuteczność KAN | 219 |
| 9.4. Ekstrapolacja wyników skuteczność w populacji uMIZS na populację AOSD ... | 220 |
| 9.5. Ocena skuteczność KAN vs ANA oraz KAN vs TOC..... | 222 |
| 9.6. Ocena bezpieczeństwa KAN vs PLC (BSC) w populacji uMIZS oraz AOSD | 226 |
| 9.7. Ocena KAN na podstawie badań obserwacyjnych w populacji uMIZS..... | 227 |
| 9.8. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa | 228 |
| 9.9. Wnioski | 229 |
| 10. Dyskusja | 230 |
| 11. Załączniki | 237 |
| 11.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych | 237 |
| 11.1.1. Kanakinumab | 237 |
| 11.1.2. Anakinra i tocilizumab | 238 |
| 11.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych..... | 239 |
| 11.2.1. Kanakinumab | 239 |
| 11.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy | 240 |
| 11.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)..... | 248 |

| | |
|---|-----|
| 11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy | 254 |
| 11.5.1. β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 | 254 |
| 11.5.2. G2301E1 | 263 |
| 11.5.3. CONSIDER | 267 |
| 11.5.4. De Matteis 2022 | 271 |
| 11.5.5. TURSIS | 273 |
| 11.5.6. Rejestr AID | 276 |
| 11.5.7. Barut 2019 | 278 |
| 11.5.8. Woerner 2015 | 281 |
| 11.5.9. Rejestr BIKER | 284 |
| 11.5.10. ANAJIS | 287 |
| 11.5.11. TENDER | 290 |
| 11.6. Załącznik do oceny skuteczności w badaniu G2301E1 | 294 |
| 11.6.1. Zmiana aktywności choroby w skali JADAS | 295 |
| 11.6.2. Wcześniejsze leczenie biologiczne | 297 |
| 11.6.3. Wcześniejsze stosowanie MTX | 299 |
| 11.7. Załącznik do oceny bezpieczeństwa w badaniach β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 | |
| 302 | |
| 11.7.1. Parametry laboratoryjne | 302 |
| 11.7.2. Zmiana parametrów laboratoryjnych w czasie | 305 |
| 11.8. Załącznik do oceny bezpieczeństwa w badaniu G2301E1 | 307 |
| 11.8.1. Parametry laboratoryjne | 307 |

| | |
|--|------------|
| 11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów..... | 307 |
| 11.9.1. Badania wykluczone dla kanakinumabu | 307 |
| 11.9.2. Badanie wykluczone dla anakinry i tocilizumabu | 312 |
| 11.10. Skale oceny jakości badań | 313 |
| 11.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych | 320 |
| 11.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań | 321 |
| 12. Spis tabel | 323 |
| 13. Spis rysunków | 331 |
| 14. Bibliografia..... | 333 |
| 14.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla kanakinumabu wg PRISMA..... | 333 |
| 14.2. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA | 335 |
| 14.3. Pozostałe referencje bibliograficzne | 336 |

Indeks skrótów

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------|---|
| ab | ang. <i>abstract</i> – streszczenie |
| ACR | ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne |
| ADA | adalimumab |
| ADRReports | ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków |
| AE | ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane |
| AESI | ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenie niepożądane specjalnego zainteresowania |
| AIAT | aminotransferaza alaninowa |
| AMSTAR | ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| ANA | anakinra |
| AOSD | ang. <i>adult-onset Still's disease</i> – choroba Still'a u dorosłych |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce |
| APD | analiza problemu decyzyjnego |
| AspAT | aminotransferaza asparaginianowa |
| AZA | azatiopryna |
| b/d | brak danych |
| bLMPCh | biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby |
| BMI | ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała |
| CHAQ | ang. <i>childhood health assesment questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia w dzieciństwie |
| CHAQ-DI | ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności kwestionariusza oceny stanu zdrowia dziecka |
| ChPL | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| CHQPF50 | ang. <i>50-Item version of the Child Health Questionnaire</i> – kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci wypełniany przez rodziców |
| CI | ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności |
| CID | ang. <i>clinical inactive disease</i> – klinicznie nieaktywna choroba |
| CID | ang. <i>clinically inactive disease</i> – choroba nieaktywna klinicznie |
| CMV | cytomegalowirus |
| CR | ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź |
| CRP | ang. <i>C reactive protein</i> – białko ostrej fazy |
| DAS-28 | ang. <i>disease activity score</i> – wskaźnik aktywności choroby oceniany na podstawie 28 stawów |
| DGN | dolna granica normy |
| DRESS | ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> – reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi |
| EMA | ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków |
| ESR | ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik opadania erytrocytów |

| Skrót | Rozwinięcie |
|--------|--|
| ETA | etanercept |
| EULAR | ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem |
| FDA | ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków |
| GAF | ang. <i>global assessment of functioning</i> – skala całościowej oceny funkcjonowania |
| GCP | ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna |
| GGN | górna granica normy |
| GKS | glikokortykosteroidy |
| HAQ | ang. <i>health assessment questionnaire</i> - kwestionariusz oceny stanu zdrowia |
| HBsAg | antygen wirusa zapalenia wątroby typu B |
| HBV | ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B |
| HCV | ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C |
| HDA | ang. <i>high disease activity</i> – wysoka aktywność choroby |
| HIV | ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności |
| HR | ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny |
| HRQoL | ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia zależna od zdrowia |
| HTA | ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych |
| i.v. | łac. <i>intravenous</i> – dożylnie |
| IBD | ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – zapalna choroba jelit |
| ID | ang. <i>inactive disease</i> – choroba nieaktywna |
| IL | Interleukina |
| ILAR | ang. <i>International League of Associations for Rheumatology</i> – Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych |
| IQR | ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy |
| IS | istotność statystyczna |
| ITT | ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem |
| JASDAS | ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i> – skala określająca aktywność młodzieńczego zapalenia stawów |
| KAN | kanakinumab |
| KM | krzywa Kaplana Meiera |
| kw | ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe |
| LDA | ang. <i>low disease activity</i> – niska aktywność choroby |
| LMPCh | ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby |
| LOCF | ang. <i>last observation carried forward</i> – metoda ostatniej obserwacji |
| LOM | ang. <i>limitation of motion</i> – ograniczona ruchomość |
| LSM | ang. <i>least squares mean</i> – średnia najmniejszych kwadratów |
| LSMD | ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów |
| LTE | ang. <i>long term extension</i> – faza przedłużenia badania |
| MAS | ang. <i>macrophage activation syndrome</i> – zespół aktywacji makrofagów |
| MCID | ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica |

| Skrót | Rozwinięcie |
|---------|--|
| MD | ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich |
| MDA | ang. <i>minimal disease activity</i> – minimalna aktywność choroby |
| MedDRA | ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów) |
| MeSH | ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce |
| MHC | ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej |
| MIZS | młodzieżowe idiopatyczne zapalenia stawów |
| MTX | ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| n | liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie |
| N | liczba chorych w grupie |
| n/d | nie dotyczy |
| n/o | nie obliczono |
| NICE | ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii |
| NLPZ | niesteroidowe leki przeciwzapalne |
| NNH | ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego |
| NNT | ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego |
| NOS | ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i> – skala Newcastle-Ottawa |
| NRS | ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – Skala Numeryczna |
| OB | odczyn Biernackiego |
| OBS | okres obserwacji |
| OR | ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans |
| Peto OR | ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto |
| PGA | ang. <i>physician global assessment</i> – globalna ocena lekarza |
| PhGA | ang. <i>Physician's Global Assessment of Disease Activity</i> – ocena nasilenia choroby wg oceny lekarza |
| PICOS | ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka |
| PK | punkt końcowy |
| PLC | placebo |
| PP | ang. <i>per-protocol</i> – zgodnie z protokołem |
| PReS | ang. <i>Pediatric Rheumatology European Society</i> – Europejskie Towarzystwo Reumatologii Dziecięcej |
| PrGA | ang. <i>Parents Global Assessment of Disease Activity</i> – ocena nasilenia choroby wg oceny rodzica |

| Skrót | Rozwinięcie |
|------------------|--|
| PRINTO/ PRCSG | ang. <i>The Paediatric Rheumatology INternational Trials Organisation/ The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group</i> – międzynarodowa organizacja ds. badań w reumatologii dziecięcej/ pediatria reumatologiczna grupa badawcza |
| PRISMA | ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz |
| PSUR | ang. <i>periodic safety update reports</i> – okresowe raporty o bezpieczeństwie |
| PtGA | ang. <i>Patient's Global Assessment of Disease Activity</i> – ocena nasilenia choroby wg oceny chorego |
| PY | ang. <i>patient years</i> – pacjentolata |
| Q1/ Q3 | pierwszy kwartył/ trzeci kwartył |
| RCT | ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne |
| RD | ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka |
| RR | ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne |
| RWE | ang. <i>real world evidence</i> – badanie rzeczywistej praktyki klinicznej |
| RYT | rytuksymab |
| s.c. | ang. <i>subcutaneous</i> – podsólny |
| SAA | surowiczy amyloid A |
| SAE | ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane |
| SD | ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe |
| SE | ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy |
| SF-36 | ang. <i>36-Item Short-Form Health Survey</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia, krótka wersja |
| SGOT | ang. <i>a glutamic-oxaloacetic transaminase test</i> - test transaminazy glutaminowo-szczawiooctowej |
| SGPT | ang. <i>serum glutamic pyruvic transferase</i> - transferaza glutaminowo-pirogronowa w surowicy |
| SJC | ang. <i>swollen joint count</i> – liczba obrzękniętych stawów |
| uMIZS/ uMIZS | ang. <i>systemic-onset juvenile idiopathic arthritis</i> – MIZS o początku uogólnionym |
| ti | ang. <i>title</i> – tytuł |
| TJC | ang. <i>tender joint count</i> – liczba tkliwych stawów |
| tn | ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa |
| TNF-α | ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu (postać alfa) |
| URPLWMIpB | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| VAS | ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa |
| VLDA | ang. <i>very low disease activity</i> – bardzo niska aktywność choroby |
| WDAE | zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania |
| WHO | ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia |
| WHO UMC | ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków |
| WZW | wirusowe zapalenie wątroby |

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Ilaris® (kanakinumab) stosowanego w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*.

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

POPULACJA

Wnioskowane wskazanie obejmuje czynną postać **choroby Stilla**, w tym:

- chorobę Stilla z początkiem w wieku dorosłym (**AOSD**) oraz
- układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (**uMIZS**)

u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Choroba Stilla jest rzadką chorobą autozapalną. Rozpoznanie choroby Stilla opiera się na wieku, w którym wystąpiła choroba. Jeśli objawy wystąpiły w wieku <16 lat, wówczas rozpoznanie stanowi układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS). Z kolei jeśli objawy rozpoczynają się po ukończeniu 16. roku życia, wówczas rozpoznanie stanowi choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD).

INTERWENCJA

Produkt leczniczy **Ilaris® (kanakinumab)**

Zalecana dawka kanakinumabu u chorych z chorobą Stilla i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.

Kontynuacja leczenia kanakinumabem u chorych bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

KOMPARATOR

- **Anakinra** w dawce zgodnej z ChPL Kineret®
- **Tocilizumab** w dawce zgodnej z ChPL RoActemra®
- **BSC (GKS)**¹

PUNKTY KOŃCOWE

¹ Szczegółowy wykaz stosowanych GKS wraz z dawkowaniem przedstawiono w Rozdziale 5 w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:

- odpowiedź na leczenie (kryteria ACR);
- choroba nieaktywna klinicznie (ang. *clinically inactive disease*, CID);
- minimalna aktywność choroby (ang. *minimal disease activity*, MDA);
- liczba stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych;
- jakość życia;
- bezpieczeństwo.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDÓW

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla KAN zidentyfikowano następujące badania pierwotne:

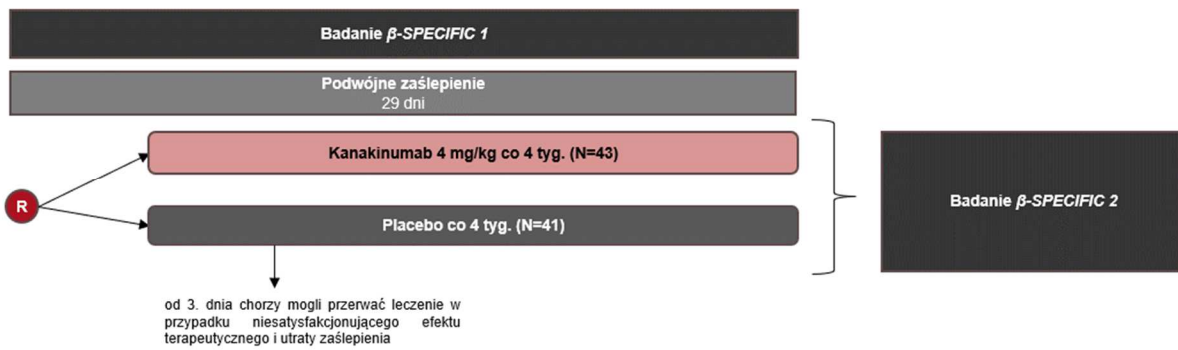
- *β-SPECIFIC 1*: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane;
- *β-SPECIFIC 2*: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, składające się z II etapów:
 - etap I: otwarty. W tym etapie chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy;
 - etap II: randomizowany, podwójnie zaślepiony, w którym oceniano KAN vs PLC. Etap ten był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*). Do tego etapu kwalifikowano chorych, którzy w etapie I osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30;
- *G2301E1*: w populacji **uMIZS**, jednoramienne, długookresowe, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badania *β-SPECIFIC 2*);
- *CONSIDER*: w populacji **AOSD**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane;
- obserwacyjne w populacji **uMIZS**: rejestr *AID*, *Barut 2019*, *De Matteis 2022*, rejestr *BIKER*, *TURSIS* oraz *Woerner 2015*.

Badania *β-SPECIFIC 1*, *β-SPECIFIC 2* oraz *CONSIDER* posłużyły do oceny skuteczności i bezpieczeństwa KAN vs BSC. Należy zauważyć, że chorzy w ww. badaniach mogli stosować leczenie wspomagające (przede wszystkim GKS, ale również MTX i/lub NLPZ). **W związku z powyższym porównanie KAN vs PLC przybliża względny efekt leczenia KAN w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).** W badaniach eksperymentalnych nie przeprowadzono porównania bezpośredniego KAN vs aktywna interwencja (ANA lub TOC). Jedynie w badaniach obserwacyjnych *TURSIS*, rejestrze *AID* oraz rejestrze *BIKER*, *Barut 2019* i *Woerner 2015* zestawiono wyniki KAN vs ANA lub KAN vs TOC, przy czym autorzy nie przeprowadzili formalnego testowania statystycznego dla porównania KAN vs ANA oraz KAN vs TOC.

Metodyka badań *β-SPECIFIC 1* i *β-SPECIFIC 2*

Metodyka badania

Do badania *β-SPECIFIC 1* włączano chorych w wieku 2-19 lat z potwierdzonym rozpoznaniem uMIZS, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy KAN lub grupy PLC. Badanie trwało 29 dni i w tym czasie chorzy otrzymali 1 dawkę leku. Chorzy z badania *β-SPECIFIC 1* mogli zostać włączeni do kolejnego badania *β-SPECIFIC*. Schemat obrazujący metodykę badania *β-SPECIFIC 1* zaprezentowano poniżej.

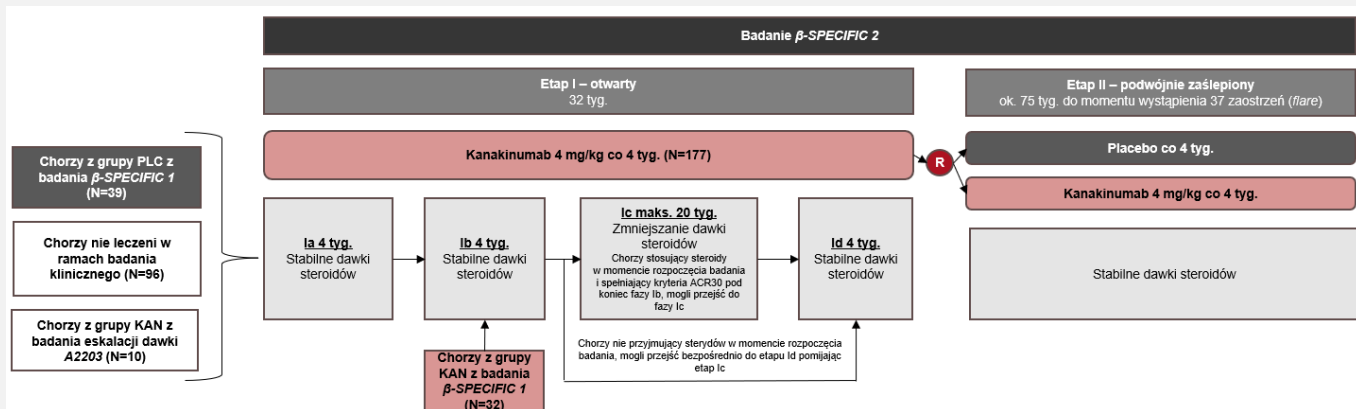


Metodyka badania β -SPECIFIC 2

Do badania β -SPECIFIC 2 włączano chorych w wieku 2-19 lat z potwierdzonym rozpoznaniem uMIZS. Badanie to obejmowało:

- chorych z badania β -SPECIFIC 1 przydzielonych do grupy KAN z odpowiedzią na leczenie co najmniej na poziomie ACR30;
- chorych z badania β -SPECIFIC 1 przydzielonych do grupy PLC z utrzymującą się gorączką (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) po 3. dniu;
- chorych nieuczestniczących wcześniej w badaniu klinicznym;
- chorych uczestniczących w badaniu A2203, dotyczącym eskalacji dawki.

W etapie I badania wszyscy chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy. Do etapu II włączono chorych, którzy w etapie I uzyskali co najmniej odpowiedź ACR30. Etap II był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*), ponieważ w tym etapie porównywano grupę chorych kontynuujących leczenie KAN, z grupą, która przerwała stosowanie KAN, ponieważ została zrandomizowana do grupy PLC. Pierwszorzędnym punktem końcowym etapu I była ocena czy stosowanie KAN umożliwia stopniową redukcję dawki kortykosteroidów u $\geq 25\%$ chorych spośród chorych, którzy stosowali GKS w momencie kwalifikacji do etapu I badania. Z kolei pierwszorzędnym punktem końcowym etapu II było porównanie czasu do zaostrzenia choroby u chorych w grupie KAN i PLC. Schemat obrazujący metodykę badania β -SPECIFIC 2 zaprezentowano poniżej.



Skuteczność KAN vs PLC w populacji uMIZS na podstawie badań RCT

Skuteczność KAN vs PLC

Porównanie KAN vs PLC w populacji uMIZS przedstawiono w badaniu β -SPECIFIC 1 oraz etapie II badania β -SPECIFIC 2.

Grupa PLC z badań dla kanakinumabu jest utożsamiana z leczeniem standardowym, ponieważ w badaniach dla kanakinumabu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie GKS, ale również MTX i/lub NLPZ.

Odpowiedź na leczenie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu β -SPECIFIC 1 było wykazanie, że odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR30 w dniu 15. był wyższy w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC. Odsetek chorych, u których uzyskano ACR30 w dniu 15. był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAN (83,7%) w porównaniu z grupą PLC (9,8%), przy czym wartość parametru OR wyniosła OR=62 (95% CI: 12; 306). **W związku z powyższym pierwszorzędnym punktem końcowym badania został osiągnięty.**

W badaniu β -SPECIFIC 1 częstość występowania odpowiedzi ACR30 w dniu 29. oraz odpowiedzi ACR50/70/90/100 w dniu 15. i 29. stanowił **drugorzędowy punkt końcowy**. Odsetek chorych z uzyskaną odpowiedzią na każdym poziomie oceny ACR w dniu 15. lub 29. był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC.

Pierwszorzędnym punktem końcowym etapu II w badaniu β -SPECIFIC 2 było porównanie czasu do zaostrzenia choroby u chorych w grupie KAN i PLC. Wartość parametru HR wykazała na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby o **64%** w grupie KAN vs PLC (HR=0,36; 95% CI: 0,17; 0,75, p=0,003).

Drugorzędnym punktem końcowym w etapie II był czas do pogorszenia odpowiedzi ACR, tj. czas przez jaki u chorych w sposób ciągły obserwuje się utrzymanie lub poprawę odpowiedzi ACR osiągniętej w momencie włączenia do etapu II. Wartość parametru HR wykazała na istotnie statystycznie wyższe o **51%** prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w grupie KAN vs PLC (HR=0,49; 95% CI: 0,27; 0,90, p=0,0131).

Jakość życia

W badaniu β -SPECIFIC 1 oceniano nasilenie bólu wg CHAQ, jakość życia wg CHQPF50 oraz niepełnosprawność wg CHAQ-DI. **Wyniki badania wykazały istotną statystycznie poprawę w zakresie jakości życia i funkcjonowania w porównaniu z PLC**, mierzoną na podstawie zmiany w stosunku do wartości początkowych w wynikach CHAQ i CHQPF50. W przypadku bólu oceniano średni wynik oceny bólu wg CHAQ uzyskiwany w 15. oraz 29. dniu. Średni wynik bólu w tych punktach czasowych był istotnie statystycznie niższy w grupie KAN vs PLC, tj. nasilenie bólu było niższe w grupie KAN.

Wyniki badania β -SPECIFIC 2 wykazały, iż chorzy w grupie KAN osiągnęli lepsze wyniki jakości życia i funkcjonowania w stosunku do PLC, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Może to być spowodowane faktem, iż wszyscy chorzy w etapie II byli uprzednio leczeni KAN podczas etapu I. Tym samym mogło to skutkować przedłużonym efektem leczenia KAN w ramieniu PLC, a czas leczenia KAN podczas etapu II mógł być zbyt krótki, aby uzyskać istotną statystycznie różnicę między grupami.

Podsumowanie kluczowych wyników z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 zaprezentowano poniżej.

Tabela 1.

Kluczowe wyniki skuteczności z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2

| Punkt końcowy | β -SPECIFIC 1 | | β -SPECIFIC 2 (etap II) | |
|--|---|-------------|---|------------------|
| | KAN N=43 | PLC N=41 | KAN N=50 | PLCN=50 |
| Odsetek chorych z odpowiedzią ACR | | | | |
| ACR30 w 15 dniu, n (%) | 36 (83,7) | 4 (9,8) | Nie raportowano | |
| OR (95% CI), p | 62,29 (12,68; 306,07), p<0,0001 | | | |
| ACR30 w 29 dniu, n (%) | 35 (81,4) | 4 (9,8) | | |
| OR (95% CI), p | 62,29 (12,68; 306,07), p<0,0001 | | | |
| ACR90 w 29 dniu, n (%) | 20 (46,5) | 1 (2,4) | | |
| OR (95% CI), p | 40,64 (5,24; 315,19), p<0,0001 | | | |
| ACR100 w 29 dniu, n (%) | 14 (32,6) | 1 (2,4) | | |
| OR (95% CI), p | 22,67 (2,80; 183,21), p=0,0001 | | | |
| Czas do pogorszenia odpowiedzi ACR | | | | |
| HR (95% CI), p | Nie raportowano | | 0,49 (0,27; 0,90), p=0,0131 | |
| Czas do zaostrzenia choroby | | | | |
| HR (95% CI), p | Nie raportowano | | 0,36 (0,17; 0,75), p=0,003 | |
| Niepełnosprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ – zmiana w stosunku do wartości początkowej* | | | | |
| LSM (SE) | -0,9 (0,15) | -0,2 (0,20) | 0,1184 (0,17592) | 0,1258 (0,18241) |
| LSMD (95% CI), p | -0,69 (-1,05; -0,32), p=0,0002 | | -0,0073 (-0,1407; 0,1260), p=0,4571 | |
| Ból oceniany przez chorego | | | | |
| | Różnica między grupami w 29 dniu | | Zmiana w stosunku do wartości początkowej | |
| LSM (SE) | 20,6 (5,59) | 62,5 (9,70) | -7,1 (b/d) | -3,6 (b/d) |
| LSMD (95% CI), p | -41,86 (-59,81; -23,90), p<0,0001 | | p=0,0536 | |
| CHQ-PF50 (stan fizyczny) – zmiana w stosunku do wartości początkowej* | | | | |

| | | | | |
|--|--------------------------------------|-------------|---------------------------|-------------|
| LSM (SE) | 16,9 (3,46) | 4,9 (3,97) | 3,9 (2,54) | -0,3 (2,53) |
| LSMD (95% CI), p | 12,07 (4,65; 19,48), p=0,0012 | | 4,2 (-0,1; 8,4), p=0,0280 | |
| CHQ-PF50 (stan psychospołeczny) – zmiana w stosunku do wartości początkowej* | | | | |
| LSM (SE) | 6,2 (2,15) | -1,1 (2,49) | 2,5 (1,88) | -0,5 (1,86) |
| LSMD (95% CI), p | 7,28 (2,61; 11,94), p=0,0017 | | 3,0 (-0,2; 6,1), p=0,0328 | |

Wynik istotny statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką i kolorem zielonym. Jeśli dany wynik nie został przedstawiony tzn. że nie był oceniany w badaniu.

* parametr LSMD został oszacowany na podstawie całego okresu obserwacji (ang. *overall time*) na podstawie modelu ANCOVA.

Skuteczność KAN vs PLC w populacji AOSD na podstawie badania RCT

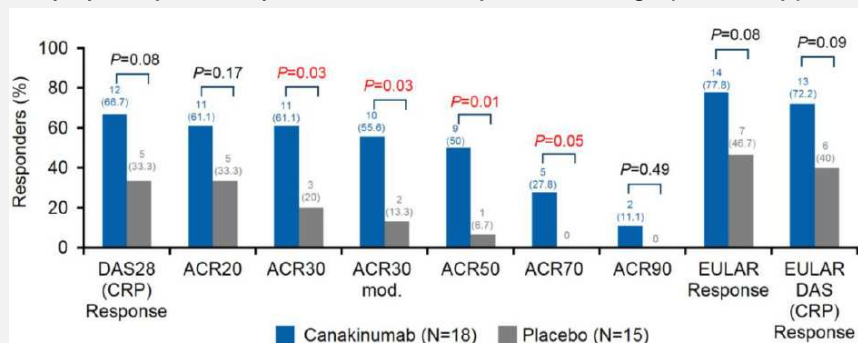
Analizę skuteczności dla kanakinumabu w populacji chorych na AOSD przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *CONSIDER*.

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *CONSIDER* stanowiła odpowiedź DAS28(OB), tj. klinicznie istotna redukcja objawów stawowych mierzonych za pomocą zmiany wyniku aktywności choroby wg DAS28(OB). Odpowiedź DAS28(OB) w 12 tyg. definiowano jako Δ DAS28(OB) >1,2 względem wartości początkowych.

W **populacji ITT** odpowiedź DAS28(OB) wystąpiła u wyższego odsetka chorych w grupie KAN vs PLC (66,7% vs 41,2%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu oceniano także odpowiedź na leczenie wg DAS28(CRP), ACR, EULAR i EULAR DAS(CRP). W **populacji ITT** dla wszystkich rodzajów odpowiedzi raportowano wyższy odsetek chorych w grupie KAN vs PLC, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

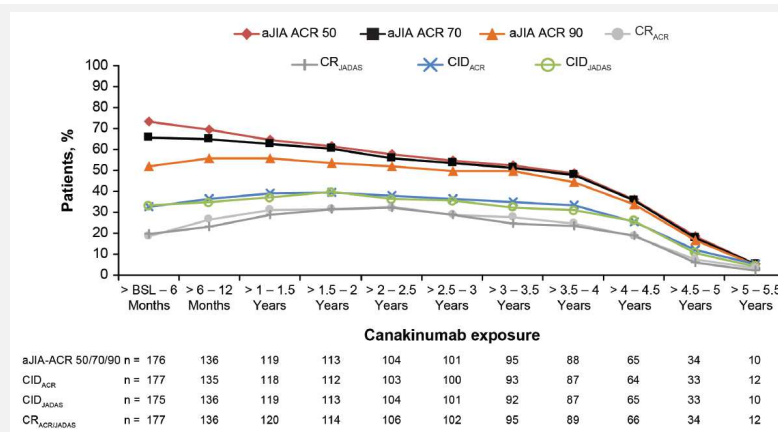
W badaniu przedstawiono również wyniki dla **populacji PP** ze względu na fakt, iż 2 chorych w grupie PLC otrzymało w 4. tygodniu badania dawkę KAN, co spowodowało wzrost wskaźników odpowiedzi w grupie PLC. W związku z powyższym z analizy skuteczności dla populacji PP wykluczono 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali aktywną interwencję. Po wykluczeniu tych chorych w grupie PLC obserwowano redukcję wszystkich ocenianych wskaźników odpowiedzi (DAS28(CRP), ACR, EULAR i EULAR DAS(CRP)). Tym samym obserwowano wzrost przewagi KAN nad PLC w populacji PP względem populacji ITT. Jednocześnie w populacji PP w przypadku odpowiedzi ACR (ACR30/ACR50/ACR70) przewaga KAN nad PLC osiągnęła próg istotności statystycznej. Dla pozostałych odpowiedzi różnica między grupami nadal nie była istotna statystycznie. Nieosiągnięcie progu istotności statystycznej może wynikać z niewielkiej liczebności grup. Poniżej podsumowano wyniki odpowiedzi dla populacji PP.



Długoterminowa skuteczność KAN w populacji uMIZS

Analizę długookresowej skuteczności KAN w populacji z uMIZS wykonano na podstawie badania *G2301E1*. W badaniu oceniano klinicznie nieaktywną chorobę (CID) oraz remisję kliniczną w czasie leczenia (CR). Remisję kliniczną w czasie leczenia definiowano jako CID trwającą co najmniej 6 mies. Powyższe parametry oceniano z wykorzystaniem kryteriów ACR (CID_{ACR}/CR_{ACR}) lub JADAS (CID_{JADAS}/CR_{JADAS}).

W czasie badania raportowano stały wzrost częstości występowania CID_{ACR}/CR_{ACR} oraz CID_{JADAS}/CR_{JADAS} do okresu obserwacji wynoszącego >1,5 – 2 lat. Następnie od >2. roku obserwacji raportowano



stopniowe zmniejszenie częstości występowania
 CID_{ACR}/CR_{ACR} oraz CID_{JADAS}/CR_{JADAS}.

Skuteczność KAN vs ANA oraz KAN vs TOC w populacji uMIZS na podstawie porównania pośredniego

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono wysokiej jakości badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAN vs ANA oraz KAN vs TOC zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki z randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań w populacji z uMIZS:

- KAN vs PLC: badanie β -SPECIFIC 1;
- ANA vs PLC: badanie ANAJIS;
- TOC vs PLC: badanie TENDER.

KAN vs ANA

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie KAN w porównaniu do ANA, w populacji chorych z uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi ACR30 wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla **głównego punktu końcowego**;
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów **ACR30 + braku gorączki**.

KAN vs TOC

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie KAN w porównaniu do TOC, w populacji chorych z uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi ACR30 wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla **głównego punktu końcowego**.

| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1: KAN vs PLC | | Badanie ANAJIS: ANA vs PLC | | OR/RD (95% CI) |
|---------------|---|--------|--|--------|-----------------------|
| | Definicja PK | OBS | Definicja PK | OBS | |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30 oraz • obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 1,84 (0,12; 27,35) |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 0,14 (-0,20; 0,48) |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 3,68 (0,25; 53,11) |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 0,30 (-0,06; 0,66) |
| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1: KAN vs PLC | | Badanie TENDER: TOC vs PLC | | OR/RD (95% CI) |
| | Definicja PK | OBS | Definicja PK | OBS | |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30 oraz • obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 1,13 (0,18; 6,99) |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 0,04 (-0,15; 0,23) |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 2,24 (0,44; 11,31) |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 0,11 (-0,11; 0,33) |

Ocena bezpieczeństwa KAN

Porównanie KAN vs PLC

Liczba **zgonów**, a także ogólna częstość występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych** podczas badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 nie różniły się istotnie statystycznie między KAN a PLC. Najczęściej zgłaszane ciężkie zdarzenia niepożądane dla obu grup leczenia obejmowały występowanie MAS.

W obu badaniach u większej liczby chorych w grupie KAN niż PLC występowały zdarzenia niepożądane i obejmowały one m.in. bóle stawów, kaszel, gorączkę, bóle brzucha i bóle kończyn.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania (WDAE) występowały jedynie w grupie PLC w etapie I badania β -SPECIFIC 2, natomiast w obu badaniach żaden chory w grupie KAN nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa KAN w populacji AOSD określono jako zbieżny z tym obserwowanym w populacji uMIZS.

Podsumowanie kluczowych wyników bezpieczeństwa z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 przedstawiono poniżej.

| Punkt końcowy | <i>β-SPECIFIC 1</i> | | | | <i>β-SPECIFIC 2 (etap II)</i> | | | |
|-----------------|---------------------|----|-----------|----|-------------------------------|-----------|-----------------|-----------|
| | KAN | | PLC | | KAN | | PLC | |
| | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| Zgon | 0 (0,0) | 43 | 0 (0,0) | 41 | 0 (0,0) | 50 | 1 (2,0) | 50 |
| SAE ogółem | 2 (4,7) | 43 | 2 (4,9) | 41 | 6 (12,0) | 50 | 6 (12,0) | 50 |
| AE ogółem | 24 (55,8) | 43 | 16 (39,0) | 41 | 40 (80,0) | 50 | 35 (70,0) | 50 |
| WDAE ogółem | 0 (0,0) | 43 | 0 (0,0) | 41 | 0 (0,0) | 50 | 6 (12,0) | 50 |
| Zakażenia (SAE) | 2 (4,7) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 2 (4,0) | 50 | 2 (4,0) | 50 |
| MAS | 1 (2,3) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 0 (0,0) | 50 | 1 (2,0) | 50 |

Wynik istotny statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką i kolorem zielonym.

Skuteczność oraz bezpieczeństwo KAN na podstawie badań obserwacyjnych w populacji z uMIZS

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano liczne badania obserwacyjne z udziałem chorych z uMIZS. Badania te były stosunkowo zróżnicowane pod względem charakterystyki chorych, raportowanych danych oraz definicji punktów końcowych. W zależności od definicji odpowiedzi częstość występowania odpowiedzi w 6 mies. leczenia kanakinumabem zawierała się w zakresie od ok. 64% do 89%. Profil bezpieczeństwa określono jako zbieżny z tym obserwowanym w badaniach eksperymentalnych.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL Ilaris® i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zakażenia, neutropenii i leukopenii, nowotworów złośliwych, reakcji nadwrażliwości, zespołu aktywacji makrofagów (MAS). Charakterystyka Produktu Leczniczego szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC uznano za spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii KAN najczęściej występują zaburzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Wnioski

Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym to choroby nieuleczalne, stanowiące znaczne obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej. Chorzy na chorobę Stilla często zmagają się z poważnymi objawami choroby obejmującymi stawy (m.in. zapalenia i uszkodzenia stawów), lecz również z licznymi objawami pozastawowymi (m.in.: zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawek, choroba śródmiąższowa płuc). Występujące objawy oraz liczne powikłania choroby są niejednokrotnie przyczyną niepełnosprawności chorych oraz wywierają negatywny wpływ na jakość życia.

Obecnie w Polsce dostęp do leczenia biologicznego, w tym inhibitorów interleukiny, a także innych innowacyjnych terapii jest nadal ograniczony w porównaniu z innymi państwami europejskimi. Pomimo trwających prac nad poszerzeniem dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych nadal wiele z nich nie jest objęta w Polsce finansowaniem. Zgodnie ze stanowiskiem PTR (Polskie Towarzystwo Reumatologiczne), ze względu na złożony patomechanizm, heterogeny obraz kliniczny chorób reumatycznych, współwystępowanie innych schorzeń, a także zróżnicowaną odpowiedź osobniczą, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza w dostępie do terapii indywidualnie dostosowanych do danego chorego. Istotna jest również możliwość dokonywania przez klinicystów wyboru spośród leków o różnych mechanizmach działania. Stwarza to szansę na osiągnięcie remisji klinicznej u coraz większej liczby chorych oraz jej utrzymanie przez coraz dłuższy okres. Nie bez znaczenia jest również dostępność terapii o różnych drogach podania, co pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego.

Warto zaznaczyć, że w obliczu ograniczonego dostępu do terapii biologicznych i małocząsteczkowych, powszechne jest stosowanie u chorych niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów. Należy jednak mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie leków z tej grupy niesie za sobą negatywne konsekwencje w postaci licznych

działań niepożądanych. Według najnowszych wytycznych, w terapii AOSD, należy wziąć pod uwagę zastosowanie leków „oszczędzających” GKS, m.in. kanakinumabu.

Obecnie, w ramach Programu Lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” chorzy na MIZS oraz RZS spośród inhibitorów IL-1 mają możliwość terapii tylko jednym lekiem – anakinrą (produkt leczniczy Kineret®). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, inhibitory IL-1 stanowią ważną grupę leków w przebiegu choroby Stilli, ze względu na ich wysoką skuteczność. Związane jest to głównie z patogenezą MIZS, gdzie dominującą rolę odgrywają cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6). Rozszerzenie chorym bezpłatnego dostępu do większej liczby leków z grupy inhibitorów IL-1 jest zatem kluczowe w omawianej jednostce chorobowej i wciąż stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Warto zaznaczyć, że zgodnie ze stanowiskiem PTR, istnieje konieczność objęcia finansowaniem kanakinumabu, stanowiącego przedmiot niniejszej analizy.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie kanakinumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczniejszą metodę dostępną obecnie w leczeniu choroby Stilli.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Ilaris® (kanakinumab) stosowanego w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania – wykonano w *Analizie problemu decyzyjnego*;
- przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodnej z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - metodyki badań;
- wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

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

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa kanakinumabu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [redacted]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [redacted] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Badania obserwacyjne z grupą kontrolną oceniono w skali NOS [Wells 2000], a badania jednoramienne w skali NICE [Skala NICE].

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

W załączniku 11.11 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

3.4.1. Kanakinumab

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (słowa kluczowe identyfikujące zarówno populację AOSD oraz uMIZS) oraz interwencji badanej (kanakinumab). Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów, gdyż celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorami, jak również badań dotyczących porównania interwencji z dowolnym komparatorem mogących posłużyć do wykonania porównania pośredniego w przypadku braku badań do porównania bezpośredniego oraz badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji. Ponadto w strategii nie uwzględniono zapytań związanych z punktami końcowymi, co umożliwiło wysoką czułość wyszukiwania, a tym samym obejmowało wszystkie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę

Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych dla kanakinumabu, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

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

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.1.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 11.2.1.

3.4.2. Anakinra i tocilizumab

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono wysokiej jakości badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAN vs ANA oraz KAN vs TOC zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. Celem przeglądu systematycznego dla komparatorów było odnalezienie badań RCT, które posłużyłyby do wykonania porównania pośredniego.

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do populacji docelowej (słowa kluczowe identyfikujące zarówno populację AOSD oraz uMIZS) oraz interwencji badanych (anakinra, tocilizumab). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań. Zastosowano także słowa kluczowe identyfikujące badania randomizowane. W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa, it – rodzaj publikacji. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to All fields i All text).

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 11.1.2.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

3.5.1. Kanakinumab

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

W ramach podetapu IIa strona EMA przeszukiwana jest pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, natomiast w ramach podetapu IIb bazy dodatkowe przeszukiwano pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla kanakinumabu

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--------------------------------|---|-----------------------------------|
| Podetap I – bazy główne | | |
| Populacja | <p>Czynna postać choroby Stilla, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz • układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (uMIZS) <p>u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> | Nie zgodna z kryteriami włączenia |
| Interwencja | <p>Produkt leczniczy Ilaris® (kanakinumab)</p> <p>Zalecana dawka kanakinumabu u chorych z chorobą Stilla i masą ciała $\geq 7,5$ kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.</p> | Inna niż wymieniona. |

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|---|--|
| | <p>Kontynuacja leczenia kanakinumabem u chorych bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Włączane będą badania dla kanakinumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (zgodnie z ChPL Ilaris®).</p> <p>Jako, że wnioskowany program lekowy w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu wskazuje, że należy rozważyć podawanie kanakinumabu z lekami takimi jak sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina/hydroksychlorochina czy azatiopryna, przyjęto założenie, że takie badania również będą włączane do analizy³.</p> | |
| Komparatory | <p>Anakinra</p> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL Kineret®.</p> | Niezgodny z założonymi |
| | <p>Tocilizumab</p> <p>Dawkowanie zgodne z ChPL RoActemra®.</p> | |
| | <p>BSC (GKS)⁴</p> | |
| | <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p> | n/d |
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (kryteria ACR), • choroba nieaktywna klinicznie (ang. <i>clinically inactive disease</i>, CID), • minimalna aktywność choroby (ang. <i>Minimal Disease Activity</i>, MDA), • liczbę stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych, • jakość życia • bezpieczeństwo. | Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i laboratoryjne |
| Metodyka | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz). | |

³ zgodnie z ChPL Ilaris® kanakinumab może być stosowany wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX i w obowiązującym obecnie programie B.33 wskazano, że: „W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu *adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib i anakinra* mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR”. Na etapie uzgodnień treści programu lekowego w MZ wskazano, że w przypadku m.in. kanakinumabu, ale również leków wskazanych powyżej, w przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX należy rozważyć zastosowanie ich w skojarzeniu z innym lekiem, tj. sulfasalazyną, cyklosporyną, chlorochiną/hydroksychlorochiną czy azatiopryną

⁴ Szczegółowy wykaz stosowanych GKS wraz z dawkowaniem przedstawiono w Rozdziale 5 w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--|--|--|
| | Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). | Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe. |
| | Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). | |
| | Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁵). | |
| | Komentarz: W przypadku badań obserwacyjnych, w których przedstawiono wyników dla interwencji badanej, ale nie przedstawiono wyników dla komparatorów, włączano jedynie badania, w których okres obserwacji wynosił co najmniej 12 mies. | |
| | Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie. | |
| | Analizy zbiorcze Komentarz: Do raportu włączano analizy zbiorcze, jeśli zawierały dane z badań rejestracyjnych dla KAN ze względu na wiek. | |
| | Publikacje pełnotekstowe. | |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. |
| Podetap IIa – strona EMA | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Punkty końcowe | Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji. | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki |
| Metodyka | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski. |
| Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa) | | |
| Populacja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Interwencja | Jak w bazach głównych. | Niezgodny z założonymi. |
| Komparator | n/d | n/d |

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|----------------|--|--|
| Punkty końcowe | Profil bezpieczeństwa. | Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. |
| Metodyka | Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. | Inne niż wymienione. |
| | Publikacje w językach: polskim i angielskim. | Publikacje w językach innych niż polski i angielski. |

3.5.2. Anakinra i tocilizumab

W ramach *Analizy problemu decyzyjnego* [APD Ilaris®] wskazano, że komparatorem dla kanakinumabu jest BSC, anakinra i tocilizumab.

Ze względu na fakt, iż nie istnieją randomizowane badania kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania kanakinumabu z aktywnym komparatorem (anakinrą i tocilizumabem) zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego.

W ramach przeglądu dla kanakinumabu odnaleziono randomizowane badania porównujące **KAN** vs **PLC**. Powyższe implikuje, iż wspólną referencję dla porównania pośredniego KAN vs ANA oraz KAN vs TOC może stanowić PLC (utożsamiane również jak leczenie standardowe, ponieważ w badaniach dla kanakinumabu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie przede wszystkim GKS, ale również MTX i/lub NLPZ). W związku z tym w celu wykonania porównania pośredniego poszukiwano badań RCT oceniających **ANA** vs **PLC** oraz **TOC** vs **PLC**.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań dla anakinry i tocilizumabu.

Tabela 3.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla anakinry i tocilizumabu

| Kryterium | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|--------------------------------|--|--|
| Podetap I – bazy główne | | |
| Populacja | <p>Czynna postać choroby Stilli, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (uMIZS) <p>u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> | Niezgodna z kryteriami włączenia, np. I linia leczenia DLBCL. |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> Anakinra Dawkowanie zgodne z ChPL Kineret®. Tocilizumab Dawkowanie zgodne z ChPL RoActemra®. | Inna niż wymieniona. |
| Komparatory⁶ | <ul style="list-style-type: none"> Placebo <p><u>Komentarz:</u> Utożsamiane również jak leczenie standardowe, ponieważ w badaniach dla kanakinumabu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie m.in. GKS i/lub MTX i/lub NLPZ</p> | Niezgodny z założonymi |
| Punkty końcowe | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (kryteria ACR), choroba nieaktywna klinicznie (ang. <i>clinically inactive disease</i>, CID), minimalna aktywność choroby (ang. <i>Minimal Disease Activity</i>, MDA), liczbę stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych, jakość życia bezpieczeństwo. <p><u>Komentarz:</u> Do analizy będą włączane badanie jeśli definicja punktu końcowego będzie zbieżna z definicją punktu końcowego w badaniu dla kanakinumabu.</p> | Niezgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i laboratoryjne |
| Metodyka | <p>Badania randomizowane.</p> <p>Włączano wyłącznie badania, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych w grupie.</p> <p>Publikacje w językach: polskim i angielskim.</p> <p>Publikacje pełnotekstowe.</p> | Opracowania wtórne (przeglądy, opracowania poglądowe), opisy przypadków, badania obserwacyjne, badania jednoramienne |

⁶ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

3.6. Badania włączone

3.6.1. Kanakinumab

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 1 421 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- stronę internetową EMA, na której odnaleziono 383 publikacje;
- stronę internetową FDA, na której odnaleziono 36 publikacji;
- stronę internetową URPLW MiPB, na której odnaleziono 1 publikację;
- stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 2 rekordy;
- stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 rekord.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono **32** publikacje, w tym

- publikacje do badań pierwotnych: 10 (*Barut 2019, De Matteis 2022, Feist 2018, Kedor 2020, Klein 2019, Lainka 2021, Ruperto 2012, Ruperto 2018, Sözeri 2023, Woerner 2015*);
- publikacje do badań wtórnych: 14 (*Arnold 2022, Cabrera 2020, CADTH 2016, Colafrancesco 2019, Cota-Arce 2021, Efthimiou 2021, Hoy 2015, Junge 2017, Kedor 2021, Niehues 2019, Otten 2013, Schulert 2018, Song 2021, Tarp 2016*);
- dokumenty EMA włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa lub stosunku korzyści do ryzyka lub do opisu badań pierwotnych: 4 (*EMA 2013, EMA 2015, EMA 2016, EMA RMP 2022*);
- pozostałe dokumenty do dodatkowej oceny bezpieczeństwa: 4 (*ChPL Ilaris®, FDA 2023, ADRReports 2023, WHO UMC 2023*).

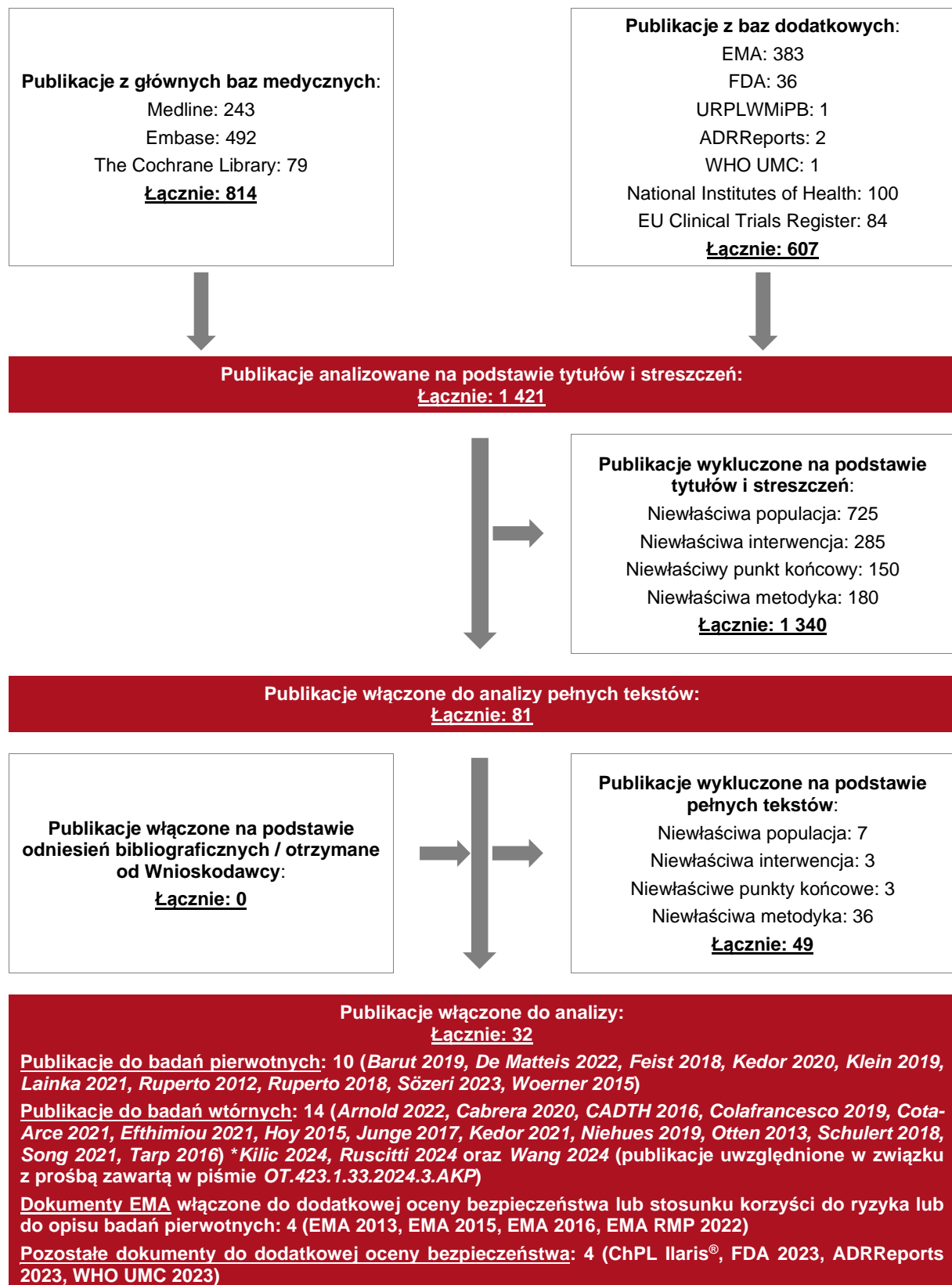
W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. diagram PRISMA został zaktualizowany o trzy opracowania wtórne opublikowane w 2024 r., po dacie złożenia wniosku – publikacje *Kilic 2024, Ruscitti 2024* oraz *Wang 2024*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej,

na diagramie PRISMA⁷ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.9.1.

⁷ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla kanakinumabu



3.6.2. Anakinra i tocilizumab

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 468 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

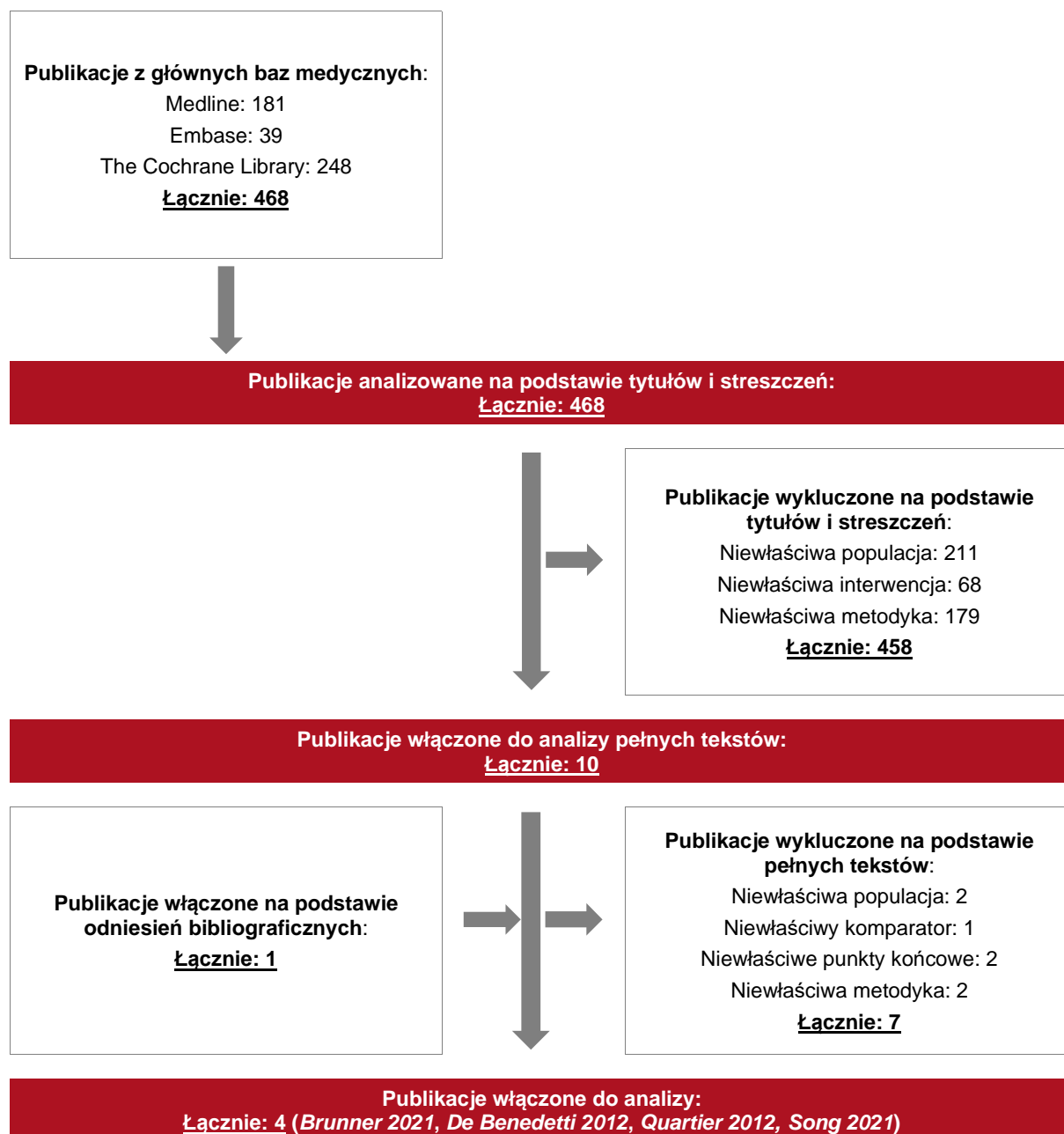
Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 4 publikacje: *Brunner 2021*, *De Benedetti 2012*, *Quartier 2012* i *Song 2021*.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁸ (Rysunek 2).

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 11.9.2.

⁸ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatorów



3.6.3. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 14 przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań: Arnold 2022, Cabrera 2020, CADTH 2016, Colafrancesco 2019, Cota-Arce 2021, Efthimiou 2021, Hoy 2015, Junge 2017, Kedor 2021, Niehues 2019, Otten 2013, Schulert 2018, Song 2021, Tarp 2016.*

Szczegółowo oceniono i opisano 6 opracowań wtórnych opublikowanych od 2021 roku (*Fautrel 2023, Arnold 2022, Cota-Arce 2021, Kedor 2021, Efthimiou 2021, Song 2021*)

Przeglądy systematyczne oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w ocenie systematyczności Cook, z wyjątkiem przeglądu *Efthimiou 2021*, który oceniono na 4 z 5 punktów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy.

Przeglądy *Fautrel 2023, Cota-Arce 2021, Kedor 2021, Efthimiou 2021* dotyczyły leczenia choroby Stilli o początku w wieku dorosłym (AOSD), przegląd *Arnold 2022* dotyczył zarówno leczenia chorych z AOSD oraz z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS), natomiast przegląd *Song 2021* dotyczył leczenia chorych z uMIZS.

Wyniki przeglądu *Fautrel 2023* wskazują, że biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, w tym kanakinumab, są skuteczną i bezpieczną opcją w leczeniu chorych z AOSD. W niniejszym przeglądzie podkreślono potrzebę przeprowadzenia szerszych badań porównawczych w leczeniu AOSD i wskazano potrzebę ujednoczenia definicji odpowiedzi na leczenie w AOSD. Umożliwiłyby to porównania między badaniami w celu uzyskania dowodów o tym, które bLMPCCh mogą być skuteczniejszymi metodami leczenia AOSD.

W przeglądzie *Arnold 2022* wyniki wskazują na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo KAN w leczeniu uMIZS.

W przeglądzie *Cota-Arce 2021* i *Kedor 2021* ogólny profil skuteczności i bezpieczeństwa KAN oceniono jako korzystny.

W przeglądzie *Efthimiou 2021* stwierdzono, iż leczenie za pomocą inhibitorów IL-1 chorych z AOSD opornym na leczenie konwencjonalne jest skuteczne. **Ponadto, wykazano, że wczesne rozpoczęcie terapii blokującej IL-1 wiąże się z lepszymi wynikami chorych,**

a leczenie kanakinumabem w pierwszej linii leczenia przynosi szybką odpowiedź i prowadzi do pełnej remisji klinicznej.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. analiza została uzupełniona o trzy opracowania wtórne opublikowane w 2024 r. – publikacje *Kilic 2024*, *Ruscitti 2024* oraz *Wang 2024* – wskazane przez Analityków Agencji.

Wszystkie publikacje określono jako IA według klasyfikacji AOTMiT. Przeglądy systematyczne oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania punktów w ocenie systematyczności Cook, z wyjątkiem przeglądu *Wang 2024*, który oceniono na 4 z 5 punktów, ze względu na brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia.

Celem przeglądów była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia chorych na AOSD oraz uMIZS. Wykazano, porównywalną lub wyższą skuteczność KAN w porównaniu z m.in. ANA czy TOC. Kanakinumab charakteryzuje się również akceptowalnym, możliwym do kontrolowania profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do profili innych, analizowanych terapii.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 11.3 i 11.4.

3.6.4. Badania pierwotne dla kanakinumabu

Rozpoznanie choroby Stilla opiera się na wieku, w którym wystąpiła choroba. Jeśli objawy wystąpiły w wieku <16 lat, wówczas rozpoznanie stanowi układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS). Z kolei jeśli objawy rozpoczynają się po ukończeniu 16. roku życia, wówczas rozpoznanie stanowi choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD). Wnioskowane wskazanie obejmuje zarówno chorych z uMIZS jak i AOSD, dlatego do raportu włączano badania obejmujące obydwie populacje.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla KAN zidentyfikowano następujące badania pierwotne:

- *β-SPECIFIC 1*: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, w którym oceniano KAN vs PLC;
- *β-SPECIFIC 2*: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, składające się z dwóch etapów:

- etap I: otwarty. W tym etapie chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy;
- etap II: randomizowany, podwójnie zaślepiiony, w którym oceniano KAN vs PLC. Etap ten był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*). Do tego etapu kwalifikowano chorych, którzy w etapie I osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30;
- *G2301E1*: w populacji **uMIZS**, jednoramiennie, długookresowe, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badania *β-SPECIFIC 2*);
- *CONSIDER*: w populacji **AOSD**, wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, w którym oceniano KAN vs PLC;
- obserwacyjne w populacji **uMIZS**: rejestr *AID*, *Barut 2019*, *De Matteis 2022*, rejestr *BIKER*, *TURSI* oraz *Woerner 2015*.

Dodatkowo do raportu włączono analizę post-hoc *Feist 2018*, w której przedstawiono zbiorcze wyniki pochodzące z 3 badań klinicznych dla kanakinumabu: *β-SPECIFIC 1*, *β-SPECIFIC 2* oraz *G2301E1*. Ze względu na wcześniejszy brak dostępnych badań klinicznych w populacji AOSD (aktualnie dostępne jest badanie *CONSIDER*), rejestrację produktu leczniczego Ilaris® w populacji AOSD, przeprowadzono na podstawie zbiorczej analizy wyników z badań dostępnych dla populacji uMIZS. Celem zbiorczej analizy było wykazanie, że skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u starszych chorych z uMIZS (≥ 16 lat) jest zgodne z wynikami raportowanymi u młodszych chorych. Wyniki dla chorych uMIZS w wieku ≥ 16 lat stanowią jednocześnie ekstrapolację efektów zdrowotnych, które obserwowane byłyby w populacji AOSD. Tak jak opisano powyżej, jeśli objawy rozpoczynają się po ukończeniu 16. roku życia, wówczas rozpoznanie stanowi choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD).

Analiza post-hoc *Feist 2018* została przedstawiona w podziale na 3 grupy wiekowe, w tym:

- chorych w wieku: 2 - <12 lat: dziecięce uMIZS;
- chorych w wieku 12 - <16 lat: młodzieńcze uMIZS;
- chorych w wieku ≥ 16 lat: dorośli z uMIZS (można założyć, że wyniki w tej populacji przybliżają efekt zdrowotny, który byłby obserwowany w populacji AOSD).

Szczegółowe charakterystyki badań obejmujące metodykę, kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych, charakterystykę populacji, zastosowaną interwencję wraz z leczeniem

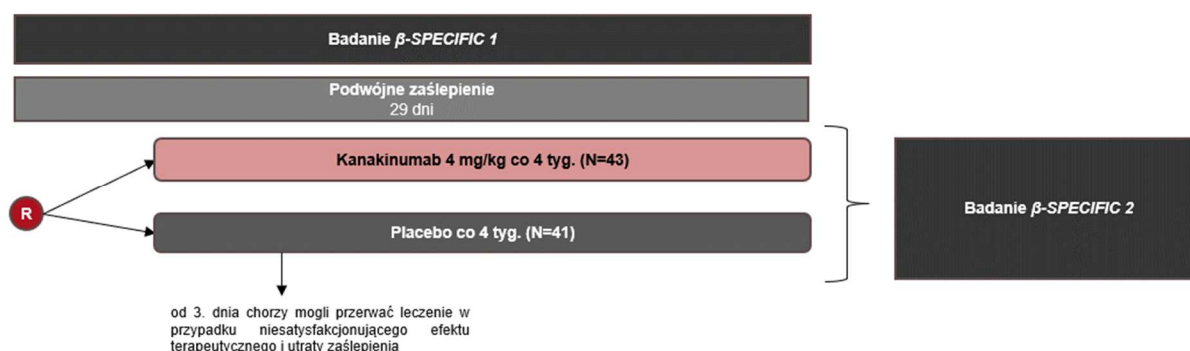
wspomagającym, komparatory oraz oceniane punkty końcowe przedstawiono w załączniku (rozdział 11.5).

Metodyka badania β -SPECIFIC 1

Do badania β -SPECIFIC 1 włączano chorych w wieku 2-19 lat z potwierdzonym rozpoznaniem uMIZS, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy KAN lub grupy PLC. Badanie trwało 29 dni i w tym czasie chorzy otrzymali 1 dawkę leku. Chorzy z badania β -SPECIFIC 1 mogli zostać włączeni do kolejnego badania β -SPECIFIC 2 (kryteria włączenia chorych do badania β -SPECIFIC 2 opisano przy metodyce tego badania).

Schemat obrazujący metodykę badania zaprezentowano poniżej.

Rysunek 3.
Metodyka badania β -SPECIFIC 1



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Ruperto 2012*

Metodyka badania β -SPECIFIC 2

Do badania β -SPECIFIC 2 włączano chorych w wieku 2-19 lat z potwierdzonym rozpoznaniem uMIZS. Badanie to obejmowało:

- chorych z badania β -SPECIFIC 1 przydzielonych do grupy KAN z odpowiedzią na leczenie na poziomie co najmniej ACR30;
- chorych z badania β -SPECIFIC 1 przydzielonych do grupy placebo z utrzymującą się gorączką (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) w 3. dniu;
- chorych nieuczestniczących wcześniej w badaniu klinicznym;
- chorych uczestniczących w badaniu A2203, dotyczącym eskalacji dawki.

W etapie I badania wszyscy chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy. Do II etapu włączono chorych, którzy w etapie I uzyskali co najmniej odpowiedź ACR30. Etap II był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal*

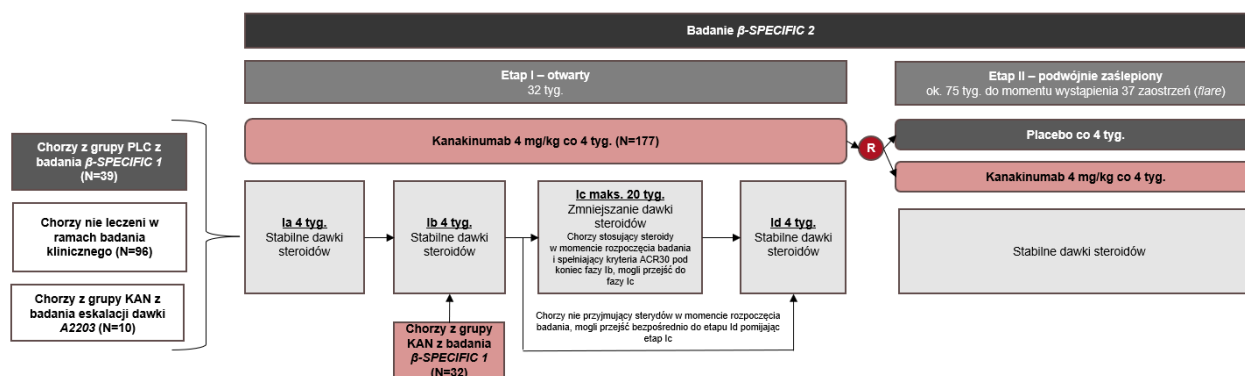
period), ponieważ w tym etapie porównywano grupę chorych kontynuujących leczenie KAN, z grupą, która przerwała stosowanie KAN, ponieważ została zrandomizowana do grupy PLC.

Pierwszorzędownym punktem końcowym etapu I była ocena czy stosowanie KAN umożliwia stopniową redukcję dawki kortykosteroidów u $\geq 25\%$ chorych spośród chorych, którzy stosowali GKS w momencie kwalifikacji do etapu I badania. Pierwszorzędownym punktem końcowym etapu II było porównanie czasu do zaostrzenia choroby u chorych w grupie KAN i PLC.

W obydwu ramionach badania stosowano GKS, co oznacza, że badanie zostało przeprowadzone dla porównania KAN+GKS vs PLC+GKS. Około 70% chorych w każdej z grup na początku badania przyjmowało GKS a wyniki badania wskazują, że włączenie KAN u chorych, u których terapia GKS nie była terapią optymalną, jest skuteczniejszą strategią postępowania w porównaniu do tej, w której kontynuowane jest leczenie wyłącznie GKS. W przypadku badania β -SPECIFIC 1, w celu zachowania zaślepienia, chorych przydzielono do grup KAN i PLC, ale nadal ci z nich, którzy przyjmowali GKS, kontynuowali to leczenie. Konstrukcja badania odzwierciedla praktykę kliniczną i znajduje potwierdzenie w wytycznych klinicznych, w których wskazano, że terapię należy rozpocząć od GKS i możliwie szybko (po 2-4 tygodniach) należy włączyć leczenie Il-1 lub Il-6. Po uzyskaniu redukcji aktywności choroby u części chorych możliwe jest stopniowe odstawienie GKS, jednak zgodnie ze *Smolewska 2022* u części chorych takie leczenie stosowane jest przewlekłe, nawet przez wiele lat. Tym samym należy uznać, że GKS stanowią podstawową terapię stosowaną w leczeniu chorych stanowiących populację docelową i uzasadnione jest traktowanie ich jako BSC.

Schemat obrazujący metodykę badania zaprezentowano poniżej.

Rysunek 4.
Metodyka badania β -SPECIFIC 2



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Ruperto 2012*

Przebieg chorych w etapach Ia, Ib, Ic i Id zaprezentowano w poniższe tabeli.

Rysunek 5.
Przeływ chorych w etapie I badania β -SPECIFIC 2

| Etap I | Chorzy włączani do etapu | Czas trwania | N | GKS |
|-----------|---|--------------|-----|---|
| Ia | Chorzy, którzy spełnili kryteria kwalifikacji w badaniu przesiewowym. W tym etapie uczestniczyli chorzy stosujący stabilną dawkę GKS oraz niestosujący GKS. Chorzy, którzy osiągnęli ACR30 mogli kontynuować udział w badaniu. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zostali wykluczeni z badania, ale mogli zostać włączeni do badania <i>G2301E1</i> . | 4 tyg. | 145 | Stabilne dawki. Zmniejszenie dawki nie było dozwolone. |
| Ib | Chorzy, którzy ukończyli etap Ia i osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30 . W tym etapie uczestniczyli chorzy stosujący stabilną dawkę GKS oraz niestosujący GKS. Chorzy, którzy nie stosowali GKS w tym etapie mogli po etapie Ib bezpośrednio przystąpić do etapu Id . Chorzy, którzy osiągnęli ACR30 mogli kontynuować udział w badaniu. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zostali wykluczeni z badania, ale mogli zostać włączeni do badania <i>G2301E1</i> . | 4 tyg. | 142 | Stabilne dawki. Zmniejszenie dawki nie było dozwolone. |
| Ic | Chorzy, którzy ukończyli etap Ib i którzy w momencie rozpoczęcia badania stosowali GKS . | do 20 tyg. | 92 | Zmniejszenia dawki. |
| Id | Chorzy, którzy nie stosowali GKS i ukończyli etap Ib , a także chorzy którzy ukończyli etap Ic . W tym etapie uczestniczyli chorzy stosujący stabilną dawkę GKS oraz niestosujący GKS. | 4 tyg. | 103 | Stabilne dawki. Zmniejszenie dawki nie było dozwolone. Celem etapu Id było zapewnienie, że chorzy byli leczeni KAN przez ≥ 12 tygodni przed przystąpieniem do etapu II, a chorzy przyjmujący GKS otrzymywali stabilną dawkę steroidów przez ≥ 4 tygodnie przed przystąpieniem do etapu II. |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *EMA 2013*

Metodyka badania *G2301E1*

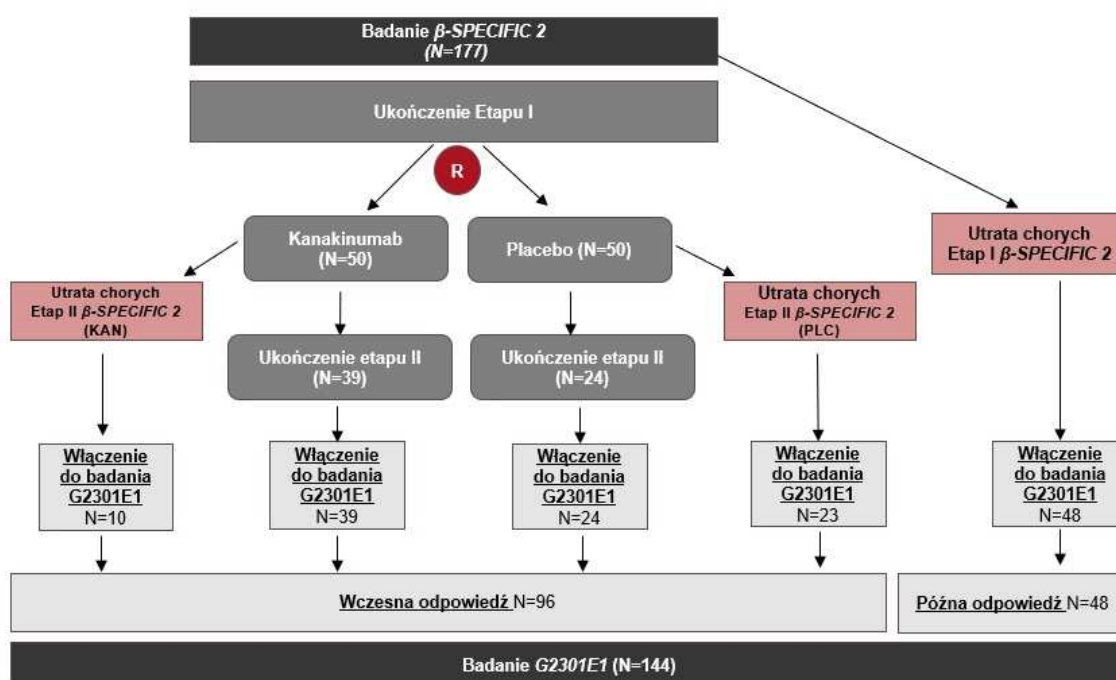
Badanie *G2301E1* stanowiło otwarte, jednoramienne rozszerzenie badania β -SPECIFIC 2. Do badania włączono łącznie 144 chorych, w tym:

- 96 chorych z wczesną odpowiedzią na leczenie:
 - 39 chorych, którzy ukończyli II etap badania β -SPECIFIC 2 w grupie KAN;
 - 24 chorych, którzy ukończyli II etap badania β -SPECIFIC 2 w grupie PLC;
 - 10 chorych, którzy przerwali udział w II etapie badania β -SPECIFIC 2 w grupie KAN i zostali włączeni do badania *G2301E1*;

- 23 chorych, którzy przerwali udział w II etapie badania β -SPECIFIC 2 w grupie PLC i zostali włączeni do badania G2301E1;
- 48 chorych z późną odpowiedzią na leczenie, którzy przerwali udział w I etapie badania β -SPECIFIC 2 (otwarty etap badania) i zostali włączeni do badania G2301E1.

Schemat badania G2301E1 przedstawiono poniżej.

Rysunek 6.
Schemat badania G2301E1



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Ruperto 2018

Badanie **CONSIDER**

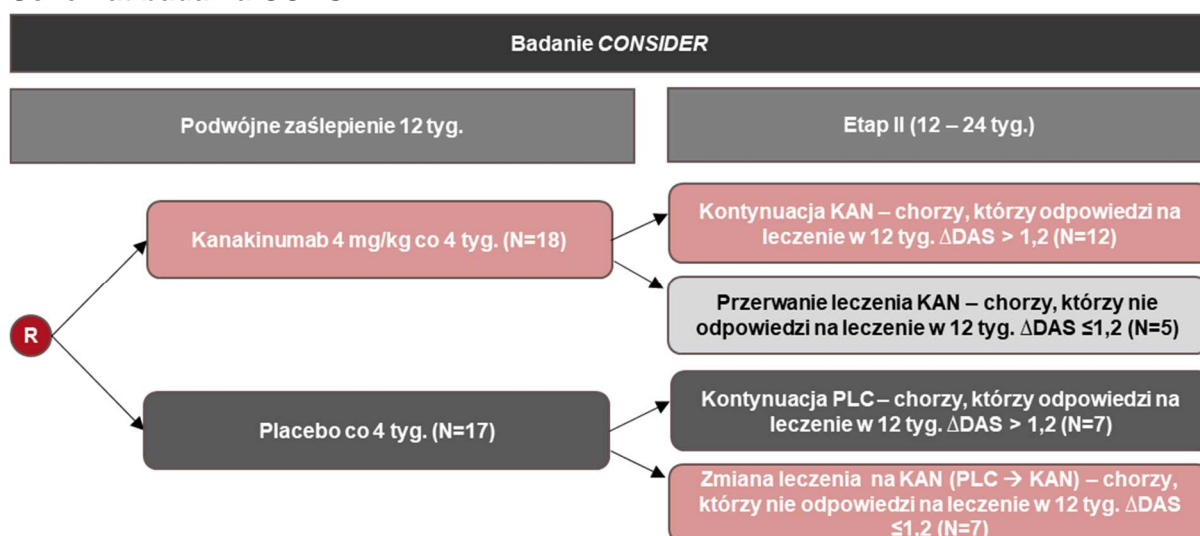
Do badania **CONSIDER** włączono chorych w wieku pomiędzy ≥ 18 a ≤ 75 r.ż. z potwierdzonym rozpoznaniem AOSD, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy KAN lub grupy PLC. Badanie **CONSIDER** składa się z dwóch etapów:

- etap I (12 tyg.) – chorzy stosowali pierwotnie przypisaną interwencję, tj. KAN lub PLC w ramach randomizacji w stosunku 1:1;
- etap II (12-24 tyg.) – w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub jej braku w 12 tyg. następowała zmiana stosowanej interwencji w następujący sposób:

- chorzy w grupie KAN, którzy odpowiedzieli na leczenie (Δ DAS >1,2) w 12. kontynuowali leczenie KAN, a chorzy którzy nie odpowiedzieli na leczenie przerywali stosowanie terapii;
- chorzy w grupie PLC, którzy odpowiedzieli na leczenie (Δ DAS >1,2) w 12. kontynuowali stosowanie PLC, a chorzy którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 12. tygodniu zmieniali leczenie na KAN.

Schemat badania *CONSIDER* został przedstawiony na poniższym rysunku.

Rysunek 7.
Schemat badania *CONSIDER*



Źródło: Opracowanie własne na podstawie *Kedor 2020*

Porównanie z komparatorami

Komparatorami dla kanakinumabu dla populacji docelowej są: BSC, anakinra oraz tocilizumab. W badaniach eksperymentalnych *β-SPECIFIC 1*, *β-SPECIFIC 1* i *CONSIDER* porównano KAN vs PLC. Należy zauważyć, że chorzy w czasie badań mogli stosować leczenie wspomagające (m.in. GKS, ale również MTX i/lub NLPZ). W związku z powyższym porównanie KAN vs PLC przybliży względny efekt leczenia KAN w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, przy czym warto podkreślić, że zasadniczo za BSC przyjęto GKS, gdyż zgodnie z wytycznymi klinicznymi i zdefiniowanym w nim celem terapeutycznym, jak również opinią ekspertów klinicznych to właśnie GKS stanowią podstawową terapię stosowaną u chorych stanowiących populację docelową.

W badaniach eksperymentalnych nie przeprowadzono porównania bezpośredniego KAN vs aktywna interwencja (ANA lub TOC). Jedynie w badaniach obserwacyjnych *TURISIS*,

rejestrze AID oraz rejestrze BIKER, Barut 2019 i Woerner 2015 zestawiono wyniki KAN vs ANA lub KAN vs TOC.

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono wysokiej jakości badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAN vs ANA oraz KAN vs TOC zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego.

Szczegóły dotyczące badań spełniających kryteria włączenia do porównania pośredniego oraz ich ocenę homogeniczności zaprezentowano w Rozdziale 3.6.4.2.

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.5.

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy dla kanakinumabu

| Badanie (publikacje) | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja (KAN) | Komparator (PLC) |
|--|---|--|---|---|--|---|---|
| Badania eksperymentalne | | | | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 1</i> (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018) | RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> . | Jadad: 5/5 | 29 dni, punkty końcowe oceniano w 15. i 29. dniu | Układowe MIZS z czynnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów | KAN: N=43 PLC: N=41 | KAN s.c. w dawce 4 mg/kg co 4 tyg. Maksymalna dozwolona jednorazowa dawka wynosiła 300 mg. | PLC podawane co 4 tyg. |
| | | | | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> Leczenie standardowe, tj. 1,0 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu oraz stałe dawki NLPZ i MTX (≤20 mg/m ² /tydzień) | |
| <i>β-SPECIFIC 2</i> (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018) | <u>Etap I:</u> Otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IID; <u>Etap II:</u> RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; | <u>Etap I:</u> NICE: 7/8 <u>Etap II:</u> Jadad: 5/5 | <u>Etap I:</u> do 32 tyg. <u>Etap II:</u> ok. 75 tyg.: do momentu wystąpienia 37 zaostrzeń (<i>flare</i> ⁹) | Układowe MIZS z czynnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów | <u>Etap I:</u> KAN =177 <u>Etap II:</u> KAN: N=50 PLC: N=50 | <u>Etap I i Etap II:</u> KAN s.c. w dawce 4 mg/kg co 4 tyg. Maksymalna dozwolona jednorazowa dawka wynosiła 300 mg. | <u>Etap I:</u> brak <u>Etap II:</u> PLC podawane co 4 tyg. |
| | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> Leczenie standardowe, tj. 1,0 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu oraz stałe dawki NLPZ i MTX (≤20 mg/m ² /tydzień) <u>Etap I:</u> u chorych, którzy otrzymywali na początku badania, zmniejszanie dawki GKS było dozwolone zgodnie ze standardową | | | | |

⁹ zdefiniowane jako nawrót gorączki trwający przez ≥2 kolejnych dni

| Badanie (publikacje) | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja (KAN) | Komparator (PLC) |
|---|---|---------------------|--|--|--------------------------------------|---|---|
| | Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> . | | | | | procedurą od 9. do 28. tyg., jeśli wystąpiła odpowiedź na leczenie (co najmniej ACR 50). | |
| G2301E1 (<i>Ruperto 2018, EMA 2015, Feist 2018</i>) | Jednoramienne, długookresowe, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badania β -SPECIFIC 2); Klasyfikacja AOTMiT: IID | NICE: 7/8 | 5 lat (6 lipca 2009 r. – 5 grudnia 2014 r.), maksymalnie 271 tygodni | Układowe MIZS z czynnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów. | KAN: N=144 | KAN s.c. w dawce 4 mg/kg podawany co 4 tygodnie ¹⁰ | brak |
| | | | | | | Uwagi: <u>Leczenie wspomagające:</u> GKS Zmniejszanie dawki GKS było dozwolone po 2 jeśli w opinii badaczy aktywność choroby uznano za stabilną oraz gdy stwierdzono możliwą korzyść z redukcji dawki GKS. | |
| CONSIDER (<i>Kedor 2020</i>) | RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, dwuetapowe, fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; | Jadad: 5/5 | 24 tyg. oraz 24 mies. fazy przedłużonej (LTE) | AOSD z aktywnym zajęciem stawów | KAN: N=18 PLC: N=17 | KAN s.c. w dawce 4 mg/kg (maksymalnie 300 mg) podawany co 4 tygodnie. | PLC podawane co 4 tyg. (do 12 tyg.) ¹¹ |

¹⁰ Dawka KAN była zmniejszana do 2 mg/kg co 4 tygodnie u chorych, u których w opinii lekarzy możliwe było zaprzestanie podawania GKS

¹¹ Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w 12. tygodniu, otrzymywali KAN od 12. do 24. tyg.

| Badanie (publikacje) | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja (KAN) | Komparator (PLC) |
|-----------------------------|---|---|--|--|--|--|------------------|
| | Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> . | | | | | <p>Uwagi: Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 24. tyg., mogli przejść do fazy otwartej przedłużonej badania w której przyjmowały KAN (LTE)</p> <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Dozwolone było stosowanie NLPZ, GKS lub konwencjonalnych leków z grupy LMPCh przez cały okres leczenia w badaniu w stałej dawce (glikokortykoidy w dawce ≤10 mg/dobę równoważnika prednizolonu).</p> | |
| Badania obserwacyjne | | | | | | | |
| <i>AID</i> | Badanie retrospektywne, rejestr Klasyfikacja AOTMiT: IVA | Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** | 12 miesięcy | Dzieci z układowym MIZS. | KAN: N=27 ANA: N=84 | KAN* | ANA* |
| | | | | | | <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Chorzy stosowali LMPCh (MTX, cyklosporyna, AZA), NLPZ i GKS. Bez leczenia wspomagającego leczono jedynie jednego chorego z grupy KAN.</p> | |
| <i>Barut 2019</i> | Badanie retrospektywne, kohortowe, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC | Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: ** | Mediana (IQR): 5 (8,4) lat <u>populacja bez MAS:</u> mediana (IQR): 5 (8,5) lat; <u>populacja z MAS:</u> mediana (IQR): 4,5 (5,7) lat | Chorzy z układową postacią MIZS w wieku <18 r.ż. w momencie rozpoznania choroby. | KAN: N=48 ANA: N=27 TOC: N=18 | KAN* | ANA, TOC* |
| | | | | | | <p><u>Leczenie wspomagające:</u> Wszyscy chorzy byli leczeni GKS w skojarzeniu z metyloprednizolonem lub prednizolonem. Dawka steroidów zależała od nasilenia choroby.</p> | |

| Badanie (publikacje) | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja (KAN) | Komparator (PLC) |
|------------------------|---|---|---|----------------------------------|---|--|------------------|
| <i>BIKER</i> | Badanie prospektywne, dotyczące długookresowego bezpieczeństwa Klasyfikacja AOTMiT: IIIB | Skala NOS: Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** | średnia (SD): 4,3 roku (3,8) ¹² | Chorzy z układową postacią MIZS. | KAN: N=51 ANA: N=71 TOC: N=109 | KAN* | ANA*, TOC*, ETA* |
| | | | | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> Na początku leczenia bLMPCh chorzy stosowali dowolne konwencjonalne syntetyczne LMPCh, MTX, cyklosporynę A, AZA, sulfasalazynę, leflunomid, hydroksychlorochinę oraz dowolne GKS. | |
| <i>De Matteis 2022</i> | Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) Klasyfikacja AOTMiT: IID | Skala NICE: 6/8 | 12 miesięcy | Chorzy z układową postacią MIZS. | KAN: N=80 | KAN (w różnej dawce: dla populacji ogółem mediana dawki wynosiła 4 mg/kg) Q4W | brak |
| | | | | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> Na początku chorzy stosowali GKS, MTX i cyklosporynę. | |

¹² mediana 3,3 lat, 1 121 pacjentolat, Ocenę chorych przeprowadzono na początku badania, po 3 i 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Po przerwaniu leczenia chorzy byli prospektywnie obserwowani co 6 miesięcy

| Badanie (publikacje) | Typ badania | Ocena wiarygodności | Okres obserwacji | Populacja | Liczebność populacji | Interwencja (KAN) | Komparator (PLC) |
|----------------------|--|--|--|----------------------------------|--|---|------------------|
| TURSIS | Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) Klasyfikacja AOTMiT: IVB | Skala NOS: **** Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** | 24 miesiące | Chorzy z układową postacią MIZS. | KAN: N=15 ANA: N=68 TOC: N=37 | KAN* | ANA, TOC* |
| | | | | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> GKS | |
| Woerner 2015 | Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe Klasyfikacja AOTMiT: IVC | Skala NOS: **** Dobór próby: **** Porównywalność: ** Punkt końcowy: *** | Mediana (zakres): 33,8 (1,8; 97,9) mies. ¹³ | Chorzy z układową postacią MIZS. | KAN: N=10 ANA: N=51 TOC: N=2 | KAN* | ANA, TOC* |
| | | | | | | <u>Leczenie wspomagające:</u> Podczas leczenia pierwszym lekiem biologicznym chorzy stosowali: NLPZ, MTX oraz prednizon. Monitorowano zmianę dawki GKS w czasie leczenia biologicznego | |

* Brak danych dotyczących dawki, jednak w związku z tym, że jest to badanie praktyki klinicznej można założyć, że dawkowanie było zgodne z ChPL.

¹³ dla chorych, którzy zmienili lek, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 6,7 (0,5; 55,0) mies. w przypadku pierwszego leku, 12,0 (0,5; 73,6) mies. w przypadku drugiego leku i 10,6 (2,0; 56,2) mies. w przypadku trzeciego leku. Ostatnia zarejestrowana wizyta miała miejsce w dniu 31.12.2012 r.

3.6.4.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 11.5. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.7.

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

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy dla kanakinumabu

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|--------------------|--|---|--|--|
| Skuteczność | | | | |
| Odpowiedź ACR | <i>β-SPECIFIC 1</i> <i>β-SPECIFIC 2</i> <i>G2301E1</i> | <p>Odpowiedź ACR 30/50/70/90/100 definiowano jako jednoczesne spełnienie 2 kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki (temperatura ciała <38° C przez ponad 7 dni) oraz • odpowiedź ACR 30/50/70/90/100 (zależnie od wskazanej odpowiedzi). <p>Odpowiedź ACR definiowano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi.</p> <p>Składową odpowiedź ACR 30/50/70/90/100 definiowano jako poprawę o odpowiednio ≥30%/50%/70%/90% lub 100% w ≥3 z 6 ocenianych zmiennych z dopuszczalnym pogorszeniem w jednej zmiennej o >30%.</p> <p>Zmienne, które były oceniane w ramach odpowiedzi ACR to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna (globalna) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS • ogólna (globalna) ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS • ocena niepełnosprawności wg CHAQ-DI • liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów • liczba stawów z ograniczoną ruchomością • CRP. <p>Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu <i>β-SPECIFIC 1</i> była odpowiedź ACR30 w 15 dniu. W badaniu <i>β-SPECIFIC 2</i> odpowiedź ACR była drugorzędowym punktem końcowym.</p> | Im większa częstość wystąpienia odpowiedzi, tym skuteczniejsze leczenie. | <p>W kontekście leczenia choroby Stilli stosuje się różne definicje odpowiedzi na leczenie. Ze względu na objawy tej choroby, definicje odpowiedzi na leczenie łączy kryteria stosowane przy innych formach zapalenia stawów (takich jak ACR, ACRpedi) z kryteriami związanymi z ustąpieniem charakterystycznych objawów ogólnoustrojowych choroby Stilli [Vastert 2019].</p> <p>W chorobie Stilli w populacji pediatrycznej stosuje się kryteria ACRpedi. U dorosłych z kolei, ocena odpowiedzi na leczenie oparta jest na kryteriach ACR opracowanych dla reumatoidalnego zapalenia stawów [Vastert 2019].</p> <p>W badaniach rejestracyjnych dla leków biologicznych w populacji uMIZS odpowiedź ACRpedi stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy [Ruperto 2012, Quartier 2012, De Benedetti 2012]. W badaniu klinicznym w populacji AOSD odpowiedź ACR oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy [Kedor 2020].</p> <p>Osiągnięcie ACR30 w populacji pediatrycznej wg ekspertów klinicznych jest uważane za klinicznie istotną poprawę [CADTH 2016].</p> <p>U chorych pediatrycznych często wykorzystywany jest także brak klinicznej aktywności choroby (CID). Pojęcie</p> |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|-----------------------|-------------|--|--|--|
| | TURIS | Brak definicji odpowiedzi ACR. | | to definiowane jest się jako brak aktywnego zapalenia stawów, objawów ogólnoustrojowych, zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowy OB i ogólna ocena lekarza wskazująca na brak aktywności choroby [Vastert 2019]. |
| Odpowiedź ACR | CONSIDER | <p>Odpowiedź ACR 20/50/70 definiowano jako jednoczesne spełnienie 3 kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> poprawy odpowiednio o $\geq 20\%/50\%/70\%$ w liczbie stawów tkliwych (ocena 68 stawów) oraz poprawy odpowiednio o $\geq 20\%/50\%/70\%$ w liczbie stawów obrzękniętych (ocena 66 stawów) oraz poprawa o odpowiednio o $\geq 20\%/50\%/70\%$ w ≥ 3 spośród 5 kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ocena bólu przez chorego (NRS 0-10) ocena aktywności choroby przez chorego (NRS 0-10) ocena aktywności choroby przez lekarza (NRS 0-10) wynik kwestionariusza HAQ wskaźnik OB. | | |
| Odpowiedź na leczenie | Rejestr AID | <p>W badaniu oceniano następujące rodzaje odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> dobra odpowiedź na leczenie – odpowiedź definiowano jako ustąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnej choroby (gorączki, wysypki, powiększenia węzłów chłonnych, hepatosplenomegalii, zapalenia błon surowiczych, zapalenia stawów) przy jednoczesnej redukcji o 50% wartości markerów stanu zapalnego (CRP i OB) oraz utrzymywaniu się odpowiedzi na leczenie ≥ 6 mies. przejściowa odpowiedź na leczenie – odpowiedź definiowano jako początkowe wystąpienie dobrej odpowiedzi na leczenie utrzymującej się przez ≥ 2 mies., a następnie ponowne wystąpienie objawów stanu zapalnego. | Im większa częstość wystąpienia odpowiedzi, tym skuteczniejsze leczenie. | |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|--------------------------|-----------------|---|---|---------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> słaba odpowiedź – odpowiedź stwierdzano, jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe nie ustąpiły lub parametry stanu zapalnego nie uległy istotnej redukcji. <p>Brak odpowiedzi raportowano dla całego okresu obserwacji. Brak odpowiedzi stwierdzano u chorych ze słabą odpowiedzią, którzy zmienili leczenie na inny inhibitor IL-1.</p> | | |
| Aktywność choroby wg ACR | G2301E1 | <p>W badaniu oceniano klinicznie nieaktywną chorobę (CID) oraz remisję kliniczną w czasie leczenia (CR), według ACR. Remisję kliniczną w czasie leczenia definiowano jako CID trwającą co najmniej 6 mies.</p> <p>Chorobę klinicznie nieaktywną wg ACR (CID_{ACR}) definiowano jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> brak stawów z aktywnym zapaleniem; brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionej limfadenopatii z powodu MIZS; brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka; prawidłowy poziom ESR lub CRP (w przypadku oceny zarówno ESR jak i CRP obydwa parametry prawidłowe); najlepszy możliwy wynik uzyskany w ogólnej ocenie aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza [Wallace 2011]. | Im większa częstość wystąpienia CID _{ACR} , tym skuteczniejsze leczenie. | |
| | Rejestr AID | W badaniu oceniano nieaktywną chorobę i kliniczną remisję choroby. Definicje były zgodne z badaniem G2301E1 (definicje opisano powyżej). | | |
| | De Matteis 2022 | W publikacji nie przedstawiono definicji CID. | | |
| | Borut 2019 | W badaniu oceniano częstość występowania minimalnej aktywności choroby oraz remisję po odstawieniu leczenia. | Im wyższa częstość występowania minimalnej aktywności | |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|----------------------------|--------------|---|---|--|
| | | <p>Minimalną aktywność choroby (remisję choroby w czasie leczenia) definiowano jako brak: gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony, powiększenia węzłów chłonnych i zapalenia stawów, przy jednoczesnych prawidłowych wartościach OB i CRP.</p> <p>Remisję po odstawieniu leczenia definiowano jako niestosowanie żadnych leków przeciwreumatycznych w czasie ostatnich 12 mies.</p> | choroby/remisji/nieaktywnej choroby tym skuteczniejsze leczenie. | |
| | Woerner 2015 | <p>W badaniu oceniano częstość występowania choroby nieaktywnej oraz kliniczną remisję choroby, Chorobę nieaktywną definiowano wg kryteriów Wallace jako brak: objawów ogólnoustrojowych, aktywnej choroby w obrębie stawów, porannej sztywności stawów, przy jednoczesnym wyniku w skali VAS $\leq 10/100$.</p> <p>Kliniczną remisję choroby w czasie leczenia definiowano jako utrzymywanie się choroby nieaktywnej >6 mies.</p> | | |
| Aktywność choroby wg JADAS | G2301E1 | <p>W badaniu oceniano klinicznie nieaktywną chorobę (CID) oraz remisję kliniczną w czasie leczenia (CR), według JADAS. Remisję kliniczną w czasie leczenia definiowano jako CID trwającą co najmniej 6 mies.</p> <p>Aktywność choroby mierzono za pomocą skali JADAS dla następujących punktów odcięcia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie nieaktywna choroba (CID_{JADAS}): wynik $\leq 1$¹⁴; • niska aktywność choroby (LDA): wynik $\leq 3,8$; • umiarkowana aktywność choroby: wynik 3,9-10,5; • wysoka aktywność choroby (HDA): wynik >10,5. | Im większa częstość wystąpienia CID _{JADAS} , tym skuteczniejsze leczenie. | Skala JADAS jest zwalidowanym narzędziem, które zostało opracowane w celu oceny aktywności chorób reumatycznych. Opracowane punkty odcięcia w skali JADAS pozwalają na poprawne różnicowanie aktywności choroby oraz pozwalają na przewidywanie wyników leczenia [EMA 2015, Consolaro 2014]. |

¹⁴ W publikacji wynik JADAS ≤ 1 określany jest również jako choroba nieaktywna (ang. *inactive disease*, ID)

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|----------------------|--|--|--|-------|----------------------|--|--|--------|------------------------|------------|------------|------|------|------|------------------------|------|------|------|--------|------|------|------|
| Odpowiedź DAS28 | CONSIDER | <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>CONSIDER</i> stanowiła odpowiedź DAS28(OB), tj., klinicznie istotna redukcja objawów stawowych mierzonych za pomocą zmiany wyniku aktywności choroby wg DAS28(OB). Odpowiedź DAS28(OB) w 12 tyg. definiowano jako ΔDAS28(OB) $>1,2$ względem wartości początkowych. W badaniu oceniano także DAS28(CRP).</p> <p>Obliczenia DAS28(OB) uwzględniają cztery składowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> liczba stawów obwodowych: lekarz ocenia liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów obwodowych, takich jak stawy rąk i stóp. liczba stawów łodyżkowych: lekarz ocenia liczbę bolesnych i obrzękniętych stawów kręgosłupa. OB (odczyn bierny) ocena globalna przez chorego. <p>Następnie oblicza się wskaźnik DAS28(OB) na podstawie odpowiedniego wzoru.</p> <p>Wskaźnik DAS28(OB) jest obliczany na podstawie OB, natomiast wskaźnik DAS28(CRP) jest obliczany na podstawie białka C-reaktywnego [CADTH 2023].</p> | <p>Im wyższy wynik wg DAS tym wyższa aktywność choroby.</p> <p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi DAS tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>ΔDAS28 <0 oznacza poprawę.</p> | <p>Redukcja wyniku DAS28 o 0,6 pkt. oznacza umiarkowaną poprawę, a redukcja o $>1,2$ oznacza istotną poprawę [CADTH 2023].</p> <p>Wartości DAS28 są interpretowane w kontekście aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> DAS28 $<2,6$: remisja $2,6 \leq$ DAS28 $\leq 3,2$: niska aktywność $3,2 <$ DAS28 $\leq 5,1$: umiarkowana aktywność DAS28 $>5,1$: wysoka aktywność. <p>W ramach odpowiedzi EULAR ocenia się częstość występowania niskiej aktywności choroby i remisji choroby wg DAS28. Niską aktywność choroby wg DAS określa się jako umiarkowaną odpowiedź wg EULAR a remisję wg DAS jako dobrą odpowiedź wg EULAR. Podział odpowiedzi EULAR w zależności od nasilenia aktywności choroby wg DAS przedstawiono poniżej [EULAR].</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Remisja i niska aktywność choroby wg DAS28 | CONSIDER | <p>W badaniu <i>CONSIDER</i> mierzono częstość występowania osiągnięcie niskiej aktywności choroby [DAS $<3,2$] (umiarkowanej odpowiedzi) lub remisji [DAS $<2,6$] (dobrej odpowiedzi).</p> | <p>Im wyższa częstość występowania niskie aktywności choroby/remisja tym wyższa skuteczność leczenia.</p> | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">DAS28</th> <th colspan="3">Poprawa wyniku DAS28</th> </tr> <tr> <th>$>1,2$</th> <th>$>0,6$ i $\leq 1,2$</th> <th>$\leq 0,6$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\leq 3,2$</td> <td>d.o.</td> <td>u.o.</td> <td>b.o.</td> </tr> <tr> <td>$>3,2$ i $\leq 5,1$</td> <td>u.o.</td> <td>u.o.</td> <td>b.o.</td> </tr> <tr> <td>$>5,1$</td> <td>u.o.</td> <td>b.o.</td> <td>b.o.</td> </tr> </tbody> </table> | DAS28 | Poprawa wyniku DAS28 | | | $>1,2$ | $>0,6$ i $\leq 1,2$ | $\leq 0,6$ | $\leq 3,2$ | d.o. | u.o. | b.o. | $>3,2$ i $\leq 5,1$ | u.o. | u.o. | b.o. | $>5,1$ | u.o. | b.o. | b.o. |
| DAS28 | Poprawa wyniku DAS28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | $>1,2$ | $>0,6$ i $\leq 1,2$ | $\leq 0,6$ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $\leq 3,2$ | d.o. | u.o. | b.o. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $>3,2$ i $\leq 5,1$ | u.o. | u.o. | b.o. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| $>5,1$ | u.o. | b.o. | b.o. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Odpowiedź EULAR | CONSIDER | <p>W badaniu <i>CONSIDER</i> mierzono częstość występowania odpowiedzi EULAR i EULAR DAS(CRP).</p> <p>Odpowiedź EULAR definiowano jako osiągnięcie niskiej aktywności choroby [DAS $<3,2$] (umiarkowanej odpowiedzi) lub remisji [DAS $<2,6$] (dobrej odpowiedzi).</p> | <p>Im wyższa częstość występowania odpowiedzi EULAR tym skuteczniejsze leczenie.</p> | <p>b.o. – brak odpowiedzi u.o. – umiarkowana odpowiedź d.o. – dobra odpowiedź [EULAR].</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|-------------|---|--|--|
| | | W odpowiedzi EULAR DAS(CRP) wartość DAS była obliczona w oparciu o CRP (tak jak opisano powyżej). | | |
| Ocena objawów | Rejestr AID | W badaniu oceniano częstość redukcji nasilenia lub ustąpienia objawów ogólnoustrojowych, oraz brak objawów ogólnoustrojowych. Objawy ogólnoustrojowe raportowane przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem IL-1 obejmowały głównie: gorączkę, zapalenie stawów, bóle stawów, zapalenie błon surowiczych, objawy brzuszne i zajęcie skóry. | Im wyższa częstość redukcji nasilenia lub ustąpienia objawów tym wyższa skuteczność leczenia. | W przebiegu uMIZS objawy towarzyszące obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • symetryczne zapalenie stawów, bóle stawów oraz tkiwość mięśni; • gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ pojawiająca się 1-2 razy dziennie, z towarzyszącymi dreszczami; • wysypka o łososiowej barwie występująca na tułowi i twarzy towarzysząca gorączce i ustępująca razem z obniżeniem temperatury; • zapalenie osierdzia z towarzyszącą dusznością i bólem w klatce piersiowej, rzadziej zapalenie opłucnej lub otrzewnej [Mrukowicz 2023]. |
| Liczba stawów | CONSIDER | W badaniu mierzono zmianę liczby: <ul style="list-style-type: none"> • 66 SJC – liczby obrzękniętych stawów spośród 66 stawów • 68 TJC - liczby tkliwych stawów spośród 68 stawów • stawów LOM – liczby stawów z ograniczeniem ruchomości | Im niższa liczba stawów tkliwych/obrzękniętych/LOM tym wyższa skuteczność leczenia. Δ liczby stawów < 0 oznacza poprawę. | Zajęcie stawów jest jednym z dominujących objawów choroby Stilla u dorosłych. Ból stawów i zapalenie stawów są najczęściej zgłaszanymi objawami u chorych z AOSD. Zapalenie stawów, które zazwyczaj zaczyna się łagodnie i ogranicza do pewnych obszarów, może stopniowo postępować w trakcie trwania choroby, stając się bardziej nasilone i obejmujące coraz więcej stawów [Efthimiou 2021]. |
| Ból stawów | CONSIDER | Ból oceniano w skali NRS. To 10-punktowa skala, w której 0 oznacza brak bólu, a 10 maksymalne nasilenie bólu. | <u>Ból w skali NRS (0-10)</u> Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu. $\Delta < 0$ oznacza poprawę. | |
| PhGA | CONSIDER | W badaniu mierzono ogólną aktywność choroby w ocenie lekarza. Aktywność choroby oceniano w skali NRS. To 10 punktowa skala, w której 0 oznacza brak objawów, a 10 maksymalne nasilenie choroby. | <u>PhGA w skali NRS (0-10)</u> Im wyższy wynik tym większa aktywność choroby. $\Delta < 0$ oznacza poprawę. | Niewystarczająca kontrola aktywności choroby u chorych z AOSD wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań [Efthimiou 2021]. W związku z powyższym |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|--|---|---|--|
| | TURSIS | W badaniu oceniano średni wynik wg skali PGA na początku badania oraz w 3. mies. leczenia. | Im wyższy wynik tym większa aktywność choroby. $\Delta < 0$ oznacza poprawę. | monitorowanie aktywności choroby jest istotnym klinicznie punktem końcowym. |
| CHAQ | β -SPECIFIC 1 β -SPECIFIC 2 | W badaniu β -SPECIFIC 1 za pomocą kwestionariusza CHAQ oceniano nasilenie bólu oraz niepełnosprawność. W badaniu β -SPECIFIC 2 za pomocą kwestionariusza CHAQ oceniano niepełnosprawność. Kwestionariusz Oceny Zdrowia Dziecka (CHAQ) to 30-punktowy, wypełniany samodzielnie lub przez rodzica instrument stosowany do oceny zdolności funkcjonalnych dzieci, zwłaszcza z chorobami reumatycznymi. Za pomocą CHAQ ocenia się 8 obszarów funkcjonowania: ubieranie się, mycie się i dbanie o higienę osobistą, odgrywanie ról społecznych, jedzenie, chodzenie i ruch, podnoszenie przedmiotów, sen, ból i dyskomfort [CADTH 2016]. <u>Ocenę bólu</u> wg CHAQ przeprowadzono na skali VAS, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 to maksymalny możliwy ból. <u>Ocenę niepełnosprawności</u> wg CHAQ (CHAQ-DI) przeprowadzono na 3-stopniowej skali od 0 do 3, gdzie wyższa liczba oznacza większą niepełnosprawność. | <u>Ocena bólu wg CHAQ</u> Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu. Δ CHAQ < 0 oznacza poprawę. <u>Ocena niepełnosprawności wg CHAQ-DI</u> Im wyższy wynik tym większa niepełnosprawność Δ CHAQ < 0 oznacza poprawę. | MCID dla CHAQ-DI wynosi -0,19 . W przypadku oceny bólu wg CHAQ w badaniu β -SPECIFIC 1 nie podano zmiany wyniku, a jedynie wartość w określonym punkcie czasowym. |
| HAQ | CONSIDER | W badaniu CONSIDER według kwestionariusza HAQ oceniano niepełnosprawność chorych. Kwestionariusz HAQ to odpowiednich kwestionariusza CHAQ, który stosuje się w populacji dorosłych. | <u>Ocena niepełnosprawności wg HAQ-DI</u> Im wyższy wynik tym większa niepełnosprawność Δ CHAQ < 0 oznacza poprawę. | W chorobach reumatologicznych istnieją liczne dowody, że HAQ koreluje z obiektywnymi parametrami, tj. CRP czy wynikami badań obrazowych stawów [Sokalska Jurkiewicz 2008]. |
| CHQPF50 | β -SPECIFIC 1 β -SPECIFIC 2 | W badaniach β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 za pomocą kwestionariusza CHQPF50 oceniano jakość | Im wyższy wynik wg CHQPF50 tym wyższa jakość życia. | Jakość życia jest jednym z istotnych klinicznie punktów końcowych w rozpatrywanej populacji. |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------------------------------|--|--|---|--|
| | | <p>życia chorych. Osobno oceniano stan fizyczny i stan psychospołeczny.</p> <p>CHQ jest ogólnym kwestionariuszem jakości życia, który ocenia fizyczne, emocjonalne i społeczne aspekty stanu zdrowia u dzieci w wieku ≥ 5 lat. Kwestionariusz obejmuje 14 domen i zawiera komponent fizyczny i psychospołeczny jako dwie miary podsumowujące. Istnieją dwa oddzielne formularze, tj. jeden dla rodzica (który zawiera 50 lub 28 pozycji w zależności od wersji) i jeden dla dziecka (który zawiera 87 pozycji). Jest to kwestionariusz do samodzielnego wypełnienia przez dzieci w wieku ≥ 10 lat. Wyniki zawierają się w zakresie od 0 do 100 [CADTH 2016].</p> | <p>ΔCHAQ >0 oznacza poprawę.</p> | <p>W literaturze nie odnaleziono wartości MCID dla skali CHQ.</p> |
| SF-36 | CONSIDER | <p>W badaniu CONSIDER według kwestionariusza SF-36 oceniano stan fizyczny i stan psychiczny.</p> <p>Kwestionariusz SF-36 składa się z 36 ogólnych pytań zdrowotnych i 2 części: fizycznej i psychicznej. Dla każdego komponentu wynik jest obliczany przy użyciu 8 domen: funkcjonowanie fizyczne, role fizyczne, ból ciała, ogólny stan zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, rola emocjonalna i zdrowie psychiczne.</p> <p>Wyniki każdego elementu są sumowane i uśredniane (zakres = 0 „najgorszy” – 100 „najlepszy”).</p> | <p>Im wyższy wynik SF-36 tym lepsze funkcjonowanie.</p> <p>ΔSF-36 >0 oznacza poprawę.</p> | <p>SF-36 jest kwestionariuszem oceniającym ogólny stan zdrowia. Może być stosowany u chorych na różnorodne schorzenia oraz w zdrowej populacji, gdyż zajmuje się aspektami zdrowia istotnymi dla każdego człowieka, zdrowego lub chorego. Umożliwia zarówno porównywanie stanu zdrowia chorych na tę samą jednostkę chorobową, jak i na różne schorzenia [Sokalska Jurkiewicz 2008].</p> |
| Temperatura $\leq 38^{\circ}\text{C}$ | β -SPECIFIC 1 β -SPECIFIC 2 | <p>W badaniach β-SPECIFIC 1 i β-SPECIFIC 2 oceniano częstość braku gorączki (temperatury $\leq 38^{\circ}\text{C}$)</p> | <p>Im wyższa częstość osiągnięcia temperatury $\leq 38^{\circ}\text{C}$, tym skuteczniejsze leczenie.</p> | <p>Gorączka jest jednym z charakterystycznych objawów w chorobie Stilla. Pomiar gorączki w chorobie Stilla służy jako kryterium diagnostyczne [Szczekliak 2023, Efthimiou 2021]. Gorączka jest również składową odpowiedzi ACRpedi, czyli służy również do pomiaru skuteczności leczenia.</p> |
| Czas do zaostrzenia choroby | β -SPECIFIC 2 | <p>W badaniu β-SPECIFIC 2 pierwszym punktem końcowym w etapie II był czas do zaostrzenia choroby.</p> <p>Zaostrzenie choroby zdefiniowano jako wystąpienie ≥ 1 z poniższych zdarzeń:</p> | <p>Im dłuższy czas do zaostrzenia choroby, tym skuteczniejsze leczenie.</p> | <p>Zaostrzenie jest głównym objawem klinicznym MIZS. W związku z czym, w leczeniu MIZS dąży się do wydłużenia czasu do zaostrzenia choroby [EMA 2013].</p> |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|----------------------------------|---------------------|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> nawrót gorączki (>38°C, utrzymujące się przez ≥2 kolejne dni) niezwiązane z zakażeniem zaostrenie zgodnie z pediatrycznymi kryteriami zaostrenia MZS: <ul style="list-style-type: none"> pogorszenie o ≥30% w ≥3 spośród 6 zmiennych odpowiedzi poprawa o ≥30% w ≤1 spośród 6 zmiennych odpowiedzi. | | |
| Utrzymanie skuteczności leczenia | <i>β-SPECIFIC 2</i> | W etapie II badania <i>β-SPECIFIC 2</i> oceniano czas do pogorszenia się odpowiedzi ACR, tj. czas, przez jaki chorzy w sposób ciągły utrzymują lub poprawiają kryteria odpowiedzi ACR30/50/70/90/100 osiągnięte w momencie włączenia do etapu II. | Im dłuższy czas utrzymania | |
| Zmniejszenie dawki steroidów | <i>β-SPECIFIC 2</i> | W etapie I badania <i>β-SPECIFIC 2</i> oceniano częstość zmniejszenia dawki steroidów, a celem było osiągnięcie zmniejszenia dawki steroidów u ≥25% chorych, co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. | Im wyższa częstość zmniejszenia dawki steroidów, tym skuteczniejsze leczenie. | Ograniczenie stosowania steroidów jest istotnym klinicznie celem leczenia, ponieważ ich przewlekłe stosowanie wiąże się z wystąpieniem zespołu Cushinga, otyłością, nadciśnieniem, złamaniami, zaćmą i opóźnieniem wzrostu [EMA 2013]. |
| | <i>G2301E1</i> | W ramach badania oceniano częstość przerwania leczenia steroidami oraz częstość zmniejszenia dawki stosowanych steroidów. | | |
| Markery stanu zapalnego | <i>CONSIDER</i> | W badaniu <i>CONSIDER</i> oceniano stężenie CRP/OB i ferrytyny. | Im wyższa wartość CRP/OB/ferrytyny/SAA tym silniejszy stan zapalny. ΔCRP/OB/ferrytyny/SAA <0 oznacza poprawę. | Podwyższona wartość CRP/OR/ferrytyny jest częstym objawem u chorych z AOSD oraz informuje o występowaniu i nasileniu stanu zapalnego w organizmie. Analiza wyników z wielu badań z udziałem chorych z AOSD wskazuje, że w zależności od badania, obserwowano podwyższone stężenie: CRP u 70%-100% chorych, OB u 68,9%-100% chorych, a ferrytyny u 34,0%-97,6% chorych [Efthimiou 2021]. Poziom surowiczego amyloidu A (SAA) jest również istotnym punktem końcowym, ponieważ jego podwyższenie jest konsekwencją przewlekłych zapaleń |
| | <i>Rejestr AID</i> | W badaniu oceniano zmianę wartości parametrów laboratoryjnych stanu zapalnego: leukocytów, CRP, OB, SAA oraz S100A12. W badaniu oceniano także częstość występowania normalizacji CRP. | | |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|------------------------------|---|---|--|---|
| | | | | przebiegających z wytwarzaniem białek ostrej fazy (tj. wysoki poziom SAA wskazuje na toczący się w organizmie proces zapalny) [SRP RoActerna 2014]. |
| Profil bezpieczeństwa | | | | |
| Bezpieczeństwo | <p><i>β-SPECIFIC 1</i> <i>β-SPECIFIC 2</i> <i>G2301E1</i></p> | <p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwe związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); | <p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> | <p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017]</p> |

| Punkt końcowy | Badanie | Definicja | Kierunek zmian | Istotność kliniczna |
|---------------|---------|---|----------------|---------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); <ul style="list-style-type: none"> • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); <ul style="list-style-type: none"> • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. <i>seriousness</i>) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); <ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane; • łagodne. | | |

3.6.4.2. Zgodność populacji z badań klinicznych dla kanakinumabu z populacją wnioskowaną

W ramach niniejszego raportu populacja docelowa została dodatkowo zawężona zapisami wnioskowanego programu lekowego. Program B.33 w części pierwszej dotyczy leczenia RZS i w tej części zawiera zapisy dotyczące leczenia choroby Stilla o początku w wieku dorosłym (AOSD), natomiast w drugiej części znajdują się zapisy dotyczące leczenia uMIZS. Jest to program charakteryzujący się wyjątkową złożonością, co wynika zarówno z charakteru chorób, których dotyczy, jak również tego, iż zapisy w nim zawarte odnoszą się do wielu różnych opcji terapeutycznych. Analizę zgodności populacji z badań klinicznych dla kanakinumabu względem zapisów kryteriów kwalifikacji chorych do programu lekowego B.33 dokonano na podstawie badań randomizowanych, które stanowią podstawowe źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie kanakinumabu.

MIZS

W badaniu *β-SPECIFIC 1*, włączonym do niniejszej analizy, populacja chorych była zasadniczo zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Zaobserwowane ograniczenia są związane z brakiem przedstawienia przez autorów publikacji szczegółowych danych dotyczących m.in. czasu wcześniejszego stosowania GKS i MTX oraz brakiem informacji, czy rozpoczęcie terapii KAN po uprzednim leczeniu ANA, TOC czy inhibitorami TNF-alfa było związane z wystąpieniem u chorych poddanych terapii tymi lekami sytuacji klinicznych zdefiniowanych zapisami programu. Wydaje się, że brak tych informacji nie powinien mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki i formułowane na ich podstawie wnioski.

W tabeli poniżej przedstawiono zgodność populacji z badania klinicznego *β-SPECIFIC 1* z populacją wnioskowaną. Szczegółowa charakterystyka populacji chorych została przedstawiona w załączniku.

Tabela 6.
Zgodność populacji z badania klinicznego *β-SPECIFIC 1* z populacją wnioskowaną – uMIZS

| Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego | Zgodność populacji z badania klinicznego |
|---|---|
| Wiek > 2r.ż. | Tak. Do badania <i>β-SPECIFIC 1</i> kwalifikowano chorych w wieku > 2r.ż. |
| Rozpoznanie MIZS o początku uogólnionym (kryteria ILAR z 1997 r.), dominujące objawy układowe | Tak. Do badania <i>β-SPECIFIC 1</i> kwalifikowano chorych z potwierdzonym rozpoznaniem MIZS wg ILAR co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania. |

| Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego | Zgodność populacji z badania klinicznego |
|--|--|
| <p>Utrzymywanie się lub ponowne wystąpienie gorączki i utrzymywanie się układowych objawów wysokiej aktywności choroby, (wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza) pomimo stosowania GKS przez co najmniej 2 tygodnie (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie)</p> <p>ALBO</p> <p>Zajęcie co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i gorączką >38 stopni C, u chorych, u których choroba aktywna utrzymuje się przez co najmniej 3 mies. i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS (dawka nie niższa niż 0,5 mg/kg m.c./dobę) oraz MTX w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci s.c.) podawanym przez min. 3 mies. (w przypadku nietolerancji MTX, innym LMPCh).</p> | <p>Tak. W badaniu <i>β-SPECIFIC 1</i> uczestniczyli chorzy na układowe MIZS z aktywnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów, u których odnotowano okresowe skoki temperatury >38°C oraz którzy mieli ≥2 stawy zajęte chorobą.</p> <p>W badaniu wskazano, że dozwolone było stosowanie prednizolonu w dawce do 1,0 mg/kg/dobę oraz stabilnych dawek NLPZ oraz MTX (≤20 mg/m²).</p> <p>Autorzy publikacji nie wskazali czasu stosowania poszczególnych leków przed kwalifikacją chorych do badania.</p> |
| <p>Chorzy wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa lub TOC i.v. lub ANA, u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa, ciężkie działania niepożądane, stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na leczenie</p> | <p>Tak. W badaniu <i>β-SPECIFIC 1</i> uczestniczyli chorzy uprzednio leczeni ANA, TOC i inhibitorami TNF-alfa (odsetki chorych leczonych uprzednio poszczególnymi terapiami wskazano w szczegółowej charakterystyce badania <i>β-SPECIFIC 1</i>). Autorzy publikacji nie wskazali czy u chorych odnotowano sytuacje kliniczne zdefiniowane zapisami programu lekowego.</p> |

Choroba Stilli o początku w wieku dorosłym

W badaniu *CONSIDER*, włączonym do niniejszej analizy, populacja chorych była zasadniczo zgodna z wnioskowanym wskazaniem. Zaobserwowane ograniczenia, podobnie jak w przypadku badania dla choroby Stilli o początku w wieku dorosłym są związane przede wszystkim z brakiem przedstawienia przez autorów publikacji szczegółowych danych dotyczących m.in. przyczyn dyskontynuacji stosowanych przez chorych uprzednio terapii. Pewną rozbieżność zaobserwowano w zakresie kryterium kwalifikacji do programu vs do badania w odniesieniu do nasilenia choroby. Zapisy programu lekowego jednoznacznie wskazują, że w przypadku choroby Stilli chorzy kwalifikowani są do terapii niezależnie od wartości wskaźników DAS 28, DAS czy SDAI, podczas gdy do badania *CONSIDER* włączano chorych z DAS 28 powyżej 3,2. Ostatecznie w badaniu uczestniczyli chorzy z DAS 28 wynoszącym średnio 5,4, co oznacza dużą aktywność choroby. Wydaje się, że brak wskazanych informacji, jak również istnienie kryterium kwalifikacji chorych do badania w postaci $DAS28 > 3,2$ nie powinny mieć istotnego wpływu na uzyskane wyniki i formułowane na ich podstawie wnioski.

W tabeli poniżej przedstawiono zgodność populacji z badania klinicznego *CONSIDER* z populacją wnioskowaną. Szczegółowa charakterystyka populacji chorych została przedstawiona w załączniku.

Tabela 7.
Zgodność populacji z badania klinicznego *CONSIDER* z populacją wnioskowaną – choroba Stilla o początku w wieku dorosłym

| Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego | Zgodność populacji z badania klinicznego |
|--|---|
| Rozpoznanie choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) | Tak. Do badania <i>CONSIDER</i> kwalifikowano chorych w wieku ≥ 18 r.ż, z rozpoznaniem AOSD wg kryteriów Yamaguchi |
| Chorzy niepowodzeniu wcześniejszej terapii, w zależności od postaci klinicznej choroby, glikokortykosteroidami (GKS) lub co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami | Tak. Do badania <i>CONSIDER</i> kwalifikowano chorych uprzednio leczonych m.in. GKS, kLMPCh lub bLMPCh. |
| Chorzy z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) włączani niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI | Do badania <i>CONSIDER</i> włączano chorych z $DAS28 \geq 3,2$, natomiast program lekowy w przypadku osób dorosłych z chorobą Stilla umożliwia włączenie chorych niezależnie od wyniku uzyskanego w tej skali. |
| Chorzy na AOSD wcześniej leczeni inhibitorami TNF-alfa lub TOC i.v. lub TOF lub BAR LUB UPA lub FIL lub RTX lub ANA, u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa, ciężkie działania niepożądane, stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na leczenie | Tak. W badaniu <i>CONSIDER</i> uczestniczyli chorzy podani uprzednio terapii wskazanymi w programie lekowym substancjami, jednak autorzy publikacji nie przedstawili informacji o przyczynach dyskontynuacji stosowania tych terapii. |

3.6.5. Badania dla komparatorów

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano dwa badania randomizowane dla komparatorów (badanie *ANAJIS* i *TENDER*), które spełniają kryteria włączenia do porównania pośredniego z kanakinumabem.

W niniejszym rozdziale zestawiono charakterystykę chorych oraz metodykę badań *ANAJIS*, *TENDER* i β -*SPECIFIC 1*, na podstawie których wykonano porównanie pośrednie. Biorąc pod uwagę metodykę badań dla KAN, porównanie pośrednie można przeprowadzić wyłącznie z wykorzystaniem wyników z badania β -*SPECIFIC 1*.

Szczegółowa ocena krytyczna badań dla komparatorów została przedstawiona w załączniku, rozdział 11.5.

3.6.5.1. Ocena homogeniczności – charakterystyka chorych i metodyka badań

Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki z randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań, tj.:

- KAN vs PLC: badanie *β-SPECIFIC 1*;
- ANA vs PLC: badanie *ANAJIS*;
- TOC vs PLC: badanie *TENDER*.

Okres aktywnego leczenia w badaniu *β-SPECIFIC 1* wynosił 29 dni (≈1 miesiąc), w badaniu *ANAJIS* 1 miesiąc, a w badaniu *TENDER* 12 tygodni (3 miesiące). Dawki stosowanych interwencji (kanakinumabu, anakinry, tocilizumabu) były zgodne z dawkami zalecanymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych Ilaris®, Kineret® i RoActemra®.

W badaniu *β-SPECIFIC 1* w ramieniu interwencji badanej uczestniczyło 43 chorych, natomiast w grupie PLC 41 chorych. W badaniu *ANAJIS* w grupie ANA i PLC wzięło udział po 12 chorych, co może być związane z niewielką liczbą ośrodków badawczych biorących udział w badaniu (6 ośrodków). Natomiast w badaniu *TENDER* grupa TOC liczyła 75 chorych, a grupa PLC 37 chorych, co było związane z założeniem zastosowania randomizacji w stosunku 2:1.

Do badań rekrutowano chorych w podobnym wieku z potwierdzonym rozpoznaniem układowego MIZS na podstawie kryteriów ILAR.

Charakterystyki początkowe chorych uczestniczących w badaniach *β-SPECIFIC 1*, *ANAJIS* i *TENDER* były zbliżone pod względem cech demograficznych i nasilenia choroby. Zbliżony odsetek chorych stosował wcześniejsze leczenie biologiczne, natomiast jednoczesne stosowanie LMPCh w trakcie trwania badań stanowiło kryterium wykluczenia w badaniach *β-SPECIFIC 1* i *ANAJIS*, podczas gdy w badaniu *TENDER* leczenie to było dozwolone.

Nie stwierdzono innych znaczących rozbieżności w odniesieniu do metodyki i charakterystyki chorych.

Zestawienia danych, na podstawie których dokonano oceny homogeniczności badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 8.
Podsumowanie oceny homogeniczności badań β -SPECIFIC 1, ANAJIS i TENDER – charakterystyka chorych¹⁵

| Parametr | Porównywane badania | | | | | |
|---|--|--------------------|------------------------|--------------|----------------------------|-------------|
| | β -SPECIFIC 1 [Ruperto 2012, EMA 2013] | | ANAJIS [Quartier 2012] | | TENDER [De Benedetti 2012] | |
| | KAN | PLC | ANA | PLC | TOC | PLC |
| Populacja – dane demograficzne | | | | | | |
| Liczba chorych | 43 | 41 | 12 | 12 | 75 | 37 |
| Liczba mężczyzn (%) | 16 (37,2) | 18 (43,9) | 5 (41,7) | 4 (33,3) | 36 (48,0) | 20 (54,1) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 8,0 (4,0; 13,0)* | 9,0 (6,0; 14,0)* | 9,5 (5,19) | 7,5 (3,73) | 10,0 (4,6) | 9,1 (4,4) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | 22,2 (15,1; 47,9)* | 27,2 (21,0; 45,5)* | b/d | b/d | 34,7 (20,9) | 31,7 (16,8) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 2,3 (1,0; 4,7)* | 2,0 (1,2; 5,2)* | 4,2 (3,33) | 3,2 (1,95) | 5,2 (4,0) | 5,1 (4,4) |
| Liczba stawów zajętych chorobą, średnia (SD) | 15,8 (15,25) | 12,4 (12,18) | 16 (13,12) | 16 (15,84) | 21,3 (b/d) | 16,9 (b/d) |
| Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, średnia (SD) | 14,3 (15,03) | 12,4 (12,93) | 16 (14,88) | 17 (14,91) | 20,7 (b/d) | 17,9 (b/d) |
| Wynik CHAQ, średnia (SD) | 1,67 (0,74) | 1,51 (0,78) | 1,67 (0,845) | 1,44 (0,625) | 1,7 (b/d) | 1,7 (b/d) |
| Ocena nasilenia choroby przez lekarza w skali VAS, średnia (SD) | 65,3 (19,09) | 65,7 (19,55) | 63 (20,57) | 57 (29,74) | 69,6 (b/d) | 61,4 (b/d) |
| Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n (%) | 25 (58,1)** | 23 (56,1)** | 5 (41,7)*** | 8 (66,7)*** | 63 (84,0) | 29 (78,4) |
| Wcześniejsze leczenie LMPCh, n (%) | b/d | b/d | 8 (66,7) | 11 (91,7) | 55 (73,3) | 25 (33,3) |

¹⁵ Ocenę homogeniczności badań przeprowadzono na podstawie danych początkowych chorych włączonych do etapu randomizowanego, ponieważ ten etap posłużył do wykonania porównania pośredniego.

| Parametr | Porównywane badania | | | | | |
|---|--|-----------|------------------------|--------------|----------------------------|-------------|
| | <i>β-SPECIFIC 1</i> [Ruperto 2012, EMA 2013] | | ANAJIS [Quartier 2012] | | TENDER [De Benedetti 2012] | |
| | KAN | PLC | ANA | PLC | TOC | PLC |
| Stosowanie MTX na początku badania, n (%) | 29 (67,4) | 24 (58,5) | b/d | b/d | b/d | b/d |
| Jednoczesne stosowanie LMPCh, n (%) | 0 (0,0)^ | 0 (0,0)^ | 0 (0,0)^ | 0 (0,0)^ | 52 (69,3) | 26 (70,3) |
| Dzienna dawka GKS, średnia (SD) [mg/kg] | b/d | b/d | 0,52 (0,237) | 0,66 (0,373) | 0,29 (0,18) | 0,27 (0,17) |

*mediana (IQR)

**chorzy mogli otrzymywać ≥1 terapii

***chorzy stosowali inhibitor TNF-α: etanercept

^ jednoczesne stosowanie LMPCh stanowiło w badaniu kryterium wykluczenia

Tabela 9.

Podsumowanie oceny homogeniczności badań *β-SPECIFIC 1*, ANAJIS i TENDER – charakterystyka badań

| Badanie | <i>B-SPECIFIC-1</i> [Ruperto 2012, EMA 2013] | ANAJIS [Quartier 2012] | TENDER [De Benedetti 2012] |
|--------------------|--|---|--|
| Metodyka | randomizowane, podwójnie zaślepienie, pojedynczej dawki, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Jadad:5/5 | randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, z otwartym przedłużeniem badania Jadad: 5/5 | randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, z jednoramiennym, otwartym przedłużeniem badania Jadad: 5/5 |
| Okres obserwacji | 29 dni, punkty końcowe oceniano w 15. i 29. dniu | 1 mies., punkty końcowe oceniano w 1 mies. | 12 tyg., punkty końcowe oceniano w 12 tyg. |
| Ośrodki badawcze | 63 ośrodki | 6 ośrodków (Francja) | 43 ośrodki ¹⁶ |
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> wiek 2-19 lat; | <ul style="list-style-type: none"> wiek 2-20 lat; rozpoznanie układowego MIZS wg ILAR; czas trwania choroby >6 mies.; | <ul style="list-style-type: none"> wiek 2-17 lat; rozpoznanie układowego MIZS wg kryteriów ILAR; |

¹⁶ Będących członkami PRINTO oraz PRCSG

| Badanie | B-SPECIFIC-1 [Ruperto 2012, EMA 2013] | ANAJIS [Quartier 2012] | TENDER [De Benedetti 2012] |
|-------------|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> potwierdzone rozpoznanie MIZS wg ILAR co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania; początek choroby <16 roku życia; układowe MIZS z aktywnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów: <ul style="list-style-type: none"> okresowe skoki temperatury >38°C; ≥2 stawy zajęte chorobą; stężenie CRP >30 mg/l (wartość prawidłowa <10 mg/l). | <ul style="list-style-type: none"> aktywna choroba układowa: <ul style="list-style-type: none"> gorączka związana z chorobą i/lub; stężenie CRP >20 mg/l i/lub; OB w 1. godz. >20); istotna ogólna aktywność choroby w 1. dniu pomimo stosowania prednizonu lub prednizolonu p.o. w dawce ≥0,3 mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności od tego, która wartość była niższa), spełniająca ≥3 kryteriów¹⁷; | <ul style="list-style-type: none"> choroba przewlekła (≥6 miesięcy); niewystarczająca odpowiedź na leczenie NLPZ i glikokortykoidami; ≥5 stawów zajętych chorobą lub ≥2 stawy zajęte chorobą i gorączka (>38°C przez ≥5 dni w czasie 14-dniowego okresu badań przesiewowych). |
| Interwencja | <p>Interwencja badana: KAN s.c. w dawce 4 mg/kg Q4W. Maksymalna dozwolona jednorazowa dawka wynosiła 300 mg, w przypadku dawki powyżej 150 mg, lek podawano w 2 iniekcjach s.c.;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC Q4W.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie terapii podstawowej w dawce 1,0 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu oraz stałych dawek NLPZ i MTX (≤20 mg/m²/tydzień).</p> | <p>Interwencja badana: ANA;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC;</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy¹⁸; Niesteroïdowe leki przeciwzapalne i kortykosteroidy musiały być przyjmowane w stabilnej dawce przez 1 miesiąc przed dniem 1. oraz do miesiąca 1. Podczas badania chorzy nie mogli stosować leków immunosupresyjnych i LMPCh.</p> | <p>Interwencja badana: TOC i.v. (w dawce 12 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła <30 kg lub 8 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła ≥30 kg) Q2W przez 12 tyg.;</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC i.v. Q2W., przez 12 tyg.</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować GKS¹⁹ i MTX.</p> |

¹⁷ wynik PhGA ≥20/100; wynik PtGA/PrGA ≥20/100; wynik kwestionariusza CHAQ ≥0,375/3; ≥2 stawy z aktywnym zapaleniem; ≥2 stawy z nieodwracalnym ograniczonym zakresem ruchu i OB ≥30

¹⁸ Zmniejszanie dawki kortykosteroidów było dozwolone po wizycie w 1. mies., redukcja o:

- 0,4-0,5 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek ≥1,5 mg/kg;
- 0,3-0,4 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek 1-1,5 mg/kg;
- 0,2-0,3 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek 0,6-1 mg/kg;
- 0,1-0,2 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek 0,3-0,6 mg/kg;
- ≤0,10 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek <0,3 mg/kg.

¹⁹ Zmniejszanie dawki GKS było dozwolone w 6. i 8 tyg. w okresie podwójnie zaślepionym (ale nie w 10. tyg.) jeśli u chorego stwierdzono OB <20 mm/godz., brak gorączki w czasie ostatnich 2 tyg. oraz odpowiedź ACR70. Zmniejszanie dawki nie było dozwolone częściej niż co 2 tyg., a maksymalne dozwolone zmniejszenie dawki wynosiło 20% aktualnej dawki

3.6.5.2. Ocena homogeniczności – punkty końcowe

W niniejszym rozdziale określono, dla których punktów końcowych z badań *β-SPECIFIC 1*, *ANAJIS* i *TENDER*, możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego, a dla których wykonano jedynie zestawienie wyników.

Ocenę wykonalności porównania pośredniego przeprowadzono dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedzi ACR), dla składowych odpowiedzi ACR oraz drugorzędowych punktów końcowych, z badania *β-SPECIFIC 1*.

Pierwszorzędowy punkt końcowy – odpowiedź ACR30

W badaniach *β-SPECIFIC 1*, *ANAJIS* i *TENDER* odpowiedź ACR30 (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) definiowano jako:

- ***β-SPECIFIC 1***: odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i jednocześnie brak gorączki;
- ***ANAJIS***: odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i jednocześnie brak gorączki i redukcja o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP, jak i wartości ESR;
- ***TENDER***: odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i jednocześnie brak gorączki (gorączkę stwierdzano, jeżeli w poprzedzającym tygodniu, jeden lub więcej pomiarów wykonywanych dwa razy dziennie wynosił 37,5°C lub więcej lub w przypadku, gdy brakowało pomiarów temperatury w czasie 4 lub więcej dni).

W związku z powyższym należy uznać, że kryteria odpowiedzi ACR30 w badaniach *β-SPECIFIC 1* i *TENDER* są mniej restrykcyjne niż kryteria odpowiedzi w badaniu *ANAJIS*, w którym dodatkowo należało uzyskać redukcję o 50% względem wartości początkowych lub normalizację zarówno stężenia białka CRP, jak i wartości ESR. Jednocześnie w badaniu *ANAJIS* przedstawiono częstość występowania braku gorączki + odpowiedzi ACR. Pozwoliło to na wykonanie porównania pośredniego KAN vs ANA w 2 wariantach, tj. w wariacie, w którym uwzględniono definicję pierwszorzędowego punktu końcowego dla odpowiedzi ACR30 (brak gorączki + odpowiedź ACR + redukcja/normalizacja CRP i ESR) z badania *ANAJIS* oraz wariantu, w którym uwzględniono 2 składowe głównego punktu końcowego dla odpowiedzi ACR30 (brak gorączki + odpowiedź ACR).

W badaniu *TENDER* odcięcie wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź ACR30) nastąpiło po 12 tyg. Choć w publikacji głównej do badania *TENDER*

nie opublikowano wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tyg., to wynik ten został przedstawiony w opracowaniu wtórnym *Song 2021*. W związku z tym w przypadku TOC zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego w 2 wariantach, tj. w wariacie, w którym okres obserwacji dla odpowiedzi ACR30 z badania *TENDER* wyniósł 12 tyg. (publikacja główna, okres odciążenia dla pierwszorzędowego punktu końcowego) oraz 4 tyg. (wyniki dostępne w opracowaniu wtórnym *Song 2021*).

Składowe odpowiedzi ACR

Na ocenę odpowiedzi ACR w badaniu β -*SPECIFIC 1* dla kanakinumabu składały się następujące komponenty (6 parametrów):

- ogólna (globalna) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS;
- ogólna (globalna) ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS;
- ocena funkcjonowania wg CHAQ (ocena niepełnosprawności CHAQ-DI);
- liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów;
- liczba stawów z ograniczoną ruchomością;
- CRP.

W badaniach dla komparatorów większość składowych odpowiedzi ACR była zgodna z badaniem dla kanakinumabu. Różnicę między badaniami odnotowano w przypadku markera stanu zapalnego, ponieważ w badaniu β -*SPECIFIC 1*, w ramach odpowiedzi ACR uwzględniono CRP, natomiast w badaniach dla komparatorów – wskaźnik OB. Dodatkowo w badaniach β -*SPECIFIC1* i *TENDER* przeprowadzono ocenę niepełnosprawności wg CHAQ (CHAQ-DI), a w badaniu *ANAJIS* przedstawiono wynik dla CHAQ, tzn. nie określono, aby wynik dotyczył wyłącznie komponentu CHAQ-DI, przy czym CHAQ składa z 2 domen oceniających niepełnosprawność i dyskomfort.

Poszczególne komponenty odpowiedzi ACR (6 parametrów wymienionych wyżej) w badaniu β -*SPECIFIC 1* nie stanowiły samodzielnego, pierwszo- lub drugorzędowego punktu końcowego, za wyjątkiem oceny niepełnosprawności wg CHAQ-DI. Dla tych składowych przeprowadzono zestawienie z wynikami z badań *ANAJIS* i *TENDER*. W przypadku CRP nie zestawiono wyników badania β -*SPECIFIC 1* i *TENDER*, ponieważ w badaniu β -*SPECIFIC 1* przedstawiono zmianę %, a w badaniu *TENDER* odsetek chorych z przekroczeniem normy CRP.

Przeprowadzenie porównania pośredniego dla składowych odpowiedzi ACR z badania *β-SPECIFIC 1* nie było możliwe ze względu na sposób raportowania wyników:

- brak parametrów względnych dla większości składowych w badaniu *β-SPECIFIC 1*;
- parametr względny przedstawiono jedynie dla CHAQ-DI. Jednocześnie parametr ten został inaczej oszacowany w badaniu *β-SPECIFIC 1* i *TENDER*. Wynik z badania *β-SPECIFIC 1* został przedstawiony dla całego okresu obserwacji (ang. *over time*) i oszacowany na podstawie modelu ANCOVA, a wynik z badania *TENDER* został przedstawiony dla 12 tyg. i oszacowany na podstawie modelu ANOVA.

Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi na leczenie

W badaniach *β-SPECIFIC 1*, *ANAJIS* i *TENDER* przedstawiono również pozostałe, możliwe do uzyskania odpowiedzi na leczenie, w tym ACR50/70/90/100 (w zależności od badania dostępny był inny zestaw odpowiedzi).

W badaniach mierzono:

- ***β-SPECIFIC 1***: odpowiednio odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 50/70/90/100 i jednocześnie brak gorączki;
- ***ANAJIS***: odpowiednio odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 50/70/100 i jednocześnie brak gorączki i redukcja o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP, jak i wartości ESR;
- ***TENDER***: odpowiednio odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 50/70/90.

W związku z powyższym definicja odpowiedzi ACR50/70/90 w badaniu *TENDER* dla tocilizumabu nie obejmuje braku gorączki, a tym samym kryteria te są mniej restrykcyjne niż w badaniach *β-SPECIFIC 1* i *ANAJIS*, dlatego odstąpiono od porównania pośredniego KAN vs TOC w odniesieniu do ACR50/70/90.

Porównanie pozostałych odpowiedzi ACR przeprowadzono dla KAN vs ANA.

Pozostałe drugorzędowe punkty końcowe

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych z badania *β-SPECIFIC 1*, tj. ogólnej oceny nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko dokonanej przez rodzica/chorego w skali VAS, oceny stanu fizycznego wg CHQPF50 w skali VAS oraz oceny stanu psychospołecznego wg CHQPF50 w skali VAS, również nie można było przeprowadzić porównania pośredniego.

Dla oceny bólu nie przedstawiono parametrów względnych w badaniu β -SPECIFIC 1, a wyniki wg CHQPF50, podobnie jak w przypadku CHAQ-DI zostały inaczej oszacowane w badaniach.

Szczegółowe zestawienie definicji dla pierwszorzędowego punktu końcowego z badań β -SPECIFIC 1, ANAJIS i TENDER, dla których wykonano porównanie pośrednie zaprezentowano poniżej.

Tabela 10.
Definicja dla pierwszorzędownego punktu końcowego z badań β -SPECIFIC 1, ANAJIS i TENDER

| | β -SPECIFIC 1 (Ruperto 2012) KAN vs PLC | | ANAJIS (Quartier 2012) ANA vs PLC | | TENDER (Song 2021, De Benedetti 2012) TOC vs PLC | |
|---|---|--|---|---------------------------|--|--|
| | Definicja punktu końcowego | Odcięcie danych | Definicja punktu końcowego | Odcięcie danych | Definicja punktu końcowego | Odcięcie danych |
| Zmodyfikowana odpowiedź ACR30 – <u>pierwszorzędowny punkt końcowy</u> w badaniach | Odpowiedź ACR30 definiowano jako jednoczesne spełnienie 2 kryteriów : <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki (temperatura ciała <38) oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dzień (≈1 mies.) [Ruperto 2012] | Odpowiedź ACR30 definiowano jako jednoczesne spełnienie 3 kryteriów : <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki (temperatura ciała <38° C przez ponad 7 dni) oraz • odpowiedź ACR30 oraz • obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP jak i wartości ESR. <p>W badaniu przedstawiono także składowe głównego punktu końcowego, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR30; • odpowiedź ACR30 + brak gorączki; • odpowiedź ACR30 + brak gorączki + CRP <15 mg/l. | 4 tyg. [Quartier 2012] | Odpowiedź ACR30 definiowano jako jednoczesne spełnienie 2 kryteriów : <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki (za gorączkę uznawano, jeżeli w poprzedzającym tygodniu, jeden lub więcej pomiarów wykonywanych dwa razy dziennie wynosił $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ lub w przypadku, gdy brakowało pomiarów temperatury w czasie 4 lub więcej dni) oraz • odpowiedź ACR30. | 12 tyg. (≈3 mies.) [De Benedetti 2012] 1 mies. [Song 2021] |
| Zmodyfikowana odpowiedź ACR 50/70/90/100 | W badaniu oceniano również odpowiedź ACR 50/70/90/100. Odpowiedź ACR50/70/90/100 definiowano jako jednoczesne spełnienie 2 kryteriów : <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki (temperatura ciała <38) oraz • odpowiedź ACR50/70/90/100 (zależnie od wskazanej odpowiedzi). | 29 dzień (≈1 mies.) [Ruperto 2012] | W badaniu oceniano również odpowiedź ACR 50/70/100. Odpowiedź ACR50/70/100 definiowano jako jednoczesne spełnienie 3 kryteriów : <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki (temperatura ciała <38° C przez ponad 7 dni) oraz • odpowiedź ACR50/70/100 (zależnie od wskazanej odpowiedzi) oraz • obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP jak i wartości ESR. | 4 tyg. [Quartier 2012] | W badaniu oceniano również odpowiedź ACR 50/70/90. Odpowiedź ACR50/70/90 definiowano jako: <ul style="list-style-type: none"> • poprawę o odpowiednio 50%/70%/90% (zależnie od wskazanej odpowiedzi). <p>Powyższa definicja nie obejmuje zatem braku gorączki. Kryteria te są mniej restrykcyjne niż w badaniach β-SPECIFIC 1 i ANAJIS.</p> | 12 tyg. [De Benedetti 2012] |

Odpowiedź ACR definiowano zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami ACRpedi. Odpowiedź ACR 30/50/70/90/100 we wszystkich badaniach zdefiniowano jako poprawę o odpowiednio $\geq 30\%/50\%/70\%/90\%$ lub 100% w ≥ 3 z 6 ocenianych parametrów z dopuszczalnym pogorszeniem w jednej zmiennej o $>30\%$

3.7. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 11.10.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań β -SPECIFIC 1, β -SPECIFIC 2 oraz CONSIDER wg zaleceń Cochrane

| Domena | β -SPECIFIC 1 | β -SPECIFIC 2 (etap II) | CONSIDER |
|---|--|--|--|
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>) | | | |
| Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>) | Randomizacja centralna w stosunku 1:1 do grupy kanakinumabu lub placebo ze stratyfikacją wg liczby stawów zajętych chorobą (≤ 26 / > 26), braku odpowiedzi na leczenie anakinrą (tak / nie) i dawki aktualnie stosowanych kortykosteroidów ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg). | Randomizacja stratyfikowana na podstawie doustnej dawki prednizonu (lub ekwiwalentu) pod koniec części I badania ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg) i odpowiedzi ACR na koniec części I badania ($> ACR50$ np. ACR70, 90 lub 100 / $\leq ACR50$ np. ACR30 lub 50). | Randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego (bLMPCh) i ośrodka badawczego do grupy otrzymującej kanakinumab w dawce 4 mg/kg masy ciała lub do grupy otrzymującej PLC |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) | Randomizację przeprowadzono komputerowo za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, z blokiem o wielkości 2. Dane randomizacyjne były zasłepione i nie były dostępne dla nikogo innego zaangażowanego w badanie, z wyjątkiem niezależnego, niezasłepionego wykwalifikowanego badacza w ośrodku, który przygotował badany lek. | Randomizację przeprowadzono komputerowo za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, z blokiem o wielkości 2. Dane randomizacyjne były zasłepione i nie były dostępne dla nikogo innego zaangażowanego w badanie, z wyjątkiem niezależnego, niezasłepionego wykwalifikowanego badacza w ośrodku, który przygotował badany lek. | Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem algorytmu Atkinsona: procedury alokacji w przypadku dwóch sposobów leczenia z uwzględnieniem czynników prognostycznych (Atkinson 1982). |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>) | | | |
| Zasłepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Badanie podwójnie zasłepione. Badane leki dostarczone w formie identycznie wyglądających strzykawek z roztworami. | Badanie podwójnie zasłepione. Badane leki dostarczone w formie identycznie wyglądających strzykawek z roztworami. | Badanie podwójnie zasłepione. |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |

| Domena | β -SPECIFIC 1 | β -SPECIFIC 2 (etap II) | CONSIDER |
|--|--|--|--|
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>) | | | |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | <p>Badanie podwójnie zaślepienie.</p> <p>W każdym ośrodku wymagany był niezależny ekspert oceniający stawy, 41 (65,1%) z 63 ośrodków posiadało co najmniej jednego egzaminatora certyfikowanego przez PRINTO lub PRCSG.</p> <p>Dodatkowo dane i bezpieczeństwo monitorował niezależny komitet.</p> | <p>Badanie podwójnie zaślepienie.</p> <p>W każdym ośrodku wymagany był niezależny ekspert oceniający stawy, 41 (65,1%) z 63 ośrodków posiadało co najmniej jednego egzaminatora certyfikowanego przez PRINTO lub PRCSG.</p> <p>Dodatkowo dane i bezpieczeństwo monitorował niezależny komitet.</p> | Badanie podwójnie zaślepienie. |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>) | | | |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | <p>Przedstawiono wyniki dla populacji ITT.</p> <p>Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p> | <p>Przedstawiono wyniki dla populacji ITT.</p> <p>Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p> | <p>Przedstawiono wyniki dla populacji ITT.</p> <p>Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona.</p> |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>) | | | |
| Wybiórcze raportowanie | <p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> | <p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i większość drugorzędowych punktów końcowych.</p> | <p>Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>) | | | |
| Inne źródła błędów | Brak | Brak | <p>W badaniu <i>CONSIDER</i> dwóch chorych w grupie PLC otrzymało w 4. tygodniu badania dawkę KAN, co spowodowało wzrost wskaźników odpowiedzi w grupie PLC. W związku z tym w analizie zaprezentowano wyniki zarówno dla populacji ITT oraz PP, przy czym z populacji PP wykluczono 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali aktywną interwencję</p> |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu |

Tabela 12.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *TENDER* oraz *ANAJIS* wg zaleceń Cochrane

| Domena | <i>TENDER</i> | <i>ANAJIS</i> |
|---|--|---|
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>) | | |
| Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>) | randomizacja w stosunku 2:1 do grupy TOC ²⁰ lub PLC. Stratyfikacja według masy ciała (<30 kg vs ≥30 kg), czasu trwania choroby (<4 lata v. ≥4 lata), jednoczesnej dawki doustnego glikokortykoidu (<0,3 mg/kg/dobę vs ≥0,3 mg/kg/dobę równoważnika prednizonu) oraz jednoczesnej terapii MTX (tak vs nie). | Randomizacja w stosunku 1:1 do grupy ANA lub PLC. Stratyfikacja według ośrodków, randomizacja była zrównoważona między terapiami i ośrodkami. |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) | Brak informacji na temat utajenia kodu randomizacji. | Randomizacja przy użyciu wygenerowanej komputerowo listy randomizacji. |
| | Ocena ryzyka błędu: niejasne ryzyko błędu. | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>) | | |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Badacze, koordynatorzy badania, chorzy i rodzice pozostawali zaślepieni na przypisane leczenie. Liczba stawów zajętych chorobą i stawów z ograniczonym ruchem została oceniona przez niezależnego, oceniającego, który nie mógł przeglądać dokumentacji medycznej chorego ani żadnych innych wcześniejszych ocen stawów. | Badacze, opiekunowie/rodzice oraz chorzy pozostali zaślepieni w stosunku do przypisanego leczenia. |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>) | | |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Badanie podwójnie zaślepienie. Zaostrzenie choroby, brak aktywności choroby i przestrzeganie zaleceń dotyczących zmniejszania dawki GKS oceniali niezależni oceniający, zaślepieni na przydział leczenia. | Badanie podwójnie zaślepienie. |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>) | | |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). | Przedstawiono utratę chorych z badania. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich | Przedstawiono utratę chorych z badania. Analizy przeprowadzono dla populacji ITT. |

²⁰ 12 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła <30 kg lub 8 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła ≥30 kg

| Domena | TENDER | ANAJIS |
|---|---|--|
| Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku. | |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias) | | |
| Wybiórcze raportowanie | Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. | Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |
| Inne rodzaje błędów (ang. other bias) | | |
| Inne źródła błędów | Brak. | Brak. |
| | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu | Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu |

3.8. Ekstrakcja danych

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Ilaris®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 11.11);
- z badań eksperymentalnych ekstrahowano pierwszorzędowe oraz drugorzędowe punkty końcowe, nie ekstrahowano eksploracyjnych punktów końcowych;
- jako nadrzędne źródło danych z badań traktowano publikacje główną do badania, natomiast w celu uzupełnienia informacji korzystano z danych przedstawionych w dokumentach EMA (*EMA 2013, EMA 2015, EMA 2016*);
- w badaniach *β-SPECIFIC 1, β-SPECIFIC 2* i *CONSIDER* dychotomiczne punkty końcowe analizowano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników uwzględnionych podczas randomizacji. Autorzy dla dychotomicznych punktów końcowych przedstawili parametr względny OR. Odstąpiono w tym przypadku od obliczania parametru RD ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów analizy. W przypadku bezpieczeństwa dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów RD oraz OR za pomocą programu RevMan 5.3.
- w badaniach obserwacyjnych, w których zestawiono wyniki dla różnych interwencji odstąpiono od obliczania parametrów względnych, ze względu na znacznie różnice w czasie leczenia między grupami;
- w przypadku danych dychotomicznych dla części punktów końcowych, dla których w badaniu wskazano jedynie odsetek chorych, u których odnotowano dany punkt końcowy, na podstawie danych przedstawionych w publikacji dokładne dopasowanie wartości n (liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie) do odsetka wskazanego w publikacji nie było możliwe. Wartość n zaokrąglano tak, aby obliczony % był jak najbardziej zbliżony do % wskazanego przez autorów badania, a następnie obliczano dokładny odsetek chorych dla zaokrąglonej częstości zdarzeń.

Ekstrakcja danych do porównania pośredniego:

- należy zauważyć, że w badaniu *β-SPECIFIC 1* dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź ACR) porównanie między grupami zostało wyrażone za pomocą parametru względnego OR z dopasowaniem według czynników zastosowanych podczas randomizacji: liczby stawów zajętych chorobą (≤ 26 / > 26), braku odpowiedzi na leczenie anakinrą (tak/nie), dawki aktualnie stosowanych GKS ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg). W badaniu *TENDER* w celu porównania grup oszacowano parametr względny RD z dopasowaniem według czynników zastosowanych podczas randomizacji: masy ciała (< 30 kg vs ≥ 30 kg), czasu trwania choroby (< 4 lata vs ≥ 4 lata), jednoczesnej dawki GKS ($< 0,3$ mg/kg/dobę vs $\geq 0,3$ mg/kg/dobę równoważnika prednizonu) oraz jednoczesnej terapii MTX (tak vs nie). Z kolei w badaniu *ANAJIS* autorzy nie przedstawili parametrów względnych a jedynie wartość p-value. Biorąc pod uwagę powyższe informacje w badaniach *β-SPECIFIC 1* i *TENDER* opublikowano inne parametry względne. Ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów badań do oszacowania parametrów względnych, dla wszystkich badań samodzielnie obliczono RD oraz OR z wykorzystaniem programu RevMan 5.3., a następnie dla oszacowanych parametrów przeprowadzono porównanie pośrednie. Obliczone samodzielne parametry OR/RD różnią się numerycznie od parametrów opublikowanych w badaniach, przy czym nie ma różnic w kontekście kierunku obserwowanego efektu i wniosku o istotności statystycznej.

3.9. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Samodzielne obliczanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa z badań dla kanakinumabu

W badaniach β -SPECIFIC 1, β -SPECIFIC 2 i CONSIDER dychotomiczne punkty końcowe analizowano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel ze stratyfikacją według czynników uwzględnionych podczas randomizacji. Autorzy dla dychotomicznych punktów końcowych przedstawili parametr względny OR. W części raportu poświęconej wynikom z ww. badań przedstawiono wyłącznie parametr OR opublikowany przez autorów badania oraz odstąpiono od obliczania parametru RD ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów badań.

W przypadku bezpieczeństwa dokonywano samodzielnych obliczeń parametrów RD oraz OR za pomocą programu RevMan 5.3. W przypadku, gdy parametr RD był istotny statystycznie obliczono także parametry NNT dla punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego).. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji, zamiast NNT, interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

W badaniach obserwacyjnych, w których zestawiono wyniki dla różnych interwencji odstąpiono od obliczania parametrów względnych, ze względu na znaczne różnice w czasie leczenia między grupami.

Samodzielne obliczanie wskaźników oceny skuteczności do porównania pośredniego

Należy zauważyć, że w badaniu β -SPECIFIC 1 dla pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiedź ACR) porównanie między grupami zostało wyrażone za pomocą parametru względnego OR z dopasowaniem według czynników zastosowanych podczas randomizacji:

liczby stawów zajętych chorobą (≤ 26 / > 26), braku odpowiedzi na leczenie anakinrą (tak/nie), dawki aktualnie stosowanych GKS ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg).

W badaniu *TENDER*, w celu porównania grup oszacowano parametr względny RD z dopasowaniem według czynników zastosowanych podczas randomizacji: masy ciała (< 30 kg vs ≥ 30 kg), czasu trwania choroby (< 4 lata vs ≥ 4 lata), jednoczesnej dawki GKS ($< 0,3$ mg/kg/dobę vs $\geq 0,3$ mg/kg/dobę równoważnika prednizonu) oraz jednoczesnej terapii MTX (tak vs nie).

Z kolei w badaniu *ANAJIS* autorzy nie przedstawili parametrów względnych a jedynie p-wartość.

Biorąc pod uwagę powyższe informacje w badaniach *β -SPECIFIC 1* i *TENDER* opublikowano inne parametry względne. Ze względu na brak możliwości odtworzenia metody obliczeń zastosowanej przez autorów badań do oszacowania parametrów względnych, dla wszystkich badań samodzielnie obliczono RD oraz OR z wykorzystaniem programu RevMan 5.3., a następnie dla oszacowanych parametrów przeprowadzono porównanie pośrednie. Obliczone samodzielne parametry OR/RD różnią się numerycznie od parametrów opublikowanych w badaniach, jednak istotne jest, iż nie zaobserwowano różnic w kontekście kierunku obserwowanego efektu i wniosku o istotności statystycznej analizowanych różnic pomiędzy grupami.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera [Wells 2009].

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 13.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

| Parametr | Kiedy liczony | Interpretacja |
|----------------|---|---|
| OR | Dla wyników o charakterze dychotomicznym | Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej |
| RR | Dla wyników o charakterze dychotomicznym | Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej |
| HR | Nie obliczany, podany w badaniu | Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji |
| <i>Peto</i> OR | Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej | Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt |

| Parametr | Kiedy liczony | Interpretacja |
|----------|---|--|
| RD | Dla wyników o charakterze dychotomicznym | Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej |
| NNT | Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie | Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego |
| NNH | Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie | Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego |
| MD | Dla wyników o charakterze ciągłym | Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach |

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

W analizie przedstawiono również częstość zdarzeń skorygowaną o ekspozycję na lek wyrażoną w postaci pacjentolat (zdarzenia/100 pacjentolat). Parametr ten uwzględnia zarówno liczbę chorych w badaniu, jak i czas uczestnictwa każdego chorego w badaniu. Przykładowo, dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego wyniosła 8,0 zdarzeń/100 pacjentolat. Oznacza to, iż 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród 100 chorych w czasie 1 roku ekspozycji na lek lub 8 nowych zdarzeń zostanie zaobserwowanych wśród 50 chorych w czasie 2 lat ekspozycji na lek.

4. Ocena skuteczności

4.1. Porównanie pośrednie i zestawienie wyników dla KAN względem ANA i TOC

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla KAN vs ANA oraz KAN vs TOC.

Porównanie pośrednie przeprowadzono dla odpowiedzi ACR, a zestawienie wyników dla komponentów odpowiedzi ACR oraz drugorzędowych punktów końcowych z badania *β-SPECIFIC 1*. **Szczegółową ocenę homogeniczności badań w zakresie raportowanych wyników, a tym samym ocenę możliwości wykonania porównania pośredniego przeprowadzono w Rozdziale 3.6.5.2**

Do porównania pośredniego wykorzystano wyniki z randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań, tj.:

- KAN vs PLC: badanie *β-SPECIFIC 1*;
- ANA vs PLC: badanie *ANAJIS*;
- TOC vs PLC: badanie *TENDER*.

W kolejnych podrozdziałach zaprezentowano dane wejściowe do porównania pośredniego wraz z oszacowanymi parametrami względnymi, wyniki porównania pośredniego oraz zestawienie wyników dla punktów końcowych, dla których nie można było przeprowadzić porównania pośredniego.

4.1.1. Dane wejściowe do porównania pośredniego

Tabela 14.
Dane wejściowe do porównania pośredniego

| Badanie | Punkt końcowy | OBS | Porównanie | Interwencja | N | Referencja | N | OR (95% CI) | RD (95% CI) |
|---|---|---------|------------|-------------|----|------------|----|----------------------------|--------------------|
| Dane wsadowe do porównania pośredniego | | | | | | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 1</i> (Ruperto 2012) | ACR30 – pierwszorzędowy PK w badaniach | 29 dni | KAN vs PLC | 35 (81,4) | 43 | 4 (9,8) | 41 | 40,47 (11,18; 146,45) | 0,72 (0,57; 0,86) |
| <i>ANAJIS</i> (Quartier 2012) | | 4 tyg. | ANA vs PLC | 8 (66,7) | 12 | 1 (8,3) | 12 | 22,00 (2,05; 236,05) | 0,58 (0,27; 0,89) |
| <i>TENDER</i> (Song 2021) | | 4 tyg. | TOC vs PLC | 57 (76,0) | 75 | 3 (8,1) | 37 | 35,89 (9,84; 130,89) | 0,68 (0,55; 0,81) |
| <i>TENDER</i> (De Benedetti 2012) | | 12 tyg. | TOC vs PLC | 64 (85,3) | 75 | 9 (24,3) | 37 | 18,10 (6,75; 48,55) | 0,61 (0,45; 0,77) |
| <i>ANAJIS</i> (Quartier 2012) | ACR30 + brak gorączki | 4 tyg. | ANA vs PLC | 11 (91,7) | 12 | 6 (50,0) | 12 | 11,00 (1,06; 114,09) | 0,42 (0,09; 0,74) |
| <i>β-SPECIFIC 1</i> (Ruperto 2012) | ACR50 | 29 dni | KAN vs PLC | 34 (79,1) | 43 | 2 (4,9) | 41 | 73,67 (14,88; 364,76) | 0,74 (0,60; 0,88) |
| <i>ANAJIS</i> (Quartier 2012) | | 4 tyg. | ANA vs PLC | 7 (58,3) | 12 | 0 (0,0) | 12 | 14,97 (2,67; 83,87) | 0,58 (0,30; 0,87) |
| <i>β-SPECIFIC 1</i> (Ruperto 2012) | ACR70 | 29 dni | KAN vs PLC | 29 (67,4) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 82,86 (10,31; 666,09) | 0,65 (0,50; 0,80) |
| <i>ANAJIS</i> (Quartier 2012) | | 4 tyg. | ANA vs PLC | 5 (41,7) | 12 | 0 (0,0) | 12 | 11,26 (1,64; 77,46) | 0,42 (0,13; 0,70) |
| <i>β-SPECIFIC 1</i> (Ruperto 2012) | ACR100 | 29 dni | KAN vs PLC | 14 (32,6) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 19,31 (2,40; 155,24) | 0,30 (0,15; 0,45) |
| <i>ANAJIS</i> (Quartier 2012) | | 4 tyg. | ANA vs PLC | 0 (0,0) | 12 | 0 (0,0) | 12 | Nieemożliwe do oszacowania | 0,00 (-0,15; 0,15) |

4.1.2. Wyniki porównania pośredniego

W badaniach *β-SPECIFIC 1*, *ANAJIS* i *TENDER* odpowiedź ACR30 (**pierwszorzędowy punkt końcowy**) definiowano jako:

- ***β-SPECIFIC 1***: odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i jednocześnie brak gorączki;
- ***ANAJIS***: odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i jednocześnie brak gorączki i redukcja o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja zarówno stężenia białka CRP, jak i wartości ESR;
- ***TENDER***: odpowiedź na leczenie wg ACRpedi 30 i jednocześnie brak gorączki (gorączkę stwierdzano, jeżeli w poprzedzającym tygodniu, jeden lub więcej pomiarów wykonywanych dwa razy dziennie wynosił 37,5°C lub więcej lub w przypadku, gdy brakowało pomiarów temperatury w czasie 4 lub więcej dni).

KAN vs ANA

Porównanie pośrednie KAN vs ANA przeprowadzono w 2 wariantach, tj. w wariacie, w którym uwzględniono definicję pierwszorzędowego punktu końcowego dla odpowiedzi ACR30 (brak gorączki + odpowiedź ACR + redukcja/normalizacja CRP i ESR) z badania *ANAJIS* oraz wariantu, w którym uwzględniono 2 składowe głównego punktu końcowego dla odpowiedzi ACR30 (brak gorączki + odpowiedź ACR).

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie KAN w porównaniu do ANA, w populacji chorych z uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi ACR30 wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla **pierwszorzędowego punktu końcowego**;
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów **ACR30 + braku gorączki**.

Okres obserwacji w badaniu dla KAN wynosił 29 dni (≈4 tyg.), a w badaniu dla ANA 4 tyg., w związku z tym okresy obserwacji w obydwu badaniach są zbieżne.

W przypadku odpowiedzi ACR50 i ACR70 również nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Dla odpowiedzi ACR100 różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN. Należy zauważyć, że w badaniu *ANAJIS* żaden chory w grupie ANA i PLC nie uzyskał odpowiedzi ACR100.

KAN vs TOC

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie KAN w porównaniu do TOC, w populacji chorych z uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi ACR30 wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla **głównego punktu końcowego**.

Wnioski te są zgodne dla 2 okresów odcięcia wyników dla TOC, tj. dla okresu wynoszącego 4 tyg. oraz okresu wynoszącego 12 tyg.

Szczegółowe wyniki dla obydwu porównań zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 15.
Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs ANA

| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1 KAN vs PLC | | | Badanie ANAJIS ANA vs PLC | | | Wynik porównania pośredniego | |
|---------------|--|--------|--------------------------|---|--------|-------------------------|---------------------------------|-----|
| | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 22,00 (2,05; 236,05) | 1,84 (0,12; 27,35) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,58 (0,27; 0,89) | 0,14 (-0,20; 0,48) | |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30²¹. | 4 tyg. | 11,00 (1,06; 114,09) | 3,68 (0,25; 53,11) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,42 (0,09; 0,74) | 0,30 (-0,06; 0,66) | |
| ACR50 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR50. | 29 dni | 73,67 (14,88; 364,76) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR50 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 14,97 (2,67; 83,87) | 4,92 (0,47; 51,68) | NIE |
| | | | 0,74 (0,60; 0,88) | | | 0,58 (0,30; 0,87) | 0,16 (-0,16; 0,48) | |
| ACR70 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR70. | 29 dni | 82,86 (10,31; 666,09) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR70 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 11,26 (1,64; 77,46) | 7,36 (0,43; 125,81) | NIE |
| | | | 0,65 (0,50; 0,80) | | | 0,42 (0,13; 0,70) | 0,23 (-0,09; 0,55) | |
| ACR100 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR100. | 29 dni | 19,31 (2,40; 155,24) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR100 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | n/o | n/o | TAK |
| | | | 0,30 (0,15; 0,45) | | | 0,00 (-0,15; 0,15) | 0,30 (0,09; 0,51) | |

²¹ Pierwszorzędowy PK w badaniu ANAJIS dla odpowiedzi ACR30 zawierał dodatkowo obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR.

Tabela 16.
Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs TOC

| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1 KAN vs PLC | | | Badanie TENDER TOC vs PLC | | | Wynik porównania pośredniego | |
|---------------|---|--------|--------------------------|---|---------|-------------------------|------------------------------|-----|
| | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 35,89 (9,84; 130,89) | 1,13 (0,18; 6,99) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,68 (0,55; 0,81) | 0,04 (-0,15; 0,23) | |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 12 tyg. | 18,10 (6,75; 48,55) | 2,24 (0,44; 11,31) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,61 (0,45; 0,77) | 0,11 (-0,11; 0,33) | |

4.1.3. Zestawienie wyników

4.1.4. Składowe odpowiedzi ACR, ocena bólu i jakości życia

Przeprowadzenie porównania pośredniego dla składowych odpowiedzi ACR oraz drugorzędowych punktów końcowych z badania *β-SPECIFIC 1* nie było możliwe ze względu na sposób raportowania wyników.

Szczegółowe uzasadnienie zaprezentowano w Rozdziale 3.6.5.2.

Zestawienie wyników zaprezentowano poniżej.

Tabela 17.
Skuteczność kanakinumabu, anakinry i tocilizumabem (poprzez placebo) – zestawienie wyników

| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1 [EMA 2013] | | Badanie ANAJIS [Quartier 2012] | | Badanie TENDER [De Benedetti 2012, Brunner 2021] | |
|--|--|--|---|--|--|--|
| | KAN | PLC | ANA | PLC | TOC | PLC |
| Składowe odpowiedzi ACR | | | | | | |
| Liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -86% | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -32% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -46% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -18% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -70,6% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -37,2% |
| | Różnica między grupami: b/d | | Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,040 | | % różnica pomiędzy grupami: -33,4% [95% CI: -53,2; -13,6]; p=0,0012 | |
| Liczba stawów z ograniczoną ruchomością | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -83% | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -33% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -36% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -20% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -51,6% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -22,5% |
| | Różnica między grupami: b/d | | Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,148 | | % różnica pomiędzy grupami: -29,1% [95% CI: -53,4; -4,9]; p=0,0192 | |
| Ocena funkcjonowania wg CHAQ w skali VAS | CHAQ-DI Δ względem BL* LSM: -0,9 (SE: 0,15) [skala VAS] | CHAQ-DI Δ względem BL* LSM: -0,2 (SE: 0,20) [skala VAS] | CHAQ $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg.: średnia: -37% | CHAQ $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: 9% | CHAQ-DI Δ względem BL w 12 tyg.* LSM: -0,8 (SD: 0,7) [skala VAS] | CHAQ-DI Δ względem BL w 12 tyg.* LSM: -0,5 (SD: 0,9) [skala VAS] |
| | Różnica między grupami: LSMD: -0,69 [95%CI: -1,05; -0,32]* | | Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,236 | | Różnica między grupami [#] : LSMD: -0,2 [95%CI: -0,6, 0,1] | |
| Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -83% | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -38% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -63% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -20% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -69,6% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -41,1% |
| | Różnica między grupami: b/d | | Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,002 | | % różnica pomiędzy grupami: -28,5% [95% CI: -44,3; -12,8]; p=0,0005 | |
| Ogólna ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -91% | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -17% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -36% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -23% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -65,8% | $\Delta\%$ względem BL w 12 tyg. średnia: -1,4% |
| | Różnica między grupami: b/d | | Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,544 | | % różnica pomiędzy grupami: -64,4% [95% CI: -87,5; -41,3]; p<0,001 | |
| CRP | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -91% | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -13% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -71% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -16% | Nie raportowano [^] | |
| | Różnica między grupami: b/d | | Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,001 | | | |

| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1 [EMA 2013] | | Badanie ANAJIS [Quartier 2012] | | Badanie TENDER [De Benedetti 2012, Brunner 2021] | |
|---|--|---|--|--|--|--|
| | KAN | PLC | ANA | PLC | TOC | PLC |
| Ocena bólu i jakości życia | | | | | | |
| Ogólna ocena nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS, średnia | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -80% | $\Delta\%$ względem BL w 29 dniu mediana: -27% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -29% | $\Delta\%$ względem BL w 4 tyg. średnia: -21% | Δ względem BL w 12 tyg. średnia: -41,0 | Δ względem BL w 12 tyg. średnia: -1,1 |
| | Różnica między grupami: b/d | | Wartość p dla różnicy pomiędzy grupami: p=0,219 | | różnica pomiędzy grupami: -39,8 [95% CI: -55,1; -24,6]; p<0,001 | |
| Ocena stanu fizycznego wg CHQPF50 w skali VAS | Δ względem BL*. LSM: 16,9 (SE: 3,46) | Δ względem BL*. LSM: 4,9 (SE 3,97) | Nie raportowano | | Δ względem BL w 12 tyg.** LSM: 18,1 (SD: 15,1) | Δ względem BL w 12 tyg.** LSM: 10,8 (SD: 12,8) |
| | Różnica między grupami: LSMD: 12,07 [95%CI: 4,65; 19,48]; p=0,0012 | | | | Różnica między grupami#: LSMD: 5,5 [95%CI: -1,1; 12,2] | |
| Ocena stanu psychospołecznego wg CHQPF50 w skali VAS | Δ względem BL*. LSM: 6,2 (SE: 2,15) | Δ względem BL* LSM: -1,1 (SE: 2,49) | Nie raportowano | | Δ względem BL w 12 tyg.** LSM: 7,3 (SD: 10,2) | Δ względem BL w 12 tyg.** LSM: 2,4 (SD: 10,6) |
| | Różnica między grupami: LSMD: 7,28 [95%CI: 2,61; 11,94]; p=0,0017 | | | | Różnica między grupami#: LSMD: 4,7 [95%CI: 0,3; 9,1], p <0,05 | |

Δ - zmiana, BL – wartość początkowa

Istotnie statystycznie różnice między grupami zaznaczono pogrubioną czcionką

*na podstawie modelu ANCOVA, szacowana na podstawie całego okresu obserwacji (ang. *over time*)

**na podstawie ANOVA, zmiana w 12 tyg.

^przedstawiono odsetek chorych z przekroczeniem normy

PLC vs TOC

4.2. *β*-SPECIFIC 1

Na podstawie randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania *β*-SPECIFIC 1 oceniono skuteczność KAN względem PLC u chorych w wieku od ≥ 2 do < 20 lat z potwierdzonym rozpoznaniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym. Należy podkreślić, że grupa PLC z badania jest utożsamiana z **BSC**, ponieważ w badaniu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie leczenia standardowego, m.in. GKS, ale również MTX i/lub NLPZ.

Skuteczność została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie na podstawie ACR 30/50/70/90/100;
- temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$;
- zmiana ogólnej oceny skali bólu wg CHAQ;
- zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ.
- zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50.

W badaniu w przypadku osiągnięcia istotnej statystycznie różnicy dla pierwszorzędowego punktu końcowego, drugorzędowe punkty końcowe oceniano w zamkniętej procedurze testowej, w celu oceny wyższości KAN nad PLC.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.2.1. Odpowiedź ACR

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu *β*-SPECIFIC 1 było wykazanie, że odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR30 w dniu 15. był wyższy w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC.

Odsetek chorych, u których uzyskano ACR30 w dniu 15. był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAN (83,7%) w porównaniu z grupą PLC (9,8%). **W związku z powyższym pierwszorzędowy cel badania został osiągnięty.**

W badaniu *β*-SPECIFIC 1 częstość występowania odpowiedzi ACR30 w dniu 29. oraz odpowiedzi ACR50/70/90/100 w dniu 15. i 29. stanowił **drugorzędowy punkt końcowy**. Odsetek chorych z uzyskaną odpowiedzią na każdym poziomie oceny ACR w dniu 15. lub 29. był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania odpowiedzi ACR na podstawie badania β -SPECIFIC 1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|--|-----------|---------------|-----------|----|---------|----|------------------------|-----------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| β -SPECIFIC 1 (Ruperto 2012, EMA 2013) | Dzień 15. | ACR30 | 36 (83,7) | 43 | 4 (9,8) | 41 | 62,29 (12,68; 306,07) | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 29. | | 35 (81,4) | 43 | 4 (9,8) | 41 | 62,29 (12,68; 306,07) | TAK p<0,0001 |
| β -SPECIFIC 1 (EMA 2013) | Dzień 15. | ACR50 | 29 (67,4) | 43 | 2 (4,9) | 41 | 58,00 (10,13; 332,13) | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 29. | | 34 (79,1) | 43 | 2 (4,9) | 41 | 106,76 (16,26; 701,10) | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 15. | ACR70 | 26 (60,5) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 86,81 (10,23; 736,72) | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 29. | | 29 (67,4) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 105,27 (12,01; 922,79) | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 15. | ACR90 | 18 (41,9) | 43 | 0 (0,0) | 41 | n/o | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 29. | | 20 (46,5) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 40,64 (5,24; 315,19) | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 15. | ACR100 | 14 (32,6) | 43 | 0 (0,0) | 41 | n/o | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 29. | | 14 (32,6) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 22,67 (2,80; 183,21) | TAK p=0,0001 |

4.2.1.1. Składowe odpowiedzi ACR

Na ocenę odpowiedzi ACR w badaniu β -SPECIFIC 1 dla kanakinumabu składały się następujące komponenty (6 parametrów):

- ogólna (globalna) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS;
- ogólna (globalna) ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS;
- ocena funkcjonowania wg CHAQ (ocena niepełnosprawności CHAQ-DI);
- liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów;
- liczba stawów z ograniczoną ruchomością;
- CRP.

Dla powyższych parametrów nie przeprowadzono formalnego wnioskowania statystycznego, ponieważ parametry te nie stanowiły samodzielnego, pierwszo- lub drugorzędowego punktu końcowego, za wyjątkiem oceny niepełnosprawności wg CHAQ-DI.

W niniejszym rozdziale poglądowo przedstawiono zmianę wartości parametrów wchodzących w skład ACR względem wartości początkowych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 19.
Zmiana parametrów wchodzących w skład odpowiedzi ACR na podstawie badania β -SPECIFIC 1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | |
|---|-----------|---|-------------------|----|------------------|----|
| | | | Zmiana, mediana | N | Zmiana, mediana | N |
| Zmiana składowych odpowiedzi ACR | | | | | | |
| β-SPECIFIC 1 (EMA 2013) | Dzień 15. | Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS | -40mm/-69% | 43 | -2,0mm/-5% | 25 |
| | Dzień 29. | | -43mm/-83% | 38 | -17,0/-38% | 7 |
| | Dzień 15. | Ogólna ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS | -36mm/-73% | 43 | 2,0mm/1% | 25 |
| | Dzień 29. | | -49,5mm/-91% | 38 | -11,0mm/-17% | 7 |
| | Dzień 15. | Ocena niepełnosprawności CHAQ-DI | -1,0 | 43 | -0,1 | 25 |
| | Dzień 29. | | -1,1 | 38 | 0,1 | 7 |
| | Dzień 15. | Liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów | -67% | 43 | 0% | 41 |
| | Dzień 29. | | -86% | 38 | -32% | 7 |
| | Dzień 15. | Liczba stawów z ograniczoną ruchomością | -73% | 43 | 0% | 41 |
| | Dzień 29. | | -83% | 38 | -33% | 7 |
| | Dzień 15. | CRP | -100 mg/l -91% | 43 | 5,7 mg/l 5% | 25 |
| | Dzień 29. | | -32 mg/l -91% | 39 | -15 mg/l -13% | 7 |

Dla powyższych parametrów nie przeprowadzono formalnego wnioskowania statystycznego, ponieważ parametry te nie stanowiły samodzielnego, pierwszo- lub drugorzędowego punktu końcowego.

Ocena wg CHAQ DI została również przedstawiona w oddzielnym rozdziale, ponieważ był to kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, dla którego przeprowadzono testowanie statystyczne za pomocą testu ANCOVA.

4.2.2. Temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$

W 3. dniu badania β -SPECIFIC 1 u wszystkich chorych w grupie KAN, u których dokonano pomiaru temperatury ciała, stwierdzono brak gorączki (temperatury $>38^{\circ}\text{C}$). Z kolei w grupie PLC gorączka nie wystąpiła u 86,8% chorych. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść KAN.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 20.

Częstość występowania temperatury ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$ na podstawie badania β -SPECIFIC 1

| Badanie (publikacja) | OBS | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|---|----------|------------|----|-----------|----|-------------|-----------------|
| | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$ | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 1 (EMA 2013) | Dzień 3. | 43 (100,0) | 43 | 33 (86,8) | 38 | b/d | TAK p=0,0098 |

4.2.3. Oceny bólu wg CHAQ

W badaniu β -SPECIFIC 1 oceniano średni wynik oceny bólu wg CHAQ uzyskiwany w 15. oraz 29. dniu. Średni wynik bólu w tych punktach czasowych był istotnie statystycznie niższy w grupie KAN vs PLC, tzn. nasilenie bólu było niższe w grupie KAN.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 21.

Wynik ogólnej oceny bólu wg CHAQ na podstawie badania β -SPECIFIC 1

| Badanie (publikacja) | OBS | KAN | | PLC | | Różnica LSM (95% CI) | IS |
|--------------------------------|-----------|-------------|----|-------------|----|----------------------------|-----------------|
| | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N* | | |
| Ogólna ocena bólu wg CHAQ [mm] | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 1 (EMA 2013) | Dzień 15. | 20,3 (5,08) | 43 | 66,7 (6,35) | 25 | -46,42 (-57,72; -35,13) | TAK p<0,0001 |
| | Dzień 29. | 20,6 (5,59) | 38 | 62,5 (9,70) | 7 | -41,86 (-59,81; -23,90) | TAK p<0,0001 |

Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu w skali VAS.

* Liczba chorych w grupie PLC zmniejszyła się z czasem z powodu przerwania udziału w badaniu z powodu niezadowolającej odpowiedzi terapeutycznej.

4.2.4. Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano u chorych w wieku 5–18 lat za pomocą skali CHQPF50. Ocenie poddano stan fizyczny i psychospołeczny chorych.

W badaniu β -SPECIFIC 1 oceniano średnią zmianę wyniku oceny bólu wg CHQPF50 w czasie trwania badania. Zmiana (poprawa) LSM w czasie dla stanu fizycznego i psychospołecznego wg CHQPF50 była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonej KAN w porównaniu z grupą PLC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 22.
Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50 na podstawie badania β -SPECIFIC 1

| Badanie (publikacja) | OBS** | KAN | | PLC | | LSMD (95% CI) | IS |
|---------------------------------------|--------|-------------|----|-------------|----|---------------------|-----------------|
| | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N* | | |
| CHQPF50 (stan fizyczny) | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 1 (EMA 2013) | 29 dni | 16,9 (3,46) | 28 | 4,9 (3,97) | 34 | 12,07 (4,65; 19,48) | TAK p=0,0012 |
| CHQPF50 (stan psychospołeczny) | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 1 (EMA 2013) | 29 dni | 6,2 (2,15) | 28 | -1,1 (2,49) | 34 | 7,28 (2,61; 11,94) | TAK p=0,0017 |

Im wyższy wynik wg CHQPF50 tym wyższa jakość życia. Zmiana dodatnia świadczy o poprawie jakości życia.

*Liczba chorych w grupie PLC uległa redukcji z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie i przerwania udziału w badaniu.

**Całkowity czas obserwacji chorych w badaniu β -SPECIFIC 1 wynosił 29 dni, przy czym parametr LSMD został oszacowany na podstawie całego okresu obserwacji (ang. *overall time*) na podstawie modelu ANCOVA.

4.2.5. Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ

W badaniu β -SPECIFIC 1 oceniano średnią zmianę wyniku oceny niepełnosprawności wg CHAQ w czasie badania. Zmiana (poprawa) LSM w czasie dla CHAQ-DI była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonej KAN w porównaniu z grupą PLC.

Należy podkreślić, że oszacowana różnica między grupami LSMD=-0,69 jest około 3,6 razy wyższa niż wartość MCID=-0,19.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 23.
Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ na podstawie badania β -SPECIFIC 1

| Badanie (publikacja) | OBS* | KAN | | PLC | | LSMD (95% CI) | IS |
|--|--------|-------------|----|-------------|----|----------------------|-----------------|
| | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N | | |
| Niepełnosprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 1 (EMA 2013) | 29 dni | -0,9 (0,15) | 43 | -0,2 (0,20) | 41 | -0,69 (-1,05; -0,32) | TAK p=0,0002 |

Wyższy wynik świadczy o wyższej niepełnosprawności. Zmiana ujemna świadczy o poprawie funkcjonowania.

*Całkowity czas obserwacji chorych w badaniu β -SPECIFIC 1 wynosił 29 dni, przy czym parametr LSMD został oszacowany na podstawie całego okresu obserwacji (ang. *overall time*) na podstawie modelu ANCOVA.

4.3. β -SPECIFIC 2

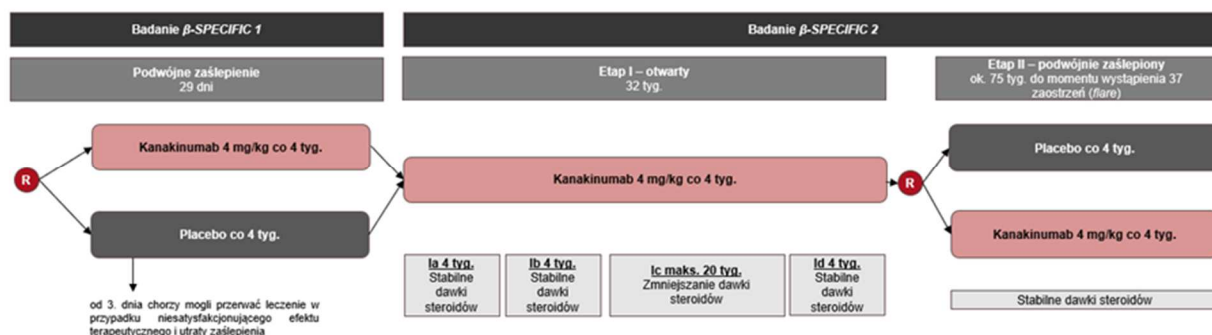
Do badania β -SPECIFIC 2 kwalifikowano chorych, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w badaniu β -SPECIFIC 1.

Badanie β -SPECIFIC 2 składało się z 2 etapów, w tym:

- **etap I**: otwarty. W tym etapie chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy.
- **etap II**: randomizowany, podwójnie zaślepiony, w którym oceniano KAN vs PLC. Etap ten był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*). Do tego etapu kwalifikowano chorych, którzy w etapie I osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30. Należy podkreślić, że grupa PLC z badania jest utożsamiana z **BSC**, ponieważ w badaniu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie leczenia standardowego, tj. GKS, ale również MTX i/lub NLPZ.

Schemat badania β -SPECIFIC 2 zaprezentowano poniżej,

Rysunek 8.
Schemat badania β -SPECIFIC 2



Opracowanie własne na podstawie *Ruperto 2012*

Tak jak wspomniano powyżej, **etap I** badania składał się dodatkowo z 4 etapów: Ia, Ib, Ic i Id. Opis poszczególnych etapów oraz przepływ chorych między tymi etapami omówiono w poniższej tabeli.

Rysunek 9.
Przeływ chorych w etapie I badania β -SPECIFIC 2

| Etap I | Chorzy włączani do etapu | Czas trwania | N | GKS |
|-----------|---|--------------|-----|---|
| Ia | Chorzy, którzy spełnili kryteria kwalifikacji w badaniu przesiewowym. W tym etapie uczestniczyli chorzy stosujący stabilną dawkę GKS oraz niestosujący GKS. Chorzy, którzy osiągnęli ACR30 mogli kontynuować udział w badaniu. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zostali wykluczeni z badania, ale mogli zostać włączeni do badania <i>G2301E1</i> . | 4 tyg. | 145 | Stabilne dawki. Zmniejszenie dawki nie było dozwolone. |
| Ib | Chorzy, którzy ukończyli etap Ia i osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30 . W tym etapie uczestniczyli chorzy stosujący stabilną dawkę GKS oraz niestosujący GKS. Chorzy, którzy nie stosowali GKS w tym etapie mogli po etapie Ib bezpośrednio przystąpić do etapu Id . Chorzy, którzy osiągnęli ACR30 mogli kontynuować udział w badaniu. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie zostali wykluczeni z badania, ale mogli zostać włączeni do badania <i>G2301E1</i> . | 4 tyg. | 142 | Stabilne dawki. Zmniejszenie dawki nie było dozwolone. |
| Ic | Chorzy, którzy ukończyli etap Ib i którzy w momencie rozpoczęcia badania stosowali GKS . | do 20 tyg. | 92 | Zmniejszenia dawki. |
| Id | Chorzy, którzy nie stosowali GKS i ukończyli etap Ib , a także chorzy którzy ukończyli etap Ic . W tym etapie uczestniczyli chorzy stosujący stabilną dawkę GKS oraz niestosujący GKS. | 4 tyg. | 103 | Stabilne dawki. Zmniejszenie dawki nie było dozwolone. Celem etapu Id było zapewnienie, że chorzy byli leczeni KAN przez ≥ 12 tygodni przed przystąpieniem do etapu II, a chorzy przyjmujący GKS otrzymywali stabilną dawkę steroidów przez ≥ 4 tygodnie przed przystąpieniem do etapu II. |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie *EMA 2013*

Dla etapu I czas obserwacji wynosił maksymalnie 32 tygodnie, co odpowiada maksymalnie 8 iniekcjom KAN. Mediana czasu trwania etapu I wyniosła 113 dni, co odpowiada medianie 4 iniekcji KAN.

Czas trwania etapu II zaplanowano do momentu wystąpienia 37 zaostrzeń. Do tego momentu średni czas trwania badania wyniósł 75 tygodni. Mediana czasu trwania leczenia w etapie II wynosiła około 31,6 tyg. w grupie kanakinumabu (maksymalnie 88,1 tyg.) i 23,4 tyg. w grupie placebo (maksymalnie 81 tyg.).

Skuteczność została oceniona względem następujących punktów końcowych:

Dla etapu I:

- zmniejszenia dawki steroidów (celem badania było osiągnięcie zmniejszenia dawki steroidów u $\geq 25\%$ chorych);
- zmniejszenie dawki steroidów pod koniec etapu Ic;
- osiągnięcie dawki steroidów $\leq 0,2$ mg/kg pod końcu etapu Ic;
- odpowiedź na leczenie na podstawie ACR 30/50/70/90/100;
- temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$;
- zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ;
- zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50.

Dla etapu II:

- czas do zaostrzenia choroby (ang. *flare*);
- utrzymanie skuteczności leczenia, tj. czas, przez jaki u chorych odpowiedź ACR 30/50/70/90/100 osiągnięta w momencie włączenia do etapu II utrzymuje się lub ulega poprawie;
- zmiana wyniku niepełnosprawności wg CHAQ;
- zmiana wyniku jakości życia wg CHQPF50.

W etapie II badania w przypadku osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego, drugorzędowe punkty końcowe oceniano w zamkniętej procedurze testowej, w celu oceny wyższości KAN nad PLC (poziom $\alpha=2,5\%$ dla testów jednostronnych).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.3.1. Etap I – otwarty

4.3.1.1. Częstość zmniejszenia dawki steroidów

Pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena czy stosowanie KAN umożliwi stopniową redukcję dawki kortykosteroidów u $\geq 25\%$ chorych spośród chorych, którzy stosowali GKS w momencie kwalifikacji do etapu I badania.

Glikokortykosteroidy stosowało 128 chorych spośród 177 chorych włączonych do etapu I. W grupie 128 chorych stosujących GKS u 44,5% chorych udało się stopniowo zmniejszyć

dawkę przyjmowanych GKS. Uzyskany wynik był istotny statystycznie. **W związku z powyższym pierwszorzędowy cel badania został osiągnięty. Stwierdzono, że leczenie kanakinumabem pozwala na ograniczenie doustnego stosowania GKS.**

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 24.
Częstość zmniejszenia dawki steroidów na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | KAN | | 90% CI | IS |
|--|------------|----------------|-----------|-----|------------|---------------------------|
| | | | n (%) | N | | |
| Częstość zmniejszenia dawki steroidów | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (Ruperto 2012, EMA 2013) | do 32 tyg. | Etap I | 57 (44,5) | 128 | 37,1; 52,2 | TAK p<0,001 |
| | do 20 tyg. | Etap Ic | 57 (62,0) | 92 | 52,9; 70,4 | Nie testowano |

4.3.1.2. Zmniejszenie dawki steroidów

Zmniejszenie doustnej dawki steroidów w stosunku do wartości początkowej pod koniec etapu Ic stanowiło w etapie I badania **drugorzędowy punkt końcowy**.

Mediana zmiany dawki w stosunku do wartości początkowej wyniosła -0,26 mg/kg/dobę. To oznacza, że u co najmniej połowy chorych w badaniu redukcja dawki wyniosła -0,26 mg/kg/dobę.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 25.
Zmniejszenie dawki steroidów pod koniec etapu Ic na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | KAN | | |
|-----------------------------------|------------|----------------|-------------------------------|---------------------|----|
| | | | Zmiana, mediana [mg/kg/dzień] | Zmiana, mediana [%] | N |
| Zmniejszenie dawki steroidów | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | do 20 tyg. | Etap Ic | -0,26 | -100,0 | 57 |

4.3.1.3. Dawka steroidów

Osiągnięcie dawki steroidów $\leq 0,2$ mg/kg pod koniec etapu Ic stanowiło **drugorzędowy punkt końcowy** etapu I.

Większość chorych pod koniec etapu Ic osiągnęła dawkę steroidów $\leq 0,2$ mg/kg (71,7% chorych), w tym 45,6% chorych było wolnych od steroidów, a 26,1% chorych stosowało dawkę w zakresie od >0 mg do $\leq 0,2$ mg/kg.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 26.
Częstość osiągnięcia poszczególnych dawek steroidów na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | Dawka steroidów | KAN | |
|--|------------|---------|------------------------------------|------------------|-----------|
| | | | | n (%) | N |
| Częstość osiągnięcia poszczególnych dawek steroidów | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | do 20 tyg. | Etap Ic | Wolni od steroidów | 42 (45,6) | 92 |
| | | | Od >0 do $\leq 0,2$ mg/kg | 24 (26,1) | 92 |
| | | | $\leq 0,2$ mg/kg | 66 (71,1) | 92 |
| | | | $>0,2$ mg/kg | 26 (28,3) | 92 |

4.3.1.4. Odpowiedź ACR

W etapie I badania odpowiedź ACR30/50/70/90/100 wystąpiła kolejno u 76,3%, 72,6%, 63,8%, 50,8% i 33,9% chorych. **Wysokie odsetki chorych uzyskujących w czasie leczenia poszczególne poziomy odpowiedzi ACR wskazują na silny i długotrwały efekt leczenia kanakinumabem.**

Wyniki te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Częstość występowania odpowiedzi ACR na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | Punkt końcowy | KAN | |
|------------------------------------|------------|--------|---------------|------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Odpowiedź ACR | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (Ruperto 2012) | do 32 tyg. | Etap I | ACR30 | 135 (76,3) | 177 |
| | | | ACR50 | 128 (72,3) | 177 |
| | | | ACR70 | 113 (63,8) | 177 |
| | | | ACR90 | 90 (50,8) | 177 |

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | Punkt końcowy | KAN | |
|----------------------|-----|------|---------------|-----------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| | | | ACR100 | 60 (33,9) | 177 |

4.3.1.5. Składowe odpowiedzi ACR

Dla parametrów wchodzących w skład odpowiedzi ACR nie przeprowadzono formalnego wnioskowania statystycznego, ponieważ parametry te nie stanowiły samodzielnego, pierwszo- lub drugorzędowego punktu końcowego, za wyjątkiem oceny niepełnosprawności wg CHAQ-DI.

W niniejszym rozdziale poglądowo przedstawiono zmianę wartości parametrów wchodzących w skład ACR względem wartości początkowych.

Tabela 28.

Zmiana parametrów wchodzących w skład odpowiedzi ACR na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | Etap | Punkt końcowy | KAN | |
|---|-----------------|--|-----------------------|-----|
| | | | Zmiana | N |
| Zmiana składowych odpowiedzi ACR | | | | |
| β-SPECIFIC 2 (EMA 2013) | Koniec etapu Id | Ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS, średnia | -57,9mm/-92,4% | 103 |
| | Koniec etapu I* | | -48,2 mm/-73,5% | 177 |
| | Koniec etapu Id | Ogólna ocena samopoczucia dziecka dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS, średnia | -51,7mm/-86,0% | 102 |
| | Koniec etapu I* | | -39,8mm/-60,8% | 174 |
| | Koniec etapu Id | Liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów, mediana | -6/-100% | 103 |
| | Koniec etapu I* | | -7/-88,1% | 177 |
| | Koniec etapu Id | Liczba stawów z ograniczoną ruchomością, mediana | -6/-100% | 103 |
| | Koniec etapu I* | | -5/-83,3% | 177 |
| | Koniec etapu Id | CRP, mediana | -127,6 mg/l -96,8% | 103 |
| | Koniec etapu I* | | -114,8 mg/l -87,4% | 177 |

*Ostatnia dostępna ocena

Uwzględniono zmianę wyłącznie dla końca etapu Id i końca etapu I

Dla powyższych parametrów nie przeprowadzono formalnego wnioskowania statystycznego, ponieważ parametry te nie stanowiły samodzielnego, pierwszo- lub drugorzędowego punktu końcowego.

Ocena wg CHAQ DI została przedstawiona w oddzielnym rozdziale, ponieważ był to kluczowy drugorzędowy punkt końcowy, dla którego przeprowadzono testowanie statystyczne za pomocą testu ANCOVA.

4.3.1.6. Temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$

W 3. dniu etapu Ia u prawie wszystkich chorych (98,6% chorych), u których dokonano pomiaru temperatury ciała, raportowano brak gorączki (temperaturę ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 29.

Częstość występowania temperatury ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$ na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | KAN | |
|---|----------|------|------------|-----|
| | | | n (%) | N |
| Temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$ | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | Dzień 3. | Ia | 139 (98,6) | 141 |

4.3.1.7. Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ

Stopień niepełnosprawności chorych oceniano za pomocą kwestionariusza CHAQ. Wyniki przedstawiono dla kilku punktów czasów (kolejnych etapów badania).

Wyniki wg CHAQ wskazują na klinicznie istotną poprawę niepełnosprawności w etapie I badania. Fakt, że poprawę o wartość MCID zaobserwowano nawet w okresie zmniejszania dawki steroidów (etap Ic), dodatkowo potwierdza skuteczność leczenia kanakinumabem.

Mediana wyniku CHAQ na początku badania wynosiła 1,8. Mediana zmiany wyniku CHAQ w 15. dniu (etap Ia) w stosunku do wartości początkowej wykazała na poprawę stopnia funkcjonowania (mediana=0,6 pkt). W 57. dniu (etap Ib) raportowano dalszą poprawę stopnia niepełnosprawności (mediana=-1,0 pkt).

Wynik CHAQ był również oceniany podczas etapu Ic (85. i 169. dzień), w którym chorzy stosujący GKS zostali poddani zmniejszaniu ich dawki. W tym etapie poprawa wyniku CHAQ w stosunku do wartości początkowych była mniejsza w porównaniu do etapów Ia i Ib. Możliwe, iż było to spowodowane zmniejszeniem dawki GKS w tym etapie.

W dniu 225. mediana zmiany w stosunku do wartości początkowych wyniosła -1,3, co wskazuje na wznowienie ciągłej poprawy wyniku w skali CHAQ u chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie KAN.

Według danych literaturowych wartość MCID dla kwestionariusza CHAQ wynosi -0,19. Dla każdego przedstawionego punktu czasowego mediana zmiany wg CHAQ w stosunku do wartości początkowej wykazała efekt leczenia, który był kilkakrotnie wyższy od wartości MCID. Mediana zmiany wyniku wg CHAQ w stosunku do wartości początkowej pod koniec etapu I wyniosła 0,9, co oznacza poprawę, która jest ponad 4-krotnością MCID.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

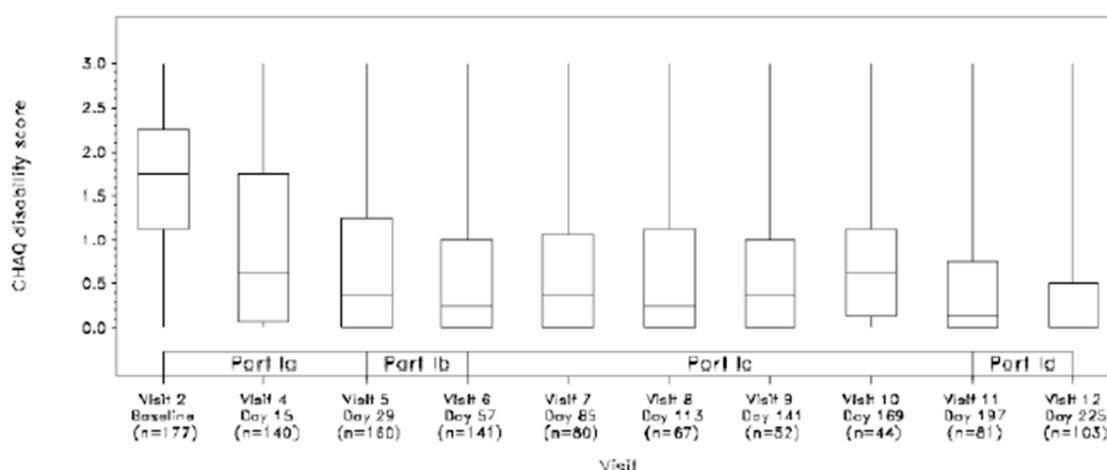
Tabela 30.
Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | KAN | | | |
|--------------------------------|-----------------|------|-----------------------|---------------------|-------------|-----|
| | | | Zmiana, mediana [pkt] | Zmiana, mediana [%] | MCID, n (%) | N |
| Zmiana wyniku wg CHAQ | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | Dzień 15. | Ia | -0,6 | -54,4 | 103 (73,6) | 140 |
| | Dzień 57. | Ib | -1,0 | -80,7 | 118 (83,7) | 141 |
| | Dzień 85. | Ic | -0,9 | -75,0 | 65 (81,3) | 80 |
| | Dzień 169. | | -0,8 | -61,5 | 38 (86,4) | 44 |
| | Dzień 225. | Id | -1,3 | -100,0 | 91 (88,3) | 103 |
| | Koniec etapu I* | - | -0,9 | -79,4 | 135 (77,1) | 175 |

Wyższy wynik świadczy o wyższej niepełnosprawności. Zmiana ujemna świadczy o poprawie funkcjonowania.

*Ostatnia dostępna ocena

Rysunek 10.
Wynik wg CHAQ na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)



Źródło: EMA 2013

4.3.1.8. Zmiana wyniku jakości życia wg CHQPF50

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia oceniano u chorych w wieku 5–18 lat za pomocą skali CHQPF50. Ocenie poddano stan fizyczny i psychiczny chorych.

Wyniki uzyskane na podstawie kwestionariusza CHQ wskazują, że poprawa jakości życia utrzymywała się pomimo zmniejszania dawki steroidów, co potwierdza skuteczność kanakinumabu.

W przypadku oceny stanu fizycznego i oceny stanu psychospołecznego wg CHQPF50:

- mediana zmiany wyniku w 15. dniu (etap Ia) oraz w 57. dniu (etap Ib) względem wartości początkowej wykazała **poprawę**;
- pomimo interwencji polegającej na zmniejszaniu dawki GKS w etapie Ic obserwowano **dalszą poprawę wyniku CHQPF50** w 141. oraz w 197 dniu.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 31.
Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50 na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Etap | KAN | |
|---------------------------------------|-----------------|------|-----------------------|---------------------|
| | | | Zmiana, mediana [pkt] | Zmiana, mediana [%] |
| CHQPF50 (stan fizyczny) | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | Dzień 15. | Ia | 14,0 | 46,8 |
| | Dzień 57. | Ib | 23,3 | 75,5 |
| | Dzień 141. | Ic | 26,1 | 80,8 |
| | Dzień 197. | | 25,2 | 78,5 |
| | Dzień 225. | Id | 25,1 | 94,0 |
| | Koniec etapu I* | - | 21,8 | 74,0 |
| CHQPF50 (stan psychospołeczny) | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | Dzień 15. | Ia | 5,5 | 11,9 |
| | Dzień 57. | Ib | 9,8 | 21,3 |
| | Dzień 141. | Ic | 14,2 | 32,0 |
| | Dzień 197. | | 11,9 | 29,2 |
| | Dzień 225. | Id | 11,8 | 30,6 |
| | Koniec etapu I* | - | 8,2 | 21,7 |

Im wyższy wynik wg CHQPF50 tym wyższa jakość życia. Zmiana dodatnia świadczy o poprawie jakości życia.

*Ostatnia dostępna ocena

4.3.2. Etap II – RCT

4.3.2.1. Czas do zaostrzenia choroby

Pierwszorzędownym punktem końcowym etapu II w badaniu β -SPECIFIC 2 było porównanie czasu do zaostrzenia choroby u chorych w grupie KAN i PLC.

Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia w grupie PLC wyniosła 236 dni. W grupie KAN, ze względu na fakt iż >50% chorych nie doświadczyło zaostrzenia choroby w etapie II, mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia nie mogła zostać oszacowana.

Wartość parametru HR wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby o 64% w grupie KAN vs PLC (HR=0,36; 95% CI: 0,17; 0,75, p=0,003).

Zgodnie z krzywą KM (Rysunek 11) w czasie pierwszych 4 miesięcy etapu II prawdopodobieństwo zaostrzenia było podobne w obu grupach leczenia. Po upływie 4 miesięcy odsetek zaostrzeń pozostawał stały w grupie PLC, podczas gdy w grupie KAN zaobserwowano tylko kilka zaostrzeń.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

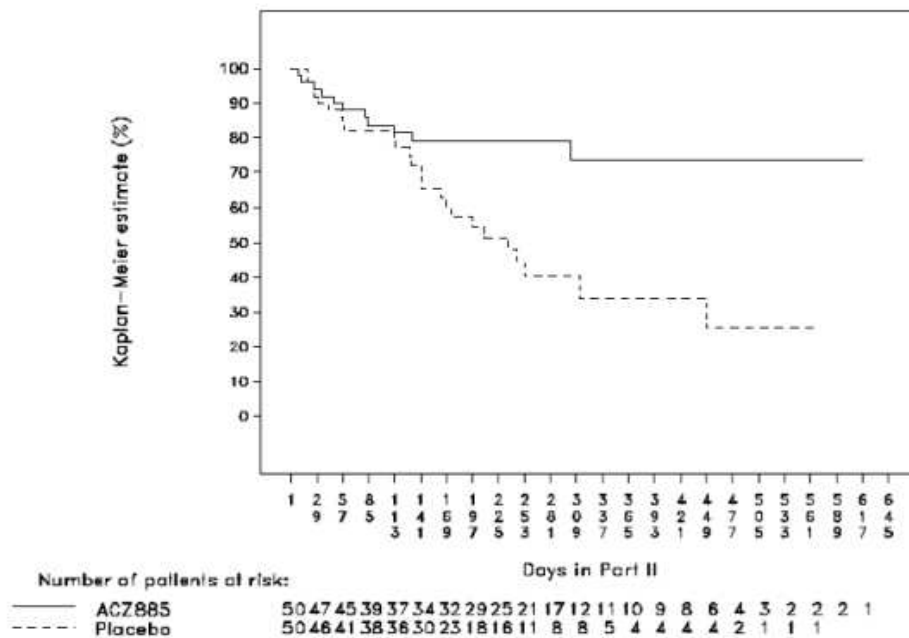
Tabela 32.
Czas do zaostrzenia choroby na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS | KAN | | PLC | | HR (95% CI) | IS |
|------------------------------------|----------------|------------------------|----|------------------------|----|-------------------|-------------|
| | | Mediana (95% CI) [dni] | N | Mediana (95% CI) [dni] | N | | |
| Czas do zaostrzenia choroby | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (Ruperto 2012) | ok. 75 tygodni | n/o* | 50 | 236,0 (141,0; 449,0) | 50 | 0,36 (0,17; 0,75) | TAK p=0,003 |

*W grupie KAN nie można było oszacować mediany, ponieważ u >50% chorych nie wystąpiło zaostrzenie

Rysunek 11.

Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II)



Source: Table 14.2-1.4

Patients who discontinued the study while in Part II were counted as flared unless they discontinued because of inactive disease for at least 24 weeks in Part II.

The source table displays the Kaplan-Meier estimates of the probability to flare and the figure displays the probability not to flare: 1-probability to flare.

Źródło: EMA 2013

4.3.2.2. Czas do pogorszenia odpowiedzi ACR

Drugorzędowym punktem końcowym w etapie II był czas do pogorszenia odpowiedzi ACR, tj. czas przez jaki u chorych w sposób ciągły obserwuje się utrzymanie lub poprawę odpowiedzi ACR osiągniętej w momencie włączenia do etapu II.

Ze względu na fakt, iż wykazano istotną statystycznie przewagę KAN vs PLC dla pierwszorzędowego punktu końcowego, przeprowadzono również testowanie statystyczne dla utrzymania skuteczności leczenia.

Mediana czasu do pogorszenia odpowiedzi ACR w grupie PLC wynosiła 141 dni, natomiast w grupie KAN nie mogła ona zostać obliczona, ponieważ <50% chorych w tej grupie nie doświadczyło pogorszenia odpowiedzi ACR w etapie II badania. Wartość parametru HR wskazuje na istotne statystycznie, wyższe o 51% prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w grupie KAN vs PLC (HR=0,49; 95% CI:0,27; 0,90, p=0,0131).

Rysunek 12 wskazuje, że w czasie pierwszych 2 miesięcy etapu II prawdopodobieństwo braku pogorszenia (tj. utrzymania odpowiedzi ACR) było podobne dla obu grup leczenia. Po upływie 2 miesięcy prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR było większe w przypadku chorych leczonych KAN w porównaniu z PLC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

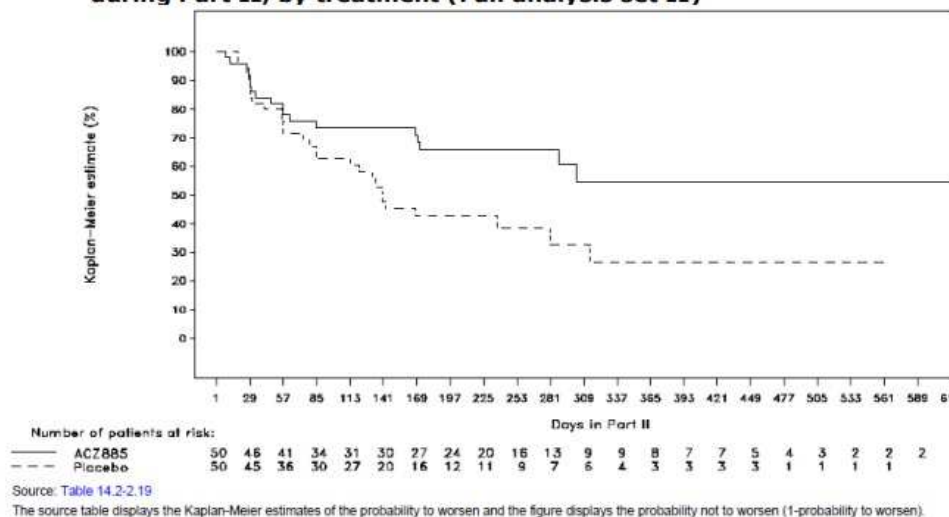
Tabela 33.
Czas do pogorszenia odpowiedzi ACR na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS | KAN | | PLC | | HR (95% CI) | IS |
|---|----------------|------------------------|----|------------------------|----|-------------------|---------------|
| | | Mediana (95% CI) [dni] | N | Mediana (95% CI) [dni] | N | | |
| Czas do pogorszenia odpowiedzi ACR | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (Ruperto 2012) | ok. 75 tygodni | n/o (171,0; n/o) | 50 | 141,0 (85,0; 281,0) | 50 | 0,49 (0,27; 0,90) | TAK p=0,0131* |

*Wynik istotny statystycznie dla p<0,025

Rysunek 12.
Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II)

Figure 21. Kaplan-Meier estimates of the probability not to worsen in ACR response during Part II, by treatment (Full analysis set II)



Źródło: EMA 2013

4.3.2.3. Zmiana oceny bólu wg CHAQ

W badaniu β -SPECIFIC 2 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami dla zmiany oceny bólu wg CHAQ. Należy jednak podkreślić, że redukcja nasilenia bólu w grupie KAN była ≈ 2 krotnie wyższa niż w grupie PLC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 34.
Zmiana ogólnej oceny bólu wg CHAQ na podstawie badania β -SPECIFIC 1 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS | KAN | | PLC | | Różnica LSM (95% CI) | IS |
|--|----------------|------------|----|------------|----|----------------------|------------------|
| | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N | | |
| Zmiana ogólnej oceny bólu wg CHAQ [mm] | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | ok. 75 tygodni | -7,1 (b/d) | 50 | -3,6 (b/d) | 50 | b/d | NIE; p=0,0536 |

Im wyższy wynik tym większe nasilenie bólu w skali VAS.

4.3.2.4. Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ

Różnica między grupami KAN vs PLC w zmianie wyniku niepełnosprawności wg CHAQ względem wartości początkowych nie była istotna statystycznie. W obydwu grupach obserwowano zblizoną, niewielką zmianę oceny niepełnosprawności (pogorszenie funkcjonowania).

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie EMA 2013 pod koniec etapu II obserwowano niewielką przewagę przedłużonego leczenia KAN. Może to być spowodowane faktem, iż wszyscy chorzy w etapie II byli uprzednio leczeni KAN podczas etapu I. Tym samym mogło to skutkować przedłużonym efektem leczenia KAN w ramieniu PLC, a czas leczenia KAN podczas etapu II mógł być zbyt krótki, aby uzyskać istotną statystycznie różnicę między grupami.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 35.
Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS** | KAN | | PLC | | Różnica LSM (95% CI) | IS |
|----------------------------------|----------------|------------------|----|------------------|----|---------------------------|------------------|
| | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N | | |
| Zmiana wyniku niepełnosprawności | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | ok. 75 tygodni | 0,1184 (0,17592) | 50 | 0,1258 (0,18241) | 50 | -0,0073 (-0,1407; 0,1260) | NIE p=0,4571* |

Wyższy wynik świadczy o wyższej niepełnosprawności. Zmiana ujemna świadczy o poprawie funkcjonowania.

*Wynik istotny statystycznie dla $p < 0,025$

**Całkowity czas obserwacji chorych w badaniu β -SPECIFIC 2 wynosił ok. 75 tyg., przy czym parametr LSMD został oszacowany na podstawie całego okresu obserwacji (ang. *overall time*) na podstawie modelu ANCOVA.

4.3.2.5. Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50

Różnica między grupami KAN vs PLC w zmianie wyniku jakości życia wg CHQPF50 względem wartości początkowych nie była istotna statystycznie. Jednocześnie w grupie KAN obserwowano wyraźną poprawę wyniku jakości życia, a w grupie PLC jej pogorszenie.

Zgodnie z informacją wskazaną w dokumencie *EMA 2013* pod koniec etapu II obserwowano niewielką przewagę przedłużonego leczenia KAN. Może to być spowodowane faktem, iż wszyscy chorzy w etapie II byli uprzednio leczeni KAN podczas etapu I. Tym samym mogło to skutkować przedłużonym efektem leczenia KAN w ramieniu PLC, a czas leczenia KAN podczas etapu II mógł być zbyt krótki, aby uzyskać istotną statystycznie różnicę między grupami.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 36.
Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50 na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS** | KAN | | PLC | | Różnica LSM (95% CI) | IS |
|---------------------------------------|----------------|------------|----|-------------|----|----------------------|------------------|
| | | LSM (SE) | N | LSM (SE) | N | | |
| CHQPF50 (stan fizyczny) | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | ok. 75 tygodni | 3,9 (2,54) | 39 | -0,3 (2,53) | 37 | 4,2 (-0,1; 8,4) | NIE p=0,0280* |
| CHQPF50 (stan psychospołeczny) | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2 (EMA 2013) | ok. 75 tygodni | 2,5 (1,88) | 39 | -0,5 (1,86) | 37 | 3,0 (-0,2; 6,1) | NIE p=0,0328* |

Im wyższy wynik wg CHQPF50 tym wyższa jakość życia. Zmiana dodatnia świadczy o poprawie jakości życia.

*Wynik istotny statystycznie dla $p < 0,025$. Ze względu na testowanie hierarchiczne autorzy przyjęli wartość alfa wynoszącą 0,025.

**Całkowity czas obserwacji chorych w badaniu β -SPECIFIC 2 wynosił ok. 75 tyg., przy czym parametr LSMD został oszacowany na podstawie całego okresu obserwacji (ang. *overall time*) na podstawie modelu ANCOVA.

4.4. G2301E1

Analizę długookresowej skuteczności dla kanakinumabu w populacji chorych na uMIZS przeprowadzono na podstawie jednoramiennego, długookresowego, otwartego badania G2301E1 (publikacja *Ruperto 2018*), będącego przedłużeniem badania β -SPECIFIC 2. Do badania zakwalifikowano łącznie 144 chorych, w tym:

- 96 chorych z wczesną odpowiedzią:

- 39 chorych, którzy ukończyli II etap badania β -SPECIFIC 2 w grupie KAN;
- 24 chorych, którzy ukończyli II etap badania β -SPECIFIC 2 w grupie PLC;
- 10 chorych, którzy przegrali udział w II etapie badania β -SPECIFIC 2 w grupie KAN i zostali włączeni do badania G2301E1;
- 23 chorych, którzy przegrali udział w II etapie badania β -SPECIFIC 2 w grupie PLC i zostali włączeni do badania G2301E1;
- 48 chorych z późną odpowiedzią, którzy przegrali udział w I etapie badania β -SPECIFIC 2 (otwarty etap badania) i zostali włączeni do badania G2301E1.

Okres obserwacji wynosił 5 lat. Oceny skuteczności przeprowadzono co najmniej co 3 miesiące. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT z badania β -SPECIFIC 2 (N=177).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- aktywność choroby;
- odpowiedź ACR;
- stosowanie leczenia wspomagającego kortykosteroidami.

W załączniku 11.6 zamieszczono również wyniki skuteczności z podziałem na podgrupy chorych wyszczególnione m.in. w zależności od stosowanego leczenia wspomagającego, a także wyniki analizy z metodą imputacji danych LOFC.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.4.1. Ocena aktywności choroby

W badaniu oceniano klinicznie nieaktywną chorobę (CID) oraz remisję kliniczną w czasie leczenia (CR). Remisję kliniczną w czasie leczenia definiowano jako CID trwającą co najmniej 6 mies. Powyższe parametry oceniano z wykorzystaniem kryteriów ACR (CID_{ACR}/CR_{ACR}) lub JADAS (CID_{JADAS}/CR_{JADAS}).

Aktywność choroby za pomocą skali JADAS definiowano w następujący sposób:

- klinicznie nieaktywna choroba (CID_{JADAS}): wynik ≤ 1 ²²;

²² W publikacji CID określano również jako ID

- niska aktywność choroby (LDA): wynik $\leq 3,8$;
- umiarkowana aktywność choroby: wynik 3,9-10,5;
- wysoka aktywność choroby (HDA): wynik $> 10,5$.

Z kolei chorobę klinicznie nieaktywną wg ACR (CID_{ACR}) definiowano jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:

- brak stawów z aktywnym zapaleniem;
- brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionej limfadenopatii z powodu MIZS;
- brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka;
- prawidłowy poziom ESR lub CRP (w przypadku oceny zarówno ESR, jak i CRP obydwie parametry prawidłowe);
- najlepszy możliwy wynik uzyskany w ogólnej ocenie aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza [Wallace 2011].

4.4.1.1. Częstość obniżenia aktywności choroby w skali JADAS

W 6 mies. badania 44,6% chorych osiągnęło niską aktywność choroby (LDA) lub chorobę nieaktywną (ID), wg JADAS. Odsetek ten wzrósł do 48,6% w 2. roku i utrzymywał się do końca badania. **Uzyskane wyniki wskazują na wysoką i długotrwałą skuteczność leczenia kanakinumabem.**

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.

Niska aktywność choroby lub choroba nieaktywna wg JADAS na podstawie badania G2301E1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | |
|--|---------|---------------|-----------|------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Niska aktywność choroby lub choroba nieaktywna wg JADAS | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 6 mies. | LDA lub CID | Ogółem | 79 (44,6) | 177 |
| | 2 lata | | | 86 (48,6)* | 177 |

* n obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

4.4.1.2. Choroba nieaktywna klinicznie i remisja kliniczna w czasie leczenia

Choroba nieaktywna klinicznie

Chorobę nieaktywną klinicznie (CID_{ACR}) w 6. mies. osiągnęło 32,8% chorych, wartość ta wzrosła do 39,5% w 2. roku i utrzymała się w 3. roku obserwacji (36,7% chorych). W 5. roku obserwacji CID_{ACR} raportowano u 12,4% chorych.

Jak wskazali autorzy publikacji częstość uzyskania przez chorych CID_{JADAS} była zbliżona do tej raportowanej dla CID_{ACR} . Autorzy nie przedstawili jednak danych liczbowych dla CID_{JADAS} , a jedynie wykres obrazujący częstość CID_{JADAS} w kolejnych punktach czasowych (Rysunek 13).

Remisja kliniczna w czasie leczenia

W okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy CR_{ACR} osiągnęło 18,6% chorych. Z kolei częstość osiągnięcia CR_{ACR} , wzrosła do 31,6% w 2. roku.

Jak wskazali autorzy publikacji częstość uzyskania przez chorych CR_{JADAS} była zbliżona do tej raportowanej dla CR_{ACR} . Autorzy nie przedstawili jednak danych liczbowych dla CR_{JADAS} , a jedynie wykres obrazujący częstość CR_{JADAS} w kolejnych punktach czasowych (Rysunek 13).

Przebieg krzywej dla CID i CR

W czasie badania raportowano stały wzrost częstości występowania CID_{ACR}/CR_{ACR} oraz CID_{JADAS}/CR_{JADAS} do okresu obserwacji wynoszącego >1,5 – 2 lat. Następnie od >2. roku obserwacji raportowano stopniowe zmniejszenie częstości występowania CID_{ACR}/CR_{ACR} oraz CID_{JADAS}/CR_{JADAS} (Rysunek 13).

Wyniki te przedstawiono w poniższej tabeli.

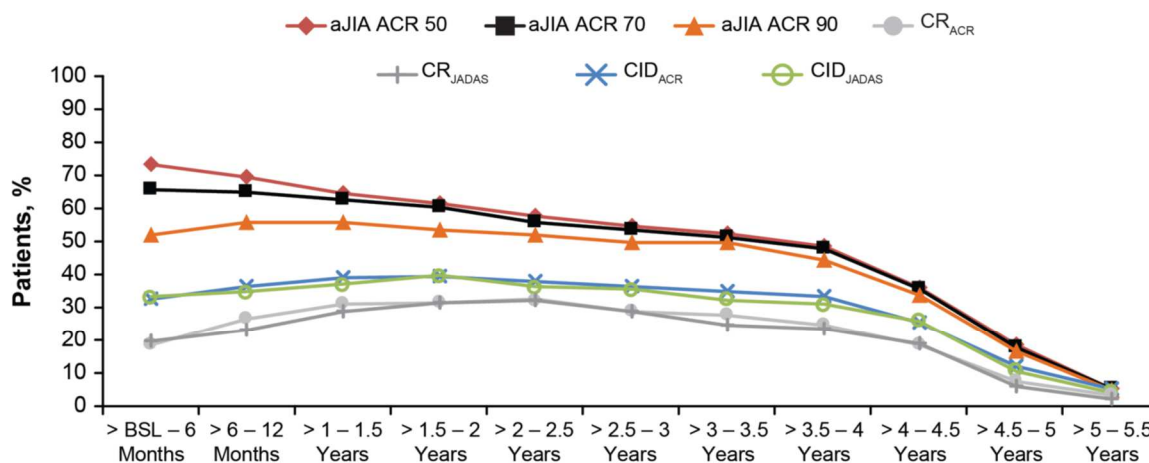
Tabela 38.
Częstość występowania CID_{ACR} oraz CR_{ACR} na podstawie badania G2301E1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | |
|--|---------|-------------------------------|-----------|------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Choroba nieaktywna klinicznie | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 6 mies. | CID_{ACR} | Ogółem | 58 (32,8)* | 177 |
| | 2 lata | | | 70 (39,5)* | 177 |
| | 3 lata | | | 65 (36,7)* | 177 |
| | 5 lat | | | 22 (12,4)* | 177 |
| Remisja kliniczna w czasie leczenia ($CID \geq 6$ mies.) | | | | | |
| | 6 mies. | CR_{ACR} | Ogółem | 33 (18,6) | 177 |

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | |
|------------------------|--------|---------------|-----------|------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 2 lata | | | 56 (31,6)* | 177 |

* n obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

Rysunek 13.
Aktywność choroby oraz odpowiedź na leczenie na podstawie badania G2301E1



Canakinumab exposure

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|
| aJIA-ACR 50/70/90 n = 176 | 136 | 119 | 113 | 104 | 101 | 95 | 88 | 65 | 34 | 10 |
| CID _{ACR} n = 177 | 135 | 118 | 112 | 103 | 100 | 93 | 87 | 64 | 33 | 12 |
| CID _{JADAS} n = 175 | 136 | 119 | 113 | 104 | 101 | 92 | 87 | 65 | 33 | 10 |
| CR _{ACR/JADAS} n = 177 | 136 | 120 | 114 | 106 | 102 | 95 | 89 | 66 | 34 | 12 |

Źródło: Ruperto 2018

4.4.2. Odpowiedź ACR

W 6 mies. częstość odpowiedzi ACR 50/70/90 wynosiła odpowiednio 73,4%, 65,5% i 52,0%.

W 3. roku częstość odpowiedzi ACR 50/70/90 wyniosła kolejno 54,8%, 53,7% i 49,7%.

Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39.
Częstość występowania odpowiedzi ACR na podstawie badania G2301E1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | |
|----------------------|---------|---------------|-----------|-------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Odpowiedź ACR | | | | | |
| | 6 mies. | ACR50 | Ogółem | 130 (73,4)* | 177 |
| | 3 lata | | | 97 (54,8)* | 177 |

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | |
|------------------------|---------|---------------|-----------|-------------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 6 mies. | ACR70 | | 116 (65,5)* | 177 |
| | 3 lata | | | 95 (53,7)* | 177 |
| | 6 mies. | ACR90 | | 92 (52,0)* | 177 |
| | 3 lata | | | 88 (49,7)* | 177 |

* n obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

4.4.3. Stosowanie leczenia wspomagającego kortykosteroidami

4.4.3.1. Częstość przerywania leczenia kortykosteroidami

Spośród 177 chorych z badania β -SPECIFIC 2, 128 (72,3%) chorych przyjmowało kortykosteroidy na początku badania.

Spośród tych 128 chorych, terapię kortykosteroidami przzerwano u ok. 30% chorych w czasie 6 miesięcy obserwacji, ok. 40% chorych w czasie 2 lat obserwacji oraz u ok. 16% chorych w okresie obserwacji wynoszącym 5 lat.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 40.

Częstość przerywania leczenia kortykosteroidami na podstawie badania G2301E1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | |
|--|---------|---------------------------------------|-----------|-----------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Częstość przerywania leczenia kortykosteroidami | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 6 mies. | Przerwanie leczenia kortykosteroidami | Ogółem | 38 (29,7) | 128 |
| | 2 lata | | | 51 (39,8) | 128 |
| | 5 lat | | | 20 (15,6) | 128 |

4.4.3.2. Zmniejszenie dawki kortykosteroidów

Wśród 128 chorych stosujących GKS początkowa mediana dawki wynosiła 0,37 mg/kg/dobę. W 5 roku obserwacji 56,3% chorych stosowało GKS, przy czym mediana dawki GKS wyniosła 0,25 mg/kg/dobę.

W okresie obserwacji wynoszącym 5 lat, 21,9% chorych osiągnęło dawkę GKS <0,2 mg/kg/dobę.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 41.
Dawka GKS <0,2 mg/kg na podstawie badania G2301E1

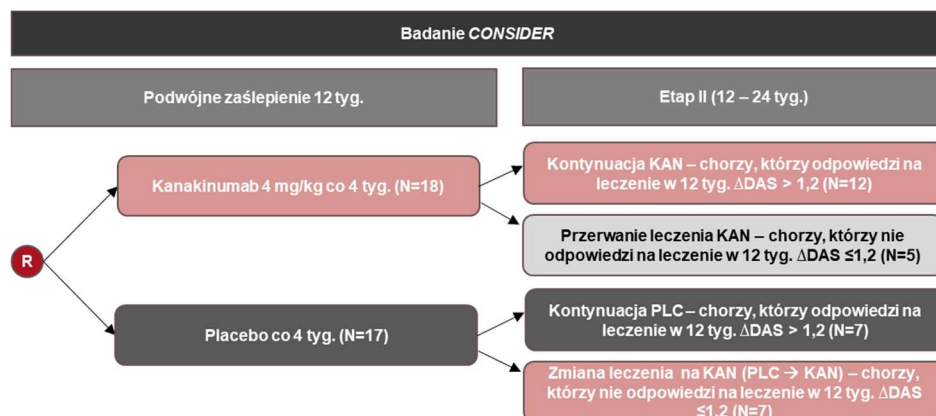
| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | |
|---|-------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----|
| | | | | n (%) | N |
| Dawka kortykosteroidów <0,2 mg/kg | | | | | |
| <i>G2301E1</i> (<i>Ruperto 2018</i>) | 5 lat | Dawka kortykosteroidów <0,2 mg/kg | Ogółem | 28 (21,9) | 128 |

4.5. CONSIDER

Analizę skuteczności dla kanakinumabu w populacji chorych na AOSD przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *CONSIDER* (Kedor 2020).

Schemat badania zaprezentowano poniżej.

Rysunek 14.
Schemat badania *CONSIDER*



Źródło: Opracowanie własne na podstawie Kedor 2020

Badanie było podzielone na 2 etapy. W analizie zaprezentowano wyniki dla obydwu etapów, tj. etapu I (12 tyg.), w którym chorzy stosowali pierwotnie przypisaną w ramach randomizacji interwencję oraz etapu II (12-24 tyg.), w którym w zależności od statusu wystąpienia odpowiedzi na leczenie następowała zmiana leczenia w ramieniu KAN i PLC. Dla **etapu II** wyniki zaprezentowano dla następującego porównania: KAN (N=18; wszyscy chorzy pierwotnie przypisani do grupy KAN) vs PLC → KAN (N=7; chorzy z grupy PLC, którzy w 12. tyg. zmienili leczenie na KAN). Należy podkreślić, że grupa PLC z badania *CONSIDER* jest utożsamiana z **BSC**, ponieważ w badaniach dla kanakinumabu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie leczenia standardowego, tj. GKS, ale również MTX i/lub NLPZ.

Co istotne, dla **etapu I** analizę skuteczności przeprowadzono w 2 populacjach:

- populacji ITT (ang. *intention to treat*);
- populacji PP (ang. *per protocol*).

Wyniki dla populacji PP przedstawiono ze względu na fakt, iż 2 chorych w grupie PLC otrzymało w 4. tygodniu badania dawkę KAN, co spowodowało wzrost wskaźników odpowiedzi

w grupie PLC. W związku z powyższym z analizy skuteczności dla populacji PP wykluczono 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali aktywną interwencję.

Skuteczność została oceniona względem następujących punktów końcowych dla:

Etapu I:

- odpowiedź na leczenie (DAS28, ACR, EULAR) – populacja ITT i PP;
- niska aktywność lub remisja choroby – populacja ITT i PP;
- ocena PhGA – populacja PP;
- ocena stawów – populacja PP;
- ocena jakości życia – populacja PP;
- ocena markerów stanu zapalnego – populacja ITT i PP.

Etapu II:

- odpowiedź na leczenie (DAS28, ACR, EULAR);
- remisja choroby.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.5.1. Etap I

4.5.1.1. Odpowiedź na leczenie

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *CONSIDER* stanowiła odpowiedź DAS28(OB), tj. klinicznie istotna redukcja objawów stawowych mierzonych za pomocą zmiany wyniku aktywności choroby wg DAS28(OB).

Odpowiedź DAS28(OB) w 12 tyg. definiowano jako Δ **DAS28(OB)** >1,2 względem wartości początkowych.

Populacja ITT

Odpowiedź DAS28(OB) wystąpiła u wyższego odsetka chorych w grupie KAN vs PLC (66,7% vs 41,2%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu oceniano także odpowiedź na leczenie wg DAS28(CRP), ACR, EULAR i EULAR DAS(CRP). Dla wszystkich rodzajów odpowiedzi raportowano wyższy odsetek chorych w grupie KAN vs PLC, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Populacja PP

Z populacji PP w grupie PLC wykluczono 2 chorych, którzy otrzymali aktywną interwencję. Po wykluczeniu tych chorych w grupie PLC obserwowano redukcję wszystkich ocenianych wskaźników odpowiedzi (DAS28(CRP), ACR, EULAR i EULAR DAS(CRP)).

Tym samym obserwowano wzrost przewagi KAN nad PLC w populacji PP względem populacji ITT. W populacji PP w przypadku odpowiedzi ACR (ACR30/ACR50/ACR70) przewaga KAN nad PLC osiągnęła próg istotności statystycznej. Dla pozostałych odpowiedzi różnica między grupami nadal nie była istotna statystycznie. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 42.

Odpowiedź na leczenie według kryteriów DAS28, ACR i EULAR na podstawie badania CONSIDER – populacja ITT, etap I

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|------------------------------|---------|---|-----------|----|----------|----|--------------------|-------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Odpowiedź na leczenie | | | | | | | | |
| CONSIDER (Kedor 2020) | 12 tyg. | DAS28(OB) [^] – pierwszorzędowy PK | 12 (66,7) | 18 | 7 (41,2) | 17 | 2,86 (0,72; 11,31) | NIE; p=0,18 |
| | | DAS28(CRP) | 12 (66,7) | 18 | 7 (41,2) | 17 | 2,86 (0,72; 11,31) | NIE; p=0,18 |
| | | ACR20 | 11 (61,1) | 18 | 7 (41,2) | 17 | 2,86 (0,72; 11,31) | NIE; p=0,32 |
| | | ACR30 | 11 (61,1) | 18 | 5 (29,4) | 17 | 2,24 (0,58; 8,69) | NIE; p=0,09 |
| | | ACR30 zmodyfikowana* | 10 (55,6) | 18 | 4 (23,5) | 17 | 3,77 (0,92; 15,44) | NIE; p=0,09 |
| | | ACR50 | 9 (50,0) | 18 | 3 (17,6) | 17 | 4,06 (0,95; 17,42) | NIE; p=0,08 |
| | | ACR70 | 5 (27,8) | 18 | 2 (11,8) | 17 | 4,67 (0,99; 22,03) | NIE; p=0,40 |
| | | ACR90 | 2 (11,1) | 18 | 1 (5,9) | 17 | 2,88 (0,48; 17,45) | NIE; p=1,00 |
| | | EULAR | 14 (77,8) | 18 | 9 (52,9) | 17 | 1,88 (0,16; 22,83) | NIE; p=0,16 |
| | | EULAR DAS(CRP) | 13 (72,2) | 18 | 8 (47,1) | 17 | 3,11 (0,72; 13,44) | NIE; p=0,18 |

Δ DAS28(OB) >1,2

*dostosowana zmienna ACR, tj. odpowiedź ACR 30, ponadto brak okresowej gorączki w poprzednim tygodniu i brak pogorszenia ≥ 1 z 7 zmiennych o >30%

Tabela 43.

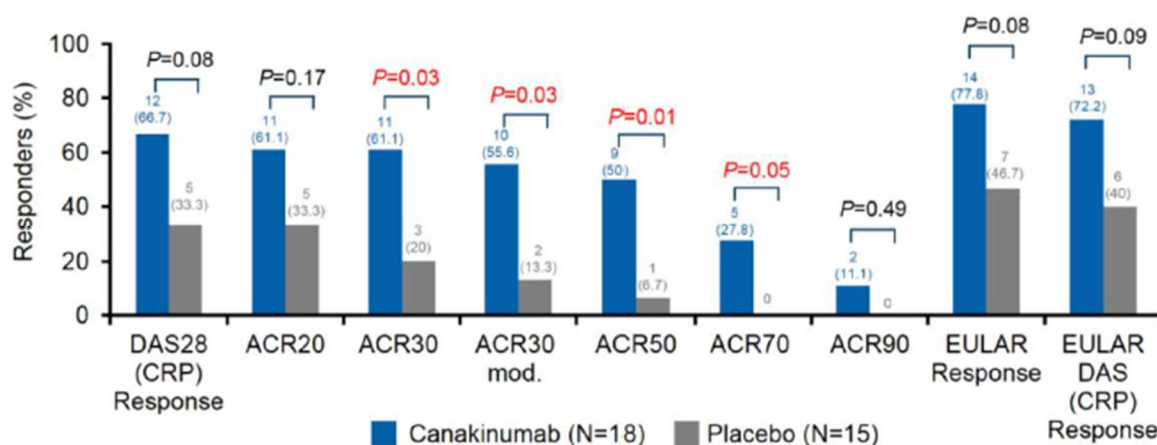
Odpowiedź na leczenie według kryteriów DAS28, ACR i EULAR na podstawie badania **CONSIDER** – populacja PP, etap I

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | IS |
|---------------------------------|---------|----------------------|-----------|----|----------|----|-------------|--------------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Odpowiedź na leczenie | | | | | | | | |
| CONSIDER (Kedor 2020) | 12 tyg. | DAS28(CRP) | 12 (66,7) | 18 | 5 (33,3) | 15 | b/d | NIE; p=0,08 |
| | | ACR20 | 11 (61,1) | 18 | 5 (33,3) | 15 | b/d | NIE; p=0,17 |
| | | ACR30 | 11 (61,1) | 18 | 3 (20,0) | 15 | b/d | TAK; p=0,03 |
| | | ACR30 zmodyfikowana* | 10 (55,6) | 18 | 2 (13,3) | 15 | b/d | TAK; p=0,03 |
| | | ACR50 | 9 (50,0) | 18 | 1 (6,7) | 15 | b/d | TAK; p=0,01 |
| | | ACR70 | 5 (27,8) | 18 | 0 (0,0) | 15 | b/d | TAK; p=0,05 |
| | | ACR90 | 2 (11,1) | 18 | 0 (0,0) | 15 | b/d | NIE; p=0,49 |
| | | EULAR | 14 (77,8) | 18 | 7 (46,7) | 15 | b/d | NIE; p=0,08 |
| | | EULAR DAS(CRP) | 13 (72,2) | 18 | 6 (40,0) | 15 | b/d | NIE; p=0,09 |

*dostosowana zmienna ACR, tj. odpowiedź ACR 30, ponadto brak okresowej gorączki w poprzednim tygodniu i brak pogorszenia ≥ 1 z 7 zmiennych o >30%

Rysunek 15.

Wskaźniki odpowiedzi na leczenie na podstawie badania **CONSIDER** (populacja PP)



Źródło: Kedor 2020

4.5.1.2. Niska aktywność lub remisja choroby

W badaniu *CONSIDER* na podstawie DAS28(OB) oceniano odsetek chorych osiągających niską aktywność choroby (DAS28(OB) <3,2) oraz remisję choroby (DAS28(OB) <2,6).

Populacja ITT

Większy odsetek chorych w grupie KAN niż w grupie PLC osiągnął niską aktywność choroby (33,3% vs 17,6%), a także remisję choroby (33,3% vs 11,8%). Różnice między grupami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Populacja PP

Większy odsetek chorych w grupie KAN (33,3%) niż w grupie PLC (20,0%) osiągnął niską aktywność choroby, jednak różnica między grupami nie osiągnęła istotności statystycznej. W przypadku remisji choroby różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy KAN vs PLC (33,3% vs 0,0%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 44.

Niska aktywność lub remisja choroby na podstawie badania *CONSIDER* – populacja ITT i PP, etap I

| Badanie (publikacja) | OBS | Populacja | KAN | | PLC | | IS |
|--|---------|-----------|-----------|----|----------|----|--------------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | |
| Niska aktywność choroby (DAS28(OB) <3,2) | | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 12 tyg. | ITT | 6 (33,3) | 18 | 3 (17,6) | 17 | b/d |
| | | PP | 6 (33,3) | 18 | 3 (20,0) | 15 | NIE; 0,46 |
| Remisja choroby (DAS28(OB) <2,6) | | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 12 tyg. | ITT | 6 (33,3)* | 18 | 2 (11,8) | 17 | NIE; p=0,23 |
| | | PP | 6 (33,3) | 18 | 0 (0,0) | 15 | TAK; p=0,01 |

*W tekście publikacji określono, że 5 chorych w grupie KAN osiągnęła remisję choroby. Z kolei w suplemencie w tabeli TableS4 6 chorych. Jako nadrzędne źródło danych traktowano dane z tabeli.

4.5.1.3. Ocena PhGA, stawów i jakości życia

Populacja PP

W badaniu *CONSIDER* dla populacji PP przedstawiono średni wynik (LSM) dla następujących ocen:

- ogólnej oceny aktywności choroby dokonanej przez lekarza (PhGA);
- bólu stawów;
- liczby stawów obrzękniętych (66SJC), liczby stawów tkliwych (68TJC), liczby stawów z ograniczeniem ruchomości (stawów LOM);
- funkcjonowanie wg HAQ-DI;
- stanu fizycznego wg SF-36 i stanu psychicznego wg SF-36.

W 12 tyg. badania raportowano istotnie statystycznie niższą ocenę aktywności choroby (wynik LSM dla skali PhGA) w grupie KAN vs PLC. W 12. tyg. raportowano także istotny statystycznie niższy wynik LSM wg HAQ-DI (mniejsze trudności w funkcjonowaniu) oraz istotną statystycznie niższą liczbę stawów obrzękniętych i tkliwych w grupie KAN vs PLC. Dla pozostałych parametrów różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 45.
Ocena PhGA, stawów i jakości życia na podstawie badania *CONSIDER* – populacja PP, etap I

| Badanie (publikacja) | OBS | Populacja | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | IS |
|------------------------------|---------|-----------|-----------------------|-----------------------|----|-----------------------|----|---------------------|
| | | | | LSM (95% CI) | N | LSM (95% CI) | N | |
| Wynik | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 12 tyg. | PP | PhGA | 3 (2; 4) | 18 | 4,67 (3,6; 5,8) | 15 | TAK; p=0,03 |
| | | | Ból stawów | 3,63 (2,6; 4,7) | 18 | 4,98 (3,8; 6,1) | 15 | NIE; p=0,09 |
| | | | 66 SJC | 3,51 (2; 5) | 18 | 4,72 (3,1; 6,3) | 15 | TAK; p=0,04* |
| | | | 68 TJC | 5,38 (3,3; 7,5) | 18 | 7,68 (5,4; 10) | 15 | TAK; p=0,01* |
| | | | Liczba stawów LOM | 5,89 (4,4; 7,4) | 18 | 5,2 (3,5; 6,9) | 15 | NIE; p=0,54 |
| | | | HAQ-DI | 0,73 (0,5; 1) | 18 | 1,13 (0,8; 1,4) | 15 | TAK; p=0,05 |
| | | | SF-36 stan fizyczny | 40,03 (35,4; 44,7) | 18 | 29,38 (24,3; 34,5) | 15 | TAK p=0,01 |
| | | | SF-36 stan psychiczny | 46,64 (42,2; 51,1) | 18 | 45,94 (41; 50,8) | 15 | NIE; p=0,84 |

* wartość p nieparametrycznej analizy ANCOVA

PhGA – ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza. Im wyższy wynik tym wyższa aktywność choroby.

Ból stawów – Im wyższy wynik tym większy ból.

66 SJC – liczba obrzękniętych stawów spośród 66 stawów. Niższy wynik wskazuje na mniejszą liczbę obrzękniętych stawów.

68 TJC - liczba tkliwych stawów spośród 68 stawów. Niższy wynik wskazuje na mniejszą liczbę tkliwych stawów.

LOM – ograniczenie ruchomości, ang. *limitation of motion*. Niższy wynik wskazuje na mniejszą liczbę stawów z ograniczeniem ruchomości i skuteczniejsze leczenie.

HAQ-DI – kwestionariusz, który mierzy stopień, w jakim choroba wpływa na zdolność chorego do wykonywania codziennych czynności. Im wyższy wynik tym większe trudności związane z chorobą.

SF-36 – kwestionariusz do oceny jakości życia. Im wyższy wynik tym lepsza jakość życia.

4.5.1.4. Ocena markerów stanu zapalnego

Podwyższona wartość CRP/OR/ferrytyny może wskazywać na obecność stanu zapalnego w organizmie. Średnia wartość stężenia CRP, OB i ferrytyny w 12. tyg. wskazuje na mniejszy stan zapalny w grupie KAN vs PLC. Jednocześnie obserwowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Im wyższa wartość, tym silniejszy może być stan zapalny.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 46.

Zmiana wyników markerów stanu zapalnego na podstawie badania *CONSIDER* – populacja ITT i PP

| Badanie (publikacja) | OBS | Populacja | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | IS* | IS** |
|--------------------------------|---------|-----------|---------------|-------------------|----|--------------------|----|-------------|-------------|
| | | | | LSM (95% CI) | N | LSM (95% CI) | N | | |
| Markery stanu zapalnego | | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 12 tyg. | ITT | CRP [mg/l] | 19,05 (6,3; 31,8) | 18 | 28,76 (15,6; 41,9) | 17 | NIE p=0,29 | NIE p=0,07 |
| | | ITT | OB [mm/h] | 16,46 (7,8; 25,1) | 18 | 27,98 (19,1; 36,9) | 17 | NIE p=0,07 | NIE p=0,09 |
| | | PP | Ferrytyna | 483,5 (19; 948) | 18 | 691,2 (182; 1201) | 15 | NIE p=0,28* | NIE p=0,28* |

Podwyższona wartość CRP/OR/ferrytyny może wskazywać na obecność stanu zapalnego w organizmie. Im wyższa wartość, tym silniejszy może być stan zapalny.

* wartość p parametrycznej analizy ANCOVA

** wartość p nieparametrycznej analizy ANCOVA

4.5.2. Etap II

4.5.2.1. Odpowiedź na leczenie

W 2 etapie badania dla porównania KAN vs PLC → KAN nie raportowano istotnych statystycznie różnic w odsetku odpowiedzi.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 47.

Odpowiedź na leczenie według kryteriów DAS28, ACR i EULAR na podstawie badania CONSIDER – etap II

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC → KAN | | RD (95% CI) [%] | IS** |
|------------------------------|----------------------|----------------------|-----------|----|-----------|---|---------------------|------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Odpowiedź na leczenie | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 12 tyg. [^] | DAS28(OB) | 12 (66,7) | 18 | 7 (100,0) | 7 | -33,3 (-59; 10,5) | NIE |
| | | DAS28(CRP) | 12 (66,7) | 18 | 3 (42,9) | 7 | 23,8 (-21,2; 63,2) | NIE |
| | | ACR20 | 11 (61,1) | 18 | 6 (85,7) | 7 | -24,6 (-55,2; 21,3) | NIE |
| | | ACR30 | 11 (61,1) | 18 | 4 (57,1) | 7 | 4 (-36,9; 46,7) | NIE |
| | | ACR30 zmodyfikowana* | 10 (55,6) | 18 | 4 (57,1) | 7 | -1,6 (-43,1; 43,2) | NIE |
| | | ACR50 | 9 (50,0) | 18 | 4 (57,1) | 7 | -7,1 (-48,4; 37,9) | NIE |
| | | ACR70 | 5 (27,8) | 18 | 2 (28,6) | 7 | -0,8 (-44,2; 35) | NIE |
| | | ACR90 | 2 (11,1) | 18 | 2 (28,6) | 7 | -17,5 (-59; 16,4) | NIE |
| | | EULAR | 14 (77,8) | 18 | 7 (100,0) | 7 | -22,2 (-48; 21,2) | NIE |
| | | EULAR DAS(CRP) | 13 (72,2) | 18 | 6 (85,7) | 7 | -13,5 (-44,2; 32,5) | NIE |

*dostosowana zmienna ACR, tj. odpowiedź ACR 30, ponadto brak okresowej gorączki w poprzednim tygodniu i brak pogorszenia ≥ 1 z 7 zmiennych o $>30\%$

**określono na podstawie przedziału ufności dla parametru RD

[^]Okres obserwacji trwał 12 tyg. Jest to 12-24 tydz. badania.

4.5.2.2. Remisja choroby

W 2 etapie badania remisję choroby raportowano u 33,3% w grupie KAN oraz u 42,9% chorych w grupie PLC → KAN. Autorzy nie przeprowadzili testowania statystycznego dla tego punktu końcowego.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 48.

Remisja choroby na podstawie badania CONSIDER – etap II

| Badanie (publikacja) | OBS | KAN | | PLC → KAN | |
|--|----------|----------|----|-----------|---|
| | | n (%) | N | n (%) | N |
| Remisja choroby (DAS28(OB) <2,6) | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 12 tyg.* | 6 (33,3) | 18 | 3 (42,9) | 7 |

*Okres obserwacji trwał 12 tyg. Jest to 12-24 tydz. badania.

4.6. *Feist 2018*

Zarówno MIZS, jak i AOSD są rzadkimi, ogólnoustrojowymi chorobami autozapalnymi, których rozpoznanie opiera się na określonych kryteriach klinicznych oraz wieku chorych w momencie wystąpienia choroby.

Obie jednostki chorobowe cechują się podobnymi objawami klinicznymi, w tym:

- wysoką gorączką;
- wysypką skórą;
- bólami stawów lub zapaleniem stawów;
- bólami mięśni;
- powiększeniem wątroby i śledziony;
- limfadenopatią;
- zapaleniem błon surowiczych;
- zaburzeniami w wynikach laboratoryjnych.

Dostępne dane literaturowe wskazują na podobny profil ekspresji biomarkerów oraz genów u chorych w przypadku obu chorób oraz możliwość ekstrapolacji farmakokinetyki z populacji pediatrycznej na populację dorosłych.

Choroba Stilla o początku w wieku dorosłym uznawana jest często za postać MIZS występującą u dorosłych. Istniejące różnice w obrazie klinicznym AOSD tłumaczy się odmienną reakcją układu odpornościowego dzieci oraz dorosłych na pierwsze wystąpienie antygenów. Dodatkowo potwierdzono, że inhibicja IL-1 jest skutecznym leczeniem w chorobach zapalnych, w tym MIZS oraz AOSD i prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych oraz u wielu chorych pozwala na klinicznie istotne zmniejszenie dawki stosowanych kortykosteroidów.

Na podstawie dostępnych informacji można przyjąć założenie, że skuteczność w grupie wiekowej 16-20 lat jest porównywalna ze skutecznością obserwowaną u osób w wieku >20 lat.

Ze względu na wcześniejszy brak dostępnych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji AOSD, rejestrację produktu leczniczego Ilaris®, przeprowadzono na podstawie zbiorczej analizy wyników badań dostępnych w populacji MIZS. Zbiorczą analizę zaprezentowano w podziale na grupy wiekowe. Obecnie dostępne jest jedno badanie kliniczne

dotyczące stosowania kanakinumabu w leczeniu chorych z AOSD – *CONSIDER* (publikacja *Kedor 2020*).

W niniejszym raporcie zdecydowano na przedstawienie wyników zarówno z badania *CONSIDER*, jak i zbiorczej analizy wyników dla KAN z podziałem na grupy wiekowe, które opublikowano w publikacji *Feist 2019*.

Jak wskazano w dokumencie EMA z 2016 roku, podobieństwo AOSD i MIZS wraz z całością dostępnych danych literaturowych oraz wyników pochodzących z badań klinicznych dotyczących MIZS stanowią wystarczające uzasadnienie dla zastosowania ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa z populacji pediatrycznej MIZS na populację dorosłych z AOSD.

Ocenę skuteczności kanakinumabu przedstawiono na podstawie publikacji *Feist 2018*, dotyczącej zbiorczej analizy danych pochodzących z 3 badań klinicznych dla KAN:

- *β-SPECIFIC 1*;
- *β-SPECIFIC 2*;
- *G2301E1* – składające się z dwóch kohort: kohorta 1 – chorzy, którzy stosowali KAN w badaniu *β-SPECIFIC 1* i *β-SPECIFIC 2*, kohorta 2 – dodatkowa kohorta chorych nieleczonych wcześniej KAN.

Włączeni chorzy otrzymali co najmniej jedną dawkę 4 mg/kg kanakinumabu. Następnie populację chorych z włączonych badań podzielono na 3 podgrupy wyodrębnione na podstawie wieku:

- 2 - <12 lat: dziecięce MIZS;
- 12 - <16 lat: młodzieńcze MIZS;
- **≥16 lat: dorośli (reprezentujący populację AOSD).**

Wyniki skuteczności przedstawiono dla 15. i 85. dnia obserwacji, przy czym liczba chorych zmniejszyła się w 85. dniu, ponieważ w jednym z włączonych badań w kohorcie 2 (chorzy nieleczeni wcześniej KAN), nie przedstawiono oceny odpowiedzi ACR w dniu 85.

Skuteczność KAN została oceniona względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie;
- zmienne ACR i DAS28(CRP):

- liczba stawów zajętych chorobą;
- liczba stawów z ograniczeniem ruchu;
- nasilenie choroby;
- wynik CHAQ;
- stężenie CRP;
- wynik DAS28(CRP).

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

4.6.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu oceniano zaadaptowaną odpowiedź ACR (aACRpedi), którą definiowano jako jednoczesne spełnienie 2 kryteriów, tj. brak gorączki + odpowiedź ACR. Dodatkowo oceniano JIA ACR, na którą składała się odpowiedź ACR (bez kryterium braku gorączki).

Odpowiedź na leczenie raportowano z porównywalną częstością we wszystkich grupach wiekowych. Odpowiedź ACR na leczenie KAN raportowano stosunkowo wcześniej we wszystkich grupach – w 15. dniu $\geq 50\%$ chorych w każdej grupie wiekowej osiągnęło odpowiedź ACR ≥ 70 . Odpowiedź obserwowana w 15. dniu utrzymywała się lub ulegała poprawie w miarę upływu czasu, aż do 85. dnia obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli i na wykresie przedstawionym poniżej.

Tabela 49.
Odpowiedź na leczenie na podstawie publikacji Feist 2018²³

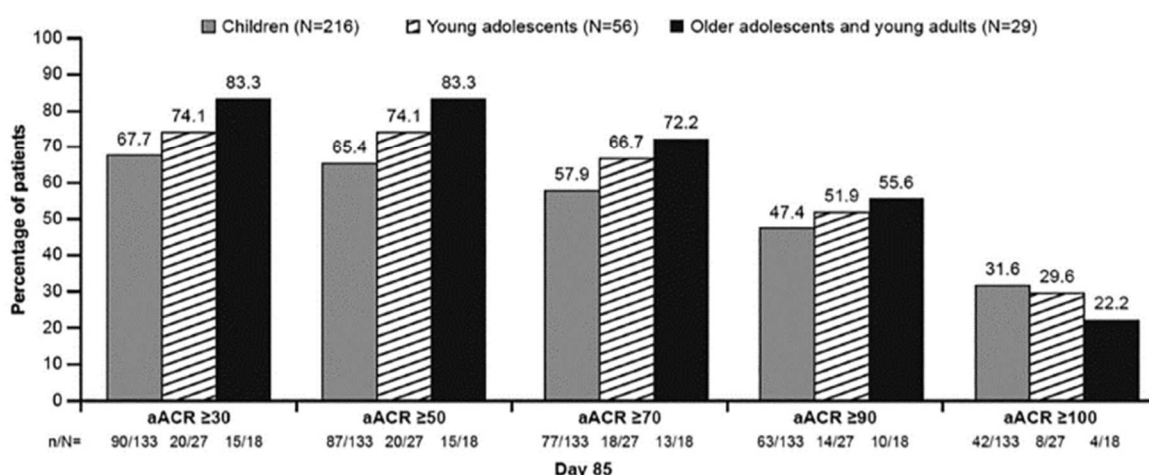
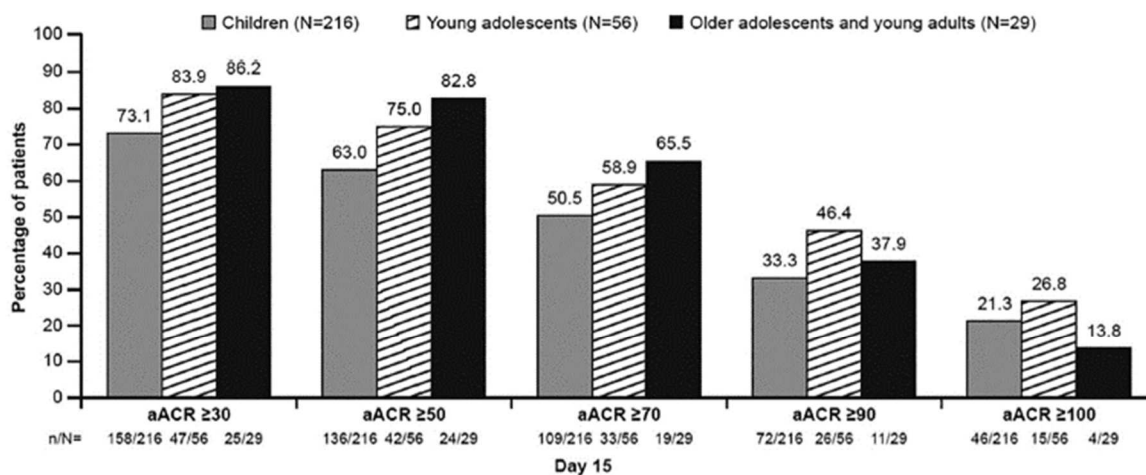
| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | | | |
|-------------------|-----------|---------------|-------------|-----|--------------|----|---------------|----|
| | | | 2 - <12 lat | | 12 - <16 lat | | ≥ 16 lat | |
| | | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| aACR | | | | | | | | |
| <i>Feist 2018</i> | 15. dzień | ACR30 | 158 (73,1) | 216 | 47 (83,9) | 56 | 25 (86,2) | 29 |
| | 85. dzień | | 90 (67,7) | 133 | 20 (74,1) | 27 | 15 (83,3) | 18 |
| <i>Feist 2018</i> | 15. dzień | ACR50 | 136 (63,0) | 216 | 42 (75,0) | 56 | 24 (82,8) | 29 |
| | 85. dzień | | 87 (65,4) | 133 | 20 (74,1) | 27 | 15 (83,3) | 18 |
| <i>Feist 2018</i> | 15. dzień | ACR70 | 109 (50,5) | 216 | 33 (58,9) | 56 | 19 (65,5) | 29 |
| | 85. dzień | | 77 (57,9) | 133 | 18 (66,7) | 27 | 13 (72,2) | 18 |

²³ liczba ocenianych chorych zmniejszyła się w 85. dniu, ponieważ w jednym z włączonych badań w kohorcie 2 (chorzy nieleczeni KAN), nie przedstawiono oceny odpowiedzi ACR w dniu 85.

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | | | |
|------------|-----------|---------------|-------------|-----|--------------|----|------------|----|
| | | | 2 - <12 lat | | 12 - <16 lat | | ≥16 lat | |
| | | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| Feist 2018 | 15. dzień | ACR90 | 72 (33,3) | 216 | 26 (46,4) | 56 | 11 (37,9) | 29 |
| | 85. dzień | | 63 (47,4) | 133 | 14 (51,9) | 27 | 10 (55,6) | 18 |
| Feist 2018 | 15. dzień | ACR100 | 46 (21,3) | 216 | 15 (26,8) | 56 | 4 (13,8) | 29 |
| | 85. dzień | | 42 (31,6) | 133 | 8 (29,6) | 27 | 4 (22,2) | 18 |
| JIA ACR | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 15. dzień | ACR70 | 111 (51,4)* | 216 | 33 (58,9)* | 56 | 19 (65,5)* | 29 |
| | 85. dzień | | 77 (57,9)* | 133 | 18 (66,7)* | 27 | 12 (66,7)* | 18 |

* n obliczono na podstawie odsetków podanych w publikacji

Rysunek 16.
Odpowiedź na leczenie ACR na podstawie publikacji Feist 2018



Źródło: Feist 2018

4.6.2. Zmienne ACR i DAS28(CRP)

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla 6 parametrów będących składowymi odpowiedzi ACR, także częstość występowania braku gorączki. Dodatkowo autorzy przedstawili wynik DAS28(CRP), który jest często stosowany w badaniach dla populacji dorosłych. Oceny dokonano na początku badań oraz w dniu 15. i 85.

W dniu 85. **mediana procentowej zmiany liczby stawów** zajętych chorobą w porównaniu z wartością początkową wynosiła odpowiednio:

- w grupie chorych w wieku 2 - <12 lat: -100,00%;
- w grupie chorych w wieku 12 - <16 lat: -100,00%;
- w grupie chorych w wieku ≥16 lat: -89,1%.

W dniu 85. **mediana zmiany wyniku wg DAS28(CRP)** w porównaniu z wartością początkową wynosiła odpowiednio:

- w grupie chorych w wieku 2 - <12 lat: -3,76;
- w grupie chorych w wieku 12 - <16 lat: -3,50;
- w grupie chorych w wieku ≥16 lat: -2,64.

Dla pozostałych parametrów autorzy nie podali zmiany względem wartości początkowych, a jedynie wartości parametrów w 3. punktach czasowych (na początku badania, w 15. dniu oraz w 85. dniu).

Mediana **liczby stawów z ograniczoną ruchomością** w dniu 85. wynosiła 1 we wszystkich analizowanych grupach.

Brak gorączki obserwowano wcześniej we wszystkich 3 grupach. Do 15. dnia brak okresowej gorączki zaobserwowano u 85,8%-96,4% chorych, z minimalną różnicą między grupami wiekowymi. W dniu 85. brak gorączki z powodu MIZS raportowano u 97,0% chorych w grupie 2 - <12 lat, 97,9% chorych w grupie 12 - <16 lat oraz u wszystkich chorych w grupie ≥16 lat.

Mediana **stężenia CRP** uległa istotnej redukcji od początku badań do dnia 15. i utrzymywała się w dniu 85. we wszystkich grupach wiekowych.

Mediany wyników **PhGA, PrGA oraz CHAQ** uległy redukcji we wszystkich grupach wiekowych w dniu 15. i utrzymywały się w dniu 85. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 50.

Zmiana liczby stawów zajętych chorobą oraz zmiana DAS28(CRP) na podstawie publikacji Feist 2018

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | | | |
|---|-----------|---|-------------|-----|--------------|----|----------|----|
| | | | 2 - <12 lat | | 12 - <16 lat | | ≥16 lat | |
| | | | Mediana* | N | Mediana* | N | Mediana* | N |
| Zmiana wyniku w porównaniu z wartością początkową | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 15. dzień | Zmiana liczby stawów zajętych chorobą [%] | 69,80 | 216 | -88,20 | 56 | -90,90 | 29 |
| | 85. dzień | | -100,00 | 133 | -100,00 | 27 | -98,10 | 18 |
| Feist 2018 | 15. dzień | Zmiana DAS28(CRP) | -2,10 | 216 | -2,53 | 56 | -2,37 | 29 |
| | 85. dzień | | -2,64 | 133 | -3,76 | 27 | -3,50 | 18 |

*nie podano miar rozrzutu dla mediany

Tabela 51.

Zmiana w czasie zmiennych odpowiedzi ACR i DAS28(CRP) na podstawie publikacji Feist 2018

| Badanie | Punkt końcowy | KAN | | | | | | | | |
|--|--|------------------------|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | | Początek badań | | | Dzień 15. | | | Dzień 85. | | |
| | | 2 - <12 lat N=216 | 12 - <16 lat N=56 | ≥16 lat N=29 | 2 - <12 lat N=216 | 12 - <16 lat N=56 | ≥16 lat N=29 | 2 - <12 lat N=216 | 12 - <16 lat N=56 | ≥16 lat N=29 |
| Składowe odpowiedzi ACR (6 składowych) | | | | | | | | | | |
| Feist 2018 | Liczba stawów zajętych chorobą, mediana (zakres) | 8,0 (0; 66) | 8,0 (2; 55) | 8,0 (0; 58) | 2,0 (0; 59) /N=211 | 1,5 (0; 43) /N=54 | 1,0 (0; 53) /N=28 | 0,0 (0; 40)/N=100 | 0,0 (0; 12)/N=20 | 0,5 (0; 23)/N=16 |
| Feist 2018 | Liczba stawów z ograniczeniem ruchów, mediana (zakres) | 7,0 (0; 62) | 7,5 (0; 55) | 7,0 (0; 56) | 2,0 (0; 65) /N=211 | 2,0 (0; 43) /N=54 | 1,5 (0; 55) /N=28 | 1,0 (0; 67)/N=100 | 1,0 (0; 33)/N=20 | 1,0 (0; 55)/N=16 |
| Feist 2018 | Stężenie CRP, mediana (zakres) [mg/l] | 133,90 (0,0; 800,0) | 149,00 (3,0; 683,3) | 104,70 (1,6; 651,2) /N=28 | 12,00 (0,0; 633,3) /N=211 | 10,00 (0,0; 436,7) /N=55 | 4,50 (0,6; 182,2) /N=26 | 9,75 (0,0; 386,7) /N=168 | 8,40 (0,0; 458,3) /N=45 | 7,80 (0,8; 110,6) /N=23 |

| Badanie | Punkt końcowy | KAN | | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | | Początek badań | | | Dzień 15. | | | Dzień 85. | | |
| | | 2 - <12 lat N=216 | 12 - <16 lat N=56 | ≥16 lat N=29 | 2 - <12 lat N=216 | 12 - <16 lat N=56 | ≥16 lat N=29 | 2 - <12 lat N=216 | 12 - <16 lat N=56 | ≥16 lat N=29 |
| <i>Feist 2018</i> | PhGA VAS, mediana (zakres) [mm] | 64,0 (1; 100) | 62,5 (1; 100) | 63,0 (28; 100) | 18,0 (0; 100) /N=210 | 10,0 (0; 97) /N=55 | 12,0 (0; 76) /N=28 | 2,5 (0; 100)/N=100 | 3,0 (0; 47)/N=20 | 3,5 (0; 72)/N=16 |
| <i>Feist 2018</i> | PrGA, mediana (zakres) [mm] | 60,0 (0; 100) | 60,0 (0; 98) /N=55 | 59,0 (0; 98) | 20,0 (0; 100) /N=209 | 17,0 (0; 89) /N=54 | 10,0 (0; 89) /N=27 | 5,0 (0; 98)/N=99 | 2,0 (0; 95)/N=20 | 6,5 (0; 80)/N=16 |
| <i>Feist 2018</i> | Wynik CHAQ, mediana (zakres) | 1,63 (0,0; 3,0) | 1,75 (0,0; 3,0) /N=55 | 1,63 (0,0; 2,8) | 0,63 (0,0; 3,0) /N=209 | 0,13 (0,0; 2,9) /N=54 | 0,38 (0,0; 2,6) /N=27 | 0,25 (0,0; 3,0)/N=99 | 0,06 (0,0; 2,1) /N=20 | 0,25 (0,0; 2,6) /N=16 |
| Brak gorączki i DAS28(CRP) | | | | | | | | | | |
| <i>Feist 2018</i> | Brak okresowej gorączki z powodu MIZS, n (%) | 47 (21,9)/N=215 | 12 (21,4) | 4 (13,8) | 181 (85,8) /N=211 | 53 (96,4) /N=55 | 27 (96,4)/N=28 | 164 (97,0)/N=169 | 47 (97,9)/N=48 | 25 (100,0)/N=25 |
| <i>Feist 2018</i> | DAS28(CRP), mediana (zakres) | 5,220 (1,52; 8,71) | 5,31 (2,80; 8,84) /N=55 | 5,135 (1,76; 8,17) /N=28 | 2,775 (0,96; 8,45) /N=208 | 2,850 (1,16; 8,54) /N=53 | 2,420 (1,25; 7,49) /N=26 | 2,050 (0,96; 7,19)/N=91 | 1,935 (1,03; 5,60) /N=20 | 2,080 (1,37; 5,79) /N=15 |

4.7. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

4.7.1. *De Matteis 2022*

Badanie *De Matteis 2022* to badanie jednoramienne, retrospektywne, w którym oceniano kanakinumab stosowany u chorych z uMIZS w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej we Włoszech.

4.7.1.1. Odpowiedź na leczenie

W badaniu *De Matteis 2022* oceniano częstość występowania odpowiedzi w 6. i 12 mies., którą definiowano jako klinicznie nieaktywną chorobę bez stosowania GKS.

Częstość występowania odpowiedzi w 6. mies. wyniosła 63,7%. Nie wszyscy chorzy, którzy byli obserwowani do 6 mies., uczestniczyli w badaniu do 12 mies. Liczba chorych, którzy osiągnęli klinicznie nieaktywną chorobę w 6 mies. oraz ukończyli 12 mies. obserwacji wyniosła 36, w tym u 32 (88,9%) chorych odpowiedź utrzymała się do 12 mies., a u 4 (11,1%) chorych nastąpiło zaostrzenie choroby. Łącznie w 12 mies. odpowiedź na leczenie raportowano u 66,7% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

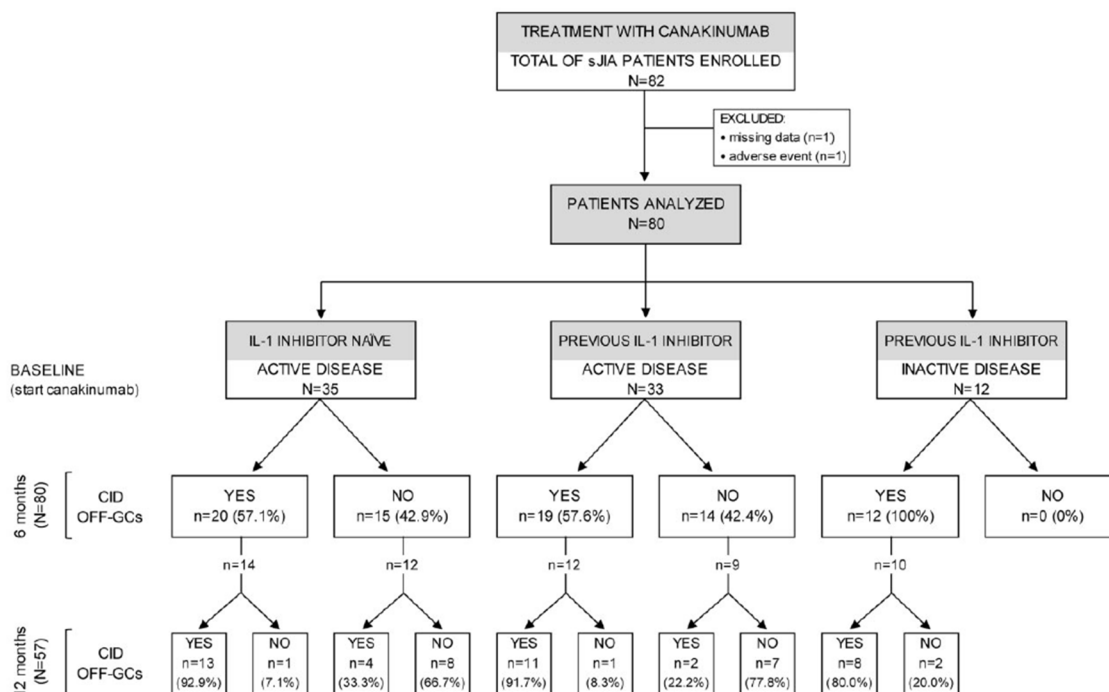
Tabela 52.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *De Matteis*

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | |
|------------------------|----------|--|-----------|----|
| | | | n (%) | N |
| <i>De Matteis 2022</i> | 6 mies. | Odpowiedź na leczenie (klinicznie nieaktywna choroba bez stosowania GKS) | 51 (63,7) | 80 |
| | 12 mies. | | 38 (66,7) | 57 |

Tabela 53.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *De Matteis 2022*



Źródło: *de Matteis 2022*

CID off GCs = klinicznie nieaktywna choroba bez stosowania GKS

4.7.2. **TURISIS**

Badanie *TURISIS* to badanie retrospektywne, w którym oceniano leki biologiczne stosowane u chorych z uMIZS w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Turcji.

Czas obserwacji chorych wyniósł do 24 mies. Dla części punktów końcowych wyniki zaprezentowano dla krótszych okresów obserwacji.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- PGA;
- ACR;
- zmiana leczenia.

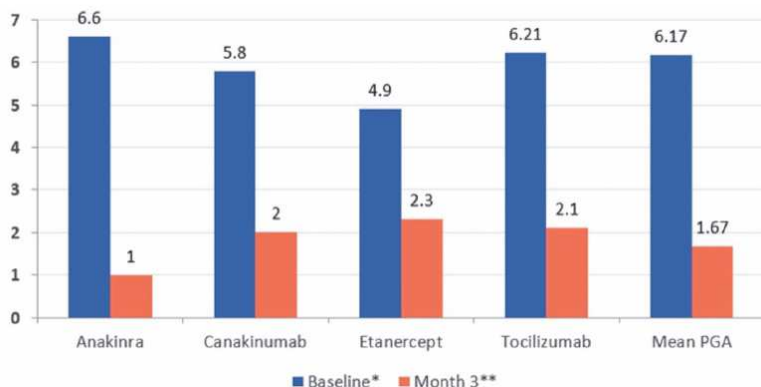
4.7.2.1. **PGA**

Średni wynik wg skali PGA na początku badania nie różnił się istotnie statystycznie między grupami.

W 3 mies. leczenia najkorzystniejsze wyniki wg skali PGA obserwowano w grupie ANA w porównaniu z pozostałymi lekami. Różnica w grupie ANA a pozostałymi lekami była istotna statystycznie ($p=0,04$).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Rysunek 17.
Średni wynik w skali PGA na podstawie badania *TURIS*



Źródło: Sözeri 2023

* $p=0,10$ (dla różnicy między grupami na początku badania)

** $p=0,04$ (dla różnicy między grupami w 3 mies.)

4.7.2.2. ACR

W 3. mies. odpowiedź ACR30 wystąpiła u 88,8% chorych w grupie KAN, 89,1% chorych w grupie ANA oraz u 93,9% chorych w grupie TOC.

W 6. mies. obserwowano dalszy wzrost odsetka chorych z ACR30 w grupie KAN i ANA. Odpowiedź ACR30 w grupie KAN wystąpiła u 89,1% chorych, a w grupie ANA u 94,1% chorych. W grupie TOC odsetek chorych w 6 mies. był nadal wysoki (87,1%), ale uległ redukcji w porównaniu z miesiącem 3.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 54.
Osiągnięcie ACR na podstawie badania *TURIS*

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | ANA | TOC |
|----------------------------|---------|---------------|------|------|------|
| | | | % | % | % |
| <i>TURIS</i> (Sözeri 2023) | 3 mies. | ACR30 | 88,8 | 89,1 | 93,9 |
| | | ACR50 | 80,5 | 82,6 | 75,7 |
| | | ACR70 | 72,2 | 78,2 | 66,6 |
| | 6 mies. | ACR30 | 89,1 | 94,1 | 87,1 |

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | ANA | TOC |
|----------------------|-----|---------------|------|------|------|
| | | | % | % | % |
| | | ACR50 | 78,3 | 88,2 | 71,7 |
| | | ACR70 | 70,2 | 82,3 | 58,9 |

4.7.2.3. Zmiana leczenia

W czasie badania 42,8% chorych jednokrotnie zmieniło leczenie na inny lek biologiczny, a 6,1% chorych zmieniło leczenie dwukrotnie.

Zmiana leczenia najczęściej była obserwowana w grupie ANA (58,8% chorych). Spośród chorych, którzy zmienili leczenie w grupie ANA, aż 80% chorych zmieniła je na KAN. W grupie KAN 33,33% chorych zmieniło leczenie na inny lek, a w grupie TOC odsetek ten wyniósł 35,1%.

Liczbę chorych stosującą dany lek w określonym momencie w badaniu zaprezentowano na rysunku (Rysunek 18). Zgodnie z przedstawionym wykresem liczba chorych stosujących KAN wzrosła z 15 chorych (10,2%) w 1 mies. do 36 (27,7%) chorych w 3 mies. W przypadku ANA i TOC obserwowano redukcję liczby chorych leczonych tymi lekami w 1. mies. w porównaniu z 3 mies.

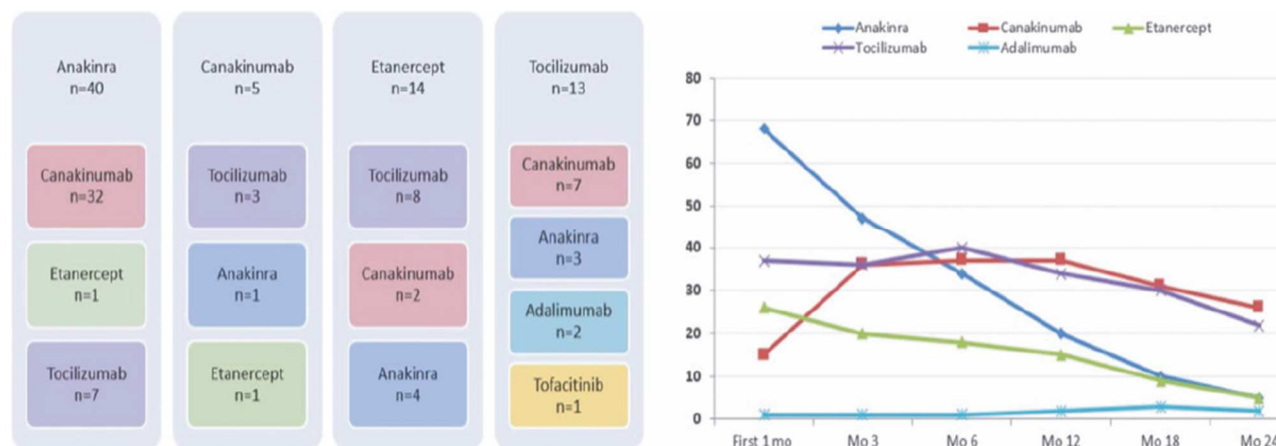
Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 55.
Zmiana leczenia na podstawie badania *TURSIS*

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN | |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------|----|
| | | n (%) | N |
| <i>TURSIS</i> (Sözeri 2023) | Zmiana leczenia na inny lek | 5 (33,3) | 15 |
| | Zmiana leczenia na TOC | 3 (60,0) | 5 |
| | Zmiana leczenia na ANA | 1 (20,0) | 5 |
| | Zmiana leczenia na ETA | 1 (20,0) | 5 |
| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | ANA | |
| | | n (%) | N |
| <i>TURSIS</i> (Sözeri 2023) | Zmiana leczenia na inny lek | 40 (58,8) | 68 |
| | Zmiana leczenia na KAN | 32 (80,0) | 40 |
| | Zmiana leczenia na ETA | 1 (2,5) | 40 |
| | Zmiana leczenia na TOC | 7 (17,5) | 40 |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | TOC | |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------|----|
| | | n (%) | N |
| <i>TURSIS</i> (Sözeri 2023) | Zmiana leczenia na inny lek | 13 (35,1) | 37 |
| | Zmiana leczenia na KAN | 7 (53,8) | 13 |
| | Zmiana leczenia na ANA | 3 (23,1) | 13 |
| | Zmiana leczenia na ADA | 2 (15,4) | 13 |
| | Zmiana leczenia na TOC | 1 (7,7) | 13 |

Rysunek 18.
Zmiana leczenia na podstawie badania *TURSIS*



Źródło: Sözeri 2023

4.7.3. Rejestr AID

Rejestr AID jest częścią rejestru AID-Net²⁴, w którym zbierane są dane osób z chorobami autozapalnymi w Niemczech. Do rejestru AID włączono chorych z uMIZS, którzy stosowali inhibitory IL-1 (kanakinumab lub anakinrę).

Do badania włączono chorych, którzy byli obserwowani co najmniej 12 mies.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- ocena objawów;
- ocena parametrów stanu zapalnego;
- choroba nieaktywna i remisja choroby;
- odpowiedź na leczenie.

²⁴ rejestr ds. chorób autozapalnych, ang. *Network for autoinflammatory diseases*

4.7.3.1. Ocena objawów

Objawy ogólnoustrojowe raportowane przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem IL-1 obejmowały głównie: gorączkę, zapalenie stawów, bóle stawów, zapalenie błon surowiczych, objawy brzuszne i zajęcie skóry.

U większości chorych w grupie KAN i ANA obserwowano redukcję nasilenia lub ustąpienie objawów. Redukcję lub ustąpienie objawów raportowano u ok. 95% chorych w grupie KAN oraz u ok. 96% chorych w grupie ANA.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej. Dodatkowo przedstawiono ocenę częstości występowania określonych objawów przed leczeniem inhibitorem IL-1 vs po leczeniu inhibitorem IL-1 (Tabela 57).

Tabela 56.

Częstość występowania redukcji nasilenia/ustąpienia objawów lub brak objawów na podstawie rejestru AID

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN | | ANA | |
|------------------------------|--|-----------|----|------------|----|
| | | n (%) | N | n (%) | N |
| Rejestr AID (Lainka 2021) | Redukcja nasilenia lub ustąpienie objawów | 26 (96,3) | 27 | 80 (95,2) | 84 |
| | Brak objawów | 5* (18,5) | 27 | 19* (22,6) | 84 |

* n obliczone na podstawie wskazanego odsetka

Tabela 57.

Ocena objawów przed leczeniem inhibitorem IL-1 vs po leczeniu inhibitorem IL-1 na podstawie rejestru AID

| Badanie (publikacja) | Parametr | Przed leczeniem inhibitorem IL-1 | | Po leczeniu inhibitorem IL-1 | | |
|---------------------------|-----------------------------------|--|------------|------------------------------|------------|-----------|
| | | KAN, N=27 | ANA, N=84 | KAN, N=26 | ANA, N=80 | |
| | | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | |
| Rejestr AID (Lainka 2021) | Gorączka | 23* (85,2) | 76* (90,5) | 7* (26,9) | 22* (27,5) | |
| | Zajęcie skóry | 22* (81,5) | 60* (71,4) | 9* (34,6) | 20* (25,0) | |
| | Zajęcie stawów (zapalenie stawów) | 23 (85,2) | 59 (70,2) | 11 (42,3) | 37 (46,3) | |
| | Zajęcie stawów (ból stawowy) | 16 (59,3) | 19 (22,6) | 5 (19,2) | 21 (26,3) | |
| | Objawy brzuszne | 19* (70,4) | 25* (29,8) | 7* (26,9) | 10* (12,5) | |
| | Zapalenie błon surowiczych | 3* (11,1) | 14* (16,7) | 1* (3,8) | 3* (3,8) | |
| | Zajęcie stawów | Zapalenie wielostawowe (<i>polyarthritis</i>) | 13 (48,1) | 41 (48,8) | 7 (26,9) | 25 (31,3) |
| | | Zapalenie nielicznostawowe (<i>oligoarthritis</i>) | 8 (29,6) | 18 (21,4) | 4 (15,4) | 12 (15,0) |
| | | Ból stawów | 16 (59,3) | 19 (22,6) | 5 (19,2) | 21 (26,3) |
| | | Brak | 0 (0,0) | 6 (7,1) | 10 (38,5) | 22 (27,5) |

* n obliczone na podstawie wskazanego odsetka

4.7.3.2. Ocena parametrów stanu zapalnego

Normalizacja CRP

Normalizację CRP raportowano częściej w grupie KAN vs ANA (26,9% vs 19,3%).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 58.
Częstość występowania normalizacji CRP podstawie rejestru AID

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN | | ANA | |
|--------------------------------------|------------------|----------|----|-----------|----|
| | | n (%) | N | n (%) | N |
| <i>Rejestr AID (Lainka 2021)</i> | Normalizacja CRP | 7 (26,9) | 26 | 16 (19,3) | 83 |

Parametry laboratoryjne stanu zapalnego

Parametry laboratoryjne stanu zapalnego obejmowały poziom: leukocytów, CRP, OB, SAA oraz S100A12.

Wartości parametrów stanu zapalnego były wyższe w grupie ANA w porównaniu z KAN, przed rozpoczęciem leczenia oraz po rozpoczęciu leczenia.

W czasie leczenia raportowano istotną statystycznie redukcję (poprawę) wartości parametrów stanu zapalnego w grupie KAN i ANA dla wszystkich mierzonych parametrów, za wyjątkiem redukcji SAA w grupie KAN.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 59.

Ocena parametrów stanu zapalnego przed leczeniem inhibitorem IL-1 vs po leczeniu inhibitorem IL-1 na podstawie rejestru AID

| Badanie (publikacja) | Parametr | Grupa | Przed leczeniem inhibitorem IL-1 | Parametr | Grupa | Po leczeniu inhibitorem IL-1 | IS, p-wartość* |
|---------------------------|------------------------|-----------|----------------------------------|------------------------|-----------|------------------------------|----------------|
| | | | Mediana (zakres) | | | Mediana (zakres) | |
| Rejestr AID (Lainka 2021) | Leukocyty [liczba/nl] | ANA, N=51 | 14,6 (3,5; 49,0) | Leukocyty [liczba/nl] | ANA, N=79 | 8,8, (2,4; 21,8) | TAK; p <0,001 |
| | | KAN, N=21 | 11,0 (5,4; 28,3) | | KAN, N=24 | 7,2 (4,9; 15,4) | TAK; p <0,001 |
| | CRP [mg/l] | ANA, N=51 | 48,7 (0; 531) | CRP [mg/l] | ANA, N=78 | 17,1 (0; 178,4) | TAK; p <0,001 |
| | | KAN, N=21 | 16,3 (0; 178,3) | | KAN, N=26 | 6,4 (0; 100) | TAK; p=0,014 |
| | OB (po 1 godz.) [mm/h] | ANA, N=48 | 44,5 (1; 106) | OB (po 1 godz.) [mm/h] | ANA, N=75 | 18 (1; 125) | TAK; p <0,001 |
| | | KAN, N=18 | 28,3 (7; 100) | | KAN, N=20 | 8,6 (1; 101) | TAK; p=0,004 |
| | SAA [mg/l] | ANA, N=9 | 357 (9,1; 1510) | SAA [mg/l] | ANA, N=33 | 25,6 (0; 1840) | TAK; p=0,014 |
| | | KAN, N=6 | 26,4 (0,7; 1840) | | KAN, N=4 | 10,4 (0,5; 1050) | NIE; p=0,663 |
| | S100A12 [ng/ml] | ANA, N=14 | 5740 (300; 60,630) | S100A12 [ng/ml] | ANA, N=51 | 220 (5; 58,643) | TAK; p=0,021 |
| | | KAN, N=14 | 2709 (0; 60,630) | | KAN, N=18 | 125 (0; 5690) | TAK; p=0,001 |

CRP = białko C-reaktywne, OB = szybkość sedimentacji erytrocytów, SAA = surowicy amyloid A, S100A12 = białko kalgranulina C

*odnosi się dla porównania przed leczeniem vs po leczeniu

4.7.3.3. Choroba nieaktywna i remisja choroby

Chorobę nieaktywną osiągnęło 85,0% chorych w grupie KAN oraz 50,9% chorych w grupie ANA. Z kolei remisję kliniczną w czasie leczenia trwającą ≥ 6 mies. raportowano u 35,0% chorych w grupie KAN oraz u 23,6% chorych w grupie ANA.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 60.
Częstość występowania choroby nieaktywnej i remisji choroby podstawie rejestru AID

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN | | ANA | |
|------------------------------|--|-----------|----|-----------|----|
| | | n (%) | N | n (%) | N |
| Rejestr AID (Lainka 2021) | Choroba nieaktywna | 17 (85,0) | 20 | 28 (50,9) | 55 |
| | Kliniczna remisja choroby ≥ 6 mies. | 7 (35,0) | 20 | 13 (23,6) | 55 |

4.7.3.4. Odpowiedź na leczenie

W całym okresie obserwacji w grupie KAN vs ANA częściej raportowano dobrą odpowiedź (74,1% vs 67,5%). Jednocześnie w grupie KAN rzadziej niż w grupie ANA raportowano słabą odpowiedź (11,1% vs 27,5%).

Brak odpowiedzi raportowano u ok. 4% chorych w grupie KAN oraz u ok. 19% chorych w grupie ANA. U chorych z brakiem odpowiedzi leczenie zostało zmienione na inny lek.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 61.
Częstość występowania odpowiedzi na leczenie podstawie rejestru AID

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | ANA | |
|------------------------------|---------------------|---|-----------|----|-----------|----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N |
| Rejestr AID (Lainka 2021) | 12 mies. | Dobra odpowiedź (good response) | 21 (95,5) | 22 | 50 (79,4) | 63 |
| | | Słaba odpowiedź (poor response) | 1 (4,5) | 22 | 13 (20,6) | 63 |
| | Ostatnia obserwacja | Dobra odpowiedź (good response) | 20 (74,1) | 27 | 54 (67,5) | 80 |
| | | Przejściowa odpowiedź (transient response) | 4 (14,8) | 27 | 4 (5,0) | 80 |

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | ANA | |
|----------------------|-----|---------------------------------|----------|----|-----------|----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N |
| | | Słaba odpowiedź (poor response) | 3 (11,1) | 27 | 22 (27,5) | 80 |

dobra odpowiedź na leczenie – odpowiedź definiowano jako ustąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnej choroby (gorączki, wysypki, powiększenia węzłów chłonnych, hepatosplenomegalii, zapalenia błon surowiczych, zapalenia stawów) przy jednoczesnej redukcji o 50% wartości markerów stanu zapalnego (CRP i OB) oraz utrzymywaniu się odpowiedzi ≥ 6 mies.

prześciowa odpowiedź na leczenie – odpowiedź definiowano jako początkowe wystąpienie dobrej odpowiedzi na leczenie utrzymującej się przez ≥ 2 mies., a następnie ponowne wystąpienie objawów stanu zapalnego.

słaba odpowiedź – odpowiedź stwierdzano, jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe nie ustąpiły lub parametry stanu zapalnego nie uległy istotnej redukcji.

4.7.4. Barut 2019

Badanie *Barut 2019* to badanie retrospektywne, w którym oceniano leki biologiczne stosowane u chorych z uMIZS w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Turcji.

W badaniu zestawiono wyniki skuteczności m.in. KAN, ANA i TOC. Czas leczenia między grupami terapeutycznymi różnił się, a mediana czasu leczenia wyniosła kolejno dla:

- KAN: 19,5 (IQR: 30) mies.;
- ANA: 3 (IQR: 8) mies.;
- TOC: 7 (IQR: 31) mies.

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- minimalna aktywność choroby;
- remisja po odstawieniu leków.

4.7.4.1. Minimalna aktywność choroby

Minimalna aktywność choroby (nazywana również remisją choroby w czasie leczenia) wystąpiła u większości chorych, w tym u 88,5% chorych w grupie KAN, 74,1% chorych w grupie ANA oraz u 88,9% chorych w grupie TOC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 62.
Częstość występowania minimalnej aktywności choroby na podstawie badania Barut 2019

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN | | ANA | | TOC | |
|----------------------|---|-----------|----|-----------|----|-----------|----|
| | | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* |
| <i>Barut 2019</i> | Minimalna aktywność choroby w czasie leczenia | 23 (88,5) | 26 | 20 (74,1) | 27 | 16 (88,9) | 18 |

*N obliczono na podstawie proporcji

4.7.4.2. Remisja po odstawieniu leczenia

Remisję po odstawieniu leczenia obserwowano u zbliżonego odsetka chorych w grupie KAN i TOC (11,5% vs 11,1%). W grupie ANA zdarzenie to występowało ok. 2 krotnie częściej, tj. u 25,9% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 63.
Częstość występowania remisji po odstawieniu leczenia na podstawie badania Barut 2019

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN | | ANA | | TOC | |
|----------------------|------------------------------|----------|----|----------|----|----------|----|
| | | n (%) | N* | n (%) | N* | n (%) | N* |
| <i>Barut 2019</i> | Remisja po odstawieniu leków | 3 (11,5) | 26 | 7 (25,9) | 27 | 2 (11,1) | 18 |

*N obliczono na podstawie proporcji

4.7.5. Woerner 2015

Badanie *Woerner 2015* to badanie retrospektywne, w którym oceniano leki biologiczne stosowane u chorych z uMIZS w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Francji. W badaniu wykorzystano dane z rejestru *CEMARA*, tj. ogólnokrajowego systemu informacji o chorobach rzadkich.

W czasie badania chorzy mogli zmienić leczenie na inny lek biologiczny. U chorych, którzy nie zmienili leczenia na inny lek biologiczny, mediana okresu obserwacji wyniosła 33,8 mies. (zakres: 1,8; 97,9). Z kolei mediana okresu obserwacji u chorych, którzy zmienili lek na inny lek biologiczny wyniosła kolejno:

- dla I linii leczenia: 6,7 mies, (zakres: 0,5; 55,0);
- dla II linii leczenia: 12,0 mies, (zakres: 0,5; 73,6);

- dla III linii leczenia: 10,6 mies., (zakres: 2,0; 56,2).

Ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- choroba nieaktywna;
- remisja kliniczna;
- zmiana leczenia.

4.7.5.1. Choroba nieaktywna

Wyniki zaprezentowano z podziałem na linie leczenia, w zależności od tego, czy dany lek biologiczny był stosowany w I, II, III czy IV linii leczenia uMIZS. Dodatkowo, w badaniu przedstawiono ocenę skuteczności niezależnie od linii leczenia (zbiorczo dla wszystkich linii leczenia dla danej terapii).

Anakinra, kanakinumab i tocilizumab były stosowane jako pierwszy lek biologiczny w leczeniu uMIZS kolejno u 51 chorych, 10 chorych oraz 2 chorych. Szczegółowy wykaz przeływu chorych z określonych linii leczenia zaprezentowano na rysunku (Rysunek 19).

W czasie leczenia pierwszym lekiem biologicznym (I linia leczenia) chorobę nieaktywną raportowano u 70,0% w grupie KAN, u 51,0% chorych w grupie ANA oraz u 100,0% chorych w grupie TOC. Autorzy badania stwierdzili również, że osiągnięcie choroby nieaktywnej było trudniejsze, jeśli u chorego konieczna była zmiana leczenia na inny lek biologiczny. Częstość występowania choroby nieaktywnej w I linii leczenia była bowiem wyższa niż w kolejnych liniach leczenia łącznie (2L+) dla danego leku. Jeśli chory zmienił leczenie na KAN i rozpoczął jego stosowanie w II, III lub IV linii leczenia łączny odsetek chorych z chorobą nieaktywną wyniósł 31,6%. Podobne wnioski raportowano dla pozostałych leków.

Chorobę nieaktywną niezależnie od linii leczenia (1L+) raportowano u 41,9% chorych w grupie KAN, 44,1% chorych w grupie ANA oraz u 45,0% chorych w grupie TOC.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

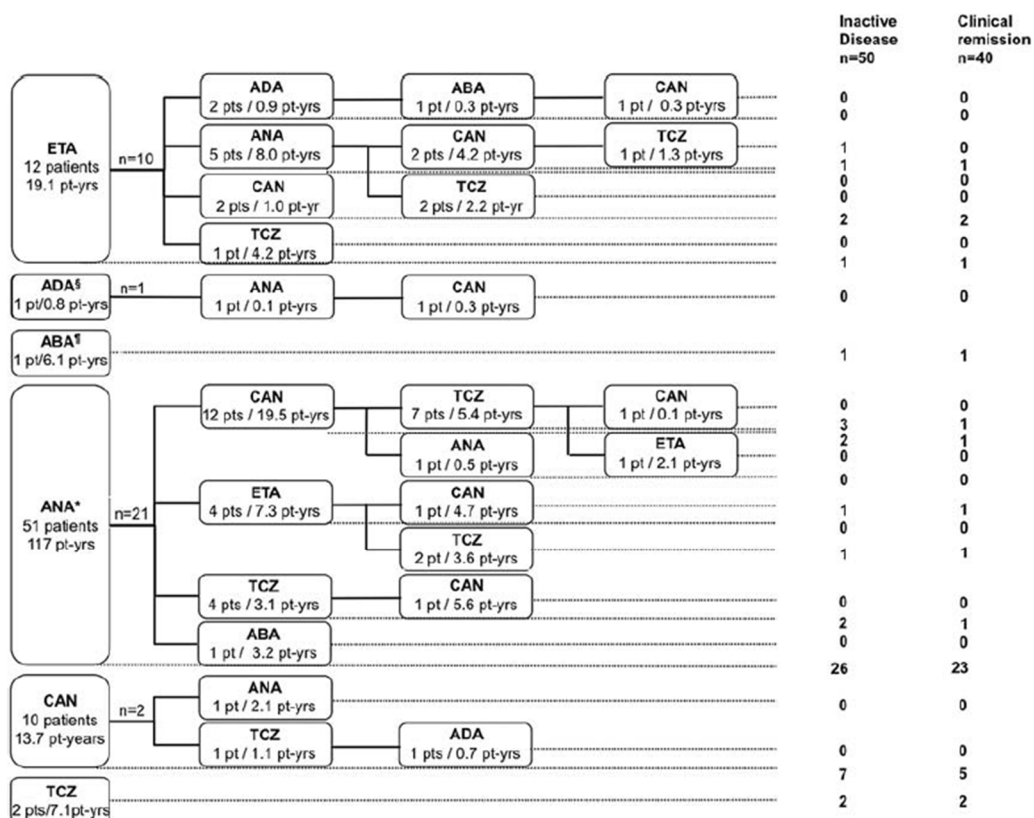
Tabela 64.
Choroba nieaktywna z podziałem na linie leczenia na podstawie badania *Woerner 2015*

| Badanie (publikacja) | Grupa | Punkt końcowy | I linia leczenia | | II linia leczenia | | III linia leczenia | | IV linia leczenia | |
|----------------------|-------|--------------------|------------------|----|-------------------|----|--------------------|----|-------------------|---|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| <i>Woerner 2015</i> | KAN | Choroba nieaktywna | 7 (70,0) | 10 | 4 (28,6) | 14 | 2 (40,0) | 5 | 0 (0,0) | 2 |
| | ANA | | 26 (51,0) | 51 | 0 (0,0) | 7 | 0 (0,0) | 1 | - | - |
| | TOC | | 2 (100,0) | 2 | 2 (33,3) | 6 | 4 (36,4) | 11 | 1 (100,0) | 1 |

Tabela 65.
Choroba nieaktywna na podstawie badania *Woerner 2015*

| Badanie (publikacja) | Grupa | Punkt końcowy | 1L+ linie leczenia | |
|----------------------|-------|--------------------|--------------------|----|
| | | | n (%) | N |
| <i>Woerner 2015</i> | KAN | Choroba nieaktywna | 13 (41,9) | 31 |
| | ANA | | 26 (44,1) | 59 |
| | TOC | | 9 (45,0) | 20 |

Rysunek 19. Choroba nieaktywna i kliniczna remisja po zmianie leczenia na podstawie badania *Woerner 2015*



Źródło: *Woerner 2015*

4.7.5.2. Remisja kliniczna

Wśród chorych, którzy osiągnęli chorobę nieaktywną, kryteria remisji klinicznej osiągnęło 76,9% chorych w grupie KAN, 88,5% chorych w grupie ANA oraz 55,6% chorych w grupie TOC.

Tabela 66.
Remisja kliniczna na podstawie badania *Woerner 2015*

| Badanie (publikacja) | Grupa | Punkt końcowy | 1L+ linie leczenia | |
|----------------------|-------|-------------------|--------------------|----|
| | | | n (%) | N |
| <i>Woerner 2015</i> | KAN | Remisja kliniczna | 10 (76,9) | 13 |
| | ANA | | 23 (88,5) | 26 |
| | TOC | | 5 (55,6) | 9 |

4.7.5.3. Zmiana leczenia

Wśród chorych, którzy stosowali jako pierwszy lek biologiczny KAN lub ANA lub TOC, zmianę leczenia na inny lek biologiczny raportowano kolejno u 20,0%, 41,2% oraz 0,0% chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 67.
Zmiana leczenia na podstawie badania *Woerner 2015*

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN | | ANA | | TOC | |
|----------------------|---|----------|----|-----------|----|---------|---|
| | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| <i>Woerner 2015</i> | Zmiana leku biologicznego stosowanego w I linii leczenia na kolejny lek biologiczny | 2 (20,0) | 10 | 21 (41,2) | 51 | 0 (0,0) | 2 |

5. Ocena bezpieczeństwa

5.1. β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2

Analizę bezpieczeństwa dla kanakinumabu w populacji chorych na uMIZS przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania β -SPECIFIC 1 oraz badania β -SPECIFIC 2 (publikacja *Ruperto 2012*).

Dla badania β -SPECIFIC 1 przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 29 dni.

Badanie β -SPECIFIC 2 składało się z dwóch etapów: I etapu otwartego, w którym wszyscy włączeni chorzy przyjmowali KAN oraz II etapu randomizowanego, podwójnie zaślepionego, w którym chorych losowo przydzielano do grup KAN oraz PLC. Okres obserwacji dla etapu I wynosił do 32 tygodni, natomiast dla etapu II wynosił ok. 75 tygodni, tj. do momentu wystąpienia 37 zaostrzeń (*flare*²⁵) choroby. W raporcie przedstawiono wyniki dla obydwu etapów.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania;
- ciężkie zakażenia;
- zakażenia;
- zdarzenia niepożądane;
- wyniki parametrów laboratoryjnych.

W ramach zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania przedstawiono częstość występowania zespołu aktywacji makrofagów (MAS). Jak wskazano w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, MAS wskazano jako zaburzenie zagrażające życiu, które może rozwinąć się u chorych z chorobami reumatycznymi, dlatego też zasadnym jest monitorowanie częstości jego występowania.

²⁵ zdefiniowane jako nawrót gorączki trwający przez ≥ 2 kolejnych dni

Dodatkowo, w etapie II badania β -SPECIFIC 2 dla zdarzeń niepożądanych oraz zakażeń przedstawiono liczbę zdarzeń na 100 pacjentodni. Wskaźniki zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych na pacjentodni nie zostały obliczone dla badania β -SPECIFIC 1 oraz dla etapu I (otwartego) z badania β -SPECIFIC 2 ze względu na ich krótki czas trwania i małą liczbę chorych w grupie PLC.

Należy podkreślić, że wyniki z badania β -SPECIFIC 1 wyrażone w postaci częstości zdarzeń (%) należy interpretować z ostrożnością, ponieważ mediana czasu udziału chorych w badaniu w grupie KAN wyniosła 29 dni, a w grupie PLC – 8 dni.

Wyniki dotyczące wyników parametrów laboratoryjnych przedstawiono w Załączniku 11.7.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.1.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

5.1.1.1. Częstość występowania zdarzeń

Badanie β -SPECIFIC 1

W okresie **29 dni** w obu analizowanych grupach nie raportowano przypadków zgonu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania udziału z badania.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano z podobną częstością w obu grupach (KAN: 4,7% vs PLC 4,9%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane raportowano częściej w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC (55,8% vs 39,0%), jednakże różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Ciężkie zakażenia raportowano częściej w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC (4,7% vs 2,4%), a różnica między grupami nie była znamienna statystycznie. Natomiast zakażenia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC (30,2% vs 12,2%).

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap II)

W okresie obserwacji wynoszącym ok. **75 tygodni**, raportowano 1 zgon w grupie PLC oraz nie raportowano zgonów w grupie KAN. Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania raportowano u 12,0% chorych w grupie PLC i nie raportowano u żadnego

chorego w grupie KAN. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść grupy KAN.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 12,0% chorych w obu grupach. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane raportowano częściej w grupie KAN vs PLC (80,0% vs 70,0%), jednakże różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Ciężkie zakażenia raportowano z tą samą częstością w obu analizowanych grupach (4,0%). Natomiast zakażenia raportowano częściej w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC (54,0% vs 38,0%). Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie.

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

W otwartym okresie badania β -SPECIFIC 2, w okresie obserwacji wynoszącym 32 tygodnie raportowano 1 zgon oraz:

- SAE z częstością 8,5%;
- AE prowadzące do przerwania leczenia u 2,8% chorych;
- AE u 78,0% chorych oraz
- ciężkie zakażenia i zakażenia odpowiednio u 4,0% i 54,8% chorych.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 68.
Profil bezpieczeństwa ogółem badanie β -SPECIFIC 1 oraz β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH/NNNT (95% CI) | IS |
|---|-------------|--------------------|------------------------|----|------------------------|----|---------------------------|----------------------|-------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zgon | | | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Zgon ²⁶ | 0 (0,0) | 43 | 0 (0,0) | 41 | Nieemożliwe do oznaczenia | 0,00 (-0,05; 0,05) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 0 (0,0) | 50 | 1 (2,0) ²⁷ | 50 | 0,14 (0,00; 6,82) | -0,02 (-0,07; 0,03) | n/d | NIE |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | SAE | 2 (4,7) ²⁸ | 43 | 2 (4,9) ²⁹ | 41 | 0,95 (0,13; 7,09) | -0,002 (-0,09; 0,09) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 6 (12,0) ³⁰ | 50 | 6 (12,0) ³¹ | 50 | 1,00 (0,30; 3,34) | 0,00 (-0,13; 0,13) | n/d | NIE |

²⁶ Dodatkowo 2 zgony raportowano poza badaniami. 9-letnia dziewczynka zmarła z powodu progresji choroby około 3 miesiące po przerwaniu badania z powodu niezadowalającego efektu terapeutycznego. 19-letnia kobieta zmarła ponad 2 lata po otrzymaniu ostatniej dawki KAN w badaniu β -SPECIFIC-2, posiewy płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi chorej były dodatnie w kierunku *Streptococcus pneumoniae*

²⁷ Chory zmarł 7 dni po przewiezieniu do szpitala opieki trzeciorzędnej (2 dni po wycofaniu z badania)

²⁸ po jednym przypadku zespołu aktywacji makrofagów i ospy wietrznej

²⁹ po jednym przypadku zespołu aktywacji makrofagów i zapalenia żołądka i jelit

³⁰ Występujące u pojedynczych chorych: ból ramienia i powiększenie węzłów chłonnych, zapalenie ucha środkowego i złamanie nogi, leukopenia, małopłytkowość i podwyższenie aktywności aminotransferaz, podwyższenie aktywności aminotransferaz, zakażenie dróg oddechowych oraz torbiel śledziony. Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do przerwania stosowania badanego leku

³¹ Zespół aktywacji makrofagów i posocznica moczopochodna u 1 chorego, odra i zapalenie płuc u 1 chorego, urazowe złamanie u 2 chorych i zaostrzenie układowego MIZS u 2 chorych. Trzech z tych chorych (1 z dwóch chorych z zaostrzeniem choroby, chory z zespołem aktywacji makrofagów i posocznica moczopochodna oraz chory z odrą i zapaleniem płuc) przerwało przyjmowanie badanego leku z powodu tych zdarzeń

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH/NNT (95% CI) | IS |
|--|-------------|--|-----------|----|------------------------|----|---------------------------|----------------------|------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania | | | | | | | | | | |
| <i>β</i> -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | AE prowadzące do wycofania udziału z badania | 0 (0,0) | 43 | 0 (0,0) | 41 | Nieemożliwe do oznaczenia | 0,00 (-0,05; 0,05) | n/d | NIE |
| <i>β</i> -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 0 (0,0) | 50 | 6 (12,0) ³² | 50 | 0,12 (0,02; 0,63) | -0,12 (-0,22; -0,02) | NNT=9 (5; 50) | TAK |
| Zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | | |
| <i>β</i> -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | AE | 24 (55,8) | 43 | 16 (39,0) | 41 | 1,97 (0,83; 4,71) | 0,17 (-0,04; 0,38) | n/d | NIE |
| <i>β</i> -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 40 (80,0) | 50 | 35 (70,0) | 50 | 1,71 (0,68; 4,30) | 0,10 (-0,07; 0,27) | n/d | NIE |
| Ciężkie zakażenia | | | | | | | | | | |
| <i>β</i> -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Ciężkie zakażenia | 2 (4,7) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 1,95 (0,17; 22,38) | 0,02 (-0,06; 0,10) | n/d | NIE |
| <i>β</i> -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 2 (4,0) | 50 | 2 (4,0) | 50 | 1,00 (0,14; 7,39) | 0,00 (-0,08; 0,08) | n/d | NIE |
| Zakażenia | | | | | | | | | | |
| <i>β</i> -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Zakażenia | 13 (30,2) | 43 | 5 (12,2) | 41 | 3,12 (1,00; 9,75) | 0,18 (0,01; 0,35) | NNH=5 (2; 100) | TAK |
| <i>β</i> -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 27 (54,0) | 50 | 19 (38,0) | 50 | 1,92 (0,86; 4,25) | 0,16 (-0,03; 0,35) | n/d | NIE |

³² 3 chorych wycofało się z powodu SAE (zespół aktywacji makrofagów, zapalenie płuc i zaostrzenie układowego MIZS). Kolejnych 3 chorych wycofało się z powodu zdarzeń niepożądanych (wymioty, wysypka i zapalenie błony naczyniowej oka)

Tabela 69.
Profil bezpieczeństwa ogółem badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | |
|--|---------|--|-----------------------|-----|
| | | | n (%) | N |
| Zgon | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 2, etap I (Ruperto 2012)</i> | 32 tyg. | Zgon | 1 (0,6) | 177 |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 2, etap I (Ruperto 2012)</i> | 32 tyg. | SAE | 15 (8,5) | 177 |
| Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 2, etap I (Ruperto 2012)</i> | 32 tyg. | AE prowadzące do wycofania udziału z badania | 5 (2,8) | 177 |
| Zdarzenia niepożądane | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 2, etap I (Ruperto 2012)</i> | 32 tyg. | AE | 138 (78,0) | 177 |
| Ciężkie zakażenia | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 2, etap I (Ruperto 2012)</i> | 32 tyg. | Ciężkie zakażenia | 7 (4,0) ³³ | 177 |
| Zakażenia | | | | |
| <i>β-SPECIFIC 2, etap I (Ruperto 2012)</i> | 32 tyg. | Zakażenia | 97 (54,8) | 177 |

³³ 2 zakażenia były związane z zespołem aktywacji makrofagów, natomiast 5 ustąpiło w czasie 2 tygodni

5.1.1.2. Liczba zdarzeń/100 pacjentodni

W okresie II etapu badania β -SPECIFIC 2 liczba zdarzeń/100-pacjentodni dla zdarzeń niepożądanych i zakażeń była porównywalna w obu grupach i wyniosła:

- zdarzenia niepożądane: KAN vs PLC (2,34 vs 2,53);
- zakażenia: KAN vs PLC (0,59 vs 0,63).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 70.

Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych i zakażeń na 100 pacjentodni, badanie β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | |
|---|-------------|---------------|-----------------|----|-----------------|----|
| | | | Wskaźnik/100 PD | N | Wskaźnik/100 PD | N |
| Zdarzenia niepożądane | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | AE | 2,34 | 50 | 2,53 | 50 |
| Zakażenia | | | | | | |
| β -SPECIFIC 2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | Zakażenia | 0,59 | 50 | 0,63 | 50 |

5.1.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

Ogółem zgłoszono 7 przypadków MAS (5 prawdopodobnych przypadków MAS oraz 2 możliwe przypadki MAS wg oceny niezależnego komitetu orzekającego). W przypadku 2 zdarzeń ocenionych jako „możliwe MAS” stwierdzono, że u jednego chorego stężenie ferrytyny było zbyt niskie, aby stwierdzić MAS, a u drugiego chorego występująca wysypka była nietypowa, a ostatecznie u chorego rozpoznano zakażenie *Klebsiella pneumoniae*.

Badanie β -SPECIFIC 1

Zespół MAS raportowano z podobną częstością w obu analizowanych grupach (KAN: 2,3% vs PLC: 2,4%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap II)

MAS raportowano u 1 chorego w grupie PLC i nie raportowano w grupie KAN.

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

W okresie otwartego etapu badania β -SPECIFIC 2 MAS raportowano u 2,3% chorych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – badanie β -SPECIFIC 1 oraz β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) |
|--|-------------|---------------|---------|----|---------|----|--------------------|----------------------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | |
| Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC 1 (Ruperto 2012) | 29 dni | MAS | 1 (2,3) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 0,95 (0,06; 15,75) | -0,001 (-0,07; 0,06) |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 0 (0,0) | 50 | 1 (2,0) | 50 | 0,14 (0,00; 6,82) | -0,02 (-0,07; 0,03) |

Tabela 72.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | |
|--|---------|---------------|---------|-----|
| | | | n (%) | N |
| Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania | | | | |
| β -SPECIFIC 2, etap I (Ruperto 2012) | 32 tyg. | MAS | 4 (2,3) | 177 |

5.1.3. Zdarzenia niepożądane

Badanie β -SPECIFIC 1

W okresie 29 dni najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- zapalenie nosogardzieli: KAN: 7,0% vs PLC: 2,4%;
- ból brzucha: KAN: 7,0% vs PLC: 2,4%;
- zakażenia górnych dróg oddechowych: KAN: 7,0% vs PLC 0,0%.

Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 4,7%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Badane β -SPECIFIC 2 (etap II)

W okresie obserwacji wynoszącym ok. 75 tygodni najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- kaszel i ból brzucha: w obu przypadkach KAN: 16,0% vs PLC: 12,0%;
- zapalenie nosogardzieli: po 14,0% w KAN, jak i PLC;
- gorączka: KAN: 14,0% vs PLC: 10,0%;
- zakażenia górnych dróg oddechowych: KAN: 12,0% vs PLC 10,0%.

Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 8,0%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

W czasie 32 tygodni obserwacji najczęściej raportowano zapalenie nosogardzieli, ból brzucha, ból głowy oraz kaszel.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 73.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych badanie β -SPECIFIC 1 oraz β -SPECIFIC 2 (etap II)

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|-------------|------------------------------------|----------|----|----------|----|---------------------|--------------------|-----------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3 (7,0) | 43 | 0 (0,0) | 41 | 7,40 (0,75; 73,21) | 0,07 (-0,02; 0,16) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 6 (12,0) | 50 | 5 (10,0) | 50 | 1,23 (0,35; 4,32) | 0,02 (-0,10; 0,14) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Zapalenie nosogardzieli | 3 (7,0) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 3,00 (0,30; 30,08) | 0,05 (-0,04; 0,13) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 7 (14,0) | 50 | 7 (14,0) | 50 | 1,00 (0,32; 3,09) | 0,00 (-0,14; 0,14) | n/d | NIE |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Ból głowy | 2 (4,7) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 1,95 (0,17; 22,38) | 0,02 (-0,06; 0,10) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 3 (6,0) | 50 | 3 (6,0) | 50 | 1,00 (0,19; 5,21) | 0,00 (-0,09; 0,09) | n/d | NIE |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Kaszel | 1 (2,3) | 43 | 0 (0,0) | 41 | 7,05 (0,14; 355,86) | 0,02 (-0,04; 0,09) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012)) | ok. 75 tyg. | | 8 (16,0) | 50 | 6 (12,0) | 50 | 1,40 (0,45; 4,37) | 0,04 (-0,10; 0,18) | n/d | NIE |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Ból brzucha | 3 (7,0) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 3,00 (0,30; 30,08) | 0,05 (-0,04; 0,13) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 8 (16,0) | 50 | 6 (12,0) | 50 | 1,40 (0,45; 4,37) | 0,04 (-0,10; 0,18) | n/d | NIE |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|--|-------------|---------------|----------|----|----------|----|---------------------|-------------------------|-----------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| <i>β</i> -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Wymioty | 1 (2,3) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 0,95 (0,06; 15,75) | -0,001 (-0,07; 0,06) | n/d | NIE |
| <i>β</i> -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 1 (2,0) | 50 | 4 (8,0) | 50 | 0,23 (0,03; 2,18) | -0,06 (-0,14; 0,02) | n/d | NIE |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | | | | | |
| <i>β</i> -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Gorączka | 2 (4,7) | 43 | 0 (0,0) | 41 | 7,22 (0,44; 117,54) | 0,05 (-0,03; 0,12) | n/d | NIE |
| <i>β</i> -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 7 (14,0) | 50 | 5 (10,0) | 50 | 1,47 (0,43; 4,97) | 0,04 (-0,09; 0,17) | n/d | NIE |

Tabela 74.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | |
|---|---------|------------------------------------|-----------|-----|
| | | | n (%) | N |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | |
| β -SPECIFIC-2, etap I (Ruperto 2012) | 32 tyg. | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 18 (10,2) | 177 |
| | | Zapalenie nosogardzieli | 27 (15,3) | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | |
| β -SPECIFIC-2, etap I (Ruperto 2012) | 32 tyg. | Ból głowy | 23 (13,0) | 177 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | |
| β -SPECIFIC-2, etap I (Ruperto 2012) | 32 tyg. | Kaszel | 20 (11,3) | 177 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | |
| β -SPECIFIC-2, etap I (Ruperto 2012) | 32 tyg. | Ból brzucha | 26 (14,7) | 177 |
| | | Wymioty | 18 (10,2) | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | |
| β -SPECIFIC-2, etap I (Ruperto 2012) | 32 tyg. | Gorączka | 18 (10,2) | 177 |

5.2. G2301E1

Analizę bezpieczeństwa dla kanakinumabu w populacji chorych na MIZS przeprowadzono na podstawie badania G2301E1 (publikacja Ruperto 2018). Jest to badanie jednoramienne, długookresowe, otwarte (przedłużenie badania β -SPECIFIC 2).

Mediana czasu trwania ekspozycji na leczenie w badaniu wyniosła 3,5 roku (Q1= 0,6; Q3=4,4), co odpowiada 476,530 pacjentolatam.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zespół aktywacji makrofagów (MAS);
- ciężkie zakażenia;
- zdarzenia niepożądane;
- wyniki parametrów laboratoryjnych.

Wyniki dotyczące wyników parametrów laboratoryjnych przedstawiono w Załączniku 11.8.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W okresie obserwacji wynoszącym 3,5 roku nie raportowano przypadków zgonu. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano z częstością: 36,2%.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowana o ekspozycję wyniosła 40,68/100 pacjentolat, z kolei częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 796,69/100 pacjentolat. Wykazano również, iż częstość występowania ciężkich zakażeń skorygowana o ekspozycję wyniosła 10,28/100 pacjentolat.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75.
Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania G2301E1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|-------------------|-----------|-----|-----------------|
| | | | n (%) | N | wskaźnik/100 PY |
| Zgon | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Zgon | 0 (0,0) | 177 | 0 |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | SAE | 64 (36,2) | 177 | 40,68 |
| Zespół aktywacji makrofagów | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | MAS | 12 (6,8) | 177 | 2,726 |
| Zdarzenia niepożądane | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | AE | b/d | 177 | 796,69 |
| Ciężkie zakażenia | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ciężkie zakażenia | b/d | 177 | 10,28 |

5.2.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W okresie obserwacji wynoszącym 3,5 roku do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: zaostrzenie MIZS (9,6%), zespół aktywacji makrofagów (5,6%), gorączka (4,5%), nieżyt żołądka i jelit (2,8%) oraz ból brzucha (2,3%).

Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 2,0%.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych skorygowana o ekspozycję wyniosła 40,68/100 pacjentolat. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane to: zaostrzenie MIZS (5,24/100 pacjentolat), zespół aktywacji makrofagów (MAS) (3,56/100 pacjentolat) i gorączka spowodowana zakażeniem lub zaostrzeniem MIZS (1,68/100 pacjentolat).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania G2301E1

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | |
|---|--------------------------------|--|----------|-----|----------------|-----------------|
| | | | n (%) | N | Liczba zdarzeń | wskaźnik/100 PY |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Nieżyt żołądka i jelit | 5 (2,8) | 177 | 5 | 1,05 |
| | | Zapalenie płuc | 3 (1,7) | | 4 | 0,84 |
| | | Ospa wietrzna | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| | | Ropień podskórny | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| | | Zakażenie wirusowe przewodu pokarmowego | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| | | Wstrząs septyczny | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| | | Paciorkowcowe zapalenie migdałków | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Limfadenopatia | 2 (1,1) | 177 | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Zespół aktywacji makrofagów (MAS) | 10 (5,6) | 177 | 17 | 3,56 |
| Zaburzenia psychiczne | | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Lęk | 2 (1,1) | 177 | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Parestezje | 2 (1,1) | 177 | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ból brzucha | 4 (2,3) | 177 | 4 | 0,84 |
| | | Wymioty | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | |
| G2301E1 (Ruperto 2018) | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Zapalenie wątroby | 2 (1,1) | 177 | 3 | 0,63 |
| | | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych | 3 (1,7) | | 3 | 0,63 |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | |
|--|--------------------------------|---|----------|-----|----------------|-----------------|
| | | | n (%) | N | Liczba zdarzeń | wskaźnik/100 PY |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Wysypka | 2 (1,1) | 177 | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Nasilenie MIZS | 17 (9,6) | 177 | 25 | 5,24 |
| | | Ból stawów | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| | | Ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Gorączka | 8 (4,5) | 177 | 8 | 1,68 |
| | | Reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego | 2 (1,1) | 177 | 2 | 0,42 |
| | | Zwiększona ferrytyna w surowicy | 2 (1,1) | | 2 | 0,42 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Złamanie urazowe | 2 (1,1) | 177 | 2 | 0,42 |

5.2.3. Zespół aktywacji makrofagów (MAS)

W ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono częstość występowania zespołu aktywacji makrofagów (MAS).

Wszystkie przypadki MAS zostały rozstrzygnięte przez niezależną komisję orzekającą. dobyło to 13 zdarzeń (2,726/100 pacjentolat) u 12 chorych. Doprowadziło to do przerwania udziału w badaniu przez 9 chorych. Jak wskazano w *Charakterystyce Produktu Leczniczego*, MAS wskazano jako zaburzenie zagrażające życiu, które może rozwinąć się u chorych z chorobami reumatycznymi, dlatego też zasadnym jest monitorowanie częstości jego występowania. Dane z badania wskazują na relatywnie niską częstość występowania MAS u chorych leczonych kanakinumabem.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77.
Częstość występowania MAS na podstawie badania G2301E1

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | |
|------------------------------------|--------------------------------|---------------|----------|-----|----------------|-----------------|
| | | | n (%) | N | Liczba zdarzeń | wskaźnik/100 PY |
| Zespół aktywacji makrofagów | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | MAS | 12 (6,8) | 177 | 13 | 217,26 |

5.2.4. Zdarzenia niepożądane

W okresie obserwacji wynoszącym ok. 3,5 roku najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zdarzenia z kategorii: zakażeń i zarażeń pasożytniczych (76,8%), zaburzeń żołądka i jelit (55,9%), zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (54,8%), zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (46,3), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (43,5%), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (42,9%), zaburzeń układu nerwowego (34,5%), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (32,8%) oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych (31,1%).

Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z częstością nie wyższą niż 20,0%.

W badaniu *G2301E1* raportowano również wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 78.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania G2301E1

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | |
|---|--------------------------------|---------------|------------|-----|----------------|-----------------|
| | | | n (%) | N | Liczba zdarzeń | wskaźnik/100 PY |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 136 (76,8) | 177 | 1036 | 217,26 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 24 (13,6) | 177 | 29 | 6,08 |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 34 (19,2) | 177 | 74 | 15,52 |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | |
|---|--------------------------------|---------------|-----------|-----|----------------|-----------------|
| | | | n (%) | N | Liczba zdarzeń | wskaźnik/100 PY |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 16 (9,0) | 177 | 24 | 5,03 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 2 (1,1) | 177 | 2 | 0,42 |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 16 (9,0) | 177 | 26 | 5,45 |
| Zaburzenia psychiczne | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 21 (11,9) | 177 | 29 | 6,08 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 61 (34,5) | 177 | 223 | 46,77 |
| Zaburzenia w obrębie oka | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 30 (16,9) | 177 | 54 | 11,32 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 17 (9,6) | 177 | 39 | 8,18 |
| Zaburzenia serca | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 8 (4,5) | 177 | 11 | 2,31 |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 12 (6,8) | 177 | 21 | 4,40 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 82 (46,3) | 177 | 391 | 82,0 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 99 (55,9) | 177 | 513 | 107,58 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 19 (10,7) | 177 | 26 | 5,45 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 76 (42,9) | 177 | 245 | 51,38 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 97 (54,8) | 177 | 467 | 97,94 |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | |
|---|--------------------------------|---------------|-----------|-----|----------------|-----------------|
| | | | n (%) | N | Liczba zdarzeń | wskaźnik/100 PY |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 9 (5,1) | 177 | 12 | 2,52 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 16 (9,0) | 177 | 19 | 3,98 |
| Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem* | 1 (0,6) | 177 | 1 | 0,21 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 77 (43,5) | 177 | 226 | 47,39 |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 55 (31,1) | 177 | 166 | 34,81 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem | 58 (32,8) | 177 | 164 | 34,39 |
| Inne | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 3,5 roku 476,53 pacjentolat | Ogółem** | 1 (0,6) | 177 | 1 | 0,21 |

*rogowacenie mieszkowe

**proteza zębowa

5.3. CONSIDER

Analizę bezpieczeństwa dla kanakinumabu w populacji chorych na AOSD przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *CONSIDER (Kedor 2020)*.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- ciężkie zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

5.3.1. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono wyniki dla:

-
- **etapu I** (12 pierwszych tygodni obserwacji), w którym chorzy otrzymywali KAN lub PLC;
 - **etapu II** (kolejnych 12 tyg.), podczas których część chorych nieodpowiadających na leczenie PLC mogła przejść do grupy KAN.
 - **etapu LTE** (otwartej fazy przedłużonej badania), w której wszyscy chorzy stosowali KAN.

W czasie etapu I raportowano łącznie 2 ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w grupie KAN. W etapie II odnotowano 2 ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie KAN oraz 5 w grupie PLC → KAN. W etapie LTE ciężkie zdarzenia LTE wystąpiły u 2 chorych.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 79.
Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania *CONSIDER* – I etap badania (12 tyg.)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | IS |
|--------------------------------------|---------|---------------|-----------|----|---------|----|---------------------|--------------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 12 tyg. | SAE | 2 (11,1)* | 18 | 0 (0,0) | 17 | 7,41 (0,44; 123,72) | 0,11 (-0,06; 0,28) | NIE |

*zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i zespół bólu rzepkowo-udowego prowadzący do hospitalizacji

Tabela 80.
Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania *CONSIDER* – II etap badania (12 tyg.-24 tyg.)

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | |
|--------------------------------------|-----------------|---------------|-----------|----|-----------|-------|
| | | | n (%) | N | n (%) | N |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 12 tyg.-24 tyg. | SAE | 2 (11,1)* | 18 | 5 (b/d)** | b/d** |

*złamanie na wysokości stawu MCP-5, złamanie ręki, usunięcie wyrobu medycznego na wysokości stawu MP-3, ból w górnej części brzucha i ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego

**W treści publikacji nie opisano czy są to wszyscy chorzy pierwotni przypisani do grupy PLC, czy chorzy z wykluczeniem osób, którzy zmienili leczenie na KAN.

Tabela 81.
Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania *CONSIDER* – faza LTE

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | |
|------------------------------|----------|---------------|-------|----|
| | | | n (%) | N |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 mies. | SAE | 2* | 18 |

*ból w górnej części brzucha i chondromalacji w związku z zespołem rzepkowo-udowym

5.3.2. Zdarzenia niepożądane

W części głównej badania *CONSIDER* (etap I + etap II, do 24. tygodnia) łącznie **27 chorych** otrzymało KAN:

- 18 chorych przydzielonych do grupy KAN podczas randomizacji,
- 7 chorych z grupy PLC nieodpowiadających na leczenie w 12 tyg., którzy zmienili leczenie na KAN;
- 2 chorych z grupy PLC, którzy przez pomyłkę otrzymali KAN.

W badaniu przedstawiono wyniki dla wszystkich chorych, którzy **zastosowali KAN (N=27)** oraz dla chorych, którzy **zostali pierwotnie zrandomizowani do grupy PLC (N=17)**. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że w grupie PLC, 9 chorych otrzymało KAN. Tak jak wspomniano powyżej, 7 chorych z grupy PLC otrzymało KAN z powodu braku odpowiedzi na leczenie, a 2 chorych otrzymało KAN przez pomyłkę.

Czas ekspozycji na KAN był ok. 3 razy dłuższy w grupie KAN (N=27) vs PLC (N=17) i wyniósł kolejno: 15,3 pacjentolat oraz 4,9 pacjentolat. Ze względu na różnice w czasie ekspozycji na KAN między grupami, w grupie KAN (N=27) obserwowano wyższą, bezwzględną liczbę zdarzeń niepożądanych niż w grupie PLC (N=17). Po korekcie o czas ekspozycji na leczenie obserwowane różnice między grupami były mniejsze.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 82.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (nie ciężkich, ang. non serious) na podstawie badania *CONSIDER*

| Badanie | OBS ³⁴ | Punkt końcowy | KAN, N=27 ³⁵ | | | PLC, N=17 ³⁶ | | |
|---|-------------------|--------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------|-------------------------|----------------------|-----------|
| | | | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 tyg. | Zdarzenia niepożądane ogółem | 98 | 640,1 | 26 (96,3) | 29 | 590 | 13 (76,5) |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 tyg. | Zapalenie oskrzeli | 2 | 13,1 | 2 (7,4) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Różyczka | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zakażenie <i>Herpes zoster</i> | 0 | 0 | 0 (0,0) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Zakażenie | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zapalenie nosogardzieli | 8 | 52,3 | 6 (22,2) | 3 | 61 | 3 (17,6) |
| | | Opryszczka jamy ustnej | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zapalenie ucha środkowego | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Gorączka | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Katar | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Ropień zęba | 0 | 0 | 0 (0,0) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) | | |

³⁴ Czas ekspozycji na KAN był ok. 3 razy dłuższy w grupie KAN (N=27) vs PLC (N=17) i wyniósł kolejno: 15,3 pacjentolat oraz 4,9 pacjentolat.

³⁵ Łącznie 27 chorych otrzymało KAN, w tym 18 chorych przydzielonych do grupy KAN podczas randomizacji, 7 chorych z grupy PLC nieodpowiadających na leczenie w 12 tyg., którzy zmienili leczenie na KAN, 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali KAN z powodu pomyłki.

³⁶ 9 chorych w grupie PLC otrzymało KAN, 7 chorych w 12. tygodniu z powodu braku odpowiedzi na leczenie oraz 2 chorych w 4 tyg. badania z powodu pomyłki.

| Badanie | OBS ³⁴ | Punkt końcowy | KAN, N=27 ³⁵ | | | PLC, N=17 ³⁶ | | |
|---|-------------------|------------------------------------|-------------------------|----------------------|---------|-------------------------|----------------------|---------|
| | | | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) |
| | | Zakażenia górnych dróg oddechowych | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zakażenie dróg moczowych | 0 | 0 | 0 (0,0) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Brodawki anogenitalne | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Limfadenopatia | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia endokrynologiczne | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Zespół Cushinga | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Zaburzenia apetytu | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Otyłość | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia psychiczne | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Chwiejność emocjonalna | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Depresja | 0 | 0 | 0 (0,0) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Halucynacja | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zaburzenia snu | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Zespół cieśni nadgarstka | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zawroty głowy | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Ból głowy | 0 | 0 | 0 (0,0) | 4 | 81,4 | 1 (5,9) |

| Badanie | OBS ³⁴ | Punkt końcowy | KAN, N=27 ³⁵ | | | PLC, N=17 ³⁶ | | |
|---|-------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|-------------------------|----------------------|----------|
| | | | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) |
| | | Neuralgia międzyżebrowa | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Rwa kulszowa | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia w obrębie oka | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Obrzęk powiek | 2 | 13,1 | 2 (7,4) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Niedowidzenie | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 2 | 40,7 | 2 (11,8) |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Szumy uszne | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia naczyniowe | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Upadek z powodów naczyniowych | 3 | 19,6 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zaczerwienienie | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Krwak | 2 | 13,1 | 2 (7,4) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Zapalenie opłucnej | 0 | 0 | 0 (0,0) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Wyciek z nosa | 2 | 13,1 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Ból brzucha | 2 | 13,1 | 2 (7,4) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Ból brzucha w części dolnej | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Wrzód aftowy | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Biegunka | 2 | 13,1 | 2 (7,4) | 2 | 40,7 | 2 (11,8) |
| | | Nudności | 4 | 26,1 | 3 (11,1) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |

| Badanie | OBS ³⁴ | Punkt końcowy | KAN, N=27 ³⁵ | | | PLC, N=17 ³⁶ | | |
|--|-------------------|-------------------------------|-------------------------|----------------------|----------|-------------------------|----------------------|----------|
| | | | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Trądzik | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Łysienie | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Alergiczne zapalenie skóry | 0 | 0 | 0 (0,0) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Dystrofia paznokci | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Świąd | 0 | 0 | 0 (0,0) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Wysypka | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Wysypka ze świądem | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Pęknięcia skóry | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Ból stawów | 7 | 45,7 | 4 (14,8) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Ból pleców | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Ból w pachwinie | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Obrzęk stawów | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Skurcze mięśni | 0 | 0 | 0 (0,0) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Osteoporoza | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Ból kończyny | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Nasilenie choroby Stilla | 11 | 71,9 | 6 (22,2) | 2 | 40,7 | 2 (11,8) |
| | | Zapalenie błony maziowej | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zapalenie pochewki ścięgnowej | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |

| Badanie | OBS ³⁴ | Punkt końcowy | KAN, N=27 ³⁵ | | | PLC, N=17 ³⁶ | | |
|--|-------------------|---|-------------------------|----------------------|---------|-------------------------|----------------------|----------|
| | | | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Dysuria | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Krwiomocz | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Nagła potrzeba oddania moczu | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Nieregularna miesiączka | 0 | 0 | 0 (0,0) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Torbiel jajnika | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Zmęczenie | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 2 | 40,7 | 2 (11,8) |
| | | Choroba przypominająca grypę | 3 | 19,6 | 2 (7,4) | 1 | 20,3 | 1 (5,9) |
| | | Wysypka w miejscu wstrzyknięcia | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Obrzęk obwodowy | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER (Kedor 2020)</i> | 24 tyg. | Zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zwiększone stężenie enzymów wątrobowych | 2 | 13,1 | 2 (7,4) | 0 | 0 | 0 (0,0) |
| | | Zwiększone stężenie aminotransferaz | 2 | 13,1 | 2 (7,4) | 0 | 0 | 0 (0,0) |

| Badanie | OBS ³⁴ | Punkt końcowy | KAN, N=27 ³⁵ | | | PLC, N=17 ³⁶ | | |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|---------|-------------------------|----------------------|---------|
| | | | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) | Liczba AE | Liczba zdarzeń/100PY | n (%) |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | | | | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 tyg. | Uszkodzenie łąkotki | 1 | 6,5 | 1 (3,7) | 0 | 0 | 0 (0,0) |

5.3.1. Zdarzenia niepożądane dla fazy przedłużonej badania

Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 24. tyg., mogli przejść do otwartej fazy przedłużonej badania (LTE), w której otrzymywali KAN przez 24 miesiące. Najwięcej zdarzeń niepożądanych dotyczyło zakażeń i zarażeń pasożytniczych, w tym zapalenie nosogardzieli (6 zdarzeń).

Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 83.

Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych (nie ciężkich, ang. *non serious*) na 100 pacjentolat na podstawie badania *CONSIDER*

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN |
|---|----------|-------------------------------------|----------------------|
| | | | Liczba zdarzeń/100PY |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 mies. | Zakażenie przewodu pokarmowego | 1 |
| | | Choroba dłoni, stóp i jamy ustnej | 1 |
| | | Zakażone ukąszenie | 1 |
| | | Zapalenie nosogardzieli | 6 |
| | | Zapalenie ozębnej | 1 |
| | | Krztusiec | 1 |
| | | Zakażenia dróg oddechowych | 1 |
| | | Zakażenie górnych dróg moczowych | 1 |
| Zaburzenia psychiczne | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 mies. | Zaburzenia snu | 1 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 mies. | Astma | 2 |
| | | Kaszel | 1 |
| | | Dysfonia | 1 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 mies. | Ból brzucha w części górnej | 1 |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 mies. | Pierwotne zapalenie dróg żółciowych | 1 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | |
| <i>CONSIDER</i> (Kedor 2020) | 24 mies. | Nadmierna potliwość | 1 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | |
| | 24 mies. | Bóle mięśni | 1 |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN |
|--|----------|--|----------------------|
| | | | Liczba zdarzeń/100PY |
| CONSIDER (Kedor 2020) | | Ból szyi | 1 |
| | | Staw rzekomy | 1 |
| | | Nasilenie choroby Stilli | 2 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | | | |
| CONSIDER (Kedor 2020) | 24 mies. | Torbiel jajnika | 1 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | |
| CONSIDER (Kedor 2020) | 24 mies. | Zmęczenie | 1 |
| | | Choroba przypominająca grypę | 3 |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych | | | |
| CONSIDER (Kedor 2020) | 24 mies. | Zwiększone stężenie gamma-glutamylotransferazy | 1 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | | |
| CONSIDER (Kedor 2020) | 24 mies. | Uszkodzenie łąkotki | 1 |

5.4. Feist 2018

Ocenę bezpieczeństwa kanakinumabu przedstawiono na podstawie publikacji *Feist 2018* dotyczącej zbiorczej analizy danych pochodzących z 4 badań klinicznych dla KAN:

- β -SPECIFIC 1;
- β -SPECIFIC 2;
- G2301E1;
- A2203 – badanie dotyczące eskalacji dawki kanakinumabu.

Łącznie pod kątem bezpieczeństwa przeanalizowano 324 chorych. Wyniki bezpieczeństwa przedstawiono w podziale na 3 podgrupy wyodrębnione na podstawie wieku:

- 2 - <12 lat: dziecięce MIZS;
- 12 - <16 lat: młodzieńcze MIZS;
- ≥ 16 lat: dorośli (reprezentujący populację AOSD).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;

- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI);
- zdarzenia niepożądane.

Średnia liczba podanych dawek KAN wynosiła 27,5 w grupie chorych w wieku 2 - <12 lat, 21,8 w grupie chorych w wieku 12 - <16 oraz 30,3 w grupie chorych w wieku ≥16 lat.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w podrozdziałach poniżej.

5.4.1. Profil bezpieczeństwa

Jeden chory (13-letni mężczyzna) z grupy 12 - <16 lat zmarł z powodu nadciśnienia płucnego związanego z MAS.

Raportowane SAE były najczęściej związane z chorobą Stilli. Najczęściej zgłaszane SAE we wszystkich 3 grupach wiekowych to zaostrzenie MIZS i zespół MAS.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia obserwowano częściej w grupie ≥16 lat w porównaniu z grupą 2 - <12 lat i 12 - <16 lat.

Zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością we wszystkich grupach chorych.

Najczęściej raportowanym AESI była trombocytopenia występująca u 17,6%, 5,0% i 9,7% chorych, odpowiednio w grupie 2 - <12 lat, 12 - <16 lat i ≥16 lat.

Jako AE związane z leczeniem zgłoszono uszkodzenie wątroby objawiające się zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny. Zdarzenie to raportowano z porównywalną częstością w grupach 2 - <12 lat i 12 - <16 lat: odpowiednio 15,0% i 16,7% oraz z wyższą częstością w grupie chorych ≥16 lat: 29,0%

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84.
Profil bezpieczeństwa na podstawie publikacji Feist 2018

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|--------------------------------------|-------------|-----|--------------|----|-----------|----|
| | | | 2 - <12 lat | | 12 - <16 lat | | ≥16 lat | |
| | | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| Profil bezpieczeństwa ogółem | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Zgon | 0 (0,0) | 233 | 1 (1,7) | 60 | 0 (0,0) | 31 |
| | | SAE | 81 (34,8) | 233 | 25 (41,7) | 60 | 9 (29,0) | 31 |
| | | AE prowadzące do przerwania leczenia | 26 (11,2) | 233 | 10 (16,7) | 60 | 6 (19,4) | 31 |
| | | AE | 202 (86,7) | 233 | 53 (88,3) | 60 | 27 (87,1) | 31 |
| SAE³⁷ | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Pogorszenie MIZS | 21 (9,0) | 233 | 7 (11,7) | 60 | 4 (12,9) | 31 |
| | | MAS | 12 (5,2) | 233 | 7 (11,7) | 60 | 3 (9,7) | 31 |
| | | Gorączka | 7 (3,0) | 233 | 5 (8,3) | 60 | 1 (3,2) | 31 |
| | | Zapalenie żołądka i jelit | 5 (2,1) | 233 | 3 (5,0) | 60 | 0 (0,0) | 31 |
| | | Zakażenie wirusem cytomegalii | 0 (0,0) | 233 | 0 (0,0) | 60 | 2 (6,5) | 31 |
| AESI | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Trombocytopenia | 41 (17,6) | 233 | 3 (5,0) | 60 | 3 (9,7) | 31 |
| | | Neutropenia | 11 (4,7) | 233 | 2 (3,3) | 60 | 0 (0,0) | 31 |
| | | Podwyższenie stężenia transaminaz | 4 (1,7) | 233 | 0 (0,0) | 60 | 1 (3,2) | 31 |
| | | Zakażenia oportunistyczne | 3 (1,3) | 233 | 4 (6,7) | 60 | 1 (3,2) | 31 |
| | | Zapalenie wątroby | 2 (0,9) | 233 | 1 (1,7) | 60 | 1 (3,2) | 31 |

³⁷ niezwiązane z badanym lekiem

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | | | |
|-------------------------------------|-----------|---|-------------|-----|--------------|----|----------|----|
| | | | 2 - <12 lat | | 12 - <16 lat | | ≥16 lat | |
| | | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| | | Zespół jelita drażliwego | 1 (0,4) | 233 | 0 (0,0) | 60 | 0 (0,0) | 31 |
| AE związane z badanym lekiem | | | | | | | | |
| <i>Feist 2018</i> | 85. dzień | Uszkodzenie wątroby (zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i bilirubiny) | 35 (15,0) | 233 | 10 (16,7) | 60 | 9 (29,0) | 31 |

5.4.2. Zdarzenia niepożądane

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były te z kategorii:

- zakażeń i zarażeń pasożytniczych:
 - grupa 2 - <12 lat: 75,5% chorych;
 - grupa 12 - <16 lat: 70,0% chorych;
 - grupa ≥16 lat: 74,2% chorych;
- zaburzeń żołądka i jelit:
 - grupa 2 - <12 lat: 52,4% chorych;
 - grupa 12 - <16 lat: 53,3% chorych;
 - grupa ≥16 lat: 58,1% chorych;
- zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej:
 - grupa 2 - <12 lat: 51,1% chorych;
 - grupa 12 - <16 lat: 55,0% chorych;
 - grupa ≥16 lat: 51,6% chorych.

Profil bezpieczeństwa KAN był porównywalny we wszystkich analizowanych grupach wiekowych.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie publikacji Feist 2018

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | | | |
|---|-----------|-------------------------------------|-------------|-----|--------------|----|-----------|----|
| | | | 2 - <12 lat | | 12 - <16 lat | | ≥16 lat | |
| | | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 176 (75,5) | 233 | 42 (70,0) | 60 | 23 (74,2) | 31 |
| | | Zapalenie nosogardzieli | 68 (29,2) | 233 | 18 (30,0) | 60 | 13 (41,9) | 31 |
| | | Zakażenie górnych dróg oddechowych | 62 (26,6) | 233 | 9 (15,0) | 60 | 6 (19,4) | 31 |
| | | Nieżyt nosa (ang. <i>rhinitis</i>) | 58 (24,9) | 233 | 8 (13,3) | 60 | 10 (32,3) | 31 |
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 64 (27,5) | 233 | 24 (40,0) | 60 | 12 (38,7) | 31 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 98 (42,1) | 233 | 25 (41,7) | 60 | 10 (32,3) | 31 |
| | | Kaszel | 70 (30,0) | 233 | 13 (21,7) | 60 | 6 (19,4) | 31 |
| | | Ból jamy ustnej i gardła | 42 (18,0) | 233 | 10 (16,7) | 60 | 5 (16,1) | 31 |
| | | Katar (ang. <i>rhinorrhoea</i>) | 9 (3,9) | 233 | 1 (1,7) | 60 | 5 (16,1) | 31 |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 122 (52,4) | 233 | 32 (53,3) | 60 | 18 (58,1) | 31 |
| | | Wymioty | 56 (24,0) | 233 | 12 (20,0) | 60 | 3 (9,7) | 31 |
| | | Ból brzucha | 51 (21,9) | 233 | 9 (15,0) | 60 | 7 (22,6) | 31 |
| | | Biegunka | 48 (20,6) | 233 | 9 (15,0) | 60 | 7 (22,6) | 31 |
| | | Mdłości | 20 (8,6) | 233 | 12 (20,0) | 60 | 9 (29,0) | 31 |

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | | | | |
|---|-----------|------------------|-------------|-----|--------------|----|-----------|----|
| | | | 2 - <12 lat | | 12 - <16 lat | | ≥16 lat | |
| | | | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 108 (46,4) | 233 | 25 (41,7) | 60 | 13 (41,9) | 31 |
| | | Egzema | 32 (13,7) | 233 | 6 (10,0) | 60 | 2 (6,5) | 31 |
| | | Wysypka | 32 (13,7) | 233 | 4 (6,7) | 60 | 4 (12,9) | 31 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 119 (51,1) | 233 | 33 (55,0) | 60 | 16 (51,6) | 31 |
| | | Pogorszenie MIZS | 55 (23,6) | 233 | 17 (28,3) | 60 | 6 (19,4) | 31 |
| | | Ból stawów | 49 (21,0) | 233 | 17 (28,3) | 60 | 8 (25,8) | 31 |
| | | Zapalenie stawów | 12 (5,2) | 233 | 7 (11,7) | 60 | 1 (3,2) | 31 |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania³⁸ | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 91 (39,1) | 233 | 22 (36,7) | 60 | 14 (45,2) | 31 |
| Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych³⁹ | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 55 (23,6) | 233 | 15 (25,0) | 60 | 9 (29,0) | 31 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach⁴⁰ | | | | | | | | |
| Feist 2018 | 85. dzień | Ogółem | 71 (30,5) | 233 | 17 (28,3) | 60 | 5 (16,1) | 31 |

³⁸ W tej kategorii często zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (>2% w każdej grupie wiekowej) były: gorączka, zmęczenie, osłabienie, brak skuteczności leczenia, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej niezwiązany z sercem, obrzęk obwodowy, choroba grypopodobna, uczucie gorąca i obrzęk

³⁹ Obejmowały przede wszystkim zwiększenie aktywności AspAT, AIAT, trójglicerydów we krwi, CRP, enzymów wątrobowych, fibrynogenu we krwi, gamma-glutamylotransferazy, ferrytyny w surowicy i bilirubiny we krwi

⁴⁰ W tej kategorii najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi (>2% w dowolnej grupie wiekowej) były: ukąszenie przez stawonoga, użądlenie przez stawonoga, stłuczenie, upadek, uraz stawu, złamanie ręki, skręcenie więzadła, uraz kończyny, otarcie skóry, ból podczas zabiegu, wypadek drogowy i toksyczność różnych środków

5.5. Badania rzeczywistej praktyki klinicznej

5.5.1. *De Matteis 2022*

W czasie badania *De Matteis 2022* nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego.

Zakażenia wystąpiły u 7,5% chorych, a MAS u 2,5% chorych. Pozostałe raportowane zdarzenia obejmowały: półpaśca, przejściową neutropenię, limfopenię i reakcję w miejscu wstrzyknięcia o umiarkowanym stopniu nasilenia. Każde z powyższych zdarzeń wystąpiło u jednego chorego.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 86.

Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania *De Matteis*

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | KAN | |
|------------------------|----------|--|----------|----|
| | | | n (%) | N |
| <i>De Matteis 2022</i> | 12 mies. | SAE | 0 (0,0) | 80 |
| | | Zakażenie | 6 (7,5) | 80 |
| | | Półpasiec | 1 (1,3) | 80 |
| | | Przejściowa neutropenia | 1 (1,3) | 80 |
| | | Limfopenia | 1 (1,3) | 80 |
| | | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia o umiarkowanym stopniu nasilenia | 1 (1,3) | 80 |
| | | MAS | 2 (2,5)* | 80 |

*2,9 zdarzeń/100PY

5.5.2. Rejestr *AID*

Na podstawie rejestru *AID* przeprowadzono analizę bezpieczeństwa KAN i ANA, gdzie częstość występowania zdarzeń niepożądanych została skorygowana o czas ekspozycji na leczenie i wyrażona w postaci wskaźnika liczby zdarzeń/100 PY.

Wskaźnik zdarzeń niepożądanych/100 PY był wyższy w grupie KAN vs ANA (26,6 vs 19,7).

W badaniu nie raportowano żadnego przypadku MAS, amyloidozy czy zgonu.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 87.
Bezpieczeństwo na podstawie rejestru AID

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN N=26, PY=56,4 | | ANA N=80, PY=228 | |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| | | Liczba zdarzeń | Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI) | Liczba zdarzeń | Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI) |
| Rejestr AID (Lainka 2021) | AE ogółem | 15 | 26,6 (14,9; 43,9) | 45 | 19,7 (14,4; 26,4) |
| | Zakażenia | 6 | 10,6 (3,9; 23,2) | 15 | 6,6 (3,7; 10,9) |
| | Ból głowy | 5 | 8,9 (2,9; 20,7) | 8 | 3,5 (1,5; 6,9) |
| | Neutropenia | 3 | 5,3 (1,1; 15,5) | 9 | 3,9 (1,8; 7,5) |
| | Wzrost aktywności aminotransferazy | 6 | 10,6 (3,9; 23,2) | 11 | 4,8 (2,4; 8,6) |
| | Pokrzywka | 0 | 0 | 2 | 0,9 (0,1; 3,2) |
| | Krwiomocz | 0 | 0 | 4 | 1,8 (0,5; 4,5) |
| | Reakcja skórna | 0 | 0 | 2 | 0,9 (0,1; 3,2) |
| | Białkomocz | 2 | 3,5 (0,4; 12,8) | 4 | 1,8 (0,5; 4,5) |
| | Zawroty głowy | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Reakcja miejscowa/niechęć | 1 | 1,8 (0,0; 9,9) | 5 | 2,2 (0,7; 5,1) |
| | Nudności | 0 | 0 | 1 | 0,4 (0,0; 2,4) |
| | Leukopenia | 0 | 0 | 1 | 0,4 (0,0; 2,4) |
| | Małopłytkowość | 1 | 1,8 (0,0; 9,9) | 0 | 0 |
| | Ból brzucha | 1 | 1,8 (0,0; 9,9) | 0 | 0 |
| | Ból piersi | 1 | 1,8 (0,0; 9,9) | 0 | 0 |
| | Nocne pocenie się | 0 | 0 | 1 | 0,4 (0,0; 2,4) |
| Trądzik | 0 | 0 | 3 | 1,3 (0,3; 3,8) | |

PY = pacjentolata

5.5.3. Rejestr *BIKER*

Celem rejestru *BIKER* jest monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii biologicznych stosowanych u chorych z MIZS w ramach praktyki klinicznej w Niemczech.

Na podstawie rejestru *BIKER* przeprowadzono analizę długoterminowego bezpieczeństwa leków biologicznych (w tym m.in. KAN, ANA i TOC). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyrażono w postaci odsetka chorych oraz liczby zdarzeń/100 PY. Autorzy badania przedstawili również wartość parametru RR dla porównania lek biologiczny vs pozostałe leki biologiczne łącznie.

Średni okres obserwacji chorych z rejestru *BIKER* wyniósł 4,3 lat (SD=3,8, mediana= 3,3 lat, 1 121 PY).

5.5.3.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Liczba zdarzeń/100 PY w odniesieniu do AE oraz SAE była najwyższa w przypadku KAN w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi, w tym TOC, ANA i ETA. Liczba zdarzeń/100 PY wyniosła kolejno dla:

- kanakinumabu: **AE**=108,8/100 PY, **SAE**=20,3/100 PY
- tocilizumabu: **AE**=99,2/100 PY, **SAE**=20,9/100 PY
- anakinry: **AE**=33,1/100 PY, **SAE**=6,6/100 PY.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 88.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podstawie rejestru *BIKER*

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN N=51, PY=94 | | | ANA N=71, PY=121 | | | TOC N=109, PY=244 | | | ETA N=151, PY=397 | | | |
|------------------------------|---|--------------------|---|--|---------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|--|----------------------|---|---|--|
| | | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | |
| <i>BIKER</i> (Klein 2019) | Zgon | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 2 (1,3) | b/d | b/d | |
| | AE | 34 (66,7) | 102 108,79 (88,48; 131,72) | 1,41 (1,09; 1,83) 0,009 | 15 (21,1) | 40 33,05 (23,62; 45,02) | 0,69 (0,46; 1,09) 0,061 | 63 (57,8) | 242 99,2 (87,08; 112,50) | 1,33 (1,06; 1,66) 0,014 | 32 (21,2) | 80 20,16 (15,98; 25,08) | 0,47 (0,33; 0,68) p<0,001 | |
| | SAE | 13 (25,5) | 19 20,26 (12,17; 31,56) | 1,08 (0,61; 1,94) 0,784 | 5 (7,0) | 8 6,61 (2,85; 13,03) | 0,70 (0,33; 1,48) 0,352 | 25 (22,9) | 51 20,91 (15,56; 27,48) | 1,41 (0,86; 2,33) 0,178 | 9 (6,0) | 14 3,53 (1,93; 5,92) | 0,51 (0,21; 1,22) 0,129 | |
| | AE (zakażenia) | 21 (41,2) | 42 44,8 (32,20; 60,40) | 1,49 (1,02; 2,23) 0,048 | 8 (11,3) | 19 15,7 (9,45; 24,52) | 0,79 (0,48; 1,30) 0,360 | 37 (33,9) | 93 38,1 (30,76; 46,69) | 1,40 (0,97; 2,02) 0,075 | 13 (8,6) | 18 4,54 (2,69; 7,17) | 0,26 (0,14; 0,50) <0,001 | |
| | Chorzy leczeni uprzednio lekiem biologicznym i nieleczeni steroidem | | | | | | | | | | | | | |
| | AE | 24 (47,1) | 75 107,14 (84,27; 134,30) | 1,40 (1,00; 1,95) 0,048 | 11 (15,5) | 19 31,67 (19,07; 49,45) | 0,63 (0,39; 1,02) 0,060 | 48 (44,0) | 112 79,4 (65,4; 95,58) | 1,24 (0,92; 1,67) 0,164 | 16 (10,6) | 32 20,65 (14,12; 29,14) | 0,47 (0,28; 0,79) 0,005 | |
| | SAE | 10 (19,6) | 13 18,57 (9,89; 31,76) | 0,93 (0,43; 2,03) 0,855 | 3 (4,2) | 4 6,67 (1,82; 17,07) | 0,78 (0,27; 2,25) 0,641 | 17 (15,6) | 22 15,60 (9,78; 23,62) | 1,63 (0,79; 3,33) 0,183 | 2 (1,3) | 2 1,29 (0,16; 4,66) | 0,26 (0,05; 1,45) 0,124 | |
| | AE (zakażenia) | 16 (31,4) | 32 45,71 (31,27; 64,53) | 1,57 (0,93; 2,66) 0,090 | 5 (7,0) | 8 13,33 (5,76; 26,27) | 0,76 (0,36; 1,60) 0,469 | 27 (24,8) | 45 31,91 (23,28; 42,70) | 1,29 (0,80; 2,07) 0,295 | 4 (2,6) | 8 5,16 (2,23; 10,17) | 0,20 (0,08; 0,49) 0,001 | |
| | Chorzy leczeni uprzednio lekiem biologicznym i leczeni steroidem | | | | | | | | | | | | | |
| | AE | 15 (29,4) | 27 112,50 (74,14; 163,68) | 1,05 (0,68; 1,62) 0,824 | 8 (11,3) | 21 34,43 (21,31; 52,62) | 0,70 (0,43; 1,14) 0,155 | 41 (37,6) | 130 127,45 (106,49; 151,34) | 1,51 (1,06; 2,15) 0,022 | 22 (14,6) | 48 19,83 (14,62; 26,30) | 0,58 (0,35; 0,97) 0,037 | |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN N=51, PY=94 | | | ANA N=71, PY=121 | | | TOC N=109, PY=244 | | | ETA N=151, PY=397 | | |
|----------------------|---------------------------|--------------------|---|-------------------------------|---------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|-------------------------------|
| | | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość |
| | SAE | 5 (9,8) | 6 25,00 (9,17; 54,41) | 1,03 (0,40; 2,61) 0,954 | 3 (4,2) | 4 6,56 (1,79; 16,79) | 0,72 (0,24; 2,15) 0,554 | 12 (11,0) | 29 28,43 (19,04; 40,83) | 1,41 (0,67; 2,94) 0,367 | 7 (4,6) | 12 4,96 (2,56; 8,66) | 0,61 (0,19; 1,96) 0,403 |
| | AE (zakażenia) | 7 (13,7) | 10 41,67 19,98; 76,63 | 0,87 (0,42; 1,78) 0,698 | 5 (7,0) | 11 18,03 9,00; 32,27 | 0,88 (0,43; 1,80) 0,718 | 21 (19,3) | 48 47,06 (34,70; 62,39) | 1,55 (0,86; 2,77) 0,141 | 9 (6,0) | 10 4,13 (1,98; 7,60) | 0,52 (0,21; 1,31) 0,168 |

Etanercept nie stanowi komparatora dla ANA. Wyniki dla ETA zostały przedstawione poglądowo, ponieważ parametr RR odnosi się do porównania lek biologiczny vs pozostałe leki biologiczne.

PY = pacjentolata

*RR = ryzyko względne dla porównania lek biologiczny vs pozostałe leki biologiczne łącznie. RR skorygowano o następujące czynniki początkowe: jednoczesne stosowanie MTX i GKS, obecność objawów ogólnoustrojowych, czas trwania choroby, cJADAS10, C-HAQ, ból i liczbę wcześniejszych cykli leczenia lekiem biologicznym. Różnice istotne statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką.

5.5.3.2. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W ramach rejestru *BIKER* raportowano AESI, do których należały: anafilaksja, IBD, cytopenia, demielinizacja, zaburzenia wątroby, zakażenia istotne z punktu medycznego, nowotwory złośliwe, MAS, depresja/samobójstwo, zakrzepica, zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie naczyń.

Wartość wskaźnika RR po dopasowaniu wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania AESI w grupie KAN vs pozostałe leki biologiczne łącznie. W grupie kanakinumabu poszczególne AESI występowały nie częściej niż u 3 chorych. W grupie KAN nie raportowano żadnego przypadku: IBD, demielinizacji, nowotworu złośliwego, zakrzepicy, zapalenia błony naczyniowej oka oraz zapalenia naczyń.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 89.
Częstość występowania zdarzeń specjalnego zainteresowania podstawie rejestru *BIKER*

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN N=51, PY=94 | | | ANA N=71, PY=121 | | | TOC N=109, PY=244 | | | ETA N=151, PY=397 | | |
|------------------------------|--|--------------------|---|--------------------------------|---------------------|---|--|----------------------|---|---------------------------------|----------------------|---|----------------------------------|
| | | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość |
| <i>BIKER</i> (Klein 2019) | Anafilaksja | 1 (2,0) | 1 1,07 (0,03; 5,93) | 0,22 (0,02; 2,18) 0,194 | 0 (0,0) | 0 | n/o | 9 (8,3) | 11 4,51 (2,25; 8,07) | 8,28 (0,99; 69,09) 0,051 | 0 (0,0) | 0 | n/o |
| | IBD | 0 | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 1 (0,7) | 1 0,25 (0,01; 1,40) | n/o |
| | Cytopenia | 2 (3,9) | 4 4,27 (1,16; 10,90) | 1,17 (0,34; 4,08) 0,800 | 1 (1,4) | 2 1,65 (0,20; 5,97) | 0,56 (0,12; 2,73) 0,474 | 11 (10,1) | 15 6,15 (3,44; 10,14) | 2,24 (0,73; 6,85) 0,156 | 1 (0,7) | 1 0,25 (0,01; 1,40) | 0,14 (0,01; 1,39) 0,093 |
| | Demielinizacja | 0 | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 1 (0,7) | 1 0,25 (0,01; 1,40) | n/o |
| | Zaburzenia wątroby | 2 (3,9) | 2 2,13 (0,26; 7,69) | 1,65 (0,26; 10,51) 0,595 | 0 (0,0) | 0 | n/o | 5 (4,6) | 6 2,46 (0,90; 5,35) | 2,12 (0,37; 12,07) 0,398 | 1 (0,7) | 1 0,25 (0,01; 1,40) | 0,14 (0,01; 3,19) 0,217 |
| | Zakażenia istotne z punktu medycznego* | 3 (5,9) | 3 3,2 (0,66; 9,33) | 0,54 (0,14; 2,01) 0,355 | 4 (5,6) | 6 4,96 (1,82; 10,79) | 2,82 (1,05; 7,60) 0,041 | 11 (10,1) | 13 5,33 (2,84; 9,11) | 1,31 (0,49; 3,48) 0,591 | 4 (2,6) | 4 1,01 (0,27; 2,58) | 0,23 (0,05; 1,03) 0,054 |
| | Nowotwory złośliwe | 0 | 0 | n/o | 0 | 0 | n/o | 1 (0,9) | 1 0,41 (0,01; 2,28) | 5,85 (0,09; 381,76) 0,407 | 1 (0,7) | 1 0,25 (0,01; 1,40) | 1,84 (0,01; 7763,91) 0,886 |
| | MAS | 3 (5,9) | 3 3,2 (0,66; 9,33) | 1,07 (0,24; 4,87) 0,930 | 1 (1,4) | 1 0,83 (0,02; 4,60) | 0,62 (0,08; 4,93) 0,650 | 6 (5,5) | 6 2,46 (0,90; 5,35) | 1,91 (0,49; 7,46) 0,353 | 2 (1,3) | 2 0,5 (0,06; 1,82) | 0,32 (0,04; 2,91) 0,315 |
| | Depresja/sam obójstwo | 1 (2,0) | 1 1,07 (0,03; 5,93) | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o |

| Badanie (publikacja) | Punkt końcowy | KAN N=51, PY=94 | | | ANA N=71, PY=121 | | | TOC N=109, PY=244 | | | ETA N=151, PY=397 | | |
|----------------------|---------------------------------|--------------------|---|-------------------------------|---------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|-------------------------------|----------------------|---|-------------------------------|
| | | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość | n/N (%) | Liczba AE Liczba AE/100 PY (95% CI) | RR* (95% CI), p-wartość |
| | Zakrzepica | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 2 (1,8) | 2 0,82 (0,10; 2,96) | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o |
| | Zapalenie błony naczyniowej oka | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 1 (0,7) | 1 0,25 (0,01; 1,40) | n/o |
| | Zapalenie naczyń | 0 (0,0) | 0 | n/o | 0 (0,0) | 0 | n/o | 1 (0,9) | 1 0,41 (0,01; 2,28) | 1,64 (0,05; 54,16) 0,781 | 1 (0,7) | 1 0,25 (0,01; 1,40) | n/o |

Etanercept nie stanowi komparatora dla ANA. Wyniki dla ETA zostały przedstawione poglądowo, ponieważ parametr RR odnosi się do porównania lek biologiczny vs pozostałe leki biologiczne łącznie. W związku z tym RR w kolumnie dla KANA odpowiada porównaniu KANA vs zbiorcza grupa (ANA + TOC + ETA).

PY = pacjentolata

*RR = ryzyko względne dla porównania lek biologiczny vs pozostałe leki biologiczne łącznie. RR skorygowano o następujące czynniki początkowe: jednoczesne stosowanie MTX i GKS, obecność objawów ogólnoustrojowych, czas trwania choroby, cJADAS10, C-HAQ, ból i liczbę wcześniejszych cykli leczenia lekiem biologicznym. Różnice istotne statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką.

**zakażenia ciężkie, istotne z punktu medycznego oraz oportunistyczne

5.5.4. Woerner 2015

Wyniki bezpieczeństwa z badania *Woerner 2015* zaprezentowano z podziałem na grupy w zależności od tego czy dany lek biologiczny był pierwszym, drugim, trzecim czy czwartym lekiem biologicznym stosowanym w uMIZS.

W czasie badania w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu oraz nowotworu. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania SAE pomiędzy ocenianymi lekami biologicznymi.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 90.

Opis przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania *Woerner 2015*

| Badanie (publikacja) | Grupa | Punkt końcowy | Czas leczenia do wystąpienia AE, [mies.] | Leczenie wspomagające | Nasilenie AE | AE prowadzące do przerwania leczenia | Ustąpienie AE bez powikłań |
|----------------------|---|------------------------------|--|-----------------------|--------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Woerner 2015 | KAN (N=30; 48,7 PY) | | | | | | |
| | KAN – stosowany jako 1. lek biologiczny | Zakażenie CMV | 23 | - | H | Nie | Tak |
| | | Zapalenie węzłów chłonnych | 20 | - | H | Nie | Tak |
| | | Wyprysk | 6 | - | D | Nie | Tak |
| | | Zapalenie sromu | 25 | GKS | D | Nie | Tak |
| | KAN – stosowany jako 2. lek biologiczny | Borelioza | 32 | GKS | D | Tymczasowo | Tak |
| | | Zapalenie żołądka i jelit | 16 | GKS, MTX | H | Tymczasowo | Tak |
| | | MAS | 3 | GKS | H | Tak | Tak |
| | KAN – stosowany jako 3. lek biologiczny | Zakażenie CMV | 5 | MTX | N | Tymczasowo | Tak |
| | KAN – stosowany jako 4. lek biologiczny | Ospa wietrzna | 20 | GKS | N | Tymczasowo | Tak |
| | ANA (N=58; 127,7 PY) | | | | | | |
| | ANA – stosowany jako 1. lek biologiczny | MAS | 1 | GKS | H | Tak | Tak |
| | | Salmonella | 34 | GKS | N | Nie | Tak |
| | | Ospa wietrzna | 37 | GKS | D | Tymczasowo | Tak |
| | | Ospa wietrzna | 20 | - | H | Tymczasowo | Tak |
| | | MAS | 4 | GKS | H | Tymczasowo | Tak |
| | | Zapalenie płuc | 21 | - | H | Tymczasowo | Tak |
| | TOC (N=20; 27,9 PY) | | | | | | |
| | TOC – stosowany jako 2. lek biologiczny | Choroba Leśniowskiego-Crohna | 13 | GKS | H | Tak | Nie |

| Badanie (publikacja) | Grupa | Punkt końcowy | Czas leczenia do wystąpienia AE, [mies.] | Leczenie wspomagające | Nasilenie AE | AE prowadzące do przerwania leczenia | Ustąpienie AE bez powikłań |
|----------------------|---|---------------------------|--|-----------------------|--------------|--------------------------------------|----------------------------|
| | TOC – stosowany jako 3. lek biologiczny | Toksydermia | 5 | GKS | H | Tak | Tak |
| | TOC – stosowany jako 4. lek biologiczny | Zapalenie naczyń skórnych | 14 | - | H | Tak | Nie |
| | | Reakcja na wlew | 0 | GKS | H | Tak | Tak |

*GKS = glikokortykosteroidy, MTX = metotreksat, H = hospitalizacja, D = tymczasowe zaburzenie innych funkcji życiowych, N = nasilenie choroby nieokreślone

6. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego **Ilaris®** opisano na podstawie danych pochodzących z następujących dokumentów opublikowanych przez EMA:

- dla uMIZS: **EMA 2013**;
- dla AOSD: **EMA 2016**.

Ponadto, przedstawiono plan zarządzania ryzykiem, który opisano w dokumencie *EMA RMP 2022*.

Opisy przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.1. Ocena na podstawie dokumentu EMA

6.1.1. uMIZS

W dokumencie *EMA 2013* analizę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego **Ilaris®** dokonano na podstawie 2 badań (*β-SPECIFIC 1* oraz *β-SPECIFIC 2*) z udziałem chorych na dziecięcą chorobę Stilli, znaną również jako układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS) (pierwsze badanie: 84 chorych, drugie badanie: 177 chorych) [EMA 2013].

Wyniki zbiorcze z obu badań dla 15. dnia wskazują, że **Ilaris®** stosowany u chorych z uMIZS był skuteczniejszy niż placebo w osiągnięciu odpowiedzi na leczenie wg ACR. W badaniu *β-SPECIFIC 1* u 32,6% chorych przyjmujących kanakinumab w 15. dniu raportowano chorobę nieaktywną. Ponadto podczas etapu I badania *β-SPECIFIC 2* leczenie produktem leczniczym **Ilaris®** umożliwiło także 44,5% chorym skuteczne zmniejszenie ilości sterydów przyjmowanych w celu opanowania stanu zapalnego, a u 32,8% chorych zostały one całkowicie wyeliminowane. Natomiast, w II etapie badania *β-SPECIFIC 2* ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w przypadku stosowania leku **Ilaris®** było zmniejszone o 64% w porównaniu z placebo [EMA 2013].

Wyniki z badania przedłużonego (*G2301E1*) wskazują na utrzymanie się odpowiedzi na leczenie u chorych stosujących KAN, a nawet często poprawę odpowiedzi na leczenie wraz z kontynuacją terapii, zapewniając wysoki stopień korzyści dla większości chorych [EMA 2013].

Na podstawie częstości zgłaszania zdarzeń niepożądanych stwierdzono, że ogólne bezpieczeństwo stosowania kanakinumabu u chorych z uMIZS było porównywalne z bezpieczeństwem ocenianym w populacji chorych z okresowym zespołem związanym z kriopiryną. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w czasie skorygowana o ekspozycję ulegała redukcji, łącznie z częstością występowania zakażeń. Głównym potencjalnym zagrożeniem związanym z bezpieczeństwem leczenia może być wywołany przez zaostrzenie choroby lub wystąpienie zakażenia zespół aktywacji makrofagów (MAS). Jednak na podstawie aktualnej oceny nie można odrzucić ani potwierdzić zwiększonego ryzyka wystąpienia MAS związanego ze stosowaniem produktu Ilaris®. Ponadto zobowiązano się do monitorowania częstości występowania zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (takich jak MAS) w populacji chorych z MIZS [EMA 2013].

Biorąc pod uwagę ciężki przebieg uMIZS stwierdza się, iż skuteczność kanakinumabu przewyższa znane i potencjalne ryzyko związane z leczeniem [EMA 2013].

6.1.2. AOSD

W dokumencie *EMA 2016* nie przedstawiono żadnych badań dotyczących stosowania produktu leczniczego Ilaris® w leczeniu chorych z chorobą Stilli o początku w wieku dorosłym (AOSD) ze względu na ich brak. Dlatego też ocenę stosunku korzyści do ryzyka w populacji AOSD przeprowadzono na podstawie dostępnych badań dla populacji MIZS. Podejście to jest uzasadnione ze względu na występowanie zgodności ekspresji genów, potwierdzonej z wykorzystaniem analizy macierzy genowej, w obu jednostkach chorobowych, która wskazuje na silną zgodność między tymi dwoma chorobami na poziomie molekularnym/komórkowym. Co istotne, również opublikowana literatura w dużym stopniu potwierdza stanowisko, że AOSD i uMIZS mają wiele wspólnych cech i są blisko „spokrewnionymi” chorobami.

Jednak wyniki skuteczności w podgrupie chorych z MIZS w wieku ≥ 16 lat (starsza młodzież i młodzi dorośli), którzy są uważani za reprezentatywnych dla populacji chorych z AOSD, oraz porównanie tej podgrupy chorych z podgrupami dzieci i młodzieży z MIZS przy użyciu zbiorczej analizy kluczowych badań dla KAN w MIZS, przeprowadzonej w populacji 301 chorych, zdecydowanie potwierdzają, że stosowanie kanakinumabu jest równie skuteczne u dorosłych jak u młodszych dzieci, młodzieży [EMA 2016].

Ze względu na podobieństwa w profilu genetycznym między uMIZS, a AOSD oraz biorąc pod uwagę znane skuteczne działanie kanakinumabu u starszych chorych z uMIZS, oczekuje się,

że produkt leczniczy Ilaris® będzie zapewniał podobne korzyści u dorosłych chorych na AOSD [EMA 2016].

Wskazano również na brak oczekiwanych, nowych zagrożeń w populacji AOSD w porównaniu z już zidentyfikowanymi zagrożeniami w populacji uMIZS [EMA 2016].

Uznano, że podobieństwo AOSD i uMIZS wraz z całością dostępnych danych z badań dotyczących uMIZS stanowi wystarczające uzasadnienie dla zastosowania ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa z populacji pediatrycznej na populację dorosłych chorych. Stosunek korzyści do ryzyka dla kanakinumabu w populacji AOSD określono jako pozytywny.

6.2. Opis planu zarządzania ryzykiem na podstawie dokumentu *EMA RMP 2022*

Na stronie internetowej EMA zidentyfikowano dokument opisujący plan zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ilaris® - *EMA RMP 2022*.

W dokumencie tym przedstawiono istotne zagrożenia związane ze stosowaniem kanakinumabu oraz informacje w jaki sposób możliwe jest ich zminimalizowanie. Dodatkowo zaproponowano sposób w jaki można uzyskać dodatkowe brakujące informacje dotyczące ryzyka i niepewności związanych ze stosowaniem KAN [EMA RMP 2022].

Wśród środków minimalizujących zagrożenia związane ze stosowaniem produktów leczniczych wymieniono:

- konkretne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania zamieszczone w dokumentach skierowanych do chorych (ulotka) oraz do pracowników ochrony zdrowia (ChPL);
- istotne wskazówki dotyczące opakowania leku;
- dopuszczalną wielkość opakowania, ilość leku w opakowaniu została tak dobrana, aby zapewnić prawidłowe podanie leku;
- status prawny leku, sposób w jaki lek jest dostarczany choremu (np. na receptę lub bez recepty) [EMA RMP 2022].

Łącznie środki te stanowią rutynowy środek minimalizacji ryzyka. W przypadku kanakinumabu środki te są uzupełnione dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka wymienionymi poniżej w części dotyczącej istotnych czynników ryzyka [EMA RMP 2022].

Oprócz tych środków, informacje o działaniach niepożądanych są gromadzone w sposób ciągły i regularnie analizowane, łącznie z oceną PSUR, tak aby w razie potrzeby można było podjąć natychmiastowe działania. Środki te stanowią rutynowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii [EMA RMP 2022].

W dokumencie EMA wyróżniono:

- Zagrożenia istotne – wymagające podjęcia specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka związanego ze stosowaniem kanakinumabu, aby mógł być podawany w bezpieczny sposób, w tym:
 - zagrożenia zidentyfikowane – zagrożenia, dla których istnieją wystarczające dowody na związek ze stosowaniem produktu leczniczego Ilaris®;
 - zagrożenia potencjalne – zagrożenia, dla których związek ze stosowaniem produktu leczniczego Ilaris® jest możliwy na podstawie dostępnych danych, ale nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny [EMA RMP 2022].

Ponadto w dokumencie EMA wyróżniono informacje w kontekście stosowania produktu leczniczego Ilaris®, których obecnie brakuje i które powinny zostać zebrane (np. dotyczące długotrwałego stosowania leku) [EMA RMP 2022].

Za istotne zagrożenie uznano ciężkie zakażenia, toksyczność terapii kanakinumabem i lekami immunosupresyjnymi, a w przypadku choroby Stilli uszkodzenie wątroby wywołane lekami (podwyższony poziom transaminaz wątrobowych i bilirubiny). Najważniejsze istotne zagrożenia w kontekście danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ilaris® przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91.

Zestawienie istotnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Ilaris®

| Istotne zagrożenie | Dowody | Czynniki i grupa ryzyka | Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka |
|--|---|---|---|
| <p>Ciężkie zakażenia</p> | <p>IL-1 jest cytokiną prozapalną wydzielaną przez makrofagi i komórki dendrytyczne. Wzmacnia ona odpowiedź immunologiczną (aktywację i proliferację komórek T i B po stymulacji antygenem), proces zapalny i hematopoezę. Hamowanie IL-1 może zatem mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną przeciwko bakteriom i innym czynnikom zakaźnym.</p> <p>Biorąc pod uwagę wiarygodność biologiczną i dobrze scharakteryzowane ryzyko zakażeń we wskazaniach dostępnych na rynku, zakażenia nie są nieoczekiwane. W <i>CANTOS</i>, dużym badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, dotyczącym zapobiegania występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkie zakażenia zgłaszano nieco częściej u chorych leczonych KAN w porównaniu z PLC. U chorych leczonych KAN we wskazaniach dostępnych na rynku sporadycznie zgłaszano zakażenia oportunistyczne i teoretycznie hamowanie IL-1 może zwiększać ryzyko zakażenia oportunistycznego. Jednakże w badaniu <i>CANTOS</i> odsetek potwierdzonych zakażeń oportunistycznych, w tym gruźlicy, był bardzo niski i porównywalny we wszystkich grupach leczonych, w tym PLC. Większość przypadków niegruźliczych zakażeń oportunistycznych była powiązana ze sobą, a wszystkie przypadki potwierdzonej gruźlicy wystąpiły u chorych na obszarach endemicznych gruźlicy. Nie odnotowano przypadków reaktywacji gruźlicy.</p> | <p>W badaniu <i>CANTOS</i> schemat występowania zakażeń, AE i SAE w różnych podgrupach w oparciu o wiek, płeć, rasę, pochodzenie etniczne, region, czas od zawału serca, BMI, dnę moczaniową w wywiadzie, współistniejącą cukrzycę typu 2 i początkowe stężenie hsCRP był ogólnie zgodny z zaobserwowanym dla całej populacji. Podgrupy ogólnie uważane za obciążone większym ryzykiem zakażenia (chorzy w podeszłym wieku i chorzy na cukrzycę) charakteryzowały się zwiększoną częstością występowania zakażeń w badaniu <i>CANTOS</i> w porównaniu z chorymi w podgrupach uznawanych za obciążonych niższym ryzykiem, ale z różnicami pomiędzy sposobami leczenia porównywalnymi do obserwowanych w populacji ogólnej. Nie było dowodów na zwiększoną częstość występowania zakażeń związanych z kanakinumabem u osób w podeszłym wieku. Jednakże zapalenie tkanki łącznej i zakaźne zapalenie płuc występowały częściej u chorych odpowiednio z cukrzycą i astmą/POChP niż u chorych bez tych schorzeń.</p> | <p>Dodano do rozdziałów ChPL w UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Przeciwwskazania; ○ Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; ○ Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji; ○ Działania niepożądane – podsumowanie profilu bezpieczeństwa. <p>Dodatkowe działania minimalizujące ryzyko: karta przypominająca dla chorego.</p> |
| <p>Toksyczność terapii kanakinumabem i lekami</p> | <p>Kanakinumab wiąże się i neutralizuje aktywność ludzkiej IL-1β, cytokiny prozapalnej. Dlatego też wszelkie inne leki ukierunkowane na układ odpornościowy mogą prowadzić do synergistycznej supresji immunologicznej. Aktualne dowody</p> | <p>Jednoczesne leczenie jednym lub większą liczbą biologicznych leków immunosupresyjnych i kanakinumabem zwiększa ryzyko zakażenia.</p> | <p>Omówiono w rozdziałach ChPL w UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; |

| Istotne zagrożenie | Dowody | Czynniki i grupa ryzyka | Środki mające na celu zminimalizowanie ryzyka |
|---|---|-------------------------|---|
| immunosupresyjnymi | opierają się na literaturze, badaniach klinicznych i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. | | <ul style="list-style-type: none"> ○ Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne formy interakcji. |
| Uszkodzenie wątroby wywołane lekami (podwyższony poziom transaminaz wątrobowych i bilirubiny) | Mechanizm działania nie jest znany. W przypadku podwyższenia bilirubiny: wyparcie z białek nośnikowych (zmniejszone dzięki działaniu przeciwzapalnemu). Aktualne dowody opierają się na danych klinicznych, literaturze i doświadczeniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. | Nieznane. | <p>Omówiono w rozdziałach ChPL w UE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania; ○ Działania niepożądane. |

7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Ilaris®;
- 1 publikację FDA [FDA 2023];
- dane ze strony internetowej ADRReports;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

7.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

7.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Identyfikowalność

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

Zakażenia

Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u chorych należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Należy zachować ostrożność podając kanakinumab chorym z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą zwiększać podatność na zakażenia.

Nie należy rozpoczynać ani kontynuować leczenia kanakinumabem u chorych z czynnymi zakażeniami wymagającymi leczenia.

Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy

Nie wiadomo, czy stosowanie inhibitorów interleukiny-1 (IL-1) takich jak kanakinumab zwiększa ryzyko reaktywacji gruźlicy. Przed rozpoczęciem leczenia należy wszystkich chorych zbadać w kierunku zarówno uśpionego jak i czynnego zakażenia gruźlicą. W szczególności u dorosłych chorych, ta ocena powinna zawierać szczegółowy wywiad chorobowy. U wszystkich chorych należy wykonać odpowiednie badania przesiewowe (np. próbę

tuberkulinową, test uwalniania interferonu gamma lub prześwietlenie klatki piersiowej) (mogą obowiązywać lokalne zalecenia w tym zakresie). Należy dokładnie monitorować u chorych objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem. Wszystkich chorych należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia kanakinumabem wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy). W przypadku zmiany wyniku próby tuberkulinowej z ujemnego na dodatni, zwłaszcza u chorych z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych badań przesiewowych.

Neutropenia i leukopenia

W czasie stosowania produktu leczniczego hamującego IL-1, w tym kanakinumabu obserwowano neutropenię (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,5 \times 10^9/l$) i leukopenię. U chorych z neutropenią lub leukopenią nie należy rozpoczynać leczenia kanakinumabem. Zaleca się zbadanie liczby leukocytów w tym liczbę granulocytów obojętnochłonnych przed rozpoczęciem leczenia oraz ponownie po 1-2 miesiącach. W przewlekłym leczeniu lub przy powtórnym leczeniu chorych okresowo podczas stosowania, zaleca się zbadanie liczby leukocytów. Jeżeli u chorych wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.

Nowotwory złośliwe

W trakcie leczenia kanakinumabem zgłaszano przypadki występowania nowotworów złośliwych. Nieznane jest ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych w wyniku leczenia anty-interleukiną-1.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienie reakcji nadwrażliwości na leczenie kanakinumabem. Większość tych przypadków miała łagodny przebieg. Podczas badań klinicznych nad kanakinumabem u ponad 2 600 chorych, nie zgłaszano żadnych przypadków reakcji rzekomo anafilaktycznych i anafilaktycznych przypisywanych leczeniu kanakinumabem. Jednak nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości, zdarzających się podczas wstrzykiwania białek.

Czynność wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki przemijającego i bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz w surowicy lub stężenia bilirubiny.

Szczepienia

Nie ma danych dotyczących ryzyka wystąpienia wtórnego przeniesienia zakażenia po zastosowaniu żywych (atenuowanych) szczepionek u chorych stosujących kanakinumab. Z tego względu, nie należy podawać żywych szczepionek w okresie stosowania kanakinumabu, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko.

Zaleca się, by dorośli i dzieci otrzymali wszystkie stosowne szczepionki, w tym szczepionkę przeciwko pneumokokom i inaktywowaną szczepionkę przeciw grypie, przed rozpoczęciem leczenia kanakinumabem.

Zespół aktywacji makrofagów u chorych z chorobą Stilli

Zespół aktywacji makrofagów (MAS) jest znanym zaburzeniem zagrażającym życiu, które może rozwinąć się u chorych z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza z chorobą Stilli. W razie wystąpienia lub podejrzenia zespołu MAS należy jak najwcześniej rozpocząć odpowiednią diagnostykę i leczenie. Należy zachować czujność pod kątem objawów zakażenia lub pogorszenia choroby Stilli, ponieważ są to znane czynniki wywołujące zespół MAS. Na podstawie doświadczenia zebranego w badaniach klinicznych wydaje się, że kanakinumab nie zwiększa częstości występowania MAS u chorych z chorobą Stilli, jednak sformułowanie ostatecznych wniosków nie jest możliwe.

Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS)

U chorych leczonych produktem Ilaris®, zwłaszcza u chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym, rzadko notowano reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespołu DRESS). Jeśli u chorego wystąpi zespół DRESS, może być konieczna hospitalizacja, ponieważ zespół ten może prowadzić do zgonu. Jeśli występują objawy przedmiotowe i podmiotowe zespołu DRESS o nieustalonej etiologii, nie należy ponownie podawać produktu Ilaris® i rozważyć zastosowanie innego leczenia.

7.1.1.1. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

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

Tabela 92.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych kanakinumabem

| | Kanakinumab | |
|---|---|-----------------------|
| | Działania niepożądane | Częstość występowania |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Zakażenia układu oddechowego (w tym zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, grypa, zakażenie wirusowe, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, zapalenie migdałków, zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych), zakażenia ucha, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie żołądka i jelit, zakażenie układu moczowego | Bardzo często |
| | Kandydoza sromu i pochwy | Często |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy | Często |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Ból w górnej części brzucha* | Bardzo często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia | Często |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból stawów* | Bardzo często |
| | Ból mięśniowo-szkieletowy* | Często |
| Badania diagnostyczne | Zmniejszenie nerkowego klirensu kreatyniny ^{***} , białkomocz [^] , leukopenia [*] | Bardzo często |
| | Neutropenia | Często |
| | Zmniejszenie liczby płytek krwi | Niezbyt często |

*w uMIZS

**na podstawie wyliczonego klirensu kreatyniny, większość była przemijająca

^w większości przypadków obserwowano przemijającą obecność śladu białka w moczu do nasilenia 1+ w badaniu moczu za pomocą testu paskowego pod kątem obecności białka

7.1.1.2. Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych u chorych z uMIZS

Hematologia

W całym programie uMIZS, przejściowe zmniejszenie liczby krwinek białych do poziomu $\leq 0,8$ x dolna granica normy (DGN) zgłoszono u 33 chorych (16,5%). W całym programie uMIZS, przejściowe zmniejszenie liczby bezwzględnej liczby neutrofilów do wartości poniżej $1 \times 10^9/l$

zgłoszono u 12 chorych (6,0%). W całym programie uMIZS przejściowe zmniejszenie liczby płytek (<DGN) obserwowano u 19 chorych (9,5%).

AIAT/ AspAT

W całym programie uMIZS dużą aktywność AIAT i (lub) AspAT > 3 x górna granica normy (GGN) odnotowano u 19 chorych (9,5%).

Osoby w podeszłym wieku

Brak jest istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u chorych w wieku ≥ 65 lat.

7.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA 2023

W dokumencie z 2023 roku odnalezionym na stronie FDA zamieszczono następujące szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności związane ze stosowaniem kanakinumabu:

- ciężkie zakażenia: stosowanie produktu Ilaris® wiąże się ze zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń. Należy zachować ostrożność podczas podawania leku Ilaris® chorym z zakażeniami, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub chorobami, które mogą predysponować do zakażenia. Jeśli u chorego rozwinie się ciężkie zakażenie, należy przerwać stosowanie leku Ilaris®. Należy unikać podawania leku Ilaris® chorym w czasie czynnego zakażenia wymagającego interwencji medycznej;
- immunosupresja: nie jest znany wpływ leczenia anty-interleukiną-1 (IL-1) na rozwój nowotworów złośliwych. Jednakże leczenie lekami immunosupresyjnymi, w tym lekiem Ilaris®, może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych;
- nadwrażliwość: podczas terapii produktem Ilaris® zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Podczas badań klinicznych nie zgłoszono żadnych reakcji anafilaktycznych związanych z leczeniem kanakinumabem. Należy pamiętać, że objawy leczonej choroby podstawowej mogą być podobne do objawów nadwrażliwości. Leku Ilaris® nie należy podawać chorym ze stwierdzoną kliniczną nadwrażliwością na lek Ilaris®. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu Ilaris® i rozpocząć odpowiednie leczenie;

- szczepienia: należy unikać jednoczesnego podawania żywych szczepionek z lekiem Ilaris®. Zaleca się zaktualizowanie wszystkich zalecanych szczepień przed rozpoczęciem leczenia lekiem Ilaris®;
- zespół aktywacji makrofagów (MAS): to znane, zagrażające życiu zaburzenie, które może rozwinąć się u chorych z chorobami reumatycznymi, zwłaszcza chorobą Stilli, i które powinno być intensywnie leczone. Lekarze powinni zwracać uwagę na objawy zakażenia lub nasilenie choroby Stilli, ponieważ są one znanymi czynnikami wyzwalającymi MAS. W badaniach klinicznych u 201 chorych z uMIZS leczonych kanakinumabem zaobserwowano 11 przypadków MAS. Na podstawie doświadczeń z badań klinicznych nie wydaje się, aby Ilaris® zwiększał częstość występowania MAS u chorych z chorobą Stilli, jednak nie można wyciągnąć ostatecznych wniosków.

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

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

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz badania diagnostyczne.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

| Kategoria zaburzeń | Liczba przypadków |
|---|-------------------|
| Baza ADRReport (data zbierania danych: 11.09.2023r.) | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 729 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 501 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 425 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 379 |
| Badania diagnostyczne | 312 |
| Baza WHO (data zbierania danych: 10.09.2023r.) | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | 3 275 |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | 3 148 |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | 1 490 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 938 |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | 741 |

8. Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- brak badań randomizowanych, zarówno w populacji z uMIZS jak i AOSD, bezpośrednio porównujących efekty leczenia kanakinumabu z anakinrą oraz tocilizumabem;
- zróżnicowane definicje odpowiedzi na leczenie w badaniach eksperymentalnych oraz obserwacyjnych dla kanakinumabu, co utrudnia porównanie wyników między badaniami.

Ograniczenia porównania pośredniego KAN vs ANA oraz KAN vs TOC

- różnice w długości fazy randomizowanej w badaniu *β-SPECIFIC 1* oraz *TENDER* (odpowiednio 29 dni vs 4 tyg). Jednocześnie należy zauważyć, że chociaż w publikacji głównej do badania *TENDER* nie opublikowano wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 4 tyg., to wynik ten został przedstawiony w opracowaniu wtórnym *Song 2021*. W związku z tym w przypadku TOC zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego w 2 wariantach, tj. w wariancie, w którym okres obserwacji dla odpowiedzi ACR30 z badania *TENDER* wyniósł 12 tyg. (publikacja główna, okres odcięcia dla pierwszorzędnego punktu końcowego) oraz 4 tyg. (wyniki dostępne w opracowaniu wtórnym *Song 2021*);
- porównanie pośrednie przeprowadzono w populacji uMIZS, ponieważ nie odnaleziono badań dla komparatora w populacji AOSD spełniających kryteria włączenia do analizy;
- porównanie pośrednie przeprowadzono dla stosunkowo krótkich okresów obserwacji (4 tyg.);
- w przypadku porównania pośredniego odstąpiono od porównywania bezpieczeństwa terapii ze względu na krótki okres obserwacji. Niektóre zdarzenia niepożądane można zaobserwować w dłuższym horyzoncie czasowym, a w przypadku krótkiego okresu obserwacji istnieje ryzyko, że nie wszystkie zdarzenia niepożądane zostaną wykryte. Należy jednak podkreślić, że w raporcie zaprezentowano wyniki długookresowych badań obserwacyjnych, w których zestawiono zdarzenia niepożądane skorygowane o czas ekspozycji dla KAN, ANA oraz TOC;
- różnice w definiowaniu aktywnej choroby, stanowiącej kryterium włączenia do badań *β-SPECIFIC 1*, *ANAJIS*, *TENDER*, przy czym populacja chorych zrekrutowanych do obu badań była zbliżona pod względem cech demograficznych.

Ograniczenia badań

- w badaniu *CONSIDER* dwóch chorych w grupie PLC otrzymało w 4. tygodniu badania dawkę KAN, co spowodowało wzrost wskaźników odpowiedzi w grupie PLC. W związku z tym w analizie zaprezentowano wyniki zarówno dla populacji ITT oraz PP, przy czym z populacji PP wykluczono 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali aktywną interwencję;
 - w badaniu *CONSIDER* z udziałem populacji AOSD uczestniczyła niewielka liczba chorych, tj. 18 chorych w grupie KAN oraz 17 chorych w grupie PLC.
W związku z powyższym w analizie zaprezentowano wyniki zbiorczej analizy *Feist 2018*, której celem było wykazanie, że skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u starszych chorych z uMIZS (≥ 16 lat) są porównywalne z wynikami raportowanymi u młodszych chorych. Wyniki dla chorych uMIZS w wieku ≥ 16 lat stanowią jednocześnie ekstrapolację efektów zdrowotnych, które obserwowane byłyby w populacji AOSD. Na podstawie analizy *Feist 2018* stwierdzono, że skuteczność KAN jest porównywalna we wszystkich grupach wiekowych;
 - w badaniach *β -SPECIFIC 1* oraz *β -SPECIFIC 2* obserwowano wysoki odsetek chorych przerywających leczenia w grupie PLC (odpowiednio 52% i 90% chorych), głównie z powodu niesatysfakcjonujących efektów leczenia.
-

9. Podsumowanie i wnioski końcowe

Wnioskowane wskazanie obejmuje czynną postać choroby Stilli, w tym:

- chorobę Stilli z początkiem w wieku dorosłym (**AOSD**) oraz
- układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (**uMIZS**)

u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.

Rozpoznanie choroby Stilli opiera się na wieku, w którym wystąpiła choroba. Jeśli objawy wystąpiły w wieku <16 lat, wówczas rozpoznanie stanowi układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS). Z kolei jeśli objawy rozpoczynają się po ukończeniu 16. roku życia, wówczas rozpoznanie stanowi choroba Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD). Wnioskowane wskazanie obejmuje zarówno chorych z uMIZS jak i AOSD, dlatego do raportu włączono badania obejmujące obydwie populacje.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla KAN zidentyfikowano następujące badania pierwotne:

- *β-SPECIFIC 1*: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane;
- *β-SPECIFIC 2*: w populacji **uMIZS**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, składające się z II etapów:
 - etap I: otwarty. W tym etapie chorzy stosowali wyłącznie KAN. Etap I został dodatkowo podzielony na 4 etapy;
 - etap II: randomizowany, podwójnie zaślepiiony, w którym oceniano KAN vs PLC. Etap ten był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*). Do tego etapu kwalifikowano chorych, którzy w etapie I osiągnęli co najmniej odpowiedź ACR30;
- *G2301E1*: w populacji **uMIZS**, jednoramienne, długookresowe, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badania *β-SPECIFIC 2*);
- *CONSIDER*: w populacji **AOSD**, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane;
- obserwacyjne w populacji **uMIZS**: rejestr *AID*, *Barut 2019*, *De Matteis 2022*, rejestr *BIKER*, *TURSI* oraz *Woerner 2015*.

Należy podkreślić, że grupa PLC z badań β -SPECIFIC 1, β -SPECIFIC 2 i CONSIDER jest utożsamiana z BSC, ponieważ w badaniu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie leczenia standardowego, tj. GKS, ale również MTX i/lub NLPZ.

9.1. Ocena skuteczności KAN vs PLC (BSC) w populacji uMIZS

Porównanie KAN vs PLC w populacji uMIZS przedstawiono w badaniu β -SPECIFIC 1 oraz etapie II badania β -SPECIFIC 2.

Grupa PLC z badań dla kanakinumabu jest utożsamiana z leczeniem standardowym, ponieważ w badaniach dla kanakinumabu dopuszczalne było jednoczesne stosowanie przede wszystkim GKS, ale również MTX i/lub NLPZ.

Odpowiedź na leczenie i utrzymanie odpowiedzi na leczenie

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu β -SPECIFIC 1 było wykazanie, że odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź ACR30 w dniu 15. był wyższy w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC. Odsetek chorych, u których uzyskano ACR30 w dniu 15. był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAN (83,7%) w porównaniu z grupą PLC (9,8%), przy czym wartość parametru OR wyniosła OR=62 (95% CI: 12; 306). **W związku z powyższym pierwszorzędowny cel badania został osiągnięty.**

W badaniu β -SPECIFIC 1 częstość występowania odpowiedzi ACR30 w dniu 29. oraz odpowiedzi ACR50/70/90/100 w dniu 15. i 29. stanowił **drugorzędowny punkt końcowy**. Odsetek chorych z uzyskaną odpowiedzią na każdym poziomie oceny ACR w dniu 15. lub 29. był istotnie statystycznie wyższy w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC.

Badanie β -SPECIFIC 2 składało się z 2 etapów. W etapie I wszyscy chorzy stosowali KAN, a w randomizowanym etapie II oceniano KAN vs PLC. Etap ten był również nazywany etapem odstawienia leku (ang. *withdrawal period*), ponieważ w tym etapie porównywano grupę chorych kontynuujących leczenie KAN, z grupą, która przerwała stosowanie KAN, ponieważ została zrandomizowana do grupy PLC.

Pierwszorzędownym punktem końcowym etapu II w badaniu β -SPECIFIC 2 było porównanie czasu do zaostrenia choroby u chorych w grupie KAN i PLC. Wartość parametru HR

wykazała na istotną statystycznie redukcję ryzyka zaostrzenia choroby o **64%** w grupie KAN vs PLC (HR=0,36; 95% CI: 0,17; 0,75, p=0,003).

Drugorzędowym punktem końcowym w etapie II był czas do pogorszenia odpowiedzi ACR, tj. czas przez jaki u chorych w sposób ciągły obserwuje się utrzymanie lub poprawę odpowiedzi ACR osiągniętej w momencie włączenia do etapu II. Wartość parametru HR wykazała na istotnie statystycznie wyższe o **51%** prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w grupie KAN vs PLC (HR=0,49; 95% CI:0,27; 0,90, p=0,0131).

Jakość życia

W badaniu β -SPECIFIC 1 oceniano nasilenie bólu wg CHAQ, jakość życia wg CHQPF50 oraz niepełnosprawność wg CHAQ-DI. **Wyniki badania wykazały istotną statystycznie poprawą w zakresie jakości życia i funkcjonowania w porównaniu z PLC**, mierzoną na podstawie zmiany w stosunku do wartości początkowych w wynikach CHAQ i CHQPF50. W przypadku bólu oceniano średni wynik oceny bólu wg CHAQ uzyskiwany w 15. oraz 29. dniu. Średni wynik bólu w tych punktach czasowych był istotnie statystycznie niższy w grupie KAN vs PLC, tj. nasilenie bólu było niższe w grupie KAN.

Wyniki badania β -SPECIFIC 2 wykazały, iż chorzy w grupie KAN osiągnęli lepsze wyniki jakości życia i funkcjonowania w stosunku do PLC, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Może to być spowodowane faktem, iż wszyscy chorzy w etapie II byli uprzednio leczeni KAN podczas etapu I. Tym samym mogło to skutkować przedłużonym efektem leczenia KAN w ramieniu PLC, a czas leczenia KAN podczas etapu II mógł być zbyt krótki, aby uzyskać istotną statystycznie różnicę między grupami.

Podsumowanie kluczowych wyników z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 zaprezentowano poniżej.

Tabela 93.

Kluczowe wyniki skuteczności z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2

| | β -SPECIFIC 1 | | β -SPECIFIC 2 (etap II) | |
|--|---|-------------|-------------------------------|-------------|
| | KAN N=43 | PLC N=41 | KAN N=50 | PLC N=50 |
| Odsetek chorych z odpowiedzią ACR | | | | |
| ACR30 w 15 dniu, n (%) | 36 (83,7) | 4 (9,8) | Nie oceniano | |
| OR (95% CI), p | 62,29 (12,68; 306,07), p<0,0001 | | | |
| ACR30 w 29 dniu, n (%) | 35 (81,4) | 4 (9,8) | | |
| OR (95% CI), p | 62,29 (12,68; 306,07), p<0,0001 | | | |

| | <i>β</i>-SPECIFIC 1 | | <i>β</i>-SPECIFIC 2 (etap II) | |
|---|---|---------------------|---|---------------------|
| | KAN N=43 | PLC N=41 | KAN N=50 | PLC N=50 |
| ACR90 w 29 dniu, n (%) | 20 (46,5) | 1 (2,4) | | |
| OR (95% CI), p | 40,64 (5,24; 315,19), p<0,0001 | | | |
| ACR100 w 29 dniu, n (%) | 14 (32,6) | 1 (2,4) | | |
| OR (95% CI), p | 22,67 (2,80; 183,21), p=0,0001 | | | |
| Czas do pogorszenia odpowiedzi ACR | | | | |
| HR (95% CI), p | Nie oceniano | | 0,49 (0,27; 0,90), p=0,0131 | |
| Czas do zaostrzenia choroby | | | | |
| HR (95% CI), p | Nie oceniano | | 0,36 (0,17; 0,75), p=0,003 | |
| Niepelnospprawność oceniana za pomocą kwestionariusza CHAQ – zmiana w stosunku do wartości początkowe* | | | | |
| LSM (SE) | -0,9 (0,15) | -0,2 (0,20) | 0,1184 (0,17592) | 0,1258 (0,18241) |
| LSMD (95% CI), p | -0,69 (-1,05; -0,32), p=0,0002 | | -0,0073 (-0,1407; 0,1260), p=0,4571 | |
| Ból oceniany przez chorego | | | | |
| | Różnica między grupami w 29 dniu | | Zmiana w stosunku do wartości początkowej | |
| LSM (SE) | 20,6 (5,59) | 62,5 (9,70) | -7,1 (b/d) | -3,6 (b/d) |
| LSMD (95% CI), p | -41,86 (-59,81; -23,90), p<0,0001 | | p=0,0536 | |
| CHQ-PF50 (stan fizyczny) – zmiana w stosunku do wartości początkowej* | | | | |
| LSM (SE) | 16,9 (3,46) | 4,9 (3,97) | 3,9 (2,54) | -0,3 (2,53) |
| LSMD (95% CI), p | 12,07 (4,65; 19,48), p=0,0012 | | 4,2 (-0,1; 8,4), p=0,0280 | |
| CHQ-PF50 (stan psychospołeczny) – zmiana w stosunku do wartości początkowej* | | | | |
| LSM (SE) | 6,2 (2,15) | -1,1 (2,49) | 2,5 (1,88) | -0,5 (1,86) |
| LSMD (95% CI), p | 7,28 (2,61; 11,94), p=0,0017 | | 3,0 (-0,2; 6,1), p=0,0328 | |

* parametr LSMD został oszacowany na podstawie całego okresu obserwacji (ang. *overall time*) na podstawie modelu ANCOVA

Wynik istotny statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką i kolorem zielonym

9.2. Ocena skuteczności KAN vs PLC (BSC) w populacji AOSD

Analizę skuteczności dla kanakinumabu w populacji chorych na AOSD przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *CONSIDER*. W niniejszym rozdziale podsumowano wyniki z etapu I (12 tyg.), w którym chorzy stosowali pierwotnie przypisaną w ramach randomizacji interwencję (KAN vs PLC).

Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *CONSIDER* stanowiła odpowiedź DAS28(OB), tj. klinicznie istotna redukcja objawów stawowych mierzonych za pomocą zmiany wyniku

aktywności choroby wg DAS28(OB). Odpowiedź DAS28(OB) w 12 tyg. definiowano jako Δ DAS28(OB) >1,2 względem wartości początkowych.

W **populacji ITT** odpowiedź DAS28(OB) wystąpiła u wyższego odsetka chorych w grupie KAN vs PLC (66,7% vs 41,2%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu oceniano także odpowiedź na leczenie wg DAS28(CRP), ACR, EULAR i EULAR DAS(CRP). W **populacji ITT** dla wszystkich rodzajów odpowiedzi raportowano wyższy odsetek chorych w grupie KAN vs PLC, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W badaniu przedstawiono również wyniki dla **populacji PP** ze względu na fakt, iż 2 chorych w grupie PLC otrzymało w 4. tygodniu badania dawkę KAN, co spowodowało wzrost wskaźników odpowiedzi w grupie PLC. W związku z powyższym z analizy skuteczności dla populacji PP wykluczono 2 chorych z grupy PLC, którzy otrzymali aktywną interwencję. Po wykluczeniu tych chorych w grupie PLC obserwowano redukcję wszystkich ocenianych wskaźników odpowiedzi (DAS28(CRP), ACR, EULAR i EULAR DAS(CRP)). Tym samym obserwowano wzrost przewagi KAN nad PLC w populacji PP względem populacji ITT. Jednocześnie w populacji PP w przypadku odpowiedzi ACR (ACR30/ACR50/ACR70) przewaga KAN nad PLC osiągnęła próg istotności statystycznej. Dla pozostałych odpowiedzi różnica między grupami nadal nie była istotna statystycznie. **Jednocześnie w przypadku wszystkich wskaźników odpowiedzi raportowano numeryczną przewagę KAN vs PLC.** Nieosiągnięcie progu istotności statystycznej może wynikać z niewielkiej liczebności grup.

Podsumowanie kluczowych wyników z badania *CONSIDER* zaprezentowano poniżej.

Tabela 94.
Kluczowe wyniki skuteczności z badania *CONSIDER*

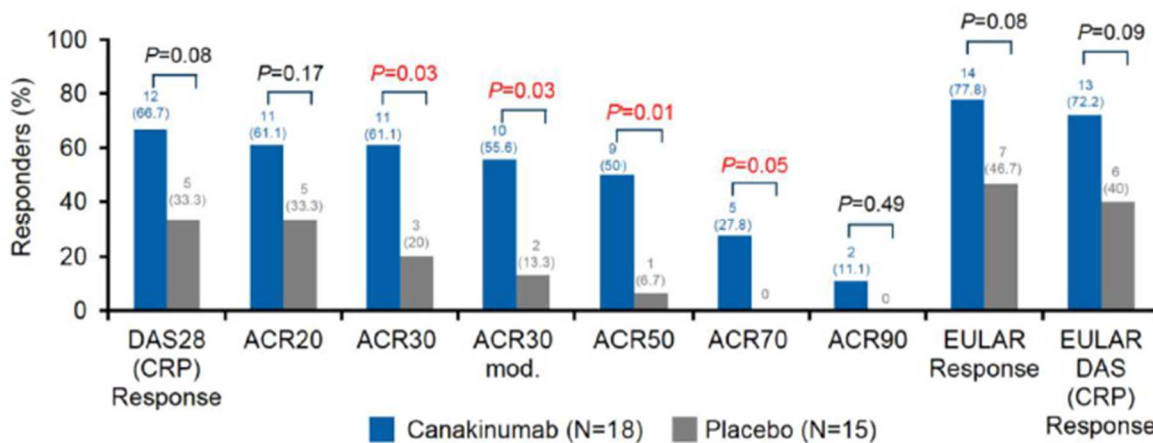
| Punkt końcowy | <i>CONSIDER</i> | | | |
|---|----------------------------|-------------|--------------|-------------|
| | Populacja ITT | | Populacja PP | |
| | KAN N=18 | PLC N=17 | KAN N=18 | PLC N=15 |
| Odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie w 12 tyg. | | | | |
| DAS28(OB) OR (95% CI), p | 12 (66,7) | 7 (41,2) | 12 (66,7) | 5 (33,3) |
| | 2,86 (0,72; 11,31), p=0,18 | | b/d; p=0,08 | |
| ACR20, n (%) OR (95% CI), p | 11 (61,1) | 7 (41,2) | 11 (61,1) | 5 (33,3) |
| | 2,86 (0,72; 11,31), p=0,32 | | b/d; p=0,17 | |
| ACR30, n (%) OR (95% CI), p | 11 (61,1) | 5 (29,4) | 11 (61,1) | 3 (20,0) |
| | 2,24 (0,58; 8,69), p=0,09 | | b/d; p=0,03 | |

| Punkt końcowy | CONSIDER | | | |
|----------------------------|----------------------------|-------------|--------------|-------------|
| | Populacja ITT | | Populacja PP | |
| | KAN N=18 | PLC N=17 | KAN N=18 | PLC N=15 |
| ACR30 zmodyfikowana, n (%) | 10 (55,6) | 4 (23,5) | 10 (55,6) | 2 (13,3) |
| OR (95% CI), p | 3,77 (0,92; 15,44); p=0,09 | | b/d; p=0,03 | |
| ACR50, n (%) | 9 (50,0) | 3 (17,6) | 9 (50,0) | 1 (6,7) |
| OR (95% CI), p | 4,06 (0,95; 17,42); p=0,08 | | b/d; p=0,01 | |
| ACR70, n (%) | 5 (27,8) | 2 (11,8) | 5 (27,8) | 0 (0,0) |
| OR (95% CI), p | 4,67 (0,99; 22,03); p=0,40 | | b/d; p=0,05 | |
| ACR90, n (%) | 2 (11,1) | 1 (5,9) | 2 (11,1) | 0 (0,0) |
| OR (95% CI), p | 2,88 (0,48; 17,45); p=1,00 | | b/d; p=0,49 | |
| EULAR, n (%) | 14 (77,8) | 9 (52,9) | 14 (77,8) | 7 (46,7) |
| OR (95% CI), p | 1,88 (0,16; 22,83); p=0,16 | | b/d; p=0,08 | |
| EULAR DAS(CRP), n (%) | 13 (72,2) | 8 (47,1) | 13 (72,2) | 6 (40,0) |
| OR (95% CI), p | 3,11 (0,72; 13,44); p=0,18 | | b/d; p=0,09 | |

Wynik istotny statystycznie oznaczono kolorem zielonym

Rysunek 20.

Wskaźniki odpowiedzi na leczenie na podstawie badania CONSIDER (populacja PP)



Źródło: Kedro 2020

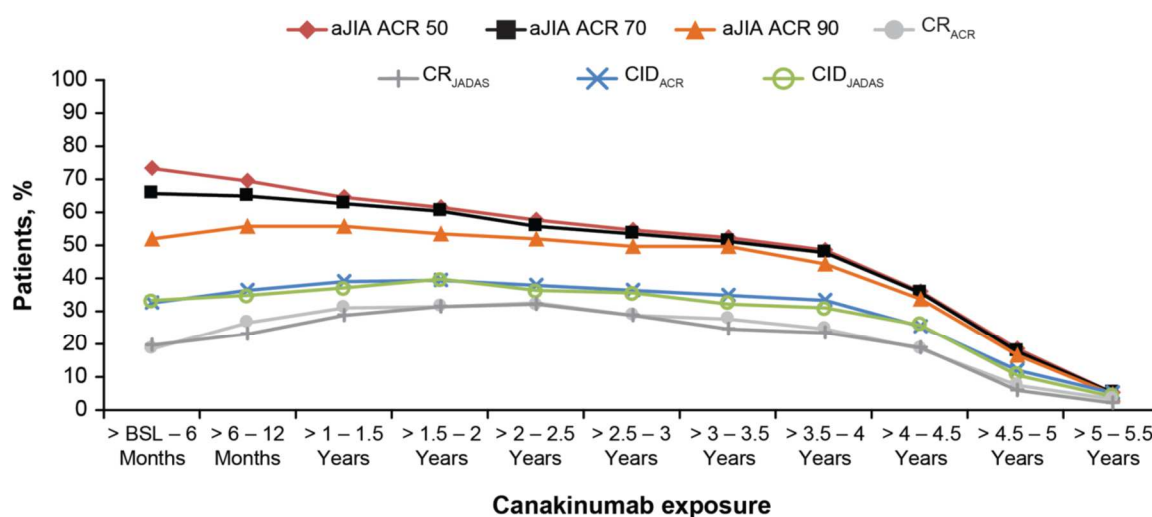
9.3. Długoterminowa skuteczność KAN

Analizę długookresowej skuteczności dla kanakinumabu w populacji chorych na uMIZS przeprowadzono na podstawie jednoramiennego, długookresowego, otwartego badania G2301E1 (publikacja Ruperto 2018), będącego przedłużeniem badania β -SPECIFIC 2.

W badaniu oceniano klinicznie nieaktywną chorobę (CID) oraz remisję kliniczną w czasie leczenia (CR). Remisję kliniczną w czasie leczenia definiowano jako CID trwającą co najmniej 6 mies. Powyższe parametry oceniano z wykorzystaniem kryteriów ACR (CID_{ACR}/CR_{ACR}) lub JADAS (CID_{JADAS}/CR_{JADAS}).

W czasie badania raportowano stały wzrost częstości występowania CID_{ACR}/CR_{ACR} oraz CID_{JADAS}/CR_{JADAS} do okresu obserwacji wynoszącego >1,5 – 2 lat. Następnie od >2 roku obserwacji raportowano stopniowe zmniejszenie częstości występowania CID_{ACR}/CR_{ACR} oraz CID_{JADAS}/CR_{JADAS} (Rysunek 13).

Rysunek 21.
Aktywność choroby oraz odpowiedź na leczenie na podstawie badania G2301E1



| | Canakinumab exposure | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | >BSL-6 Months | >6-12 Months | >1-1.5 Years | >1.5-2 Years | >2-2.5 Years | >2.5-3 Years | >3-3.5 Years | >3.5-4 Years | >4-4.5 Years | >4.5-5 Years | >5-5.5 Years |
| aJIA-ACR 50/70/90 n = | 176 | 136 | 119 | 113 | 104 | 101 | 95 | 88 | 65 | 34 | 10 |
| CID_{ACR} n = | 177 | 135 | 118 | 112 | 103 | 100 | 93 | 87 | 64 | 33 | 12 |
| CID_{JADAS} n = | 175 | 136 | 119 | 113 | 104 | 101 | 92 | 87 | 65 | 33 | 10 |
| $CR_{ACR/JADAS}$ n = | 177 | 136 | 120 | 114 | 106 | 102 | 95 | 89 | 66 | 34 | 12 |

Źródło: Ruperto 2018

9.4. Ekstrapolacja wyników skuteczność w populacji uMIZS na populację AOSD

Dodatkowo do raportu włączono analizę *post-hoc Feist 2018*, w której przedstawiono zbiorcze wyniki pochodzące z 3 badań klinicznych dla kanakinumabu: β -SPECIFIC 1, β -SPECIFIC 2 oraz G2301E1. Ze względu na wcześniejszy brak dostępnych badań klinicznych w populacji AOSD (aktualnie dostępne jest badanie CONSIDER), rejestrację produktu leczniczego Ilaris® w populacji AOSD, przeprowadzono na podstawie zbiorczej analizy wyników z badań

dostępnych dla populacji MIZS. Celem zbiorczej analizy było wykazanie, że skuteczność i bezpieczeństwo kanakinumabu u starszych chorych z uMIZS (≥ 16 lat) jest zgodne z wynikami raportowanymi u młodszych chorych. Jednocześnie można przyjąć, że wyniki dla chorych uMIZS w wieku ≥ 16 lat stanowią ekstrapolację efektów zdrowotnych, które obserwowalibyśmy w populacji AOSD. Tak jak opisano powyżej, jeśli objawy rozpoczynają się po ukończeniu 16. roku życia, wówczas rozpoznanie stanowi choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD).

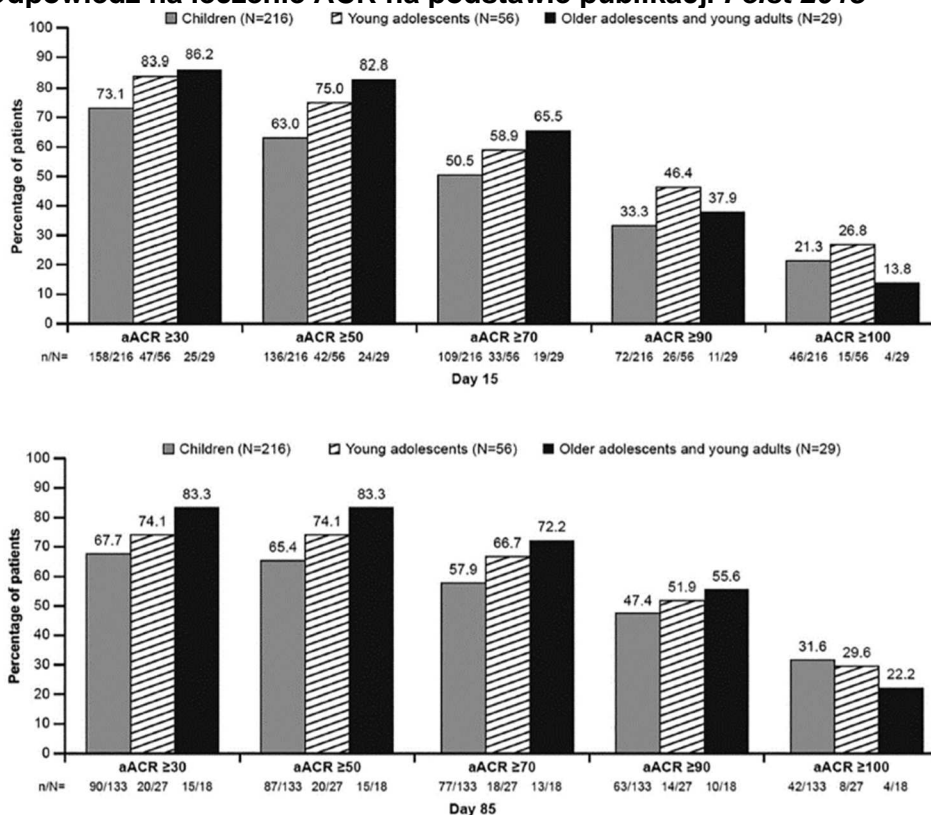
Analiza *post-hoc Feist 2018* została przedstawiona w podziale na 3 grupy wiekowe, w tym:

- chorych w wieku: 2 - <12 lat: dziecięce uMIZS;
- chorych w wieku 12 - <16 lat: młodzieńcze uMIZS;
- chorych w wieku ≥ 16 lat: dorośli z uMIZS (można założyć, że wyniki w tej populacji przybliżają efekt zdrowotny, który byłby obserwowany w populacji AOSD).

Na podstawie zbiorczej analizy *Feist 2018* stwierdzono, że skuteczność KAN jest zbliżona we wszystkich grupach wiekowych. Odpowiedź ACR ≥ 70 osiągnęło co najmniej 50% chorych w każdej grupie wiekowej. Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Rysunek 22.

Odpowiedź na leczenie ACR na podstawie publikacji Feist 2018



Źródło: Feist 2018

9.5. Ocena skuteczność KAN vs ANA oraz KAN vs TOC

KAN vs ANA

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie KAN w porównaniu do ANA, w populacji chorych uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi ACR30 wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla **głównego punktu końcowego**;
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów **ACR30 + braku gorączki**.

Okres obserwacji w badaniu dla KAN wynosił 29 dni (≈4 tyg.), a w badaniu dla ANA 4 tyg., w związku z tym okresy obserwacji w obydwu badaniach są zbieżne.

W przypadku odpowiedzi **ACR50 i ACR70** również nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Dla odpowiedzi **ACR100** różnica między grupami była istotna statystycznie

na korzyść KAN. Należy zauważyć, że w badaniu *ANAJIS* żaden chory w grupie ANA i PLC nie uzyskał odpowiedzi ACR100.

KAN vs TOC

Na podstawie wykonanego porównania pośredniego stwierdzono, że stosowanie KAN w porównaniu do TOC, w populacji chorych uMIZS, wiąże się z **brakiem istotnych statystycznie** różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania:

- odpowiedzi ACR30 wg kryteriów zdefiniowanych w badaniach dla **głównego punktu końcowego**.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 95.
Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs ANA

| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1 KAN vs PLC | | | Badanie ANAJIS ANA vs PLC | | | Wynik porównania pośredniego | |
|---------------|--|--------|--------------------------|---|--------|-------------------------|---------------------------------|-----|
| | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 22,00 (2,05; 236,05) | 1,84 (0,12; 27,35) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,58 (0,27; 0,89) | 0,14 (-0,20; 0,48) | |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR30⁴¹. | 4 tyg. | 11,00 (1,06; 114,09) | 3,68 (0,25; 53,11) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,42 (0,09; 0,74) | 0,30 (-0,06; 0,66) | |
| ACR50 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR50. | 29 dni | 73,67 (14,88; 364,76) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR50 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 14,97 (2,67; 83,87) | 4,92 (0,47; 51,68) | NIE |
| | | | 0,74 (0,60; 0,88) | | | 0,58 (0,30; 0,87) | 0,16 (-0,16; 0,48) | |
| ACR70 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR70. | 29 dni | 82,86 (10,31; 666,09) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR70 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | 11,26 (1,64; 77,46) | 7,36 (0,43; 125,81) | NIE |
| | | | 0,65 (0,50; 0,80) | | | 0,42 (0,13; 0,70) | 0,23 (-0,09; 0,55) | |
| ACR100 | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR100. | 29 dni | 19,31 (2,40; 155,24) | <ul style="list-style-type: none"> brak gorączki oraz odpowiedź ACR100 oraz obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR. | 4 tyg. | n/o | n/o | TAK |
| | | | 0,30 (0,15; 0,45) | | | 0,00 (-0,15; 0,15) | 0,30 (0,09; 0,51) | |

⁴¹ Pierwszorzędowy PK w badaniu ANAJIS dla odpowiedzi ACR30 zawierał dodatkowo obniżenie o 50% względem wartości początkowych lub normalizacja CRP i ESR.

Tabela 96.
Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs TOC

| Punkt końcowy | Badanie β -SPECIFIC 1 KAN vs PLC | | | Badanie TENDER TOC vs PLC | | | Wynik porównania pośredniego | |
|---------------|---|--------|--------------------------|---|---------|-------------------------|---------------------------------|-----|
| | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | Definicja PK | OBS | OR/RD (95% CI) | OR/RD (95% CI) | IS |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 4 tyg. | 35,89 (9,84; 130,89) | 1,13 (0,18; 6,99) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,68 (0,55; 0,81) | 0,04 (-0,15; 0,23) | |
| ACR30 | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 29 dni | 40,47 (11,18; 146,45) | <ul style="list-style-type: none"> • brak gorączki oraz • odpowiedź ACR30. | 12 tyg. | 18,10 (6,75; 48,55) | 2,24 (0,44; 11,31) | NIE |
| | | | 0,72 (0,57; 0,86) | | | 0,61 (0,45; 0,77) | 0,11 (-0,11; 0,33) | |

9.6. Ocena bezpieczeństwa KAN vs PLC (BSC) w populacji uMIZS oraz AOSD

Liczba **zgonów**, a także ogólna częstość występowania **ciężkich zdarzeń niepożądanych** podczas badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 nie różniły się istotnie statystycznie między KAN a PLC. Najczęściej zgłaszane ciężkie zdarzenia niepożądane dla obu grup leczenia obejmowały występowanie MAS ($\leq 2\%$).

W obu badaniach u większej liczby chorych w grupie KAN niż PLC występowały zdarzenia niepożądane i obejmowały one m.in. bóle stawów, kaszel, gorączkę, bóle brzucha i bóle kończyn.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania występowały jedynie w grupie PLC w etapie I badania β -SPECIFIC 2, natomiast w obu badaniach żaden chory w grupie KAN nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Profil bezpieczeństwa KAN w populacji AOSD określono jako zbieżny z tym obserwowanym w populacji uMIZS.

Podsumowanie kluczowych wyników bezpieczeństwa z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 przedstawiono poniżej.

Tabela 97.
Ocena bezpieczeństwa KAN vs PLC na podstawie badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2

| Punkt końcowy | β -SPECIFIC 1 | | | | β -SPECIFIC 2 (etap II) | | | |
|---|---------------------|----|-----------|----|-------------------------------|-----------|-----------------|-----------|
| | KAN | | PLC | | KAN | | PLC | |
| | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N | n (%) | N |
| Zgon | | | | | | | | |
| Zgon | 0 (0,0) | 43 | 0 (0,0) | 41 | 0 (0,0) | 50 | 1 (2,0) | 50 |
| Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) | | | | | | | | |
| SAE ogółem | 2 (4,7) | 43 | 2 (4,9) | 41 | 6 (12,0) | 50 | 6 (12,0) | 50 |
| Zdarzenia niepożądane (AE) | | | | | | | | |
| AE ogółem | 24 (55,8) | 43 | 16 (39,0) | 41 | 40 (80,0) | 50 | 35 (70,0) | 50 |
| Zdarzenie niepożądane prowadzące do wycofania udziału z badania (WDAE) | | | | | | | | |
| WDAE ogółem | 0 (0,0) | 43 | 0 (0,0) | 41 | 0 (0,0) | 50 | 6 (12,0) | 50 |
| Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania | | | | | | | | |
| Zakażenia (SAE) | 2 (4,7) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 2 (4,0) | 50 | 2 (4,0) | 50 |
| MAS | 1 (2,3) | 43 | 1 (2,4) | 41 | 0 (0,0) | 50 | 1 (2,0) | 50 |

9.7. Ocena KAN na podstawie badań obserwacyjnych w populacji uMIZS

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano liczne badania obserwacyjne z udziałem chorych z uMIZS.

Badania te były stosunkowo zróżnicowane pod względem charakterystyki chorych, raportowanych danych oraz definicji punktów końcowych.

Poniżej podsumowane kluczowe wnioski z odnalezionych badań obserwacyjnych.

Tabela 98.
Podsumowanie kluczowych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych

| Badanie | Wnioski |
|----------------------------------|---|
| <i>De Matteis 2022</i> | <ul style="list-style-type: none"> W badaniu <i>De Matteis 2022</i> oceniano częstość występowania odpowiedzi w 6. i 12 mies., którą definiowano jako klinicznie nieaktywną chorobę bez stosowania GKS. Częstość występowania odpowiedzi w 6. mies. wyniosła 63,7%. Nie wszyscy chorzy, którzy byli obserwowani do 6 mies. Nie wszyscy chorzy, którzy byli obserwowani do 12 mies., uczestniczyli w badaniu do 12 mies. Liczba chorych, którzy osiągnęli klinicznie nieaktywną chorobę w 6 mies. oraz ukończyli 12 mies. obserwacji wyniosła 36, w tym u 32 (88,9%) chorych odpowiedź utrzymała się do 12 mies. Wskaźnik zdarzeń niepożądanych/100 PY był wyższy w grupie KAN vs ANA (26,6 vs 19,7). W badaniu nie raportowano żadnego przypadku MAS, amyloidozy czy zgonu. |
| <i>TURSI (Sözeri 2023)</i> | <ul style="list-style-type: none"> W 3. mies. odpowiedź ACR30 wystąpiła u 88,8% chorych w grupie KAN, 89,1% chorych w grupie ANA oraz u 93,9% chorych w grupie TOC. W 6. mies. obserwowano dalszy wzrost odsetka chorych z ACR30 w grupie KAN i ANA. Odpowiedź ACR30 w grupie KAN wystąpiła u 89,1% chorych, a w grupie ANA u 94,1% chorych. W grupie TOC odsetek chorych w 6 mies. był nadal wysoki (87,1%), ale uległ redukcji w porównaniu z miesiącem 3. W czasie badania 42,8% chorych jednokrotnie zmieniło leczenie na inny lek biologiczny, a 6,1% chorych zmieniło leczenie dwukrotnie. Zmiana leczenia najczęściej była obserwowana w grupie ANA (58,8% chorych). Spośród chorych, którzy zmienili leczenie w grupie ANA, aż 80% chorych zmieniła je na KAN. W grupie KAN 33,33% chorych zmieniło leczenie na inny lek, a w grupie TOC odsetek ten wyniósł 35,1%. |
| <i>Rejestr AID (Lainka 2021)</i> | <ul style="list-style-type: none"> U większości chorych w grupie KAN i ANA obserwowano redukcję nasilenia lub ustąpienie objawów. Redukcją lub ustąpieniem objawów raportowano u ok. 95% chorych w grupie KAN oraz u ok. 96% chorych w grupie ANA. Chorobę nieaktywną osiągnęło 85,0% chorych w grupie KAN oraz 50,9% chorych w grupie ANA. Z kolei remisję kliniczną w czasie leczenia trwającą ≥ 6 mies. raportowano u 35,0% chorych w grupie KAN oraz u 23,6% chorych w grupie ANA. |
| <i>Barut 2019</i> | <ul style="list-style-type: none"> Minimalna aktywność choroby (nazywana również remisją choroby w czasie leczenia) wystąpiła u większości chorych, w tym u 88,5% chorych w grupie KAN, 74,1% chorych w grupie ANA oraz u 88,9% chorych w grupie TOC. |
| <i>Woerner 2015</i> | <ul style="list-style-type: none"> Wyniki zaprezentowano z podziałem na linie leczenia, w zależności od tego, czy dany lek biologiczny był stosowany w I, II, III czy IV linii leczenia uMIZS. Dodatkowo, w badaniu przedstawiono ocenę skuteczności niezależnie od linii leczenia (zbiorczo dla wszystkich linii leczenia dla danej terapii). |

| Badanie | Wnioski |
|----------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> W czasie leczenia pierwszym lekiem biologicznym (I linia leczenia) chorobę nieaktywną raportowano u 70,0% w grupie KAN, u 51,0% chorych w grupie ANA oraz u 100,0% chorych w grupie TOC. Autorzy badania stwierdzili również, że osiągnięcie choroby nieaktywnej było trudniejsze, jeśli u chorego konieczna była zmiana leczenia na inny lek biologiczny. Częstość występowania choroby nieaktywnej w I linii leczenia była bowiem wyższa niż w kolejnych liniach leczenia łącznie (2L+) dla danego leku. Jeśli chory zmienił leczenie na KAN i rozpoczął jego stosowanie w II, III lub IV linii leczenia łączny odsetek chorych z chorobą nieaktywną wyniósł 31,6%. Podobne wnioski raportowano dla pozostałych leków. W czasie badania w żadnej z grup nie odnotowano przypadku zgonu oraz nowotworu. Nie stwierdzono znaczących różnic w częstości występowania SAE pomiędzy ocenianymi lekami biologicznymi. |
| Rejestr BIKER | <p>Na podstawie rejestru <i>BIKER</i> przeprowadzono analizę długoterminowego bezpieczeństwa leków biologicznych (w tym m.in. KAN, ANA i TOC). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyrażono w postaci odsetka chorych oraz liczby zdarzeń/100 PY. Autorzy badania przedstawili również wartość parametru RR dla porównania lek biologiczny vs pozostałe leki biologiczne łącznie.</p> <p>Liczba zdarzeń/100 PY w odniesieniu do AE oraz SAE była najwyższa w przypadku KAN w porównaniu z pozostałymi lekami biologicznymi, w tym TOC, ANA i ETA. Liczba zdarzeń/100 PY wyniosła kolejno dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> kanakinumabu: AE=108,8/100 PY, SAE=20,3/100 PY tocilizumabu: AE=99,2/100 PY, SAE=20,9/100 PY anakinry: AE=33,1/100 PY, SAE=6,6/100 PY. |

9.8. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL Ilaris® i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zakażenia, neutropenii i leukopenii, nowotworów złośliwych, reakcji nadwrażliwości, zespołu aktywacji makrofagów (MAS). Charakterystyka Produktu Leczniczego szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC uznano za spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii KAN najczęściej występują zaburzenia z kategorii zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

9.9. Wnioski

Analiza skuteczności kanakinumabu względem BSC wykazała znamioną przewagę kanakinumabu dla kluczowych efektów zdrowotnych. Analiza skuteczności kanakinumabu względem anakinry oraz tocilizumabu wykazała brak znamiennej statystycznie przewagi kanakinumabu w odniesieniu do odpowiedzi ACR30 stanowiącego kluczowy punkt końcowy w zakresie oceny skuteczności.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania kanakinumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie kanakinumabu w praktyce klinicznej i należy go uznać za wysoce skuteczną metodę dostępną obecnie w leczeniu choroby Stilla. **Choroba Stilla ma ciężki przebieg, wiąże się z wysokim ryzykiem niepełnosprawności oraz stanowi chorobę ultrazadką. Leki z grupy inhibitorów IL-1, do której należy kanakinumab, stanowią ważną grupę substancji zalecanych do stosowania w przebiegu omawianej jednostki chorobowej. W związku z powyższym kanakinumab odpowiada na wysoce niezaspokojoną potrzebę rozszerzenia spektrum terapeutycznego w leczeniu choroby Stilla w Polsce.**

10. Dyskusja

Wyniki badań randomizowanych wskazują na istotną statystycznie przewagę kanakinumabu w porównaniu z PLC (BSC) w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych u chorych z uMIZS, w tym częstości występowania odpowiedzi na leczenie czy czasu utrzymania odpowiedzi na leczenie. Z kolei na podstawie wykonanego porównania pośredniego w populacji uMIZS stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic między KAN a aktywnymi komparatorami (ANA i TOC) w zakresie odpowiedzi na leczenie. W raporcie przedłożono również wyniki zbiorczej analizy *Feist 2018* na podstawie której stwierdzono, że skuteczność kanakinumabu jest porównywalna w różnych grupach wiekowych, w tym u chorych młodszych oraz chorych ≥ 16 r.ż. W związku z powyższym można przyjąć, że wyniki dla chorych uMIZS w wieku ≥ 16 lat stanowią ekstrapolację efektów zdrowotnych, które obserwowane byłyby w populacji AOSD. Jak wskazano w dokumencie EMA z 2016 roku, podobieństwo AOSD i MIZS wraz z ogółem dostępnych danych literaturowych oraz wyników pochodzących z badań klinicznych dotyczących MIZS stanowią wystarczające uzasadnienie dla zastosowania ekstrapolacji skuteczności i bezpieczeństwa z populacji pediatrycznej MIZS na populację dorosłych z AOSD [EMA 2016]. Zaprezentowane podejście znajduje również potwierdzenie w wytycznych klinicznych, m.in. EULAR PReS 2023 czy BSR 2023, w których jednoznacznie wskazano, że uMIZS oraz AOSD stanowią jedną chorobę, którą powinno się określać mianem choroby Stilla [EULAR PReS 2023 czy BSR 2023].

Zgodnie z ChPL Ilaris® kanakinumab może być stosowany wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX i w obowiązującym obecnie programie B.33 wskazano, że: „*W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib filgotynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR*”. Na etapie uzgodnień treści programu lekowego w MZ wskazano, że w przypadku m.in. kanakinumabu, ale również leków wskazanych powyżej, w przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX należy rozważyć zastosowanie ich w skojarzeniu z innym lekiem, tj. sulfasalazyną, cyklosporyną, chlorochiną/hydroksychlorochiną czy azatiopryną. W toku przeglądu systematycznego nie wykluczano badań, w których chorzy przyjmowali oprócz kanakinumabu inny niż MTX lek modyfikujący przebieg choroby spośród wskazanych w treści programu.

Warto podkreślić, że nowe brzmienie tego zapisu nie obliuguje do zastosowania takiego skojarzenia a jedynie wskazuje, że należy taką opcję rozważyć. Istotne jest, iż w uzgodnionej wersji programu lekowego B.33 zapis ten odnosi się nie tylko do kanakinumabu, ale również do adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożylniej oraz anakinry. Z kolei w obowiązującej wersji programu zapis ten brzmi odmiennie i wskazuje, że w przypadku przeciwwskazań do terapii MTX poszczególne leki należy stosować w monoterapii. Podsumowując, zapis ten został wprowadzony na etapie uzgadniania ostatecznej wersji programu w Ministerstwie Zdrowia i najpewniej stanowi on wyraz potrzeby ujednocnienia zapisów dla poszczególnych leków. Warto jednak wskazać, że np. w badaniu AID (Lainka 2021), włączonym do niniejszej analizy, w ramach leczenia wspomagającego stosowano m.in. LMPCh takie jak MTX, cyklosporyna czy azatiopryna. W innych badaniach LMPCh stosowano przed włączeniem chorych do badania lub na początku udziału chorych w badaniu.

Wiarygodność zewnętrzną analizy określono jako **wysoką**. W raporcie dla populacji docelowej uwzględniono zarówno badania randomizowane, jak i liczne badania dotyczące skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa praktycznego (np. rejestrów chorych).

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako **średnią**. Oceny dokonano na podstawie poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Komparatorami dla kanakinumabu dla populacji docelowej są: BSC, anakinra oraz tocilizumab. W badaniach randomizowanych *β-SPECIFIC 1*, *β-SPECIFIC 2* i *CONSIDER* porównano KAN vs PLC. Należy zauważyć, że chorzy w czasie badań mogli stosować leczenie wspomagające (GKS, ale również MTX i/lub NLPZ). W związku z powyższym porównanie KAN vs PLC przybliży względny efekt leczenia KAN w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. W badaniach eksperymentalnych nie przeprowadzono porównania pośredniego KAN vs aktywna interwencja (ANA lub TOC). Jedynie w badaniach obserwacyjnych *TURISIS*, *rejestrze AID* oraz *rejestrze BIKER*, *Barut 2019i* *Woerner 2015* zestawiono wyniki KAN vs ANA lub KAN vs TOC. Ze względu na fakt, że nie odnaleziono wysokiej jakości badań randomizowanych bezpośrednio porównujących KAN vs ANA oraz KAN vs TOC zdecydowano o wykonaniu porównania pośredniego. Na podstawie przeprowadzonej oceny homogeniczności stwierdzono, że metodyka badań i populacja chorych zrekrutowanych do obu badań była zbliżona pod względem cech demograficznych, co pozwoliło na wykonanie porównania pośredniego. Ze względu na definicję punktów końcowych oraz sposób raportowania wyników przez autorów badań możliwe było wykonanie

porównania pośredniego wyłącznie dla odpowiedzi ACR, a w przypadku pozostałych punktów końcowych przeprowadzono jedyne zestawienie wyników. Wyniki badań eksperymentalnych dla kanakinumabu określono jako spójne z wynikami z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych, nie wykazało istnienia żadnego badania klinicznego dla kanakinumabu, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Obecnie stosuje się termin "układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów" (uMIZS) dla postaci choroby Stilla występującej u dzieci, natomiast dla dorosłych używa się terminu "choroba Stilla u dorosłych" (AOSD). Chociaż uMIZS i AOSD były tradycyjnie traktowane jako oddzielne jednostki chorobowe, rośnie świadomość, że w rzeczywistości reprezentują one jedno schorzenie. **Poza wykazywaniem podobieństw w obrazie klinicznym, dostępne badania sugerują, że uMIZS i AOSD mają porównywalne cechy na poziomie molekularnym. Chociaż mechanizmy patofizjologiczne choroby Stilla są w dużej mierze niejasne, uważa się, że kluczowymi mediatorami stanu zapalnego zarówno w uMIZS, jak i AOSD, są interleukiny, zwłaszcza IL-1 β i IL-6 [Colafrancesco 2020, AOTM 2015, Jamilloux 2015].**

MIZS jest najczęściej występującą reumatyczną chorobą wieku rozwojowego. Chorobowość i zapadalność różnią się w zależności od podatności genetycznej populacji, czynników środowiskowych oraz metod oceny. Wskaźnik zapadalności wynosi od 1,6 do 23 przypadków/100 000/rok i jest najmniejszy w Azji, a największy w krajach skandynawskich. Wskaźnik chorobowości zawiera się w zakresie od 3,8 do nawet 167 (Belgia) i 400 (Australia) przypadków/100 000. Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są fragmentaryczne. Według danych z województw łódzkiego i świętokrzyskiego wskaźnik zapadalności wynosił 5-6,5/100 000/rok. Roczna chorobowość na uMIZS w Polsce w latach 2008-2021 wynosiła 0,243-0,298 na 1 000 mieszkańców. Zgodnie z informacjami przedstawianymi przez ekspertów ankietowanych przez Agencję AOTiM chorzy z uMIZS stanowią ok 5-10% wszystkich chorych z MIZS [AWA Kineret®]. Nie ma dostępnych precyzyjnych danych statystycznych dotyczących częstości występowania choroby Stilla u osób dorosłych. Szacuje się jednak, że chorobowość wynosi od 1,5 do 100 na 100 000-1 000 000 przypadków, a roczna liczba nowych zachorowań wynosi około 1,6 przypadków na 1 000 000 osób dorosłych [Owilia 2009, Akkara 2012]. **Biorąc pod uwagę przedstawione dane epidemiologiczne,**

zarówno uMIZS, jak i choroba AOSD, spełniają kryteria chorób ultrazadkowych, charakteryzujących się częstością występowania mniejszą niż 1 przypadek na 50 000 osób [Rozporządzenie Parlamentu UE].

Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS) oraz choroba Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) to choroby nieuleczalne, stanowiące znaczne obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej [Gidman 2015]. Chorzy na MIZS oraz AOSD często zmagają się z poważnymi objawami choroby obejmującymi stawy (m.in. zapalenia i uszkodzenia stawów), lecz często również z licznymi objawami pozastawowymi, które mogą obejmować zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawek, chorobę śródmiąższową płuc. Występujące objawy oraz liczne powikłania choroby są niejednokrotnie przyczyną niepełnosprawności chorych oraz wywierają negatywny wpływ na jakość życia [Gidman 2015, Stajszczyk 2020, Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023].

Następstwem procesu zapalnego stawów u chorych z MIZS jest faza destrukcyjna prowadząca do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności. W najmłodszej grupie wiekowej istnieje większa tendencja do uogólnienia procesu chorobowego oraz wczesnego wystąpienia powikłań w postaci zaburzeń tempa wzrastania poszczególnych kończyn (karłowatość reumatoidalna) oraz zmian rozwojowych, np. zajęcie stawów skroniowo-żuchwowych prowadzi do niedorozwoju żuchwy. Poważnym powikłaniem jest również zapalenie błony naczyniowej oka (ang. *uveitis*) stwierdzane u około 10–20% dzieci chorujących na MIZS. Groźnym powikłaniem, chociaż coraz rzadziej spotykanym, może być amyloidoza [Smolewska 2016]. Zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) na początku choroby Stilli wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia choroby w stan przewlekły. Zgodnie z dostępnymi danymi 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Najczęstszymi przyczynami zgonu są: zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza, niewydolność oddechowa, niewydolność serca, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) [Szczeklik 2021].

Obecnie w Polsce dostęp do leczenia biologicznego, w tym inhibitorów interleukiny, a także innych innowacyjnych terapii jest nadal ograniczony w porównaniu z innymi państwami europejskimi i odbywa się na zasadach określonych zapisami Programu lekowego. Wysoki koszt leków biologicznych oraz terapii celowanych ogranicza ich zastosowanie u chorych kwalifikowanych do odpowiednich programów lekowych. Warto zaznaczyć, że w wielu

przypadkach kryteria włączenia do programu są zawężone w porównaniu z aktualnymi wytycznymi klinicznymi renomowanych towarzystw naukowych. Stanowi to jedną z przyczyn utrudnionego dostępu do skutecznego i bezpiecznego leczenia dla wielu chorych w Polsce [Stajszczyk 2020].

Według raportu CEESTAHc, w 2019 roku dostęp do nowoczesnych terapii biologicznych miało zaledwie 10% chorych z MIZS oraz 1,5% chorych z RZS, co stanowi jeden z najniższych wskaźników w Europie [Stajszczyk 2020]. Widoczna dysproporcja między Polską a innymi krajami Unii Europejskiej przekracza nawet 10 lat w zakresie opóźnienia w dostępności do terapii. Według PTR brak możliwości włączenia do leczenia inhibitorów IL-1, w tym kanakinumabu, znacznie ogranicza współczesne metody leczenia uMIZS, zgodnie z podejściem „*treat-to-target*” [PTR 2022]. Pomimo trwających prac nad poszerzaniem dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych nadal wiele z nich nie jest objęta w Polsce finansowaniem. Zgodnie ze stanowiskiem PTR, ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny chorób reumatycznych, współwystępowanie innych schorzeń, a także zróżnicowaną odpowiedź osobniczą, wciąż istnieje **niezaspokojona potrzeba lecznicza** w dostępie do terapii indywidualnie dostosowanych do danego chorego. Istotna jest również możliwość dokonywania przez klinicystów wyboru spośród leków o różnych mechanizmach działania. Stwarza to szansę na osiągnięcie remisji klinicznej u coraz większej liczby chorych oraz jej utrzymanie przez coraz dłuższy okres. Nie bez znaczenia jest również dostępność terapii o różnych drogach podania, co pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego [PTR 2022b, PTR 2022c].

Oprócz indywidualizacji terapii choroby Stilla, zalecanej w najnowszych wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia chorób reumatycznych istotny jest również czas rozpoczęcia leczenia. **Opóźnienie w podjęciu odpowiedniej terapii lub jej nieodpowiednie dobranie może prowadzić do poważnej, a nawet nieodwracalnej w skutkach niepełnosprawności.** Upośledzenie sprawności niesie za sobą z kolei kaskadę konsekwencji, w tym wykluczenie społeczne wpływające negatywnie na samopoczucie chorego czy wykluczenie zawodowe wpływające na obciążenie ekonomiczne [Stajszczyk 2020].

Warto zaznaczyć, że w obliczu ograniczonego dostępu do terapii biologicznych i małocząsteczkowych, powszechne jest stosowanie u chorych niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów. Należy jednak mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie leków z tej grupy skutkuje negatywnymi konsekwencjami w postaci licznych działań niepożądanych [EMA 2013, AWMF 2023]. **Według najnowszych wytycznych,**

w terapii AOSD, należy wziąć pod uwagę zastosowanie leków „oszczędzających” GKS. Do takich leków należy m.in. kanakinumab, którego potencjał dotyczący możliwości ograniczania stosowania GKS został potwierdzony w badaniach klinicznych [Ruperto 2012].

Obecnie w ramach Programu Lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” chorzy na MIZS oraz RZS spośród inhibitorów IL-1 mają możliwość terapii tylko jednym lekiem – anakinrą (produkt leczniczy Kineret®) [Obwieszczenie MZ]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, inhibitory IL-1 stanowią ważną grupę leków zalecanych do stosowania w przebiegu choroby Stilla ze względu na ich wysoką skuteczność [EULAR PReS 2023, ACR 2021, PTR 2022]. Związane jest to głównie z patogenezą MIZS, gdzie dominującą rolę odgrywają cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6) [Paszowska 2021]. **Rozszerzenie chorem bezpłatnego dostępu do większej liczby leków z grupy inhibitorów IL-1 jest zatem kluczowe w omawianej jednostce chorobowej i wciąż stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą.** Warto zaznaczyć, że zgodnie ze stanowiskiem PTR, istnieje konieczność objęcia finansowaniem kanakinumabu, stanowiącego przedmiot niniejszej analizy. Według PTR dostęp do nowych substancji czynnych w chorobach reumatycznych, w tym uMIZS i AOSD umożliwi skuteczniejsze leczenie coraz większej liczby chorych oraz stworzy wielu chorem szansę na normalne życie bez aktywnej choroby i jej odległych skutków [PTR 2022c].

Pomimo znacznych postępów w zrozumieniu patogenyzy AOSD nadal istnieje również niezaspokojona potrzeba medyczna związana zarówno z rozpoznawaniem choroby, jak i jej optymalnym leczeniem. Brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat AOSD oraz MIZS, a rzeczywiste obciążenie chorobą jest trudne do oszacowania ze względu na brak krajowych rejestrów chorób i prospektywnych baz danych oraz dostępność głównie danych retrospektywnych. Co więcej, brakuje również badań oceniających bezpośrednio lub pośrednio koszty opieki zdrowotnej związane z AOSD. Według doniesień naukowych, przyszłe badania dotyczące AOSD powinny mieć na celu identyfikację i walidację narzędzi umożliwiających wczesne rozpoznanie choroby i optymalizację leczenia zapobiegającego przewlekłemu zapaleniu stawów, a w konsekwencji nieodwracalnemu uszkodzeniu stawów [Efthimiou 2021, Dąbkowska, 2019, AOTMiT 2021].

Podsumowując, choroba Stilla ma ciężki przebieg, wiąże się z wysokim ryzykiem niepełnosprawności oraz stanowi chorobę ultraradką. W związku z tym skuteczne leczenie choroby Stilla powinno stanowić priorytet w zakresie podejmowania decyzji refundacyjnych

w Polsce. **Kanakinumab, ze względu na udokumentowaną skuteczność kliniczną oraz dobrze zbadany profil bezpieczeństwa, jest rekomendowany przez najnowsze wytyczne praktyki klinicznej jako skuteczny lek w leczeniu choroby Stilli.** Kanakinumab działa głównie na interleukinę-1, która jest kluczowa w rozwoju uMIZS i AOSD. Wyniki wysokiej jakości badań randomizowanych i licznych badań obserwacyjnych, wskazują na bardzo wysoką skuteczność tego leku, dlatego zasadnym jest objęcie finansowaniem kanakinumabu i stosowanie go w polskiej praktyce klinicznej.

11. Załączniki

11.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

11.1.1. Kanakinumab

Tabela 99.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla kanakinumabu

| Zakres zapytań | Nr | Zapytanie | Wyniki w bazie Medline [All Fields] | Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw] | Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text] |
|---|-----|--|-------------------------------------|-----------------------------------|--|
| Słowa kluczowe identyfikujące 2 populacje: AOSD i/lub uMIZS | #1 | (still* OR still OR stills OR stiel OR chauffard) | 987 535 | 1 316 230 | 57 124 |
| | #2 | (disease OR syndrome) | 9 023 005 | 6 808 692 | 640 444 |
| | #3 | #1 AND #2 | 331 832 | 340 418 | 26 510 |
| Populacja uMIZS | #4 | (arthritis OR arthriti* OR oligoarthritis OR polyarthritis) | 399 991 | 334 431 | 31 205 |
| | #5 | (juvenile OR juvenil* OR childhood) | 421 994 | 513 585 | 30 126 |
| | #6 | #4 AND #5 | 19 007 | 24 862 | 1 271 |
| Skróty dla populacji | #7 | (PCJIA OR PJIA OR AOSD OR SoJIA OR JIA) | 95 532 | 13 819 | 4 007 |
| Interwencja | #8 | (Ilaris OR canakinumab OR "acz-885" OR "acz 885" OR "acz885" OR "cmab-816" OR "cmab 816" OR "cmab816") | 1 083 | 2 427 [^] | 406 |
| Interwencja + Populacja | #9 | (#3 OR #6 OR #7) AND #8 | 243 | 687 | 79 |
| | #10 | #9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | n/d | 492 | n/d |

Cochrane Reviews 11, Cochrane Protocols 6, Trials 61

[^]tn

Data wyszukiwania: 12 października 2023 r.

11.1.2. Anakinra i tocilizumab

Tabela 100.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla anakinry i tocilizumabu

| Zakres zapytań | Nr | Zapytanie | Medline [All Fields] | Embase [ab, ti, kw] | The Cochrane Library [All text] |
|---|-----|---|----------------------|---------------------|---------------------------------|
| Słowa kluczowe identyfikujące 2 populacje: AOSD i/lub uMIZS | #1 | (still* OR still OR stills OR stiel OR chauffard) | 991 051 | 1 318 573 | 57 129 |
| | #2 | (disease OR syndrome) | 9 045 200 | 6 819 138 | 640 450 |
| | #3 | #1 AND #2 | 333 013 | 341 112 | 26 516 |
| Populacja uMIZS | #4 | (arthritis OR arthriti* OR oligoarthritis OR polyarthritis) | 400 855 | 334 673 | 31 205 |
| | #5 | (juvenile OR juvenil* OR childhood) | 423 072 | 514 268 | 30 128 |
| | #6 | #4 AND #5 | 19 039 | 24 875 | 1 271 |
| Skróty dla populacji | #7 | (PCJIA OR PJIA OR AOSD OR SoJIA OR JIA) | 96 081 | 13 831 | 4 007 |
| | #8 | #3 OR #6 OR #7 | 428 152 | 366 350 | 30 829 |
| Interwencja | #9 | (antril OR kineret OR anakinra OR raleukin OR "alta 2530" OR "alta-2530" OR "alta2530" OR "amg 719" OR "amg-719" OR "amg719" OR "osp 101" OR "osp-101" OR "osp101" OR "p 130934" OR "p-130934" OR p130934 OR "pb ra 2010" OR "pb-ra 2010" OR pbra2010) | 7 518 | 6 552* | 518 |
| | #10 | (tocilizumab OR atlizumab OR actemra OR roactemra OR lusenex OR "BAT 1806" OR "BAT-1806" OR BAT1806 OR "MSB 11456" OR "MSB-11456" OR MSB11456 OR R1569 OR "RG 1569" OR "RG-1569" OR "RO 4877533" OR "RO-4877533" OR RO4877533 OR "RHPM-1" OR "r 1569" OR "r-1569" OR r1569) | 6 813 | 14 472* | 1 678 |
| | #11 | #9 OR #10 | 13 798 | 19 674 | 2 102 |
| Metodyka | #12 | ("random" OR random* OR "randomised" OR "randomized" OR "RCT" OR "blind" OR blind* OR "mask" OR mask*) | 1 969 341 | 2 340 658^ | 1 428 011 |
| Interwencja + Populacja + Metodyka | #13 | #8 AND #11 AND #12 | 181 | 338 | 248** |
| | #14 | #13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) | n/d | 221 | n/d |
| | #15 | #13 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim) | n/d | 39 | n/d |

*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

^dodatkowo zastosowano deskryptor it

**Cochrane Reviews 46, Cochrane Protocols 13, Trials 188, Special Collections 1

Data wyszukiwania: 30 października 2023 r.

11.2. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

11.2.1. Kanakinumab

Tabela 101.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla kanakinumabu

| Baza | Strategia | Wynik |
|--|-------------------------|-------|
| EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu | canakinumab | 149 |
| | Ilaris | 234 |
| ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/ | canakinumab | 1 |
| | Ilaris | 1 |
| WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/ | canakinumab | 1 |
| | Ilaris | 0 |
| FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm | canakinumab | 22 |
| | Ilaris | 14 |
| The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/ | (canakinumab OR Ilaris) | 100 |
| EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu | (canakinumab OR Ilaris) | 84 |
| URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/ | kanakinumab | 1 |
| | Ilaris | 0 |

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

Data wyszukiwania: 30.11.2023

11.3. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. analiza została uzupełniona o trzy opracowania wtórne opublikowane w 2024 r. – publikacje *Kilic 2024*, *Ruscitti 2024* oraz *Wang 2024* – wskazane przez Analityków Agencji.

Tabela 102.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

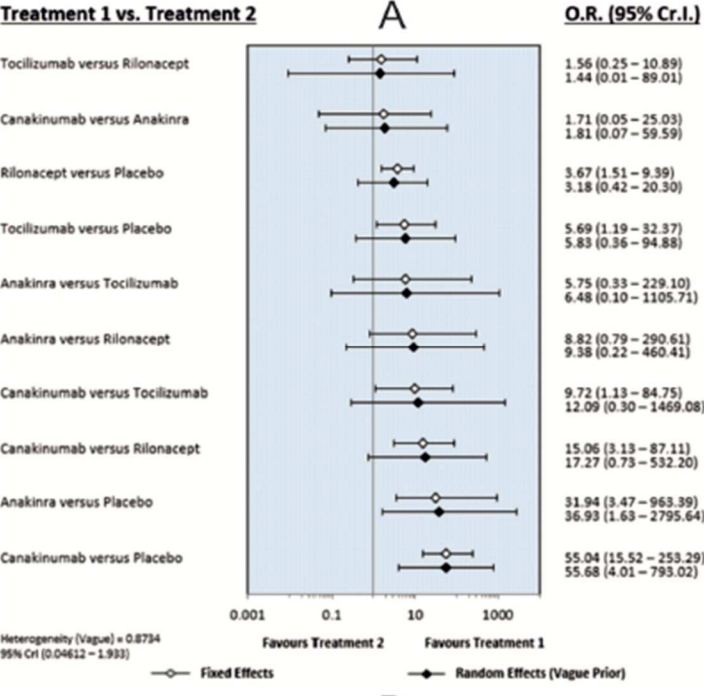
| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski |
|-------------------------|---|--|---|--|
| <i>Fautrel 2023</i> | Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości | Baza PubMed (przez Ovid); Embase (przez Ovid); Cochrane Central Register of Controlled Trials; Cochrane Database of Systematic Reviews; Database of Abstracts of Reviews of Effects; Health Technology Assessment Database; ClinicalTrials.gov; WHO International Clinical Trials Registry Portal; strona FDA i EMA; strona CADTH i NICE | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu chorych z AOSD. | Do przeglądu systematycznego włączono 21 badań, w tym 3 badania RCT (TOC vs PLC, KAN vs PLC i ANA vs LMPCh), 1 retrospektywną serię przypadków dla (ANA i TOC oraz 17 retrospektywnych serii przypadków dla pojedynczych interwencji (ANA, KAN, INF i TOC). Spośród 3 badań RCT jedno z nich obejmowało porównanie KAN z PLC. W badaniu RCT dla KAN wyniki odpowiedzi na leczenie w grupie KAN oceniane dla populacji ITT nie różnią się istotnie od wyników w grupie PLC. W przypadku oceny dla populacji PP ⁴² odpowiedź na leczenie w grupie KAN wystąpiła u 66,7% chorych oraz u 44,2% chorych w grupie PLC. Różnica między grupami była istotna statystycznie. Wyniki badań retrospektywnych wskazują, że leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (bLMPCh) są skuteczne w leczeniu chorych z AOSD, jednak włączone do przeglądu badania nie dostarczyły danych porównawczych wykazujących, czy bLMPCh są skuteczniejsze niż inne interwencje lub czy którykolwiek spośród |

⁴² Wyniki oceniano także dla tej populacji z uwagi na fakt iż 2 chorych z grupy PLC przez przypadek przyjęło KAN i zostali oni wykluczeni z analizy

| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski |
|----------------------------------|--|--|--|--|
| | | Data przeszukania baz: od 3 marca 2021 do 11 marca 2021 | | <p>bLMPCh jest skuteczniejszy od innych. Istnieją jednak dowody na to, że bLMPCh mogą wpływać na zmniejszenie dawki steroidów.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa ze wszystkich uwzględnionych badań wykazały, że bLMPCh wydają się być bezpieczną alternatywą dla konwencjonalnych LMPCh.</p> <p>W niniejszym przeglądzie podkreślono potrzebę przeprowadzenia szerszych badań porównawczych w leczeniu AOSD i wskazano potrzebę ujednoczenia definicji odpowiedzi terapeutycznej w AOSD. Umożliwiłoby to porównania między badaniami w celu uzyskania jasności co do tego, które bLMPCh mogą być skuteczniejszymi metodami leczenia AOSD.</p> |
| <p><i>Arnold 2022</i></p> | <p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p> | <p>Baza PubMed; Data przeszukania baz: 31.12.2020 r.</p> | <p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności anakinry, kanakinumabu, rilonaceptu, gewokizumabu i bermekimabu w leczeniu zaburzeń immunologicznych w porównaniu z placebo, ze standardowym leczeniem lub z innymi lekami biologicznymi.</p> | <p>Do przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT) oraz jego rozszerzenie dotyczące KAN w uMIZS oraz 1 badanie RCT oceniające KAN w AOSD.</p> <p><u>uMIZS:</u> KAN wykazał wysoką skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu chorych z uMIZS, co doprowadziło do jego zatwierdzenia przez EMA oraz FDA w leczeniu tej jednostki chorobowej.</p> <p><u>AOSD:</u> Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wykazały brak przewagi KAN w leczeniu AOSD.</p> <p><u>Wnioski:</u> Leki biologiczne ukierunkowane na IL-1, w tym KAN są bezpieczne i skuteczne w leczeniu chorych na uMIZS. W przypadku AOSD wykazały jedynie częściową skuteczność lub nie wykazały wyższości nad placebo lub leczeniem standardowym</p> |
| <p><i>Cota-Arce 2021</i></p> | <p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IB</p> | <p>Scopus; Web of Science; Pubmed; Cochrane Library (w tym baza CENTRAL)</p> | <p>Zidentyfikowanie i zestawienie aktualnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa</p> | <p>Do przeglądu włączono 17 badań, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN w leczeniu chorych na AOSD.</p> <p><u>Analiza skuteczności:</u> Spośród 99 chorych leczonych KAN, u 68,7% chorych wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie na koniec okresu obserwacji, u 16,2% chorych stwierdzono częściową odpowiedź, a pozostałych</p> |

| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski |
|---------------|---|--|---|--|
| | Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości | Data przeszukania baz: 17.11.2020 r. (aktualizacja: 21.04.2021 r.) | kanakinumabu w leczeniu AOSD. | <p>15,1% nie wykazało poprawy klinicznej lub zostało wykluczonych z powodu działań niepożądanych.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <p>W 6 badaniach zgłoszono zdarzenia niepożądane podczas leczenia KAN u 47,9% chorych. Ogółem zgłoszono 210 zdarzeń niepożądanych, z czego większość dotyczyła: zakażeń i zarażeń pasożytniczych (23,3%), zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej (19,5%) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (14,2%), takich jak ból brzucha, nudności i biegunka. Zaobserwowano także 18 ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), głównie epizody MAS i poważne zakażenia. 9 chorych przerwało leczenie KAN z powodu działań niepożądanych, natomiast w 1 badaniu zgłoszono śmiertelny wypadek z powodu epizodu MAS. W badaniu II fazy kontrolowanym PLC zgłoszono większą liczbę zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej KAN w porównaniu z grupą PLC, co wiązało się z dłuższym czasem ekspozycji w pierwszej grupie. Mimo to częstość działań niepożądanych na 100 pacjentolat ekspozycji była podobna w obu grupach.</p> <p><u>Wnioski:</u></p> <p>Zaburzenia w produkcji IL-1b, IL-6 i TNF-a skłaniają do stosowania leków biologicznych hamujących te cytokiny u chorych opornych na konwencjonalne leczenie. W szczególności IL-1b odgrywa kluczową rolę w progresji choroby jako czynnik pośredniczący w ogólnoustrojowym zapaleniu. Obecnie hamowanie jej aktywności biologicznej można osiągnąć poprzez zakłócanie wiązania tej cytokiny z jej receptorem (IL-1RI).</p> <p>Kanakinumab wydaje się być obiecującą opcją, do której stosowania zachęcają coraz lepsze wyniki zgłaszane głównie w opisach przypadków i seriach przypadków. Ponadto leczenie KAN wiąże się z akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, podobnym do oczekiwanego w terapii inhibitorami IL-1.</p> |
| Kedor 2021 | Cook: 5/5 | Medline; BIOSIS Preview; | Ocena skuteczności i bezpieczeństwa blokerów IL-1 oraz przegląd | Do przeglądu systematycznego włączono 17 badań, w tym 8, dotyczących KAN w leczeniu chorych na AOSD. |

| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski |
|-------------------|---|--|---|--|
| | Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości | Embase; Cochrane Library; Data przeszukania baz: 08.03.2021 r. | najnowszych dostępnych terapii w leczeniu chorych na AOSD. | Wraz z zatwierdzeniem dwóch inhibitorów IL-1 (KAN, ANA) w leczeniu AOSD, zmieniono podejście doleczenia tej rzadkiej choroby. Ogólny profil skuteczności i bezpieczeństwa obu dostępnych inhibitorów IL-1 jest korzystny. Można się spodziewać, że pomyślnie wprowadzenie tych terapii ułatwi dalsze badania kliniczne i podstawowe w tej dziedzinie, mające wpływ na inne stany autozapalne i hiperzapalne. |
| Efthimiou 2021 | Cook: 4/5 (brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy) Klasyfikacja AOTMIT: IB Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości | Baza Medline; Baza Embase; Data przeszukania baz: marzec 2020 r. | Ocena epidemiologii, obrazu klinicznego, powikłań, rozpoznania i możliwych strategii leczenia AOSD za pomocą leków biologicznych oraz związek między AOSD i uMIZS a nowymi biomarkerami diagnostycznymi dostępnymi dla chorych z AOSD. | Liczne badania wykazały istotną rolę cytokin prozapalnych, takich jak interleukina (IL)-1, IL-6, IL-18 i IL-37 oraz innych biomarkerów w patogenezie AOSD. Leczenie inhibitorami IL-1 jest znacząco skuteczne u chorych z AOSD opornym na leczenie konwencjonalne. Terapia biologiczna pierwszego rzutu AOSD za pomocą KAN przyniosła szybką i wyraźną odpowiedź, ostatecznie prowadząc do pełnej remisji klinicznej. Stwierdzono, że szybkie rozpoczęcie terapii blokującej IL-1 wiąże się z lepszymi wynikami chorych. |
| Song 2021 | Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości | Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Controlled Trials Register Data przeszukania baz: kwiecień 2020 r. | Ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa leków biologicznych u chorych z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. | Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 5 badań RCT, które obejmowały 286 chorych z uMIZS, przy czym badania dotyczyły po jednym badaniu dla KAN, ANA, TOC. Pozostałe 2 badania dotyczyły rilonaceptu). <u>Odpowiedź ACR30</u> Na podstawie NMA wykazano, brak istotnych statystycznie różnic w odpowiedzi ACR30 dla porównania KAN vs ANA (zarówno w modelu <i>fixed effects</i> jak i <i>random effects</i>). Z kolei różnica dla porównania KAN vs TOC była istotna statystycznie na korzyść KAN w modelu <i>fixed effect</i> , a w modelu <i>random effects</i> nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między lekami. |

| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---|--|--|--|------------|------------------|-------------------------------|--|-----------------------------|--|---------------------------|---|----------------------------|--|-----------------------------|---|----------------------------|--|--------------------------------|---|-------------------------------|---|-------------------------|---|----------------------------|---|
| | | | | <p>Treatment 1 vs. Treatment 2</p>  <table border="1" data-bbox="1317 400 2018 1098"> <thead> <tr> <th>Comparison</th> <th>O.R. (95% Cr.I.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tocilizumab versus Rilonacept</td> <td>1.56 (0.25 – 10.89) 1.44 (0.01 – 89.01)</td> </tr> <tr> <td>Canakinumab versus Anakinra</td> <td>1.71 (0.05 – 25.03) 1.81 (0.07 – 59.59)</td> </tr> <tr> <td>Rilonacept versus Placebo</td> <td>3.67 (1.51 – 9.39) 3.18 (0.42 – 20.30)</td> </tr> <tr> <td>Tocilizumab versus Placebo</td> <td>5.69 (1.19 – 32.37) 5.83 (0.36 – 94.88)</td> </tr> <tr> <td>Anakinra versus Tocilizumab</td> <td>5.75 (0.33 – 229.10) 6.48 (0.10 – 1105.71)</td> </tr> <tr> <td>Anakinra versus Rilonacept</td> <td>8.82 (0.79 – 290.61) 9.38 (0.22 – 460.41)</td> </tr> <tr> <td>Canakinumab versus Tocilizumab</td> <td>9.72 (1.13 – 84.75) 12.09 (0.30 – 1469.08)</td> </tr> <tr> <td>Canakinumab versus Rilonacept</td> <td>15.06 (3.13 – 87.11) 17.27 (0.73 – 532.20)</td> </tr> <tr> <td>Anakinra versus Placebo</td> <td>31.94 (3.47 – 963.39) 36.93 (1.63 – 2795.64)</td> </tr> <tr> <td>Canakinumab versus Placebo</td> <td>55.04 (15.52 – 253.29) 55.68 (4.01 – 793.02)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity (Vague) = 0.8734 95% CrI (0.04612 – 1.933)</p> <p>○ Fixed Effects ● Random Effects (Vague Prior)</p> <p>Favours Treatment 2 Favours Treatment 1</p> <p>Analiza bezpieczeństwa: Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych po leczeniu KAN, ANA, TOC lub rilonaceptem, co sugeruje, że bezpieczeństwo leków biologicznych jest porównywalne.</p> | Comparison | O.R. (95% Cr.I.) | Tocilizumab versus Rilonacept | 1.56 (0.25 – 10.89) 1.44 (0.01 – 89.01) | Canakinumab versus Anakinra | 1.71 (0.05 – 25.03) 1.81 (0.07 – 59.59) | Rilonacept versus Placebo | 3.67 (1.51 – 9.39) 3.18 (0.42 – 20.30) | Tocilizumab versus Placebo | 5.69 (1.19 – 32.37) 5.83 (0.36 – 94.88) | Anakinra versus Tocilizumab | 5.75 (0.33 – 229.10) 6.48 (0.10 – 1105.71) | Anakinra versus Rilonacept | 8.82 (0.79 – 290.61) 9.38 (0.22 – 460.41) | Canakinumab versus Tocilizumab | 9.72 (1.13 – 84.75) 12.09 (0.30 – 1469.08) | Canakinumab versus Rilonacept | 15.06 (3.13 – 87.11) 17.27 (0.73 – 532.20) | Anakinra versus Placebo | 31.94 (3.47 – 963.39) 36.93 (1.63 – 2795.64) | Canakinumab versus Placebo | 55.04 (15.52 – 253.29) 55.68 (4.01 – 793.02) |
| Comparison | O.R. (95% Cr.I.) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tocilizumab versus Rilonacept | 1.56 (0.25 – 10.89) 1.44 (0.01 – 89.01) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Canakinumab versus Anakinra | 1.71 (0.05 – 25.03) 1.81 (0.07 – 59.59) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rilonacept versus Placebo | 3.67 (1.51 – 9.39) 3.18 (0.42 – 20.30) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tocilizumab versus Placebo | 5.69 (1.19 – 32.37) 5.83 (0.36 – 94.88) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anakinra versus Tocilizumab | 5.75 (0.33 – 229.10) 6.48 (0.10 – 1105.71) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anakinra versus Rilonacept | 8.82 (0.79 – 290.61) 9.38 (0.22 – 460.41) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Canakinumab versus Tocilizumab | 9.72 (1.13 – 84.75) 12.09 (0.30 – 1469.08) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Canakinumab versus Rilonacept | 15.06 (3.13 – 87.11) 17.27 (0.73 – 532.20) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anakinra versus Placebo | 31.94 (3.47 – 963.39) 36.93 (1.63 – 2795.64) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Canakinumab versus Placebo | 55.04 (15.52 – 253.29) 55.68 (4.01 – 793.02) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Kilic 2024 | Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA | Baza Medline (przez PubMed); Baza Embase; | Przedstawienie najlepszych metod leczenia choroby Stilla u chorych w różnych grupach | Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 9 badań RCT, które obejmowały 430 chorych. <u>Odpowiedź ACR50, ACR30 i ACR70:</u> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski |
|------------------|---|---|--|---|
| | Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości | Baza CENTRAL (Cochrane Library); Data przeszukania baz: od najwcześniejszego rekordu do 17.09.2023 r. Dodatkowo sprawdzono streszczenia konferencyjne z ostatnich trzech lat spotkań ACR i EULAR na ich stronach internetowych | wiekowych w oparciu o zasady EBM. | <p>Uzyskane wyniki wskazują, że najskuteczniejszą interwencją w indukowaniu odpowiedzi ACR50 zgodnie z wartościami SUCRA była ANA, a następnie KAN, TOC, riloncept i placebo. Rankingi wyników ACR30 i ACR70 również potwierdzały skuteczność leków biologicznych w porównaniu z placebo.</p> <p>Przedstawione wyniki, dotyczące szybkiej i długotrwałej odpowiedzi obserwowane w przypadku ANA i KAN są zbieżne z wynikami innych dostępnych analiz.</p> <p>Podczas gdy wyniki sugerują, że ANA jest najskuteczniejszą opcją w leczeniu choroby Stilli, ważne jest, aby pamiętać, że nadal konieczne jest rozważenie alternatywnych leków biologicznych, zwłaszcza biorąc pod uwagę charakterystyczne cechy i reakcje poszczególnych chorych.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa:</u></p> <p>W ramach leczenia wszystkimi lekami raportowano występowanie SAE. Przyjmowanie KAN i TOC były związane z zakażeniami górnych dróg oddechowych, zapaleniem gardła i bólem brzucha. Działania niepożądane często miały nasilenie umiarkowane i nie wymagały przerwania leczenia, co wskazuje, że leki biologiczne są ogólnie tolerowaną opcją w kontekście leczenia AOSD i uMIZS.</p> |
| Ruscitti 2024 | Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: Przegląd o niskiej jakości | Baza Medline (przez OvidSP); Baza Embase; Baza CENTRAL; Baza Cochrane Database of Systematic Reviews; Baza Conference Proceedings Citation Index – Science; Baza Health Technology Assessment Database; ClinicalTrials.gov; | Ocena dostępnych dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo wszystkich farmakologicznych metod leczenia AOSD. | <p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 44 badania RCT, w tym jedno dla KAN.</p> <p>Wyniki NMA dotyczącej remisji całkowitej wskazują, że w różnych liniach leczenia bDMARD odsetek chorych uzyskujących całkowitą remisję wynosił 80%, 73% i 77% odpowiednio dla TOC, ANA i KAN.</p> <p>W analizie wrażliwości usunięcie badań z wynikami <3 miesięcy (lub niezgłaszających danych) obserwacji dało podobne wyniki, z wyższymi wskaźnikami całkowitej remisji i zmniejszoną heterogenicznością analiz (85% dla TOC, 84% dla KAN i 73% dla ANA).</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> <p>Odsetek chorych, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych był dostępny dla KAN, TOC, ANA, infliksymabu,</p> |

| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski |
|-----------|--|---|---|---|
| | | <p>Data przeszukania baz: aktualizacja przeglądu w lutym 2023 r.</p> <p>Materiały z kongresu EULAR 2022 zostały przeszukane ręcznie.</p> <p>Sprawdzono listy referencyjne odpowiednich przeglądów systematycznych opublikowanych w czasie ostatnich 3 lat. Dla włączonych publikacji przeanalizowano odwołania, erraty lub poprawki.</p> <p>Brak ograniczenia językowego.</p> | | <p>etanerceptu inhibitorów JAK oraz inhibitorów interleukiny 18. Nie zauważono związku między rodzajem leczenia a wskaźnikiem przerwania leczenia, jednak analiza statystyczna była utrudniona z powodu ograniczonych dostępnych danych.</p> |
| Wang 2024 | <p>Cook: 4/5 (brak predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia)</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IA</p> <p>Skala AMSTAR 2: Przegląd o bardzo niskiej jakości</p> | <p>Baza PubMed; Baza Embase; Baza Cochrane Library;</p> <p>Data przeszukania baz: od utworzenia bazy danych do lipca 2023 r.</p> <p>Ręcznie przeszukano listy referencyjne, powiązane cytaty i szarą literaturę ze stron internetowych.</p> <p>Brak ograniczenia językowego.</p> | <p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych leków biologicznych u chorych z uMIZS.</p> | <p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 10 badań RCT, które obejmowały 898 chorych.</p> <p>W bezpośrednim porównaniu KAN był skuteczniejszy niż placebo, w indukcji zmodyfikowanej odpowiedzi ACR30 (pediatrycznej), a różnica była istotna statystycznie. Nie było jednak istotnej statystycznie różnicy między innymi lekami a placebo pod względem wyników ACR30. Ranking SUCRA pokazuje, że KAN zajął pierwsze miejsce (SUCRA, 86,9%), ANA drugie miejsce (SUCRA, 77,7%), adalimumab trzecie miejsce (SUCRA, 61,9%), a placebo ostatnie miejsce (SUCRA, 6,9%).</p> <p>Pomimo ograniczonych danych, wydaje się, że zarówno KAN, jak i ANA wykazują porównywalny poziom skuteczności, podczas gdy TOC i rilonacept wykazują mniejszą skuteczność w porównaniu z KAN u osób z uMIZS. Badanie to sugeruje, że należy rozważyć zastosowanie KAN i ANA u chorych z uMIZS.</p> <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> |

| Badanie | Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2 | Przeszukane bazy (data ich przeszukania) | Cel przeglądu | Wnioski |
|---------|---|---|---------------|--|
| | | | | <p>Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między analizowanymi interwencjami w zakresie raportowania SAE, zakażeń o ciężkim nasileniu, zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zaburzeń wątroby.</p> |

11.4. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. analiza została uzupełniona o trzy opracowania wtórne opublikowane w 2024 r. – publikacje *Kilic 2024*, *Ruscitti 2024* oraz *Wang 2024* – wskazane przez Analityków Agencji.

Tabela 103.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

| Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, n/d) | | Publikacja | | | | | |
|---|--|---------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| | | <i>Fautrel 2023</i> | <i>Arnold 2022</i> | <i>Cota-Arce 2021</i> | <i>Kedor 2021</i> | <i>Efthimiou 2021</i> | <i>Song 2021</i> |
| 1. | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 2. | <u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u> | TAK | TAK | TAK | TAK | Częściowo tak | NIE |
| 3. | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji? | NIE | TAK | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 4. | <u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u> | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 5. | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | TAK | TAK | TAK | NIE | TAK | NIE |

| Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, n/d) | | Publikacja | | | | | |
|---|---|---------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| | | <i>Fautrel 2023</i> | <i>Arnold 2022</i> | <i>Cota-Arce 2021</i> | <i>Kedor 2021</i> | <i>Efthimiou 2021</i> | <i>Song 2021</i> |
| 6. | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | NIE | TAK | TAK | NIE | NIE | TAK |
| 7. | <u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u> | TAK | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 8. | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 9. | <u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u> | TAK | NIE | TAK | NIE | NIE | NIE |
| 10. | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań? | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 11. | <u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u> | n/d | n/d | n/d | n/d | n/d | TAK |
| 12. | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | n/d | n/d | n/d | n/d | n/d | TAK |

| Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, n/d) | | Publikacja | | | | | |
|---|---|---------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|------------------|
| | | <i>Fautrel 2023</i> | <i>Arnold 2022</i> | <i>Cota-Arce 2021</i> | <i>Kedor 2021</i> | <i>Efthimiou 2021</i> | <i>Song 2021</i> |
| 13. | <u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u> | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE | TAK |
| 14. | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu? | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE | TAK |
| 15. | <u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u> | NIE | TAK | NIE | NIE | NIE | NIE |
| 16. | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| Jakość przeglądu systematycznego | | Niska | Bardzo niska | Bardzo niska | Bardzo niska | Bardzo niska | Bardzo niska |

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem
przegląd o wysokiej jakości; brak negatywnych odpowiedzi lub jedna negatywna w domenie uznanej za nie krytyczną: przegląd systematyczny zapewnia dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o umiarkowanej jakości; więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za nie krytyczne (liczne negatywne odpowiedzi w tych domenach mogą obniżyć jakość przeglądu; w takim przypadku należy rozważyć obniżenie oceny jego jakości do niskiej): przegląd systematyczny może zapewniać dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań
przegląd o niskiej jakości; jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych; przegląd systematyczny może nie zapewniać dostatecznie dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań

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

Tabela 104.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2, cd.

| Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, n/d) | | Publikacja | | |
|---|--|-------------------|----------------------|------------------|
| | | <i>Kilic 2024</i> | <i>Ruscitti 2024</i> | <i>Wang 2024</i> |
| 1. | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO? | TAK | TAK | TAK |
| 2. | <u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u> | TAK | TAK | NIE |
| 3. | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji? | TAK | NIE | NIE |
| 4. | <u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u> | TAK | TAK | TAK |
| 5. | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | TAK | TAK | TAK |
| 6. | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | NIE | TAK | TAK |
| 7. | <u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u> | NIE | NIE | NIE |
| 8. | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych? | TAK | TAK | TAK |

| Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Częściowo tak, n/d) | | Publikacja | | |
|---|---|-------------------|----------------------|------------------|
| | | <i>Kilic 2024</i> | <i>Ruscitti 2024</i> | <i>Wang 2024</i> |
| 9. | <u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u> | TAK | TAK | TAK |
| 10. | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań? | NIE | NIE | NIE |
| 11. | <u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u> | TAK | TAK | TAK |
| 12. | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | TAK | TAK | TAK |
| 13. | <u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u> | TAK | TAK | TAK |
| 14. | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu? | TAK | TAK | TAK |
| 15. | <u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u> | NIE | TAK | TAK |
| 16. | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu? | TAK | TAK | TAK |
| Jakość przeglądu systematycznego | | Bardzo niska | Niska | Bardzo niska |

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

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

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

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

11.5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

11th5th1st β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2

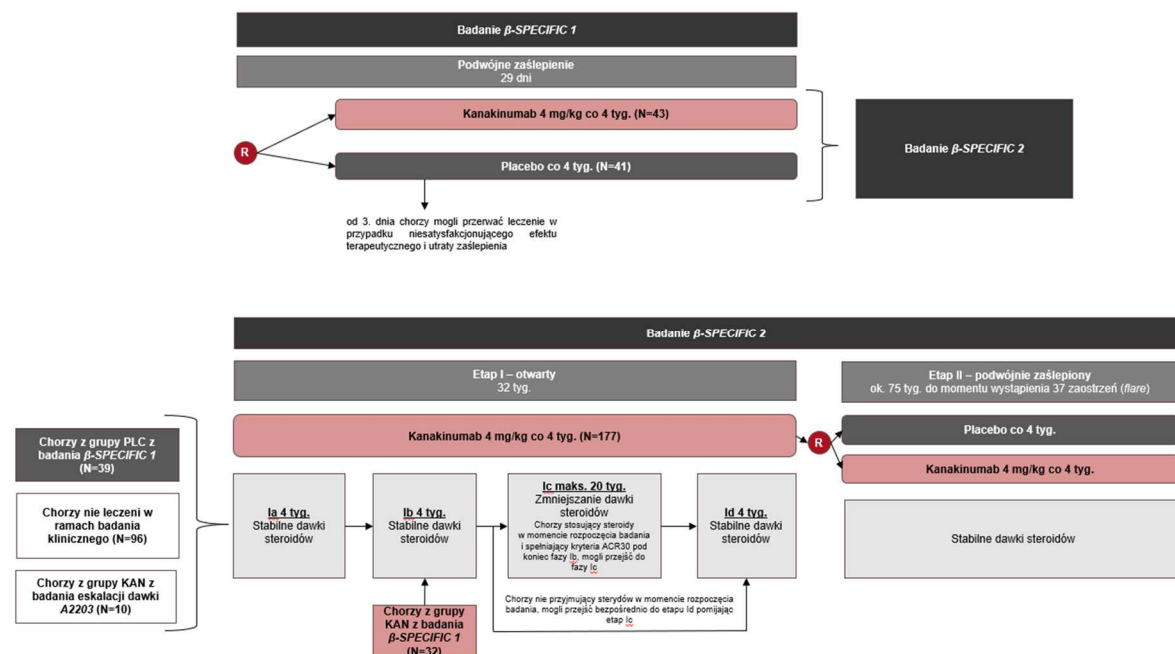
β -SPECIFIC 1 (G2305) i β -SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018)

METODYKA

Produkt leczniczy Ilaris® był oceniany w 2 badaniach, wieloośrodkowych, międzynarodowych, fazy III:

- badanie β -SPECIFIC 1 (G2305): randomizowane, podwójnie zaślepienie, pojedynczej dawki;
- badanie β -SPECIFIC 2 (G2301): składające się z II etapów, etap I: otwarty, etap II (wycofanie z badania): randomizowany, podwójnie zaślepienie

Schemat badań zaprezentowano poniżej



Chorzy, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w badaniu β -SPECIFIC 1 (wg kryteriów opisanych poniżej) byli włączani do badania β -SPECIFIC 2

Identyfikator badania:

Badanie β -SPECIFIC 1: NCT00889863;

Badanie β -SPECIFIC 2: NCT00886769;

Opis metody randomizacji: tak, w obu etapach randomizację przeprowadzono komputerowo za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych, z blokiem o wielkości 2, w stosunku 1:1.

Badanie β -SPECIFIC 1: randomizacja centralna w stosunku 1:1 do grupy kanakinumabu lub placebo ze stratyfikacją wg liczby stawów zajętych chorobą (≤ 26 / > 26), braku odpowiedzi na leczenie anakinrą (tak / nie) i dawki aktualnie stosowanych kortykosteroidów ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg).

Badanie β -SPECIFIC 2, etap II: randomizacja stratyfikowana na podstawie doustnej dawki prednizonu (lub ekwiwalentu) pod koniec części I badania ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg) i odpowiedzi ACR na koniec części I badania ($> ACR50$ np. ACR70, 90 lub 100 / $\leq ACR50$ np. ACR30 lub 50).

Zaślepienie:

Badanie β -SPECIFIC 1 oraz badanie β -SPECIFIC 2, etap II: podwójne;

Badanie β -SPECIFIC 2, etap I: brak;

Opis metody zaślepienia:

β -SPECIFIC 1 (G2305) i β -SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018)

Badanie β -SPECIFIC 1 oraz badanie β -SPECIFIC 2, etap II: badane leki dostarczono w formie identycznie wyglądających strzykawek z roztworami. Fiolki z kanakinumabem (lub placebo) z liofilizatem były dostarczane w sposób niezaślepiiony. Dane randomizacyjne były zaślepione i nie były dostępne dla nikogo innego zaangażowanego w badanie, z wyjątkiem niezależnego, niezaślepionego wykwalifikowanego badacza w ośrodku, który przygotował badany lek.

W każdym ośrodku wymagany był niezależny, zaślepiony na przydział leczenia ekspert oceniający stawy, 41 (65,1%) z 63 ośrodków posiadało co najmniej jednego egzaminatora certyfikowanego przez PRINTO lub PRCSG. Dodatkowo dane i bezpieczeństwo monitorował niezależny komitet;

Opis utraty chorych z badania:
Badanie β -SPECIFIC 1:

Łącznie utracono 43 (51,2%) z 84 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy kanakinumabu 6 (14,0%) z 43 chorych z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie;
- z grupy placebo 37 (90,2%) z 41 chorych z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie;

Badanie β -SPECIFIC 2, etap I:

Łącznie utracono 77 (43,5%) ze 177 chorych, w tym:

- 34 (19,2%) chorych z powodu braku początkowej odpowiedzi na leczenie ACR30 w 15. dniu lub braku utrzymania odpowiedzi w 1. miesiącu;
- 24 (13,6%) chorych z powodu niepowodzenia zmniejszenia dawki glikokortykoidów;
- 12 (6,8%) chorych z powodu braku utrzymania odpowiedzi w 2. miesiącu;
- 4 (2,3%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
- 2 (1,1%) chorych z powodu braku utrzymania odpowiedzi po zmniejszeniu dawki glikokortykoidów;
- 1 (0,6%) chorego z powodu zgonu;

Badanie β -SPECIFIC 2, etap II:

Łącznie utracono 37 (37,0%) ze 100 chorych, w tym:

- z grupy kanakinumabu 11 (22,0%) z 50 chorych z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie;
- z grupy placebo 26 (52,0%) z 50 chorych: 20 (40,0%) chorych z powodu niezadowolającej odpowiedzi na leczenie, 4 (8,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych oraz po 1 (2,0%) chorym z powodu wycofania zgody przez chorego na udział w badaniu oraz naruszenia protokołu badania;

Skala Jadad:

Badanie β -SPECIFIC 1 oraz badanie β -SPECIFIC 2, etap II: 5/5;

Skala NICE:

Badanie β -SPECIFIC 2, etap I: 7/8 (brak informacji, że chorych włączono kolejno);

Wyniki dla populacji ITT: tak;

Klasyfikacja AOTMiT:

Badanie β -SPECIFIC 1 oraz badanie β -SPECIFIC 2, etap II: IIA;

Badanie β -SPECIFIC 2, etap I: IID;

Sponsor: Novartis Pharma;

Liczba ośrodków: 63;

Okres obserwacji:

Badanie β -SPECIFIC 1: 29 dni, punkty końcowe oceniano w 15. i 29. dniu;

Badanie β -SPECIFIC 2, etap I: maksymalnie 32 tyg., punkty końcowe oceniano co 28 dni;

Badanie β -SPECIFIC 2, etap II: ok. 75 tyg.: do momentu wystąpienia 37 zaostrzeń (*flare*⁴³), punkty końcowe oceniano co 28 dni;

Podgrupa chorych wyróżnionych ze względu na wiek [Feist 2018]: wyniki przedstawiono dla 15 i 85 tyg.;

Analiza statystyczna:

Badanie β -SPECIFIC 1: analizę pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela skorygowanego o czynniki stratyfikacji podczas randomizacji (liczby stawów zajętych chorobą (≤ 26 / > 26), braku odpowiedzi na leczenie anakinrą (tak / nie) i dawki aktualnie stosowanych kortykosteroidów ($\leq 0,4$ mg/kg / $> 0,4$ mg/kg)).

⁴³ zdefiniowane jako nawrót gorączki trwający przez ≥ 2 kolejnych dni

β -SPECIFIC 1 (G2305) i β -SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018)

Wartość alfa dla pierwszorzędowych punktów końcowych: 0,00697;

Wartość alfa dla drugorzędowych punktów końcowych: 0,01612.

Badanie β -SPECIFIC 2: hipotezę zerową: krótszy czas do pierwszego zaostrzenia w grupie kanakinumabu (w porównaniu z placebo) przetestowano za pomocą testu log-rank stratyfikowanego na podstawie doustnej dawki prednizonu (lub ekwiwalentu) pod koniec etapu I badania ($\leq 0,4$ mg/kg / $>0,4$ mg/kg) i odpowiedzi ACR na koniec etapu I badania ($>ACR50$ / $\leq ACR50$) z zastosowaniem wartości alfa 0,025.

Podejście do testowania hipotezy:

Badanie β -SPECIFIC 1 oraz badanie β -SPECIFIC 2, etap II: *superiority*.

Badanie β -SPECIFIC 2, etap I: n/d

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek 2-19 lat;
- potwierdzone rozpoznanie MIZS wg ILAR co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania;
- początek choroby <16 roku życia;
- układowe MIZS z aktywnymi objawami ogólnoustrojowymi i zapaleniem stawów:
 - okresowe skoki temperatury $>38^{\circ}\text{C}$;
 - ≥ 2 stawy zajęte chorobą;
 - stężenie CRP >30 mg/l (wartość prawidłowa: <10 mg/l);

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap I):

- chorzy z badania β -SPECIFIC 1 z odpowiedzią na leczenie co najmniej ACR30;
- chorzy z badania β -SPECIFIC 1 przydzieleni do grupy placebo z utrzymującą się gorączką (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) po 3. dniu zostali poinformowani o przydziale do grupy;
- chorzy nieuczestniczący wcześniej w badaniu klinicznym;
- chorzy uczestniczący w badaniu A2203 dotyczącym eskalacji dawki;

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap II):

- chorzy z trwałą odpowiedzią na leczenie co najmniej ACR30;
- brak stosowania glikokortykosteroidów lub udane zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów i stosowanie stabilnej ich dawki.

Chorzy nie poddani zmniejszeniu dawki glikokortykosteroidów, u których nie wystąpiła odpowiedź podczas etapu I badania β -SPECIFIC 2 lub, u których wystąpiło zaostrzenie choroby podczas fazy *withdrawal*, mogli wziąć udział w trwającej, długoterminowej, otwartej fazie przedłużenia badania.

Kryteria wykluczenia:

- jednoczesne leczenie innym lekiem biologicznym lub lekiem modyfikującym przebieg choroby (z okresem półtrwania ≥ 5);
- rozpoznanie zespołu aktywacji makrofagów w czasie 6 miesięcy przed włączeniem do badania;
- czynna gruźlica;
- szczepienie żywą szczepionką w czasie 3 miesięcy przed włączeniem do badania.

Dane demograficzne, Badania β -SPECIFIC 1 [Ruperto 2012, EMA 2013]

| Parametr | Grupa badana (kanakinumab) | Grupa kontrolna (placebo) |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Liczba chorych | 43 | 41 |
| Mężczyźni, n (%) | 16 (37,2) | 18 (43,9) |
| Wiek, mediana (IQR) [lata] | 8,0 (4,0; 13,0) | 9,0 (6,0; 14,0) |
| Grupa wiekowa, n (%) | 2 do <4 lat | 9 (20,9) |
| | 4 do <6 lat | 8 (18,6) |
| | 6 do <12 lat | 14 (32,6) |
| | 12 do <20 lat | 12 (27,9) |
| Rasa, n (%)* | Biała | 40 (93,0) |
| | Czarna | 2 (4,7) |

| β-SPECIFIC 1 (G2305) i β-SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018) | | | |
|---|-----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | Azjatycka | 0 (0,0) | 1 (2,4) |
| | Inna | 1 (2,3) | 3 (7,3) |
| Masa ciała, mediana (IQR) [kg] | | 22,2 (15,1; 47,9) | 27,2 (21,0; 45,5) |
| Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²] | | 18,96 (4,27) | 19,12 (4,90)/N=40 |
| Temperatura ciała, średnia (SD) [°C] | | 37,30 (0,81) | 37,22 (0,86) |
| Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata] | | 2,3 (1,0; 4,7) | 2,0 (1,2; 5,2) |
| Czas od rozpoznania do włączenia do badania, średnia (SD) [dni] | | 1 146,3 (1 051,13)/N=29 | 1 309,3 (1 316,43)/N=27 |
| Obecność objawów ogólnoustrojowych po pierwszych 6 mies. choroby, n (%) | Nie | 7 (16,3) | 6 (14,6) |
| | Tak | 33 (76,7) | 34 (82,9) |
| | Brak danych | 3 (7,0) | 1 (2,4) |
| Liczba zaostrzeń (<i>flare</i>) w czasie poprzedniego roku, średnia (SD) | | 2,4 (1,93)/N=40 | 3,7 (3,71)/N=40 |
| Standaryzowane stężenie CRP na początku badania, średnia (SD) [mg/l] | | 192,50 (156,93) | 156,68 (122,80) |
| Stosowanie MTX na początku badania, n (%) | | 29 (67,4) | 24 (58,5) |
| Wcześniejsze stosowanie terapii biologicznych, n (%)** | Ogółem | 25 (58,1) | 23 (56,1) |
| | Anakinra | 16 (37,2) | 15 (36,6) |
| | Tocilizumab | 1 (2,3) | 2 (4,9) |
| | anty-TNF lub inny lek biologiczny | 14 (32,6) | 16 (39,0) |
| Leczenie prednizonem na początku badania, n (%) | | 31 (72,1) | 28 (68,3) |
| Dawka ekwiwalentu prednizonu, średnia (SD) [mg/kg/dzień] | | 0,38 (0,25)/N=31 | 0,87 (2,78)/N=28 |
| Dawka ekwiwalentu prednizonu, n (%) [mg/kg/dzień] | Brak stosowania | 12 (27,9) | 13 (31,7) |
| | >0 do ≤0,4 | 21 (48,8) | 20 (48,8) |
| | >0,4 | 10 (23,3) | 8 (19,5) |
| Wynik PhGA (VAS), średnia (SD) [mm] | | 65,3 (19,09) | 65,7 (19,55) |
| Wynik PtGA (VAS), średnia (SD) [mm] | | 62,9 (24,56) | 55,6 (31,81) |
| Intensywność bólu chorych (VAS), średnia (SD) [mm] | | 69,7 (19,49) | 60,9 (25,77) |
| Wynik CHAQ, średnia (SD) | | 1,67 (0,74) | 1,51 (0,78) |
| Wynik CHQ-PF50 u chorych w wieku 5-18 lat, średnia (SD) | Stan fizyczny | 16,92 (13,35)/N=28 | 14,81 (13,04)/N=35 |
| | Stan psychiczny | 40,51 (9,50)/N=28 | 44,49 (11,82)/N=35 |
| Liczba stawów zajętych chorobą, średnia (SD) | | 15,8 (15,25) | 12,4 (12,18) |
| | ≤26 | 34 (79,1) | 36 (87,8) |

| β-SPECIFIC 1 (G2305) i β-SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018) | | | | |
|---|----------------------------|--------------|----------------------------|---------------------------|
| Liczba zajętych chorobą, n (%) | >26 | 9 (20,9) | 5 (12,2) | |
| Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, średnia (SD) | | 14,3 (15,03) | 12,4 (12,93) | |
| Dane demograficzne, Badanie β -SPECIFIC 2 [Ruperto 2012, EMA 2013] | | | | |
| Parametr | Etap I | | Etap II | |
| | Grupa badana (kanakinumab) | | Grupa badana (kanakinumab) | Grupa kontrolna (placebo) |
| Liczba chorych | 177 | | 50 | 50 |
| Mężczyźni, n (%) | 79 (44,6) | | 22 (44,0) | 23 (46,0) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 8,0 (5,0; 12,0) | | 8,0 (6,0; 12,0) | 8,0 (5,0; 13,0) |
| Grupa wiekowa, n (%) | 2 do <4 lat | 21 (11,9) | 5 (10,0) | 5 (10,0) |
| | 4 do <6 lat | 32 (18,1) | 5 (10,0) | 11 (22,0) |
| | 6 do <12 lat | 76 (42,9) | 24 (48,0) | 18 (36,0) |
| | 12 do <20 lat | 48 (27,1) | 16 (32,0) | 16 (32,0) |
| | ≥20 lat | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Rasa, n (%)* | Biała | 151 (85,3) | 41 (82,0) | 42 (84,0) |
| | Czarna | 7 (4,0) | 2 (4,0) | 1 (2,0) |
| | Azjatycka | 6 (3,4) | 3 (6,0) | 2 (4,0) |
| | Inna | 13 (7,3) | 4 (8,0) | 5 (10,0) |
| Masa ciała, mediana (IQR) [kg] | 25,8 (17,8; 42,9) | | 28,6 (19,8; 44,0) | 25,9 (18,6; 49,4) |
| Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²] | 18,98 (4,88)/N=167 | | 19,91 (5,96)/N=47 | 18,73 (4,50)/N=48 |
| Temperatura ciała, średnia (SD) [°C] | 37,18 (0,84) | | 37,26 (0,92) | 37,17 (0,90) |
| Wzorec wystąpienia zapalenia stawów w pierwszych 6 mies. choroby, n (%) | Zapalenie wielostawowe | 133 (75,1) | 36 (72,0) | 36 (72,0) |
| | Zapalenie nielicznostawowe | 35 (19,8) | 11 (22,0) | 12 (24,0) |
| | Zapalenie jednego stawu | 3 (1,7) | 2 (4,0) | 0 (0,0) |
| | Brak zapalenia stawów | 6 (3,4) | 1 (2,0) | 2 (4,0) |
| Wzorec wystąpienia zapalenia stawów po pierwszych 6 mies. choroby, n (%) | Zapalenie wielostawowe | 141 (79,7) | 37 (74,0) | 36 (72,0) |
| | Zapalenie nielicznostawowe | 25 (14,1) | 11 (22,0) | 8 (16,0) |
| | Zapalenie jednego stawu | 1 (0,6) | 1 (2,0) | 0 (0,0) |
| | Brak zapalenia stawów | 2 (1,1) | 0 (0,0) | 1 (2,0) |
| Czas trwania choroby, mediana (IQR) [lata] | 2,1 (0,8; 4,3) | | 2,7 (1,3; 6,2) | 1,8 (0,4; 4,3) |

| β-SPECIFIC 1 (G2305) i β-SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018) | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Czas od rozpoznania do włączenia do badania, średnia (SD) [dni] | | 1 123,8 (1 098,91)/N=124 | 1 349,8 (1 102,57)/ N=36 | 973,2 (1 110,01)/ N=39 |
| Obecność objawów ogólnoustrojowych po pierwszych 6 mies. choroby, n (%) | Nie | 23 (13,0) | 4 (8,0) | 11 (22,0) |
| | Tak | 148 (83,6) | 45 (90,0) | 36 (72,0) |
| | Brak danych | 6 (3,4) | 1 (2,0) | 3 (6,0) |
| Liczba zaostrzeń (flare) w czasie poprzedniego roku, n (%) | 0 | 13 (7,3) | 4 (8,0) | 6 (12,0) |
| | 1 | 56 (31,6) | 14 (28,0) | 23 (46,0) |
| | 2 | 35 (19,8) | 9 (18,0) | 6 (12,0) |
| | 3-5 | 40 (22,6) | 11 (22,0) | 7 (14,0) |
| | 6-10 | 14 (7,9) | 5 (10,0) | 6 (12,0) |
| | 11-15 | 7 (4,0) | 2 (4,0) | 1 (2,0) |
| | Ciągłe (>15 lub nieokreślone) | 7 (4,0) | 2 (4,0) | 0 (0,0) |
| | Brak danych | 5 (2,8) | 3 (6,0) | 1 (2,0) |
| Standaryzowane stężenie CRP na początku badania, średnia (SD) [mg/l] | | 198,43 (146,63) | 182,79 (164,77) | 182,19 (141,23) |
| Brak steroidów p.o. na początku badania, n (%) | Nie | 128 (72,3) | 32 (64,0) | 30 (60,0) |
| | Tak | 49 (27,7) | 18 (36,0) | 20 (40,0) |
| Stosowanie MTX na początku badania, n (%) | Nie | 93 (52,5) | 28 (56,0) | 26 (52,0) |
| | Tak | 84 (47,5) | 22 (44,0) | 24 (48,0) |
| Brak stosowania NLPZ na początku badania, n (%) | Nie | 117 (66,1) | 28 (56,0) | 32 (64,0) |
| | Tak | 60 (33,9) | 22 (44,0) | 18 (36,0) |
| Wcześniejsze stosowanie terapii biologicznych, n (%)** | Ogółem | 116 (65,5) | 30 (60,0) | 27 (54,0) |
| | Anakinra | 83 (46,9) | 25 (50,0) | 20 (40,0) |
| | Tocilizumab | 10 (5,6) | 4 (8,0) | 1 (2,0) |
| | anty-TNF lub inny lek biologiczny | 62 (35,0) | 14 (28,0) | 12 (24,0) |
| Leczenie prednizonem na początku badania, n (%) | | 128 (72,3) | 32 (64,0) | 30 (60,0) |
| Dawka ekwiwalentu prednizonu, średnia (SD) [mg/kg/dzień] | | 0,37 (0,28)/N=128 | 0,29 (0,25)/N=32 | 0,35 (0,26)/N=30 |
| Dawka ekwiwalentu prednizonu, n (%) [mg/kg/dzień] | Brak stosowania | 49 (27,7) | 18 (36,0) | 20 (40,0) |
| | >0 do ≤0,4 | 83 (46,9) | 25 (50,0) | 22 (44,0) |
| | >0,4 | 45 (25,4) | 7 (14,0) | 8 (16,0) |
| Wynik PhGA (VAS), średnia (SD) [mm] | | 66,5 (18,89) | 60,0 (21,12) | 64,7 (17,81) |
| Wynik PtGA (VAS), średnia (SD) [mm] | | 60,7 (25,64)/N=176 | 58,1 (24,28) | 60,5 (26,20)/N=49 |
| Liczba zajętych chorobą, średnia (SD) | | 14,9 (13,65) | 10,5 (11,19) | 11,6 (10,72) |
| ≤26 | | 143 (80,8) | 45 (90,0) | 45 (90,0) |

| β-SPECIFIC 1 (G2305) i β-SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018) | | | | |
|---|--------------------------|----------------------------|------------------|------------------|
| Liczba zajętych chorobą, n (%) | >26 | 34 (19,2) | 5 (10,0) | 5 (10,0) |
| Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, średnia (SD) | | 14,7 (14,35) | 10,8 (12,60) | 12,3 (12,20) |
| Dane demograficzne β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 ⁴⁴ , podgrupy chorych wyróżnionych wg wieku [EMA 2016] | | | | |
| Parametr | | Grupa badana (kanakinumab) | | |
| | | 2 do <12 r.ż. | 12 do <16 r.ż. | ≥16 r.ż. |
| Liczba chorych | | 216 | 56 | 29 |
| Mężczyźni, n (%) | | 91 (42,1) | 22 (39,3) | 13 (44,8) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | | 6,3 (2,71) | 13,3 (1,18) | 17,1 (0,95) |
| Rasa, n (%) | Biała | 190 (88,0) | 46 (82,1) | 26 (89,7) |
| | Czarna | 5 (2,3) | 5 (8,9) | 1 (3,4) |
| | Azjatycka | 3 (1,4) | 2 (3,6) | 1 (3,4) |
| | Inna | 18 (8,3) | 3 (5,4) | 1 (3,4) |
| Pochodzenie etniczne, n (%) | Hiszpańskie/latynoskie | 27 (12,5) | 5 (8,9) | 2 (6,9) |
| | Chińskie | 1 (0,5) | 0 (0,0) | 1 (3,4) |
| | Indyjskie (subkontynent) | 0 (0,0) | 1 (1,8) | 0 (0,0) |
| | Mieszane | 7 (3,2) | 2 (3,6) | 2 (6,9) |
| | Inne | 181 (83,8) | 48 (85,7) | 24 (82,8) |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | | 23,49 (b/d) | 52,89 (b/d) | 64,00 (b/d) |
| Wzrost, średnia (SD) [cm] | | 114,3 (b/d) | 152,4 (b/d) | 164,0 (b/d) |
| Wskaźnik BMI, średnia (SD) [kg/m ²] | | 17,17 (2,73) | 22,15 (5,25) | 23,67 (5,50) |
| Czas trwania choroby, n (%) | ≤6 mies. | 48 (22,2) | 6 (10,7) | 1 (3,4) |
| | >6 mies. do <4 lat | 119 (55,1) | 23 (41,1) | 8 (27,6) |
| | ≥4 lata | 49 (22,7) | 27 (48,2) | 20 (69,0) |
| Stężenie CRP, średnia (SD) [mg/l] | | 164,54 (137,22) | 190,06 (170,27) | 143,83 (154,39) |
| Brak stosowania steroidów p.o. na początku badania, n (%) | | 70 (32,4) | 21 (37,5) | 11 (37,9) |
| Dawka ekwiwalentu prednizonu p.o. na początku badania, średnia (SD) [mg/kg/dobę] | | 0,70 (1,63)/N=146 | 1,75 (6,07)/N=35 | 0,27 (0,27)/N=18 |
| Brak stosowania NLPZ na początku badania, n (%) | | 95 (44,0) | 26 (46,4) | 17 (58,6) |
| Brak stosowania metotreksatu na początku badania, n (%) | | 100 (46,3) | 34 (60,7) | 17 (58,6) |
| Wynik PhGA (VAS), średnia (SD) [mm] | | 62,1 (20,94) | 61,5 (21,05) | 64,4 (17,82) |

⁴⁴ Populację stanowili chorzy pochodzący z badań β -SPECIFIC 1, β -SPECIFIC-2, G2301E1 oraz badania eskalacji dawki A2203

| <i>β-SPECIFIC 1 (G2305) i β-SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018)</i> | | | |
|--|-----------------------|-------------------|-------------------|
| Wynik PtGA (VAS), średnia (SD) [mm] | 56,1 (27,69)/N=216 | 56,3 (24,85)/N=55 | 57,4 (27,20)/N=29 |
| Liczba zajętych chorobą, średnia (SD) | 13,0 (12,85) | 13,8 (13,07) | 12,5 (14,56) |
| Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, średnia (SD) | 12,2 (13,02) | 13,0 (13,34) | 12,0 (15,26) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana: Badanie <i>β-SPECIFIC 1</i> i badanie <i>β-SPECIFIC 2</i>: kanakinumab s.c. w dawce 4 mg/kg podawany co 4 tygodnie. Maksymalna dozwolona jednorazowa dawka wynosiła 300 mg, w przypadku dawki powyżej 150 mg, lek podawano w 2 iniekcjach s.c.;</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było stosowanie terapii podstawowej w dawce 1,0 mg/kg/dobę ekwiwalentu prednizonu oraz stałych dawek NLPZ i metotreksatu (≤ 20 mg/m²/tydzień).</p> <p><u>Badanie <i>β-SPECIFIC 2</i>, etap I:</u> u chorych, którzy otrzymywali glikokortykosteroidy w momencie rejestracji, zmniejszanie dawki glikokortykosteroidów zgodnie ze standardową procedurą było dozwolone od 9. do 28. tyg., jeśli wystąpiła odpowiedź na leczenie (co najmniej ACR 50).</p> <p><u>Badanie <i>β-SPECIFIC 2</i>, etap I:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • faza Ia (4 tyg.): brak lub stabilne dawki steroidów; • faza Ib (4 tyg.): brak lub stabilne dawki steroidów; • faza Ic⁴⁵ (maksymalnie 20 tyg.): zmniejszanie dawki steroidów; • faza Id⁴⁶ (4 tyg.): brak lub stabilne dawki steroidów. <p>Interwencja kontrolna: Badanie <i>β-SPECIFIC 1</i> i badanie <i>β-SPECIFIC 2</i>, etap II: placebo podawane co 4 tyg.</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: W analizie uwzględniono pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p><u><i>β-SPECIFIC 1</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie na podstawie ACR 30/50/70/90/100; • temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$; • zmiana ogólnej oceny skali bólu wg CHAQ; • zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ; • zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50; • bezpieczeństwo. <p><u><i>β-SPECIFIC 2 (etap I)</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenia dawki steroidów (celem badania było osiągnięcie zmniejszenia dawki steroidów u $\geq 25\%$ chorych); • zmniejszenie dawki steroidów pod koniec etapu Ic; • osiągnięcie dawki steroidów $\leq 0,2$ mg/kg pod koniec etapu Ic; • odpowiedź na leczenie na podstawie ACR 30/50/70/90/100; • temperatura ciała $\leq 38^{\circ}\text{C}$; • zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ; • zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50; • bezpieczeństwo. <p><u><i>β-SPECIFIC 2 (etap II)</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do zaostrzenia choroby (ang. flare); • utrzymanie skuteczności leczenia; • zmiana wyniku niepełnosprawności wg CHAQ; • zmiana wyniku jakości życia wg CHQPF50; | | | |

⁴⁵ chorzy stosujący steroidy w momencie rozpoczęcia badania i spełniający kryteria ACR30 pod koniec fazy Ib, mogli przejść do fazy Ic

⁴⁶ chorzy nie przyjmujący sterydów w momencie rozpoczęcia badania, mogli przejść bezpośrednio do etapu Id pomijając etap Ic

β-SPECIFIC 1 (G2305) i β-SPECIFIC 2 (G2301) (Ruperto 2012, EMA 2013, EMA 2016, Feist 2018)

- bezpieczeństwo.

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: eksploracyjne punkty końcowe, w tym m.in. analiza w podgrupach chorych.

11.5.2. G2301E1

G2301E1(Ruperto 2018, EMA 2015, Feist 2018)

METODYKA

Badanie jednoramienne, długookresowe, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe (przedłużenie badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2);

Identyfikator badania: Badanie G2301E1; NCT00891046;

Przydział chorych do grupy: do badania zakwalifikowano 144⁴⁷ chorych z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 (kohorta 1), których przydzielono do 2 grup:

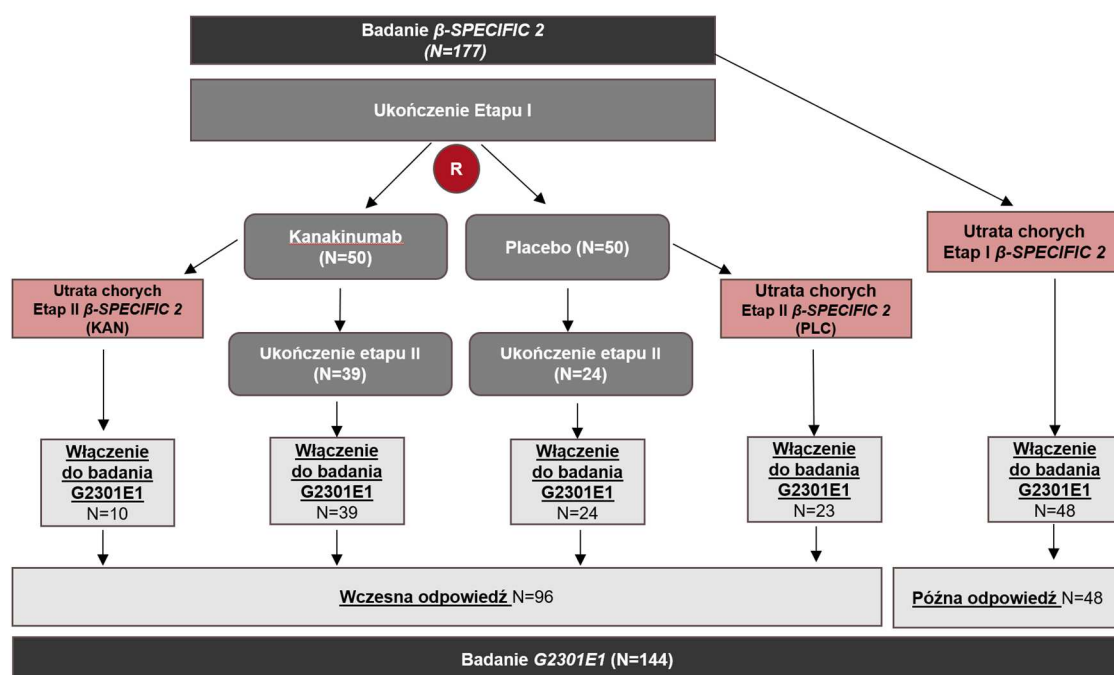
Grupa chorych z wczesną odpowiedzią na leczenie:

- 39 chorych, którzy ukończyli II etap badania β -SPECIFIC 2 w grupie KAN;
- 24 chorych, którzy ukończyli II etap badania β -SPECIFIC 2 w grupie PLC;
- 10 chorych, którzy przegrali udział w II etapie badania β -SPECIFIC 2 w grupie KAN i zostali włączeni do badania G2301E1;
- 23 chorych, którzy przegrali udział w II etapie badania β -SPECIFIC 2 w grupie PLC i zostali włączeni do badania G2301E1;

Grupa chorych z późną odpowiedzią na leczenie:

- 48 chorych, którzy przegrali udział w I etapie badania β -SPECIFIC 2 (otwarty etap badania) i zostali włączeni do badania G2301E1.

Schemat włączania chorych przedstawiono poniżej.



Wg informacji zawartych w raporcie EMA 2015, do badania włączono również chorych nieotrzymujących uprzednio kanakinumabu (stanowili kohortę 2, N=123).

Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączono kolejno);

Opis utraty chorych z badania:

Kohorta 1: utracono łącznie 69 (47,9%) ze 144 chorych, w tym:

⁴⁷ Wg informacji zawartych w EMA 2015 do badania zakwalifikowano 147 chorych do kohorty 1 (analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na wszystkich 147 chorych)

G2301E1(Ruperto 2018, EMA 2015, Feist 2018)

- 36 (25,0%) chorych z powodu niezadowolającego efektu leczenia⁴⁸;
- 15 (10,4%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
- 8 (5,6%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
- 7 (4,9%) chorych z uwagi na stan zdrowia niewymagający dalszego przyjmowania leku;
- 2 (1,4%) chorych z powodu naruszenia protokołu badania;
- 1 (0,7%) chorego z powodu utraty danych.

Kohorta 2:

- b/d (podano jedynie informację, że spośród 124 chorych zrekrutowanych do badania, analizę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na 123 chorych).

Klasyfikacja AOTMiT: IID;

Sponsor: Novartis Pharma;

Liczba ośrodków: 63 (21 państw);

Okres obserwacji: 5 lat (6 lipca 2009 r. – 5 grudnia 2014 r.)

- maksymalnie 271 tygodni;
- ocenę skuteczności przeprowadzano co 3 miesiące (wyniki przedstawiono w odstępach co 6 miesięcy);

Analiza statystyczna: wyniki dla kohorty 1 i kohorty 2 analizowano oddzielnie;

Kohorta 1:

- analiza populacji ITT dla pierwszorzędownego punktu końcowego na podstawie danych obserwacyjnych z uwzględnieniem wszystkich danych przerwania leczenia w różnych punktach czasowych zakwalifikowanych jako brak danych (N=177, chorzy włączeni do badania β -SPECIFIC 2);
- brakującym danym zostały przypisane dane LOCF (ostatniej dokonanej obserwacji).

Podejście do testowania hipotezy: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:
Kohorta 1:

- chorzy na MIZS z aktywną manifestacją układową choroby;
- chorzy z badania β -SPECIFIC 2, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie ACR30 w 15. dniu badania, ale u których odpowiedź nie utrzymała się po 15. dniu badania;
- chorzy z badania β -SPECIFIC 2, którzy nie mogli uczestniczyć w drugim etapie badania, z uwagi na niespełnienie kryteriów stosowania kortykosteroidów (0,5 mg/kg p.o. prednizonu (lub ekwiwalentu) lub brak możliwości zmniejszenia dawki steroidów o co najmniej 0,3 mg/kg;
- chorzy z badania β -SPECIFIC 2, u których stwierdzono utrzymującą się odpowiedź na leczenie ACR30, bez zaostrzenia choroby w momencie zakończenia badania;
- chorzy z badania β -SPECIFIC 2, u których stwierdzono utrzymującą się odpowiedź na leczenie ACR30, następnie wystąpiło zaostrzenie w II etapie badania β -SPECIFIC 2;

Kohorta 2:

- wiek 2-19 lat;
- potwierdzone rozpoznanie MIZS (wg definicji ILAR) co najmniej 2 miesiące przed włączeniem do badania;
- początek choroby <16. roku życia;
- aktywne objawy ogólnoustrojowe choroby;
- gotowość do przerwania terapii anakinrą, rylonceptem, tocizilumabem lub innymi lekami eksperymentalnymi;
- chorzy nieleczeni uprzednio kanakinumabem.

Kryteria wykluczenia:

- ciąża i/lub karmienie piersią;
- aktywne lub nawracające zakażenie bakteryjne, grzybicze lub wirusowe (włączając HIV, WZW B lub WZW C);
- czynniki ryzyka gruźlicy;

⁴⁸ U 1 (0,7%) chorego stwierdzono zgon w wyniku progresji choroby 3 miesiące po przerwaniu udziału w badaniu G2301E1

G2301E1(Ruperto 2018, EMA 2015, Feist 2018)

- występowanie metabolicznej, nefrologicznej, wątrobowej, zakaźnej lub żołądkowo-jelitowej choroby podstawowej;
- inne istotne stany medyczne;
- neutropenia;
- nowotwór w wywiadzie (z wyjątkiem zlokalizowanego nowotworu podstawnokomórkowego skóry) w czasie ostatnich 5 lat;
- szczepienie żywą szczepionką w czasie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- donacja lub utrata krwi w czasie ostatnich 8 tygodni;
- uwarunkowania rodzinne lub społeczne uniemożliwiające regularną ocenę medyczną;
- w wywiadzie nadużywanie alkoholu lub narkotyków w czasie ostatnich 12 miesięcy.

Dodatkowe kryteria wykluczenia – kohorta 2:

- umiarkowane do ciężkich zaburzenia czynności nerek;
- klinicznie stwierdzona choroba wątroby lub jej uszkodzenie;
- stosowanie szeregu leków immunosupresyjnych, włączając terapię biologiczną oraz badane leki w określonym czasie przed rozpoczęciem badania.

Dane demograficzne

| Parametr | Kohorta 1 | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------|----------------------------|-----------|
| | Chorzy ogółem | Chorzy z wczesną odpowiedzią | Chorzy z późną odpowiedzią | |
| Liczba chorych | 144 | 96 | 48 | |
| Mężczyźni, n (%) | 65 (45,1) | 43 (44,8) | 22 (45,8) | |
| Wiek, mediana (IQR) [lata] | 9,0 (6,0; 13,0) | 9,0 (6,0; 13,0) | 9,0 (5,5; 11,5) | |
| Masa ciała, mediana (IQR) [kg] | 29,6 (20,1; 46,0)/ N=142 | 31,4 (21,0; 51,2)/ N=94 | 26,3 (18,1; 38,5)/ N=48 | |
| Czas od rozpoznania choroby, mediana (IQR) [lata] | 2,3 (0,9; 4,4)/ N=101 | 2,1 (0,8; 4,3)/ N=71 | 2,8 (1,3; 4,8)/ N=30 | |
| Wynik PhGA (VAS), mediana (IQR) [mm] | 7,0 (0,0; 33,0) | 1,0 (0,0; 19,0) | 29,0 (9,5; 47,5) | |
| Wynik PtGA (VAS), mediana (IQR) [mm] | 6,0 (1,0; 44,5) | 2,0 (0,0; 26,5) | 29,0 (8,0; 52,0) | |
| Liczba stawów zajętych chorobą, mediana (IQR)* | 1,0 (0,0; 5,0) | 0 (0,0; 2,5) | 3,5 (1,5; 12,5) | |
| Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, mediana (IQR)** | 1,5 (0,0; 5,0) | 0,0 (0,0; 3,0) | 5,0 (1,5; 15,5) | |
| Wynik kwestionariusza CHAQ, mediana (IQR) | 0,3 (0,0; 1,1) | 0,0 (0,0; 0,9) | 0,8 (0,2; 1,6) | |
| Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/l] | 16,0 (3,30; 87,6) | 6,6 (2,0; 42,5) | 83,1 (22,8; 133,2) | |
| Występowanie gorączki w momencie włączenia do badania, n (%) | 25 (17,4) | 11 (11,5) | 14 (29,2) | |
| Wynik wskaźnika JADAS, mediana (IQR) | 7,85 (0,3; 19,6) | 1,85 (0,1; 12,2) | 18,85 (8,2; 28,3) | |
| Wynik wskaźnika JADAS, n (%) | Wysoka aktywność choroby (>10,5) | 63 (43,8) | 30 (31,3) | 33 (68,8) |
| | Niska aktywność choroby (≤3,8) | 67 (46,5) | 59 (61,5) | 8 (16,7) |
| | Choroba nieaktywna klinicznie (≤1) | 48 (33,3) | 46 (47,9) | 2 (4,2) |
| Stosowanie MTX na początku badania, n (%) | 76 (52,8) | 49 (51,0) | 27 (56,3) | |
| | Ogółem | 93 (64,6) | 55 (57,3) | 38 (79,2) |

| G2301E1(Ruperto 2018, EMA 2015, Feist 2018) | | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Wcześniejsze stosowanie terapii biologicznych, n (%)*** | Anakinra | 65 (45,1) | 44 (45,8) | 21 (43,8) |
| | Tocilizumab | 7 (4,9) | 5 (5,2) | 2 (4,2) |
| | anty-TNF lub inny lek biologiczny | 50 (34,7) | 25 (26,0) | 25 (52,1) |
| Stosowanie prednizonu na początku badania, n (%) | | 63 (43,8) | 20 (20,8) | 43 (89,6) |
| Dawka ekwiwalentu prednizonu na początku badania, mediana [IQR] [mg/kg/dobę]^ | | 0,23 (0,16; 0,49)/ N=63 | 0,17 (0,08; 0,20)/ N=20 | 0,36 (0,21; 0,55)/ N=43 |
| Parametr | | Kohorta 2^^ | | |
| Liczba chorych | | 123 | | |
| Mężczyźni, n (%) | | 48 (39,0) | | |
| Wiek, mediana (zakres) [lata] | | 8 (2; 19) | | |
| Rasa kaukaska, n (%) | | 111 (90,2) | | |
| Stosowanie steroidów na początku badania, n (%) | | 71 (57,7) | | |
| Stosowanie MTX na początku badania, n (%) | | 53 (43,1) | | |
| Stosowanie NLPZ na początku badania, n (%) | | 49 (39,8) | | |
| Liczba stawów zajętych chorobą, mediana (zakres) | | 5,0 (b/d) | | |
| Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, mediana (zakres) | | 5,0 (b/d) | | |
| Występowanie gorączki w momencie włączenia do badania, n (%) | | 70 (56,9) | | |
| INTERWENCJA | | | | |
| Interwencja badana: | | | | |
| kanakinumab s.c. w dawce 4 mg/kg (maksymalnie 300 mg) podawany co 4 tygodnie. Dawka kanakinumabu była zmniejszana do 2 mg/kg co 4 tygodnie u chorych, u których w opinii lekarzy możliwe było zaprzestanie podawania glikokortykosteroidów; | | | | |
| Zmniejszenie dawki stwierdzano przy podaniu kanakinumabu w dawce 2 mg/kg utrzymującym się przez 3 kolejne wizyty. Chorego kwalifikowano wtedy jako otrzymującego kanakinumab w niskiej dawce. | | | | |
| Leczenie wspomagające: | | | | |
| <u>Zmniejszanie dawki kortykosteroidów:</u> | | | | |
| Zmniejszanie dawki kortykosteroidów było dozwolone po 2 miesiącach uczestnictwa w badaniu, jeśli w opinii badaczy aktywność choroby uznano za stabilną oraz gdy stwierdzono możliwą korzyść z redukcji dawki kortykosteroidów. | | | | |
| Skuteczne zmniejszenie dawki kortykosteroidów stwierdzano gdy dawka została zmniejszona w porównaniu do dawki początkowej oraz gdy u chorego nie stwierdzono zaostrzenia, przy utrzymującej się odpowiedzi na leczenie ACR30 w momencie ostatniego pomiaru. | | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | |
| Punkty końcowe uwzględnione w analizie: | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • aktywność choroby; • odpowiedź ACR; • stosowanie leczenia wspomagającego kortykosteroidami; • bezpieczeństwo. | | | | |

11.5.3. CONSIDER

CONSIDER (Kedor 2020)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy II

Badanie było podzielone na 2 etapy:

- etap I (12 tyg.) – chorzy stosowali pierwotnie przypisaną w ramach randomizacji interwencję;
- etap II (12-24 tyg.) – w zależności od wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub jej braku w 12 tyg. następowała zmiana stosowanej interwencji w następujący sposób:
 - Chorzy w grupie KAN, którzy odpowiedzieli na leczenie (Δ DAS >1,2) w 12. kontynuowali leczenie KAN, a chorzy którzy nie odpowiedzieli na leczenie przerywali stosowanie terapii.
 - Chorzy w grupie PLC, którzy odpowiedzieli na leczenie (Δ DAS >1,2) w 12. tygodniu zmieniali leczenie na KAN.

Schemat badań zaprezentowano poniżej:

Identyfikator badania: Badanie GDE01T; NCT02204293;

Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją w zależności od wcześniejszego leczenia biologicznego (bLMPCh) i ośrodka badawczego do grupy otrzymującej kanakinumab w dawce 4 mg/kg masy ciała lub do grupy otrzymującej PLC zgodnie z algorytmem Atkinsona⁴⁹.

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: tak;

Opis utraty chorych z badania: do 24 tyg. z badania łącznie utracono 7 (20,0%) z 35 zrandomizowanych chorych, w tym:

do 12 tyg. z badania łącznie utracono 4 (11,4%) z 35 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy kanakinumabu 1 (5,6%) z 18 chorych z powodu rezygnacji z udziału w badaniu;
- z grupy placebo 3 (17,6%) z 17 chorych z powodu rezygnacji z udziału w badaniu;

w tyg. 12-24 z badania łącznie utracono 3 (8,6%) z 35 zrandomizowanych chorych, w tym:

- z grupy placebo 3 (17,6%) z 17 chorych z powodu rezygnacji z udziału w badaniu;

Skala Jadad: 5/5;

Wyniki dla populacji ITT: tak

⁴⁹ Procedura alokacji w przypadku dwóch sposobów leczenia z uwzględnieniem czynników prognostycznych (Atkinson 1982).

Po zatwierdzeniu kanakinumabu do stosowania w leczeniu AOSD przez Europejską Agencję Leków (EMA) rekrutację zakończono przed planowanym terminem, w związku z tym do badania włączono 36 z 68 planowanych chorych. U jednego z chorych przydzielonych do leczenia kanakinumabem zmieniono rozpoznanie na chorobę Whipple'a. Chory ten został wykluczony z analizy skuteczności.

CONSIDER (Kedor 2020)

Dodatkowo w analizie przedstawiono wyniki dla populacji PP. Populacja PP została zaprezentowana w ramach analizy, ponieważ 2 chorych w grupie PLC otrzymało aktywną interwencję KAN w 4. tygodniu badania. Spowodowało to wzrost wskaźników w odpowiedzi w ramieniu PLC.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Novartis Pharma;

Liczba ośrodków: ok. 14 ośrodków badawczych w Niemczech;

Okres obserwacji: 6 miesięcy oraz 24 miesiące fazy przedłużonej (LTE);

Analiza statystyczna: analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego (12 tyg.) przeprowadzono za pomocą dwustronnego dokładnego testu Fishera.

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 a ≤ 75 lat;
- pisemna i podpisana zgoda na udział w badaniu;
- spełnienie kryteriów klasyfikacji AOSD (ang. *Adult-onset Still's disease*) wg kryteriów Yamaguchi;
- w wywiadzie DAS28 $\geq 3,2$;
- w wywiadzie i na początku badania co najmniej 4 stawy bolesne i opuchnięte (z 28 stawów według DAS28);
- w przypadku leczenia NLPZ – stała dawka przez co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją;
- w przypadku leczenia glikokortykosteroidami, stała dawka ≤ 10 mg/dobę (prednizolon lub odpowiednik) przez co najmniej 1 tydzień przed randomizacją;
- w przypadku leczenia konwencjonalnymi lekami z grupy LMPCh stała dawka przez co najmniej 6 tygodni przed randomizacją;
- okres wymycia biologicznych LMPCh przed randomizacją (anakinry – 1 tydzień, etanercept – 2 tygodnie, adalimumab, certolizumab, abatacept podskórnie i tocilizumab podskórnie – 1 miesiąc, infliksymab, golimumab, abatacept i tocilizumab (i.v.) – 3 miesiące, kanakinumab – 6 miesięcy, rytuksymab – 9 miesięcy);
- w wywiadzie stosowanie skutecznej metody antykoncepcji oraz ujemny wynik testu ciążowego przed rozpoczęciem badania.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze leczenie badanym lekiem z wielokrotnym podawaniem kanakinumabu;
- dostawowe lub dożylnie podanie glikokortykosteroidów w ciągu 4 tygodni przed podaniem leku lub zastosowanie narkotycznych leków przeciwbólowych z wyjątkiem leków przeciwbólowych dozwolonych w ramach badania (kodeina i tramadol);
- obecność innej, poważnej, przewlekłej choroby zapalnej;
- obecność dodatniego antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg), przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu C i/lub przeciwciał przeciwko wirusowi HIV;
- obecność istotnego, aktywnego zakażenia lub innych chorób, które wiążą się ze skłonnością do zakażeń;
- pozytywny wynik badań przesiewowych w kierunku utajonej gruźlicy, dozwolone jest otrzymywanie odpowiedniej profilaktyki izoniazidem przez 4 tygodnie przed pierwszym podaniem dootrzewnowym;
- nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (podwyższone stężenie bilirubiny; ALT lub AST ≥ 3 -krotność normy; stężenie kreatyniny w surowicy $> 1,5$ mg/dl; Hb ≤ 9 g/dl, neutrofile $\leq 2500/\mu\text{l}$ i trombocyty $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$);
- jednoczesny udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni poprzedzających rozpoczęcie badania;
- w wywiadzie nowotwory, z wyjątkiem wyleczonego nieczerniakowego nowotworu skóry lub raka szyjki macicy leczonego *in situ* bez oznak wznowy w ciągu ostatnich 10 lat;
- w wywiadzie istotne zaburzenia serca lub płuc, ciężkie współistniejące zaburzenia neurologiczne lub psychiczne, zespół aktywacji makrofagów (MAS) w ramach wcześniejszego leczenia blokadą IL-1 (np. anakinra, rylonacept);
- szczepienie żywą szczepionką w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;
- w wywiadzie nadużywanie alkoholu lub narkotyków w ciągu ostatnich 12 miesięcy;
- donacja ≥ 400 ml lub utrata krwi do 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;
- ciąża lub karmienie piersią.

| CONSIDER (Kedor 2020) | | |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| Dane demograficzne | | |
| Parametr | Grupa badana (kanakinumab) | Grupa kontrolna (placebo) |
| Liczba chorych | 18 | 17 |
| Mężczyźni, n (%) | 8 (44,4) | 4 (23,5) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 41,06 (13,2) | 40,53 (13,2) |
| Czas od rozpoznania choroby, [lata] | Ogółem, mediana (IQR) | 2,6 (0,3; 4,7) |
| | <1 roku, n (%) | 6 (33,3) |
| | ≥5 lat, n (%) | 4 (22,2) |
| Wcześniejsze stosowanie terapii biologicznych, n (%) | Ogółem | 13 (72,2) |
| | Anakinra | 12 (66,7) |
| | Tocilizumab | 4 (22,2) |
| | anty-TNF lub inny lek biologiczny | 6 (33,3) |
| Liczba bolesnych stawów ⁵⁰ , średnia (SD) | 6,94 (4,4) | 7,29 (5,2) |
| Liczba obrzękniętych stawów ⁵¹ , średnia (SD) | 5,22 (1,5) | 6,65 (4,7) |
| Wynik DAS28 (ESR), średnia (SD) | 5,4 (0,8) | 5,3 (1,2) |
| Wynik ESR, mediana (IQR) [mm/godzinę] | 44,0 (28,0; 70,0) | 50,0 (17,5; 63,0) |
| Stężenie CRP, mediana (IQR) [mg/L] | 40,4 (20,5; 85,8) | 38,0 (9,4; 101,2) |
| Stężenie ferryny, mediana (IQR) [ng/mL] | 448,0 (220,0; 772,0) | 173,4 (60,0; 664,0) |
| Objawy choroby na początku badania, n (%) | Gośćczka | 9 (50,0) |
| | Limfadenopatia | 2 (11,1) |
| | Zapalenie błon surowiczych | 0 (0,0) |
| | Objawy skórne (wysypka) | 4 (22,2) |
| | Ból gardła | 1 (5,6) |
| | Bóle mięśni | 1 (5,6) |
| Wynik w skali PhGA (NRS), średnia (SD) ⁵² | 5,5 (1,5) | 6 (2,1) |
| Wynik w skali PtGA (NRS), średnia (SD) ⁵³ | 6,89 (2,5) | 6,53 (2,5) |
| Wynik w skali oceny bólu w stawach (NRS), średnia (SD) ⁵⁴ | 6,61 (2,6) | 6,35 (2,7) |
| Wynik HAQ-DI, średnia (SD) | 1,31 (0,6) | 1,29 (0,8) |

⁵⁰ Ocenia się 28 stawów

⁵¹ Ocenia się 28 stawów

⁵² Całościowa ocena przez lekarza (ang. *Physician's global assessment of disease activity*)

⁵³ Całościowa ocena przez chorego (ang. *Patient's global assessment of disease activity*) – ostatnie 24 godziny

⁵⁴ (ang. *Patient's assessment of pain in the joints*) – ostatnie 24 godziny

| CONSIDER (Kedor 2020) | | | |
|---|-------------------------------|-------------|--------------|
| Liczba stawów z ograniczoną ruchliwością, średnia (SD) | | 4,94 (3,7) | 6,29 (3,8) |
| Wynik kwestionariusza SF-36, średnia (SD) | podskala zdrowia fizycznego | 29,39 (9,1) | 28,73 (8,2) |
| | podskala zdrowia psychicznego | 37,8 (9,1) | 46,31 (13,7) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana: kanakinumab s.c. w dawce 4 mg/kg (maksymalnie 300 mg) podawany co 4 tygodnie. Osoby, które nie odpowiedziały na leczenie w 12. tygodniu przerywały leczenie KAN. Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 24. tyg., mogli przejść do otwartej fazy przedłużonej badania (LTE), w której otrzymywali KAN w dawce 4 mg/kg;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co 4 tyg. (do 12 tyg). Osoby, które nie odpowiedziały na leczenie w 12. tygodniu, otrzymywały kanakinumab od 12. do 24. tyg. Chorzy, którzy odpowiedzieli na leczenie w 24. tyg., mogli przejść do otwartej fazy przedłużonej badania (LTE), w której otrzymywali KAN w dawce 4 mg/kg.</p> <p>Leczenie wspomagające: dozwolone było przyjmowanie przez chorych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów lub konwencjonalnych leków z grupy LMPCh przez cały okres leczenia w badaniu w stałej dawce (glikokortykoidy w dawce ≤ 10 mg/dobę równoważnika prednizolonu).</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie: W analizie uwzględniono pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap I: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (DAS28, ACR, EULAR) – populacja ITT i PP; • niska aktywność lub remisja choroby – populacja ITT i PP; • ocena PhGA – populacja PP; • ocena stawów – populacja PP; • ocena jakości życia – populacja PP; • ocena markerów stanu zapalnego – populacja ITT i PP; • bezpieczeństwo. • etap II: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (DAS28, ACR, EULAR); • remisja choroby; • bezpieczeństwo. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie: eksploracyjne punkty końcowe.</p> | | | |

11.5.4. De Matteis 2022

| De Matteis 2022(De Matteis 2022) | | |
|---|----------------------------|-----------|
| METODYKA | | |
| <p>Badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)</p> <p>Przydział chorych do grupy: włączono chorych z układowym MIZS, którzy rozpoczęli leczenie kanakinumabem przed końcem 2019 r.;</p> <p>Skala NICE: 6/8 (dane nie były gromadzone w sposób prospektywny, brak informacji, że chorych włączono kolejno);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono 2 (2,4%) z 82 chorych, w tym po 1 (1,2%) z powodu utraty z okresu obserwacji przed upływem 6 miesięcy oraz rozwinięcia się limfopenii, która skutkowałą przerwaniem leczenia KAN.</p> <p>Leczenie KAN przerwano u kolejnych 4 (5,0%) z 80 chorych przed upływem 6 miesięcy z powodu braku skuteczności, ale zostali oni włączeni do analizy jako chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź po 6 mies.;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IID;</p> <p>Sponsor: brak;</p> <p>Liczba ośrodków: 15 (Włochy);</p> <p>Okres obserwacji: 6. i 12. mies.;</p> <p>Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: n/d (badanie jednoramienne). Wszystkie testy statystyczne były dwustronne, wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.</p> | | |
| POPULACJA | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • układowe MIZS; • rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR; • rozpoczęcie leczenia KAN przed końcem 2019 r.; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. | | |
| Dane demograficzne ⁵⁵ | | |
| Parametr | Grupa badana (kanakinumab) | |
| Liczba chorych | 80 | |
| Wiek na początku choroby, mediana (Q1; Q3) [lata] | 6,5 (3,8; 10,6) | |
| Wiek w chwili rozpoczęcia leczenia, mediana (Q1; Q3) [lata] | 10,4 (6,2; 13,4) | |
| Mężczyźni, n (%) | 31 (38,8) | |
| Wcześniejsze leczenie, n (%) | GKS | 74 (92,5) |
| | MTX | 26 (32,5) |
| | Cyklosporyna | 19 (23,8) |
| | bLMPCh | 50 (62,5) |
| MAS w wywiadzie, n (%) | 26 (32,5) | |

⁵⁵ Przedstawiono dane demograficzne dla populacji chorych ogółem, w publikacji przedstawiono również dane demograficzne dla podgrup chorych nieleczonych wcześniej IL-1, leczonych IL-1 z aktywną chorobą oraz leczonych IL-1 z klinicznie nieaktywną chorobą

| <i>De Matteis 2022(De Matteis 2022)</i> | | |
|---|--|-------------------|
| Czas od wystąpienia choroby do otrzymania KAN, mediana (Q1; Q3) [mies.] | 20,7 (5,9; 48,0) | |
| Objawy na początku badania | Gorączka (>38°C), n (%) | 38 (47,5) |
| | Wysypka, n (%) | 26 (32,5) |
| | Liczba stawów zajętych chorobą, mediana (Q1; Q3) | 0 (0; 4) |
| | CRP, mediana (Q1; Q3) [mg/dl] | 2,39 (0,33; 9,00) |
| | Stężenie ferrytyny, mediana (Q1; Q3) [ng/ml] | 137 (62; 480) |
| | Liczba neutrofilii, mediana (Q1; Q3) [10 ³ /μl] | 6,5 (3,5; 10,0) |
| | Stężenie hemoglobiny, mediana (Q1; Q3) [g/dl] | 11,6 (10,6; 12,8) |
| | Liczba płytek krwi, mediana (Q1; Q3) [10 ³ /μl] | 343 (260; 473) |
| Leczenie wspomagające na początku badania, n (%) | GKS | 54 (67,5) |
| | MTX | 14 (17,5) |
| | Cyklosporyna | 10 (12,5) |
| Dawka wspomagających GKS, mediana (Q1; Q3) [mg/kg/dzień] | 0,5 (0,3; 1,0) | |
| Dawka KAN, mediana (Q1; Q3) [mg/kg/4 tyg.] | 4,0 (3,3; 4,0) | |
| INTERWENCJA | | |
| <p>Interwencja badana: KAN (w różnej dawce: dla populacji ogółem mediana dawki wynosiła 4 mg/kg) podawany co 4 tygodnie;</p> <p>Leczenie wspomagające: na początku choroby stosowali GKS, MTX i cyklosporynę;</p> <p>Interwencja kontrolna: n/d.</p> | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie; • profil bezpieczeństwa; <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki dla jednoczynnikowej analizy dla czynników prognostycznych klinicznie aktywnej choroby. | | |

11.5.5. **TURSIS**

TURSIS (Sözeri 2023)

METODYKA

Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe, rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE)

Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych leczonych terapiami biologicznymi (ANA, KAN, TOC oraz ETA i ADA) w okresie od lipca 2019 r. do grudnia 2020 r. w klinikach reumatologii dziecięcej w Turcji. Dozwolony okres indeksowania dla rozpoczęcia stosowania leczenia biologicznego (zarówno u chorych nieleczonych jak i leczonych wcześniej biologicznie) wynosił od 01.03.2013 r. do 30.12.2018 r.;

Skala NOS:

Dobór próby: ****;

Porównywalność: **;

Punkt końcowy: ***;

Opis utraty chorych z badania: leczenie biologiczne przerwano u 45 (30,6%) z 147 chorych z powodu nieaktywnej choroby w okresie obserwacji:

- 22 (48,9%) z 45 chorych w pierwszym roku;
- 20 (44,4%) z 45 chorych zaprzestało leczenia w okresie od 12. do 24. mies.;
- 3 (6,7%) z 45 chorych⁵⁶ zaprzestano leczenia w roku 3. i później;

Dodatkowo 7 (4,8%) ze 147 chorych zaprzestało leczenia biologicznego w 3. mies.

W badaniu raportowano częstość zmiany leczenia – 63 (42,9%) ze 147 chorych doświadczyło 1 zmiany leczenia, 9 (6,1%) ze 147 chorych zmieniło leczenie dwukrotnie:

- w grupie ANA raportowano najczęstszą zmianę leczenia (40 (58,8%) z 68 chorych): na KAN u 32 (80,0%) z 40 chorych, na TOC u 7 (17,5%) z 40 chorych i na ETA u 1 (2,5%) z 40 chorych;
- w grupie ETA (14 (51,9%) z 27 chorych): na TOC u 8 (57,1%) z 14 chorych, na ANA u 4 (28,6%) z 14 chorych i na KAN u 2 (14,3%) z 14 chorych;
- w grupie TOC (13 (35,1%) z 37 chorych): na KAN 7 (53,8%) z 13 chorych, na ANA 3 (23,1%) z 13 chorych, na ADA 2 (15,4%) z 13 chorych i na TOC 1 (7,7%) z 13 chorych;
- w grupie KAN (5 (33,3%) z 15 chorych): na TOC 3 (60,0%) z 5 chorych i po 1 (20,0%) z 5 chorych na ANA i ETA;

Klasyfikacja AOTMiT: IVA;

Sponsor: Novartis;

Liczba ośrodków: 8 (Turcja);

Okres obserwacji: 24 mies.;

Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: nie określono podejścia do testowanej hipotezy. Dla części punktów końcowych przedstawiono wartość p-value. Wartość $p < 0,05$ dla różnicy między grupami została uznana za istotną statystycznie.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- rozpoznanie układowego MIZS;
- rozpoczęcie leczenia biologicznego w okresie od lipca 2019 r. do grudnia 2020 r.;
- rozpoczęcie stosowania leczenia biologicznego w okresie od 01.03.2013 r. do 30.12.2018 r.;

Kryteria wykluczenia:

- wystąpienie choroby przed 18 r.ż.;
- rozpoznanie innego podtypu MIZS;
- otrzymywanie leczenia nie biologicznego.

⁵⁶ U 2 chorych leczenie wznowiono z powodu zaostrzenia choroby

| TURSIS (Sözeri 2023) | | |
|--|---|------------|
| Dane demograficzne⁵⁷ | | |
| Parametr | Populacja ogółem | |
| Liczba chorych | 147 | |
| Wiek na początku choroby, średnia (SD) [lata] | 4,25 (2,91) | |
| Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego, średnia (SD) [lata] | 8,00 (4,99) | |
| Mężczyźni, n (%) | 71 (48,3) | |
| Bóle stawów / zapalenie stawów, n (%) | 120 (81,6) | |
| Liczba stawów zajętych chorobą, mediana (min.; max.) | 4 (1; 14) | |
| Wysypka, n (%) | 103 (70,1) | |
| Organomegalia (powiększenie śledziony i/lub wątroby), n (%) | 50 (34,0) | |
| Zapalenie błon surowiczych (zapalenie opłucnej i/lub osierdzia i/lub otrzewnej), n (%) | 14 (9,5) | |
| Gorączka, mediana (min.; max.) [dni] | 15 (1; 90) | |
| Stawy zajęte chorobą, n (%) | Staw skokowy | 106 (72,1) |
| | Staw kolanowy | 98 (66,7) |
| | Stawy międzypaliczkowe bliższe i stawy śródrečno-paliczkowe | 56 (38,1) |
| | Nadgarstek | 43 (29,3) |
| | Staw biodrowy | 18 (12,2) |
| | Staw łokciowy | 11 (7,5) |
| | Staw śródstopno-paliczkowe | 6 (4,1) |
| | Ramię | 4 (2,7) |
| Wynik GAF, mediana (min.; max.) | 7,00 (0,00; 10,00) | |
| Epizod układowego MIZS, n (%) | ogółem | 83 (56,5) |
| | 1 | 38 (25,9) |
| | >1 | 45 (30,6) |
| MAS w wywiadzie, n (%) | 35 (23,8) | |
| Typ MIZS, n (%) | monocykliczne | 56 (38,1) |
| | policykliczne | 72 (49,0) |
| | przetrwale | 19 (12,9) |
| Leczenie biologiczne, n (%) | ANA | 68 (46,3) |
| | KAN | 15 (10,2) |

⁵⁷ Dane demograficzne przedstawiono dla populacji ogółem ze względu na brak danych demograficznych dla poszczególnych interwencji

| TURISIS (Sözeri 2023) | | |
|--|--------------------------------|--------------------------|
| | TOC | 37 (25,2) |
| | Anty-TNF- α (ADA i ETA) | 27 (18,4) |
| Stężenie markerów zapalnych, mediana (min.; max.) | CRP [mg/dl] | 5,55 (0,01; 185) |
| | OB [mm/godz,] | 52 (1; 145) |
| | Ferrytyna [ng/ml] | 1 033 (11,15; 165 371,2) |
| INTERWENCJA | | |
| <p>W badaniu nie podano informacji na temat dawkowania badanych interwencji, jednakże można złożyć, że najprawdopodobniej były one stosowane zgodnie z odpowiednimi <i>Charakterystykami Produktów Leczniczych</i>.</p> <p>W badaniu chorzy stosowali również ADA i ETA.</p> <p>Interwencja badana: KAN;</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy;</p> <p>Interwencja kontrolna: ANA, TOC.</p> | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGA; • odpowiedź ACR; • zmiana leczenia. | | |

11.5.6. Rejestr AID

| AID (Lainka 2021) | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| METODYKA | | |
| <p>Badanie retrospektywne</p> <p>Rejestr AID jest częścią rejestru AID-Net, w którym zbierane są dane osób z chorobami autozapalnymi w Niemczech.</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych zarejestrowanych w latach 2009-2017 z nowym lub ustalonym rozpoznaniem układowego MIZS. Do włączenia do badania konieczna była minimalna liczba 2 wizyt rocznie dla każdego chorego do końca 2015 r., wyróżniono grupy chorych leczonych KAN i ANA;</p> <p>Skala NOS: ;</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z badania utracono łącznie 173 (69,8%) z 248 chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 46 (18,5%) z 248 chorych z powodu braku dokumentacji medycznej, innych chorób autozapalnych, choroby o rozpoznaniu wtórnym; • 91 (45,0%) z 202 chorych z powodu braku leczenia ANA/KAN, >18 lat w momencie wystąpienia choroby; • 36 (32,4%) ze 111 chorych z powodu okresu obserwacji ≤12 mies. w czasie leczenia inhibitorami IL-1, mniej niż 2. wizyt w czasie roku; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVA;</p> <p>Sponsor: Niemieckie Federalne Ministerstwo Edukacji i Badań Naukowych przy wsparciu Niemieckiego Centrum Badań nad Reumatyzmem i Niemieckiego Towarzystwa Reumatologii Dziecięcej;</p> <p>Liczba ośrodków: 17 (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: 12 mies.;</p> <p>Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: nie określono podejścia do testowanej hipotezy. Dla części punktów końcowych przedstawiono wartość p-value. Wartość p<0,05 dla różnicy między grupami została uznana za istotną statystycznie.</p> | | |
| POPULACJA | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci; • rozpoznanie przez reumatologa dziecięcego układowego MIZS wg kryteriów ILAR; • rozpoznanie układowego MIZS wg innych kryteriów potwierdzone przez reumatologa dziecięcego; • co najmniej 2 wizyty w czasie roku do końca 2015 r.; • rejestracja w bazie w latach 2009-2017; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie wtórne; • niewystarczająca dokumentacja medyczna. | | |
| Dane demograficzne | | |
| Parametr | Grupa badana (kanakinumab) | Grupa kontrolna (anakinra) |
| Liczba chorych | 27 | 84 |
| Wiek w momencie rozpoznania, mediana (zakres) [lata] | 7,4 (1,8; 17,3) | 5,5 (0,5; 17,5) |
| Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia IL-1, mediana (zakres) [lata] | 8,7 (2,2; 19,1) | 6,8 (0,6; 19,1) |
| Mężczyźni, n (%) | 12 (44,4) | 45 (53,6) |
| Czas trwania leczenia IL-1, mediana (zakres) [mies.] | 16 (4; 58) | 34 (6; 116) |

| AID (Lainka 2021) | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Objawy przed leczeniem IL-1, n (%) | Gorączka* | 23 (85,2) | 76 (90,5) |
| | Zmiany skórne* | 22 (81,5) | 60 (71,4) |
| | Zapalenie stawów | 23 (85,2) | 59 (70,2) |
| | Ból stawów* | 16 (59,3) | 19 (22,6) |
| | Objawy brzuszne* | 19 (70,4) | 25 (29,8) |
| | Zapalenie błon surowiczych* | 3 (11,1) | 14 (16,7) |
| Czas trwania terapii początkowej do zastosowania IL-1, mediana (zakres) [mies.] | | 15 (b/d; b/d) | 15 (b/d; b/d) |
| Typ MIZS, n (%) | monocykliczne | 0 (0,0) | 7 (8,3) |
| | policykliczne | 14 (51,9) | 36 (42,9) |
| | wielostawowe | 13 (48,1) | 41 (48,8) |
| Zapalenie stawów, n (%) | Wielostawowe | 13 (48,1) | 41 (48,8) |
| | Nielicznostawowe | 8 (29,6) | 18 (21,4) |
| | Ból stawów | 16 (59,3) | 19 (22,6) |
| | Brak | 0 (0,0) | 6 (7,1) |
| Leukocyty, mediana (zakres) [liczba leukocytów/nl] | | 11,0 (5,4; 28,3)/N=21 | 14,6 (3,5; 49,0)/N=51 |
| CRP, mediana (zakres) [mg/l] | | 16,3 (0; 178,3)/N=21 | 48,7 (0; 531)/N=51 |
| OB (po 1 godz.), mediana (zakres) [mm/godz.] | | 28,3 (7; 100)/N=18 | 44,5 (1; 106)/N=48 |
| SAA, mediana (zakres) [mg/l] | | 26,4 (0,7; 1840)/N=6 | 357 (9,1; 1510)/N=9 |
| Stężenie białka S100A12, mediana (zakres) [ng/ml] | | 2709 (0; 60,630)/N=14 | 5740 (300; 60,630)/N=14 |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>W badaniu nie podano informacji na temat dawkowania badanych interwencji, jednakże można złożyć, że najprawdopodobniej były one stosowane zgodnie z odpowiednimi <i>Charakterystykami Produktów Leczniczych</i>.</p> <p>Interwencja badana: KAN</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy stosowali LMPCh (MTX, cyklosporyna, AZA), leczenie biologiczne (ETA, TOC, ADA, RYT), niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz kortykosteroidy. Bez leczenia wspomagającego leczono jedynie jednego chorego z grupy KAN.</p> <p>Podczas leczenia IL-1 zawieszono wszystkie inne terapie biologiczne, z wyjątkiem jednego chorego, który był leczony jednocześnie ETA;</p> <p>Interwencja kontrolna: ANA</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena objawów; • ocena parametrów stanu zapalnego; • choroba nieaktywna i remisja choroby; • odpowiedź na leczenie; • bezpieczeństwo. <p>Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie terapii skojarzonej; • przerwanie leczenia. | | | |

11.5.7. Barut 2019

| Barut 2019(Barut 2019) | |
|--|-----------------------|
| METODYKA | |
| <p>Badanie retrospektywne, kohortowe, jednośrodkowe</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych obserwowanych w poradni reumatologii dziecięcej od stycznia 2003 r. do grudnia 2017 r.;</p> <p>Skala NOS: ;</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: **;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: b/d;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: b/d;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Turcja);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p><u>populacja ogółem:</u> mediana (IQR): 5 (8,4) lat;</p> <p><u>populacja bez MAS:</u> mediana (IQR): 5 (8,5) lat;</p> <p><u>populacja z MAS:</u> mediana (IQR): 4,5 (5,7) lat;</p> <p>Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: nie określono podejścia do testowanej hipotezy. Dla części punktów końcowych przedstawiono wartość p-value. Wartość $p < 0,05$ dla różnicy między grupami została uznana za istotną statystycznie.</p> | |
| POPULACJA | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek <18 r.ż. w momencie wystąpienia choroby i w momencie rozpoznania; • rozpoznanie układowego MIZS wg kryteriów ILAR; • obserwacja w poradni reumatologii dziecięcej od stycznia 2003 r. do grudnia 2017 r.; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typy MIZS inne niż układowe; • okres obserwacji <12 mies.; • łuszczyca w wywiadzie; • inne choroby zapalne (rodzinna gorączka śródziemnomorska, nieswoiste zapalenie jelit itp.); • obecność czynnika reumatoidalnego immunoglobiny M w co najmniej 2 przypadkach przez ≥ 3 miesiące. | |
| Dane demograficzne⁵⁸ | |
| Parametr | Grupa badana |
| Liczba chorych | 168 |
| Wiek, mediana (IQR) [lata] | 16 (9) |
| Wiek na początku choroby, mediana (IQR) [lata] | 5,4 (7,5) |
| Wiek w momencie rozpoznania, mediana (IQR) [lata] | 5,8 (7,2) |
| Grupa wiekowa, n (%) | <10 lat 126 (75,0) |

⁵⁸ Ze względu na brak danych demograficznych w podziale dla badanych interwencji przedstawiono dane demograficzne dla populacji ogółem

| Barut 2019(Barut 2019) | | |
|--|----------------------------------|---------------------|
| | ≥10 lat | 42 (25,0) |
| Mężczyźni, n (%) | | 81 (48,2) |
| Opóźnienie rozpoznania, mediana (IQR) [mies.] | | 1 (2) |
| Objawy kliniczne, n (%) | Gorączka | 168 (100,0) |
| | Wysypka | 99 (58,9) |
| | Powiększenie węzłów chłonnych | 45 (26,8) |
| | Powiększenie śledziony i wątroby | 70 (41,7) |
| | Zapalenie stawów | 157 (93,5) |
| | Bóle stawów | 11 (6,5) |
| | Zapalenie osierdzia | 12 (7,1) |
| | Zapalenie opłucnej | 3 (1,8) |
| Typ MIZS, n (%) | Monocykliczne | 53 (31,5) |
| | Policykliczne | 23 (13,7) |
| | Przetrwale | 92 (54,8) |
| Stawy zajęte chorobą, n (%) | Staw barkowy | 16 (9,5) |
| | Staw łokciowy | 52 (31,0) |
| | Nadgarstek | 87 (51,8) |
| | Stawy śródrečno-paliczkowe | 12 (7,1) |
| | Staw biodrowy | 22 (13,1) |
| | Staw kolanowy | 100 (59,5) |
| | Staw skokowy | 96 (57,1) |
| | Stawy śródstopno-paliczkowe | 8 (4,6) |
| Parametr | Chorzy bez MAS | Chorzy z MAS |
| Liczba chorych | 148 | 20 |
| Wiek, mediana (IQR) [lata] | 17 (9) | 10,5 (8,6) |
| Wiek na początku choroby, mediana (IQR) [mies.] | 69,5 (93,3) | 52 (81,2) |
| Wiek w momencie rozpoznania, mediana (IQR) [mies.] | 73 (91) | 54,5 (79,5) |
| Opóźnienie rozpoznania, mediana (IQR) [mies.] | 1 (2) | 1 (3) |
| Hemoglobina, średnia (SD) [g/dl] | 9,7 (1,5) | 9,2 (2,0) |
| Liczba leukocytów, mediana (IQR) [x10 ³ µl] | 15 (12) | 17 (15) |
| Liczba trombocytów, średnia (SD) [x10 ³ µl] | 462 (186) | 211 (48) |
| CRP, mediana (IQR) [mg/dl] | 11,2 (10,4) | 13,2 (6,2) |
| OB, średnia (SD) [mm/godz.] | 93,1 (29,3) | 43,3 (9,6) |
| Ferrytyna, mediana (IQR) [ng/ml] | 1 067 (1 487) | 3 300 (25 822) |
| AspAT, mediana (IQR) [j./l] | 25 (14) | 47 (85,8) |

| Barut 2019(Barut 2019) | | | |
|---|---------------------------------------|----------------|----------------|
| AIAT, mediana (IQR) [j./l] | | 16 (19,2) | 27,5 (42,6) |
| Trójglicerydy, mediana (IQR) [mg/dl] | | 149 (204,5) | 239 (822,5) |
| Fibrynogen, średnia (SD) [mg/dl] | | 549,5 (186,8) | 455,2 (177,1) |
| Obecność przeciwciał przeciwjądrowych, n (%) | | 28 (18,9) | 4 (20,0) |
| Parametr | | Chorzy <10 lat | Chorzy ≥10 lat |
| Liczba chorych | | 126 | 42 |
| MAS, n (%) | | 18 (14,3) | 2 (4,8) |
| Odpowiedź na leczenie, n (%) | Minimalna aktywacja w czasie leczenia | 60 (47,6) | 23 (54,8) |
| | Remisja przy braku leczenia | 63 (50,0) | 19 (45,2) |
| Typ MIZS, n (%) | Monocykliczne | 39 (31,0) | 14 (33,3) |
| | Policykliczne | 20 (15,9) | 3 (7,1) |
| | Przetrwale | 67 (53,2) | 25 (59,5) |
| Objawy kliniczne, n (%) | Gorączka | 118 (93,7) | 42 (100,0) |
| | Wysypka | 71 (56,3) | 28 (66,7) |
| | Powiększenie węzłów chłonnych | 38 (30,2) | 7 (16,7) |
| | Powiększenie śledziony i wątroby | 56 (44,4) | 14 (33,3) |
| Stawy zajęte chorobą, n (%) | Staw barkowy | 12 (9,5) | 4 (9,5) |
| | Staw łokciowy | 39 (31,0) | 13 (31,0) |
| | Nadgarstek | 63 (50,0) | 24 (57,1) |
| | Małe stawy dłoni | 4 (3,2) | 8 (19,0) |
| | Staw biodrowy | 19 (15,1) | 3 (7,1) |
| | Staw kolanowy | 77 (61,1) | 23 (54,8) |
| | Staw skokowy | 77 (61,1) | 19 (45,2) |
| | Małe stawy stopy | 7 (5,6) | 1 (2,4) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>W badaniu nie podano informacji na temat dawkowania badanych interwencji, jednakże można złożyć, że najprawdopodobniej były one stosowane zgodnie z odpowiednimi <i>Charakterystykami Produktów Leczniczych</i>. Oprócz interwencji badanych chorzy stosowali MTX, ETA, ADA i cyklosporynę A.</p> <p>Interwencja badana: KAN;</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy byli leczeni glikokortykoidami w skojarzeniu z metyloprednizolonem lub prednizolonem. Dawka steroidów zależała od ciężkości choroby;</p> <p>Interwencja kontrolna: ANA, TOC.</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalna aktywność choroby; • remisja po odstawieniu leczenia. | | | |

11.5.8. Woerner 2015

| Woerner 2015 (Woerner 2015) | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| METODYKA | | | |
| <p>Badanie retrospektywne, jednoośrodkowe</p> <p>W badaniu wykorzystano dane z rejestru CEMARA, tj. ogólnokrajowego systemu informacji o chorobach rzadkich.</p> <p>Przydział chorych do grup: do badania włączono chorych, którzy rozpoczęli pierwszą terapię lekami biologicznymi (KAN, ANA, TOC i ETA) między 01.01.2005 r. a 30.06.2012 r., grupy wyróżniono ze względu na przyjmowane leczenie;</p> <p>Skala NOS: ;</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 159 (67,4%) z 236 zarejestrowanych chorych, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 36 (15,3%) z 236 chorych: 30 (12,7%) z powodu innych układowych chorób zapalnych, 6 (2,5%) z powodu braku dokumentacji medycznej; • 95 (47,5%) z 200 chorych z powodu braku stosowania leczenia biologicznego; • 28 (26,7%) z 105 chorych: 22 (21,0%) z powodu okresu obserwacji <6 mies. podczas leczenia biologicznego, 5 (4,8%) z powodu wieku >18 lat w dniu włączenia do badania, 1 (1,0%) z powodu przerwania leczenia biologicznego przed 2005 r.; <p>Klasyfikacja AOTMiT: IVC;</p> <p>Sponsor: Novartis SA;</p> <p>Liczba ośrodków: 1 (Francja);</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p><u>Brak zmiany leczenia:</u> mediana (zakres): 33,8 (1,8; 97,9) mies.⁵⁹;</p> <p>Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: nie określono podejścia do testowanej hipotezy. Dla części punktów końcowych przedstawiono wartość p-value. Wartość p<0,05 dla różnicy między grupami została uznana za istotną statystycznie..</p> | | | |
| POPULACJA | | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie układowego MIZS wg kryteriów ILAR; • rozpoczęcie leczenia pierwszym lekiem biologicznym w okresie 01.01.2005 r.-30.06.2012 r.; • obserwacja trwająca ≥6 mies. po rozpoczęciu leczenia biologicznego w szpitalu Necker Enfants-Malades; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie biologiczne przed okresem badania. | | | |
| Dane demograficzne ⁶⁰ | | | |
| Parametr | Grupa badana (kanakinumab) | Grupa kontrolna (anakinra) | Grupa kontrolna (tocilizumab) |
| Liczba chorych | 10 | 51 | 2 |

⁵⁹ dla chorych, którzy zmienili lek, mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 6,7 (0,5; 55,0) mies. w przypadku pierwszego leku, 12,0 (0,5; 73,6) mies. w przypadku drugiego leku i 10,6 (2,0; 56,2) mies. w przypadku trzeciego leku. Ostatnia zarejestrowana wizyta miała miejsce w dniu 31.12.2012 r.

⁶⁰ przedstawiono dane demograficzne jedynie dla grup terapeutycznych będących przedmiotem niniejszej analizy

| Woerner 2015 (Woerner 2015) | | | | |
|--|---|-----------------|------------------|-------------------|
| Wiek w momencie rozpoznania, mediana (IQR) [lata] | | 6,0 (5,0; 8,4) | 3,6 (2,3; 6,8) | 3,3 (3,2; 3,4) |
| Mężczyźni, n (%) | | 6 (60,0) | 24 (47,1) | 1 (50,0) |
| Czas trwania choroby, mediana (IQR) [mies.] | | 6,7 (3,8; 18,8) | 31,0 (9,3; 59,1) | 57,3 (35,6; 78,9) |
| Wcześniejsze leczenie, n (%) | NLPZ | 10 (100,0) | 51 (100,0) | 2 (100,0) |
| | Kortykosteroidy | 9 (90,0) | 51 (100,0) | 2 (100,0) |
| | MTX | 3 (30,0) | 16 (31,4) | 0 (0,0) |
| | Inne LMPCh | 1 (10,0) | 2 (3,9) | 0 (0,0) |
| Aktywność choroby na początku leczenia biologicznego | Gorączka, n (%) | 4 (40,0) | 17 (38,6)/N=44 | 1 (50,0) |
| | Wysypka, n (%) | 3 (30,0) | 8 (18,2)/N=44 | 0 (0,0) |
| | Liczba stawów zajętych chorobą, średnia (SD) | 8,3 (7,4) | 5,2 (5,0)/N=44 | 2 (0,0) |
| | Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, średnia (SD) | 9,1 (8,4) | 5,6 (5,2)/N=44 | 2 (0,0) |
| Parametry laboratoryjne na początku leczenia biologicznego | OB, średnia (SD) [mm/godz.] | 61,7 (25,9) | 63,7 (29,3) | 120 (14,1) |
| | Wysoka liczba leukocytów**, n* (%) | 7 (70,0) | 37 (72,5) | 2 (100,0) |
| | Wysoka liczba trombocytów**, n* (%) | 7 (70,0) | 38 (74,5) | 2 (100,0) |
| | Niskie stężenie hemoglobiny***, n* (%) | 8 (80,0) | 43 (84,3) | 2 (100,0) |
| | MAS w wywiadzie, n (%) | 0 (0,0) | 4 (7,8) | 0 (0,0) |
| Leczenie wspomagające podczas leczenia pierwszym lekiem biologicznym | NLPZ, n (%) | 10 (100,0) | 49 (96,1) | 2 (100,0) |
| | MTX, n (%) | 1 (10,0) | 6 (11,8) | 0 (0,0) |
| | MTX po rozpoczęciu leczenia biologicznego, n (%) | 0 (0,0) | 6 (11,8) | 0 (0,0) |
| | Prednizon, n (%) | 9 (90,0) | 43 (84,3) | 1 (50,0) |
| | Dawka prednizonu, mediana (IQR) [mg/kg/dzień] | 0,4 (0,3; 0,5) | 0,56 (0,3; 1,0) | 1,5 (n/d) |
| INTERWENCJA | | | | |
| <p>W badaniu nie podano informacji na temat dawkowania badanych interwencji, jednakże można złożyć, że najprawdopodobniej były one stosowane zgodnie z odpowiednimi <i>Charakterystykami Produktów Leczniczych</i>.</p> <p>W badaniu chorzy stosowali również ETA.</p> <p>Interwencja badana: KAN;</p> <p>Leczenie wspomagające: podczas leczenia pierwszym lekiem biologicznym chorzy stosowali: NLPZ, MTX oraz prednizon. Monitorowano zmianę dawki kortykosteroidów w czasie leczenia biologicznego;</p> <p>Interwencja kontrolna: ANA, TOC.</p> | | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | | |

Woerner 2015 (Woerner 2015)

Punkty końcowe uwzględnione w analizie

- choroba nieaktywna;
- remisja kliniczna;
- zmiana leczenia;
- profil bezpieczeństwa;

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie

- dyskontynuacja leczenia (ang. *drug survival*).

11.5.9. Rejestr *BIKER*

| <i>BIKER</i> (Klein 2019) | | | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------|
| METODYKA | | | | | |
| <p>Badanie prospektywne, dotyczące długookresowego bezpieczeństwa</p> <p>Przydział chorych do grup: chorzy z układowym MIZS zarejestrowani w niemieckim rejestrze <i>BIKER</i> leczeni KAN, ETA, ANA i TOC. Grupy wyróżniono na podstawie przyjmowanego leczenia;</p> <p>Skala NOS: ;</p> <p>Dobór próby: ****;</p> <p>Porównywalność: **;</p> <p>Punkt końcowy: ***;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: z 293 chorych z rozpoznaniem układowego MIZS wykluczono 32 (10,9%) chorych leczonych MTX w monoterapii oraz 1 (0,3%) chorego leczonego ADA;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: III B;</p> <p>Sponsor: Pfizer, Abbvie, MSD, i Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (Niemcy);</p> <p>Okres obserwacji: średnia (SD): 4,3 roku (3,8)⁶¹;</p> <p>Analiza statystyczna i podejście do testowania hipotezy: nie określono podejścia do testowanej hipotezy. Dla części punktów końcowych przedstawiono wartość p-value. Wartość p<0,05 dla różnicy między grupami została uznana za istotną statystycznie.</p> | | | | | |
| POPULACJA | | | | | |
| <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie układowego MIZS wg kryteriów ILAR; • ≥1 cykli leczenia następujących leków biologicznych: ETA, TOC, ANA i/lub KAN. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie MTX w monoterapii; • leczenie ADA. | | | | | |
| Dane demograficzne | | | | | |
| Parametr | Grupa badana (kanakinumab) | Grupa kontrolna (anakinra) | Grupa kontrolna (tocilizumab) | Grupa kontrolna (etanercept) | |
| Liczba chorych | 51 | 71 | 109 | 151 | |
| Wiek na początku choroby, średnia (SD) [lata] | 5,9 (4,5) | 5,2 (4,1) | 5,5 (4,4) | 5,0 (3,8) | |
| Wiek w czasie rozpoczęcia leczenia bLMPCh, średnia (SD) [lata] | 8,8 (4,8) | 8,4 (5,0) | 9,2 (4,8) | 9,4 (5,0) | |
| Mężczyźni, n (%) | 32 (62,7) | 45 (63,4) | 50 (45,9) | 75 (49,7) | |
| Liczba wcześniej stosowanych bLMPCh, średnia (SD) | 2,1 (1,0) | 1,6 (0,6) | 1,7 (1,1) | 1,0 (0,2) | |
| Charakterystyka kliniczna | PhA VAS | 40,5 (29,9) | 51,0 (33,1) | 53,9 (31,5) | 69,1 (26,6) |
| | CRP [mg/dl] | 39,0 (55,5) | 87,4 (212,3) | 91,6 (182,4) | 65,3 (67,1) |

⁶¹ mediana 3,3 lat, 1 121 pacjentolat, Ocenę chorych przeprowadzono na początku badania, po 3 i 6 miesiącach, a następnie co 6 miesięcy. Po przerwaniu leczenia chorzy byli prospektywnie obserwowani co 6 miesięcy

| BIKER(Klein 2019) | | | | | |
|---|---|----------------|----------------|-----------------|---------------|
| w momencie rozpoczęcia stosowania bLMPCh, średnia (SD) | OB [mm/godz,] | 26,7 (26,0) | 40,2 (31,2) | 46,2 (38,1) | 48,4 (32,6) |
| | Liczba stawów zajętych chorobą | 1,6 (2,5) | 3,0 (4,5) | 5,2 (8,2) | 8,7 (11,0) |
| | Wynik cJADAS-10 | 8,5 (5,5) | 11,7 (8,3) | 13,6 (8,0) | 17,5 (7,3) |
| Wyniki zgłaszane przez chorych w momencie rozpoczęcia leczenia bLMPCh, średnia (SD) | PtA VAS | 33,2 (26,1) | 39,1 (31,1) | 46,0 (29,8) | 53,8 (29,5) |
| | Całkowity wynik CHAQ | 0,62 (0,68) | 0,86 (0,94) | 0,75 (0,79) | 1,00 (0,82) |
| | Ból zgłaszany przez chorych, VAS | 31,2 (27,1) | 28,3 (29,2) | 38,7 (30,3) | 42,4 (27,7) |
| Cechy ogólnoustrojowe, n (%) | Jakiegokolwiek objawy ogólnoustrojowe na początku leczenia bLMPCh | 22 (41,5)/N=53 | 24 (58,5)/N=41 | 54 (53,5)/N=101 | 3 (14,3)/N=21 |
| | Gorączka | 16 (31,4) | 20 (28,2) | 45 (41,3) | 3 (2,0) |
| | Wysypka | 19 (37,3) | 19 (26,8) | 37 (33,9) | 3 (2,0) |
| | Powiększenie śledziony | 6 (11,8) | 8 (11,3) | 19 (17,4) | 1 (0,7) |
| | Powiększenie wątroby i śledziony | 1 (2,0) | 4 (5,6) | 19 (17,4) | 1 (0,7) |
| | Zapalenie błony surowiczej | 2 (3,9) | 4 (5,6) | 11 (10,1) | 0 (0,0) |
| | Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych | 4 (7,8) | 4 (5,6) | 5 (4,6) | 0 (0,0) |
| Leczenie wspomagające na początku leczenia bLMPCh, n (%) | Dowolny konwencjonalny syntetyczny LMPCh | 11 (21,6) | 38 (53,5) | 63 (57,8) | 142 (94,0) |
| | MTX | 11 (21,6) | 36 (50,7) | 60 (55,0) | 127 (84,1) |
| | Cyklosporyna A | 0 (0,0) | 3 (4,2) | 2 (1,8) | 36 (23,8) |
| | AZA | 1 (2,0) | 4 (5,6) | 3 (2,8) | 19 (12,6) |
| | Sulfasalazyna | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,9) | 1 (0,7) |
| | Leflunomid | 0 (0,0) | 2 (2,8) | 1 (0,9) | 0 (0,0) |
| | Hydroksychlorochina | 0 (0,0) | 1 (1,4) | 0 (0,0) | 4 (2,6) |
| | Dowolne ogólnoustrojowe steroidy | 23 (45,1) | 48 (67,6) | 79 (72,5) | 127 (84,1) |
| Rok rozpoczęcia leczenia bLMPCh, n (%) | ≤2006 | 0 (0,0) | 16 (22,5) | 0 (0,0) | 108 (71,5) |
| | 2007-2012 | 10 (19,6) | 28 (39,4) | 44 (40,4) | 36 (23,8) |
| | ≥2013 | 41 (80,4) | 27 (38,0) | 65 (59,6) | 7 (4,6) |
| INTERWENCJA | | | | | |

BIKER(Klein 2019)

W badaniu nie podano informacji na temat dawkowania badanych interwencji, jednakże można złożyć, że najprawdopodobniej były one stosowane zgodnie z odpowiednimi *Charakterystykami Produktów Leczniczych*.

Interwencja badana: KAN;

Leczenie wspomagające: na początku leczenia bLMPCh chorzy stosowali dowolne konwencjonalne syntetyczne LMPCh, MTX, cyklosporynę A, AZA, sulfasalazyne, leflunomid, hydroksychlorochinę oraz dowolne ogólnoustrojowe steroidy;

Interwencja kontrolna: ANA, TOC, ETA.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie

- profil bezpieczeństwa;

Punkty końcowe nie uwzględnione w analizie

- profil bezpieczeństwa dla porównania wewnątrz grupy, tj. chorzy leczeni wcześniej biologicznie w skojarzeniu z GKS vs chorzy leczeni biologicznie bez GKS;
- AESI dla porównań skorygowanych vs nieskorygowanych (ang. *adjusted vs unadjusted*).

11.5.10. ANAJIS

| ANAJIS (Quartier 2012) |
|--|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, z otwartym przedłużeniem badania</p> <p>Identyfikator badania: NCT00339157;</p> <p>Opis metody randomizacji: <u>faza badania głównego:</u> randomizacja w stosunku 1:1 do grupy ANA lub PLC przy użyciu wygenerowanej komputerowo listy randomizacji. Stratyfikacja według ośrodków, randomizacja była zrównoważona między terapiami i ośrodkami. Informacje o randomizacji obejmowały numer randomizacji, ośrodek, przypisane leczenie i datę randomizacji;</p> <p>Zaślepienie: <u>faza badania głównego:</u> podwójne; <u>przedłużenie badania:</u> brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: <u>faza badania głównego:</u> badacze, opiekunowie/rodzice oraz chorzy pozostali zaślepieni w stosunku do przypisanego leczenia; <u>przedłużenie badania:</u> brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: łącznie utracono 10 (41,7%) z 24 chorych, w tym: <u>faza badania głównego:</u> <ul style="list-style-type: none"> z grupy PLC 2 (16,7%) z 12 chorych, przerwało leczenie odpowiednio po 5 i 11 dniach z powodu bólu związanego z iniekcjami (chorzy ci zostali wycofani z badania podczas wizyty w 1. mies.); <u>przedłużenie badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> z grupy 1 (chorzy leczeni ANA od dnia 1.) 5 (41,7%) z 12 chorych: 3 (25,0%) z powodu zaostrzenia MIZS, po 1 (8,3%) z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych⁶² i zdarzeń niepożądanych⁶³; z grupy 2 (chorzy leczeni ANA od miesiąca 1.) 1 (10,0%) z 10 chorych⁶⁴ z powodu zaostrzenia MIZS; <u>faza badania głównego:</u> Skala Jadad: 5/5; <u>przedłużenie badania:</u> Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączono kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak, wyniki przedstawiono dla populacji ITT;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: <u>faza badania głównego:</u> IIA; <u>przedłużenie badania:</u> IID;</p> <p>Sponsor: AMGEN, Francuski Instytut Badań Naukowych i Medycznych, Francuskie Towarzystwo Chorób Zapalnych w Reumatologii Dziecięcej, Stowarzyszenia na rzecz Rozwoju Reumatologii Dziecięcej, francuskie stowarzyszenie chorych z MIZS KOURIR;</p> <p>Liczba ośrodków: 6 (Francja);</p> <p>Okres obserwacji: <u>faza badania głównego:</u> 1 mies., punkty końcowe oceniano w 1 mies.; <u>przedłużenie badania:</u> 11 mies., punkty końcowe oceniano w 6 i 12 mies.;</p> <p>Analiza statystyczna: za istotne uznano $p < 0,005$;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <u>faza badania głównego:</u> <i>superiority</i>;</p> |

⁶² Objawy skórne i ze strony układu pokarmowego prowadzące do rozpoznania choroby Leśniowskiego-Crohna 2. mies.

⁶³ Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy $>5xGGN$ w 6. mies.

⁶⁴ 2 (16,7%) z 12 chorych utracono z badania z powodu AE (chorzy, którzy przerwali leczenie w 5. i 11. dniu badania głównego)

ANAJIS (Quartier 2012)

przedłużenie badania: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

- wiek 2-20 lat;
- rozpoznanie układowego MIZS;
- czas trwania choroby >6 mies.;
- aktywna choroba układowa (gorączka związana z chorobą i/lub stężenie CRP >20 mg/l i/lub OB w 1. godz. >20);
- istotna ogólna aktywność choroby w 1. dniu pomimo stosowania prednizonu lub prednizolonu p.o. w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/dobę (w zależności od tego, która wartość była niższa), spełniająca ≥ 3 kryteriów:
 - wynik PhGA $\geq 20/100$;
 - wynik PtGA/PrGA $\geq 20/100$;
 - wynik kwestionariusza CHAQ $\geq 0,375/3$;
 - ≥ 2 stawy z aktywnym zapaleniem;
 - ≥ 2 stawy z nieodwracalnym ograniczonym zakresem ruchu i
 - OB ≥ 30 ;
- wiek przedpokwitaniowy, brak aktywności seksualnej lub zobowiązanie do stosowania skutecznej metody antykoncepcji w przypadku kobiet;
- dożylnie lub dostawowe steroidy, leki immunosupresyjne i przeciwreumatyczne LMPCh musiały zostać odstawione ≥ 1 mies. przed rozpoczęciem badania lub na dłuższy okres, w zależności od ich okresu półtrwania;
- pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu podpisana przez chorych lub rodziców w przypadku chorych <18 r.ż.;
- po 1. mies. chorych włączono do otwartego przedłużenia badania;

Kryteria wykluczenia:

- leczenie inhibitorem IL-1 w wywiadzie;
- jakikolwiek stan, który jest przeciwwskazaniem do leczenia immunosupresyjnego.

Dane demograficzne

| Parametr | Grupa badana (ANA) | Grupa kontrolna (PLC) |
|---|---|-----------------------|
| Liczba chorych | 12 | 12 |
| Mężczyźni, n (%) | 5 (41,7) | 4 (33,3) |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 9,5 (5,19) | 7,5 (3,73) |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 4,2 (3,33) | 3,2 (1,95) |
| Objawy kliniczne | Gorączka (>38°C) | 4 (33,3) |
| | CRP *, średnia (SD) [mg/l] | 66 (64,40) |
| | OB w 1. godz.** , średnia (SD) | 44 (23,37) |
| | Stężenie SAA***, średnia (SD) [mg/l] | 366 (262) |
| | Wysokie stężenie ferrytyny w surowicy ⁶⁵ , n (%) | 2 (16,7) |
| Liczba stawów zajętych chorobą, średnia (SD) | 16 (13,12) | 16 (15,84) |
| Liczba stawów z ograniczeniem ruchu, średnia (SD) | 16 (14,88) | 17 (14,91) |

⁶⁵ Stężenie ferrytyny było zróżnicowane i podwyższone (>100 µg/l u chorych <13 lat, >200 µg/l u kobiet >13 lat i >300 µg/l u mężczyzn >13 lat) u 5 chorych (zakres 347; 3 135 µg/l), z niskim stężeniem ferrytyny glikozylowanej (<40%) u tych 5 chorych (zakres 14; 30%)

| ANAJIS (Quartier 2012) | | | |
|--|---------------------------------|--------------|--------------|
| Wynik PhGA VAS, średnia (SD) | | 63 (20,57) | 57 (29,74) |
| Wynik PrGA VAS, średnia (SD) | | 50 (24,39) | 55 (26,51) |
| Wynik PrGA VAS ból, średnia (SD) | | 50 (25,73) | 53 (25,89) |
| Wynik CHAQ, średnia (SD) | | 1,67 (0,845) | 1,44 (0,625) |
| Leczenie sterydami (prednizon/prednizolon), średnia (SD) | Czas trwania leczenia [lata] | 3,9 (2,93) | 2,7 (2,10) |
| | Dzienna dawka [mg/kg] | 0,52 (0,237) | 0,66 (0,373) |
| Wcześniejsze leczenie LMPCh/lekami biologicznymi, n (%) | LMPCh i/lub leki biologiczne | 8 (66,7) | 11 (91,7) |
| | Monoterapia LMPCh | 3 (25,0) | 3 (25,0) |
| | LMPCh i leki biologiczne | 5 (41,7) | 8 (66,7) |
| | MTX | 8 (66,7) | 11 (91,7) |
| | ETA | 5 (41,7) | 8 (66,7) |
| | Inne | 4 (33,3)^ | 4 (33,3)^ |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana: ANA</p> <p>W otwartym przedłużeniu badania wszyscy chorzy otrzymywali ANA;</p> <p>Leczenie wspomagające: kortykosteroidy;</p> <p>Zmniejszanie dawki kortykosteroidów było dozwolone po wizycie w 1. mies., redukcja o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0,4-0,5 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek $\geq 1,5$ mg/kg; • 0,3-0,4 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek 1-1,5 mg/kg; • 0,2-0,3 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek 0,6-1 mg/kg; • 0,1-0,2 mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek 0,3-0,6 mg/kg; • $\leq 0,10$ mg/kg miesięcznie dla dziennych dawek $< 0,3$ mg/kg. <p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne i kortykosteroidy musiały być przyjmowane w stabilnej dawce przez 1 miesiąc przed dniem 1. oraz do miesiąca 1. Podczas badania chorzy nie mogli stosować leków immunosupresyjnych i LMPCh.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <p>Punkty, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie z KAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR <p>Punkty końcowe, dla których przeprowadzono zestawienie wyników z KAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów; • liczba stawów z ograniczoną ruchomością; • ocena funkcjonowania wg CHAQ w skali VAS; • CRP; • ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS; • ogólna ocena nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS, średnia. | | | |

11.5.11. TENDER

| TENDER (De Benedetti 2012) |
|---|
| METODYKA |
| <p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, z jednoramiennym, otwartym przedłużeniem badania</p> <p>W publikacji przedstawiono dane dla randomizowanej, części badania oraz otwartego przedłużenia z okresem obserwacji ≥ 1 rok;</p> <p>Identyfikator badania: NCT00642460;</p> <p>Opis metody randomizacji:</p> <p><u>faza badania głównego:</u> randomizacja w stosunku 2:1 do grupy otrzymywania tocilizumabu (TOC, w dawce 12 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła < 30 kg lub 8 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła ≥ 30 kg) lub PLC. Stratyfikacja według masy ciała (< 30 kg vs ≥ 30 kg), czasu trwania choroby (< 4 lata vs ≥ 4 lata), jednoczesnej dawki doustnego glikokortykoidu ($< 0,3$ mg/kg/dobę vs $\geq 0,3$ mg/kg/dobę równoważnika prednizonu) oraz jednoczesnej terapii MTX (tak vs nie);</p> <p><u>przedłużenie badania:</u> brak;</p> <p>Zaślepienie:</p> <p><u>faza badania głównego:</u> podwójne;</p> <p><u>przedłużenie badania:</u> brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia:</p> <p><u>faza badania głównego:</u> badacze, koordynatorzy badania, chorzy i rodzice pozostawali zaślepieni na przypisane leczenie. Liczba stawów zajętych chorobą i stawów z ograniczonym ruchem została oceniona przez niezależnego, wyznaczonego oceniającego, który nie mógł przeglądać dokumentacji medycznej chorego ani żadnych innych wcześniejszych ocen stawów;</p> <p><u>przedłużenie badania:</u> brak;</p> <p>Opis utraty chorych z badania:</p> <p><u>faza badania głównego:</u> z badania utracono łącznie 2 (2,7%) z 75 chorych z grupy TOC, w tym: po 1 (1,3%) z powodu zdarzeń niepożądanych oraz odmowy przyjęcia leczenia;</p> <p><u>przedłużenie badania:</u> z badania utracono łącznie 12 (10,9%) z 110 chorych, w tym: 5 (4,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 (3,6%) z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, 2 (1,8%) z innych powodów⁶⁶ i 1 (0,9%) z powodu zgonu;</p> <p><u>faza badania głównego:</u> Skala Jadad: 5/5;</p> <p><u>przedłużenie badania:</u> Skala NICE: 7/8 (brak informacji, że chorych włączono kolejno);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: <u>faza badania głównego:</u> tak, skuteczność leczenia w fazie badania głównego oceniano dla populacji mITT, która obejmowała chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku. Populacja bezpieczeństwa obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT:</p> <p><u>faza badania głównego:</u> IIA;</p> <p><u>przedłużenie badania:</u> IID;</p> <p>Sponsor: Hoffmann–La Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: 43⁶⁷;</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p><u>faza badania głównego:</u> 12 tyg., punkty końcowe oceniano w 12 tyg.;</p> <p><u>przedłużenie badania:</u> 52 tyg.⁶⁸, punkty końcowe oceniano w 52 tyg.;</p> |

⁶⁶ 1 chory odmówił leczenia, 1 chory wycofał się z udziału z badania

⁶⁷ Będących członkami PRINTO oraz PRCSG

⁶⁸ Badanie 5-cio letnie

TENDER (De Benedetti 2012)

Analiza statystyczna: wszystkie analizy, w tym dla drugorzędowych punktów końcowych, zostały dostosowane względem czynników stratyfikacji wykorzystanych podczas randomizacji. Dla danych dychotomicznych zastosowano test CMH, chorzy zostali sklasyfikowani jako odpowiadający vs nieodpowiadający na leczenie, chorzy, którzy nie ukończyli leczenia, zostali sklasyfikowani jako nieodpowiadający na leczenie;

faza badania głównego: *superiority*;

przedłużenie badania: n/d.

POPULACJA
Kryteria włączenia:

faza badania głównego:

- wiek 2-17 lat;
- rozpoznanie układowego MIZS wg kryteriów ILAR;
- choroba przewlekła (≥6 miesięcy);
- niewystarczająca odpowiedź na leczenie NLPZ i glikokortykoidami;
- ≥5 stawów zajętych chorobą lub ≥2 stawy zajęte chorobą i gorączka (>38°C przez ≥5 dni w czasie 14-dniowego okresu badań przesiewowych);

przedłużenie badania:

- gorączka (>38°C przez ≥3 kolejne dni);
- objawowe zapalenie błon surowiczych;
- zespół aktywacji makrofagów lub zaostrzenie MIZS ACR30 (pogorszenie o ≥30% w ≥3 z 6 zmiennych ocenianych dla ACR i poprawa o ≥30% w ≥1 zmiennej);
- przyjmowanie PLC w 12. tyg.;

Kryteria wykluczenia:

- jakakolwiek inna choroba autoimmunologiczna, choroba reumatyczna lub zespół nakładania w wywiadzie;
- poważne współistniejące schorzenia;
- stosowanie kortykosteroidów dożylnie, domięśniowo lub dostawowo w czasie 4 tygodni od rozpoczęcia badania;
- leczenie TOC w wywiadzie;
- dodatni wynik próby tuberkulinowej, chyba że rozpoczęto terapię ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania, kontynuowanie terapii przez cały czas trwania badania oraz ujemny wynik badania rentgenowskiego klatki piersiowej w momencie rejestracji;
- czas trwania choroby <6 miesięcy.

Dane demograficzne

| Parametr | Grupa badana (tocilizumab) | Grupa kontrolna (placebo) | |
|--|----------------------------|---------------------------|-----------|
| Liczba chorych | 75 | 37 | |
| Mężczyźni, n (%) | 36 (48,0) | 20 (54,1) | |
| Wiek, średnia (SD) [lata] | 10,0 (4,6) | 9,1 (4,4) | |
| Rasa biała*, n (%) | 67 (89,3) | 32 (86,5) | |
| Masa ciała, średnia (SD) [kg] | 34,7 (20,9) | 31,7 (16,8) | |
| Czas trwania choroby, średnia (SD) [lata] | 5,2 (4,0) | 5,1 (4,4) | |
| Liczba wcześniej stosowanych LMPCh, średnia (SD) | 1,3 (1,1) | 1,4 (1,4) | |
| Wcześniejsze stosowanie LMPCh, n (%) | ≥1 | 55 (73,3) | 25 (67,6) |
| | MTX | 45 (60,0) | 20 (54,1) |
| | Cyklosporyna A | 21 (28,0) | 12 (32,4) |
| | Sulfasalazyna | 6 (8,0) | 4 (10,8) |
| | Talidomid | 7 (9,3) | 3 (8,1) |

| TENDER (De Benedetti 2012) | | | |
|---|---|-------------|-------------|
| | AZA | 3 (4,0) | 1 (2,7) |
| | Chlorochina | 0 (0,0) | 2 (5,4) |
| | Cyklofosfamid | 1 (1,3) | 1 (2,7) |
| | Złoto | 1 (1,3) | 1 (2,7) |
| | Hydroksychlorochina | 6 (8,0) | 2 (5,4) |
| | Leflunomid | 4 (5,3) | 4 (10,8) |
| | MMF | 1 (1,3) | 0 (0,0) |
| Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, n (%) | | 63 (84,0) | 29 (78,4) |
| Wcześniejsze stosowanie inhibitorów IL-1, n (%) | | 41 (54,7) | 13 (35,1) |
| Wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF- α , n (%) | | 55 (73,3) | 26 (70,3) |
| Aktualne stosowanie MTX | Tak, n (%) | 52 (69,3) | 26 (70,3) |
| | Dawka, średnia (SD) [mg/m ² /tydz.] | 9,4 (7,1) | 9,4 (7,1) |
| Aktualne stosowanie doustnych GKS | Tak, n (%) | 70 (93,3) | 31 (83,8) |
| | Dawka, średnia (SD) [mg/m ² /dobę]** | 0,29 (0,18) | 0,27 (0,17) |
| INTERWENCJA | | | |
| <p>Interwencja badana: TOC i.v. (w dawce 12 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła <30 kg lub 8 mg/kg, jeśli masa ciała wynosiła \geq30 kg) co 2 tyg. przez 12 tyg.;</p> <p>W 12. tygodniu wszyscy chorzy otrzymujący PLC przeszli na otwarte leczenie TOC.</p> <p>Leczenie TOC było opóźnione lub wstrzymane w przypadku podwyższenia aktywności aminotransferaz >5xGGN, bezwzględnej liczby białych krwinek <3 500/mm³, bezwzględnej liczby neutrofilii <1 500/mm³ i liczby płytek krwi <150 000/mm³. Leczenie zostało przerwane, jeśli 3 kolejne dawki zostały wstrzymane z powodu podwyższenia aktywności aminotransferaz >5xGGN lub jeśli 2 kolejne wartości bilirubiny całkowitej >3 mg/dl wystąpiły w odstępie co najmniej 1 tyg.;</p> <p>Leczenie wspomagające: chorzy mogli stosować GKS i MTX.</p> <p>Zmniejszanie dawki GKS było dozwolone w 6. i 8 tyg. w okresie podwójnie zaślepionym (ale nie w 10. tyg.) oraz w okresie przedłużenia (ale nie w 24. i 50. tyg.) jeśli u chorego stwierdzono szybkość sedymentacji erytrocytów <20 mm/godz., brak gorączki w czasie ostatnich 2 tyg. oraz odpowiedź ACR70 w okresie podwójnie zaślepionym lub odpowiedź ACR50 w otwartym przedłużeniu.</p> <p>Zmniejszanie dawki nie było dozwolone częściej niż co 2 tyg., a maksymalne dozwolone zmniejszenie dawki wynosiło 20% aktualnej dawki.</p> <p>Interwencja kontrolna: PLC i.v. co 2 tyg., przez 12 tyg.</p> | | | |
| PUNKTY KOŃCOWE | | | |
| <p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie</p> <p>Punkty, na podstawie których przeprowadzono porównanie pośrednie z KAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR <p>Punkty końcowe, dla których przeprowadzono zestawienie wyników z KAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów; • liczba stawów z ograniczoną ruchomością; • ocena funkcjonowania wg CHAQ w skali VAS; • ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza w skali VAS; | | | |

TENDER (De Benedetti 2012)

- ogólna ocena nasilenia bólu odczuwanego przez dziecko dokonana przez rodzica/chorego w skali VAS, średnia;
- ocena stanu fizycznego wg CHQPF50 w skali VAS;
- ocena stanu psychospołecznego wg CHQPF50 w skali VAS.

11.6. Załącznik do oceny skuteczności w badaniu G2301E1

W załączniku przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej dla podgrup chorych wyróżnionych ze względu na stosowane wcześniej leczenie oraz dodatkową analizę przeprowadzoną dla populacji z zastosowaniem metody imputacji danych LOFC (populacja LOFC).

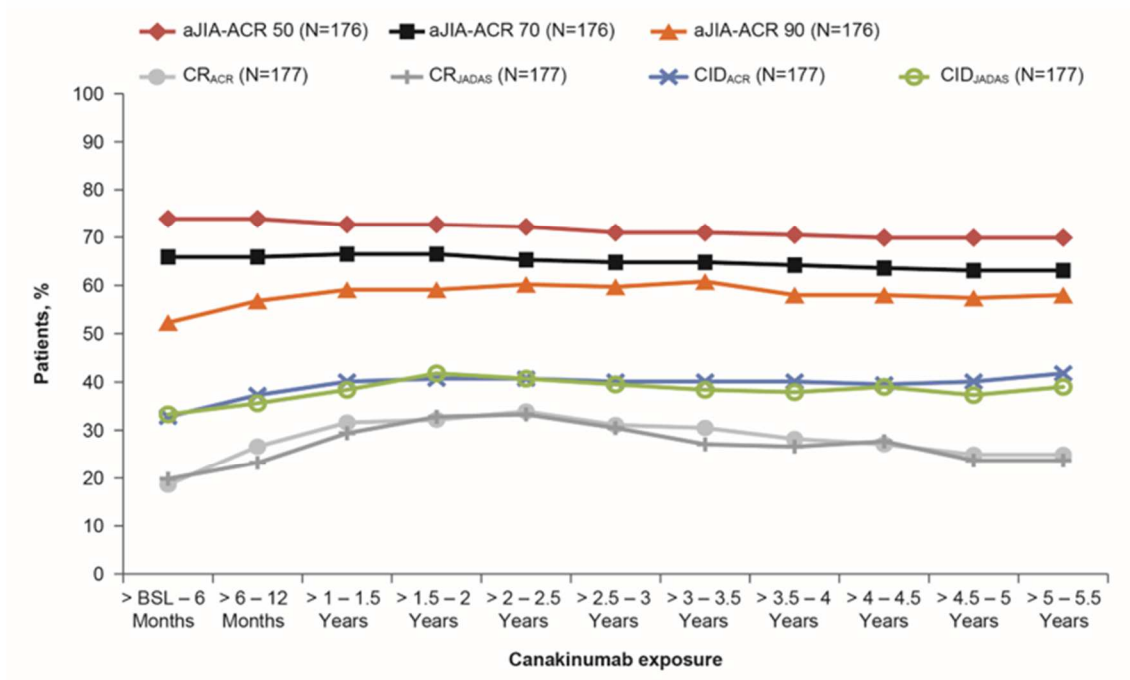
Zarówno analizy dla populacji ITT, jak i populacji LOCF zostały przeprowadzone dla całego czasu trwania badania wynoszącego 5 lat i wykazały, że około 30%-40% chorych osiągnęło ID w 3. roku, czyli w całkowitym planowanym czasie trwania badania.

Ponieważ w niektórych krajach badanie trwało dłużej (do 5. roku), chorych, którzy ukończyli badanie zgodnie z planem w 3. roku, w populacji ITT chorych tych traktowano jako przerywających badanie. Podejście tego typu spowodowało rozbieżności obserwowane we wskaźnikach remisji raportowanych od roku 3. do roku 5. między dwoma populacjami. Podczas gdy utrzymanie odpowiedzi do 5 roku zostało wykazane dla populacji LOCF, w przypadku populacji ITT, w przypadku populacji ITT częstość raportowania remisji klinicznej uległa zmniejszeniu od 3 roku obserwacji.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Rysunek 23.

Zmiana częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR oraz CID_{ACR}/CID_{JADAS} w czasie, populacja LOCF na podstawie badania G2301E1



Źródło: Ruperto 2018

11.6.1. Zmiana aktywności choroby w skali JADAS

Chorzy z wczesną odpowiedzią na leczenie osiągnęli wyższe zmniejszenie aktywności choroby w skali JADAS w porównaniu z chorymi z późną odpowiedzią na leczenie (model mieszany; różnica między grupami istotna statystycznie, $p < 0,01$).

W grupie chorych z późną odpowiedzią mediana zmiany wyniku w skali JADAS wynosiła -24,9 (64,6%) po 6 miesiącach i -31,8 (93,5%) dla okresu obserwacji wynoszącego co najmniej 2 lata. Jednakże pomimo poprawy wyniku, w tej grupie chorych nadal raportowano wysoką aktywność choroby (JADAS >10,5).

Natomiast w grupie chorych z wczesną odpowiedzią na leczenie mediana zmiany wyniku w skali JADAS wynosiła -25,1 (96,4%) po 6 miesiącach i została utrzymana przez co najmniej 2 lata.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

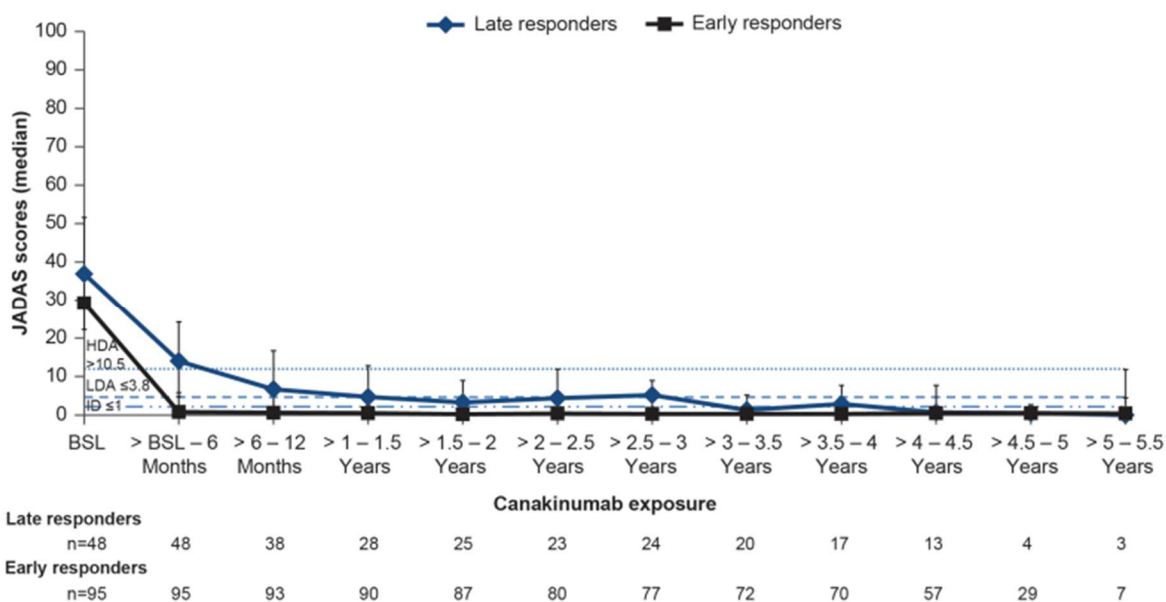
Tabela 105.

Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych na podstawie badania G2301E1

| Badanie (publikacja) | OBS | Punkt końcowy | Populacja | KAN | | |
|----------------------------------|---------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|-------------|----|
| | | | | Mediana (IQR) | Mediana [%] | N |
| Zmiana aktywności choroby | | | | | | |
| <i>G2301E1 (Ruperto 2018)</i> | 6 mies. | Zmiana wyniku w skali JADAS | Chorzy z późną odpowiedzią | -24,9 (-32,7; -14,9) | 64,6% | 48 |
| | 2 lata | | | -31,8 (-40,3; -24,8) | 93,5% | 25 |
| | 6 mies. | | Chorzy z wczesną odpowiedzią | -25,1 (-33,1; -20,2) | 96,4% | 96 |
| | 2 lata | | | -27,6 (-34,3; -20,6) | 99,2% | 87 |

Rysunek 24.

Zmiana aktywności choroby w skali JADAS w czasie na podstawie badania G2301E1



n oznacza liczbę chorych, dla których możliwa była ocena w danym punkcie czasowym
poziome linie oznaczają wartości progowe dla JADAS HDA: wynik >10,5, JADAS LDA: wynik ≤3,8 oraz ID: wynik ≤1

Słupki błędu górny i dolny reprezentują odpowiednio Q3 i Q1

Uwzględniono tylko ostatnią dostępną ocenę w danym przedziale czasowym

Uwzględniono tylko chorych z dostępnymi wartościami na początku badania oraz w odpowiednim punkcie czasowym

Źródło: *Ruperto 2018*

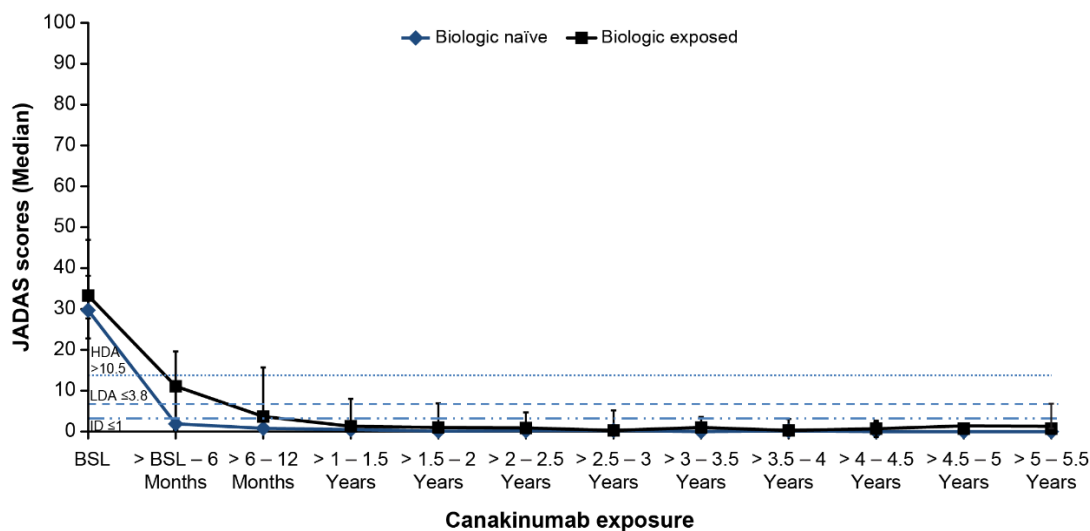
11.6.2. Wcześniejsze leczenie biologiczne

W badaniu zaobserwowano bardziej wyraźny spadek aktywności choroby mierzony w skali JADAS u chorych nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi w porównaniu z chorymi leczonymi biologicznie. Po 6 miesiącach obserwacji mediana zmiany wyniku w skali JADAS wynosiła -23,0 w grupie nieleczonej vs -23,4 w grupie leczonej biologicznie.

Zbieżne wyniki zaobserwowano również dla częstości odpowiedzi na leczenie ACR oraz częstości raportowania CID_{ACR}.

Szczegółowe wyniki na poniższych wykresach.

Rysunek 25.
Zmiana aktywności choroby w skali JADAS w zależności od leczenia biologicznego na podstawie badania G2301E1



| | | BSL | > BSL - 6 Months | > 6 - 12 Months | > 1 - 1.5 Years | > 1.5 - 2 Years | > 2 - 2.5 Years | > 2.5 - 3 Years | > 3 - 3.5 Years | > 3.5 - 4 Years | > 4 - 4.5 Years | > 4.5 - 5 Years | > 5 - 5.5 Years |
|------------------|---------|-----|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Biologic naïve | n = 61 | 61 | 52 | 48 | 46 | 43 | 43 | 41 | 41 | 29 | 15 | 6 | |
| Biologic exposed | n = 115 | 113 | 83 | 70 | 66 | 60 | 58 | 51 | 46 | 36 | 18 | 4 | |

poziome linie oznaczają wartości progowe dla JADAS HDA: wynik >10,5, JADAS LDA: wynik ≤3,8 oraz ID: wynik ≤1

Słupki błędów górny i dolny reprezentują odpowiednio Q3 i Q1

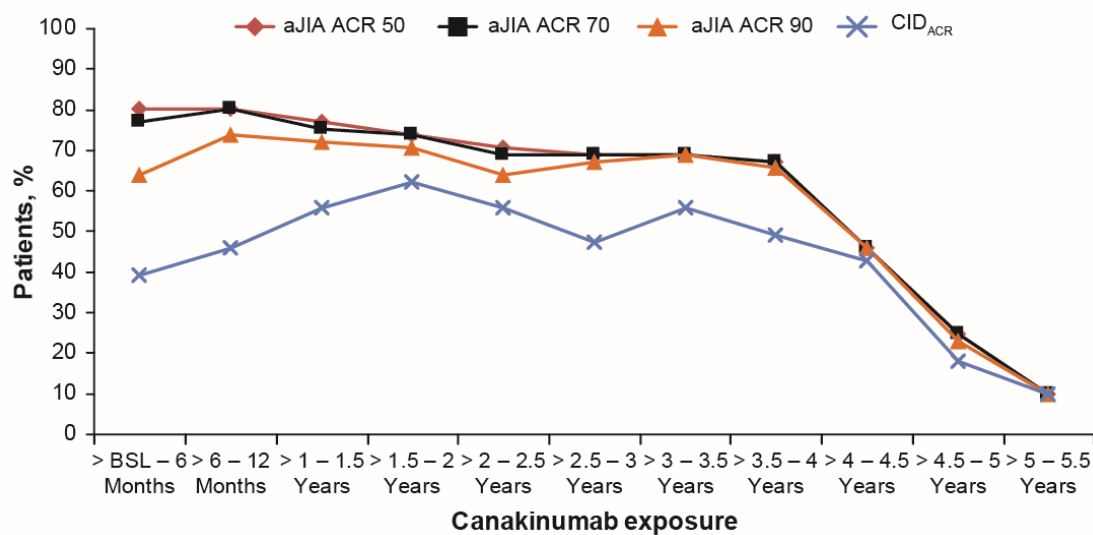
Uwzględniono tylko ostatnią dostępną ocenę w danym przedziale czasowym

Uwzględniono tylko chorych z dostępnymi wartościami na początku badania oraz w odpowiednim punkcie czasowym

Źródło: *Ruperto 2018*

Rysunek 26.
Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy nieleczeni biologicznie na podstawie badania G2301E1

Biologic naïve

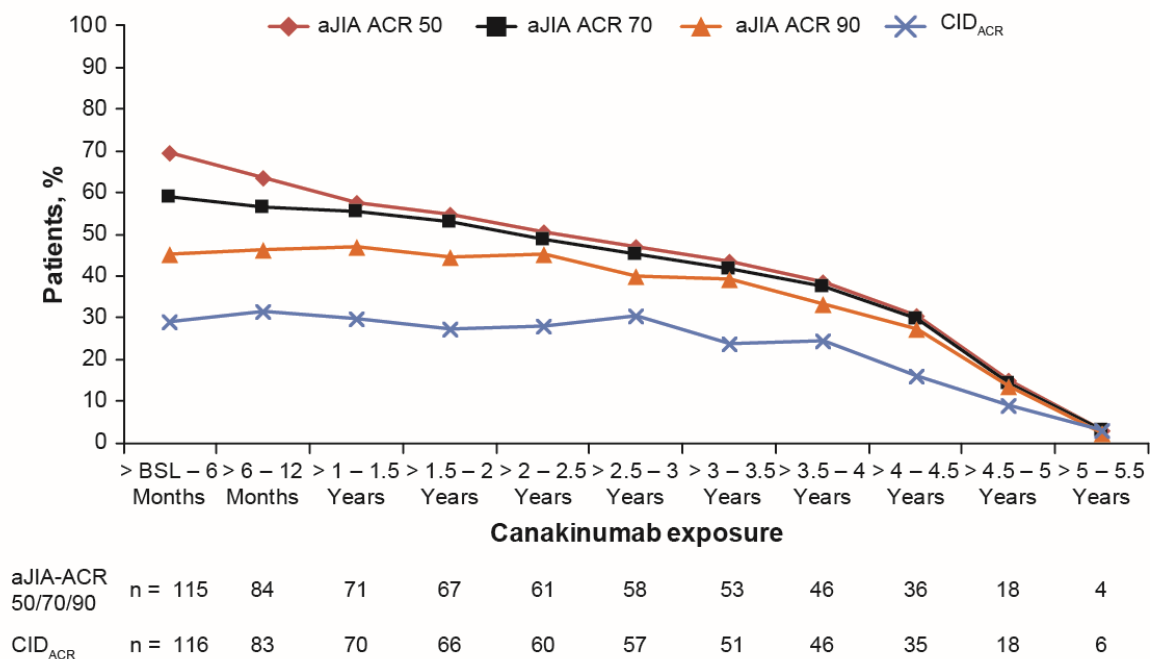


| | >BSL-6 Months | >6-12 Months | >1-1.5 Years | >1.5-2 Years | >2-2.5 Years | >2.5-3 Years | >3-3.5 Years | >3.5-4 Years | >4-4.5 Years | >4.5-5 Years | >5-5.5 Years |
|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| aJIA-ACR 50/70/90 | n = 61 | 52 | 48 | 46 | 43 | 43 | 42 | 42 | 29 | 16 | 6 |
| CID _{ACR} | n = 61 | 52 | 48 | 46 | 43 | 43 | 42 | 41 | 29 | 15 | 6 |

Źródło: Ruperto 2018

Rysunek 27.
Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy leczeni biologicznie na podstawie badania G2301E1

Biologic exposed



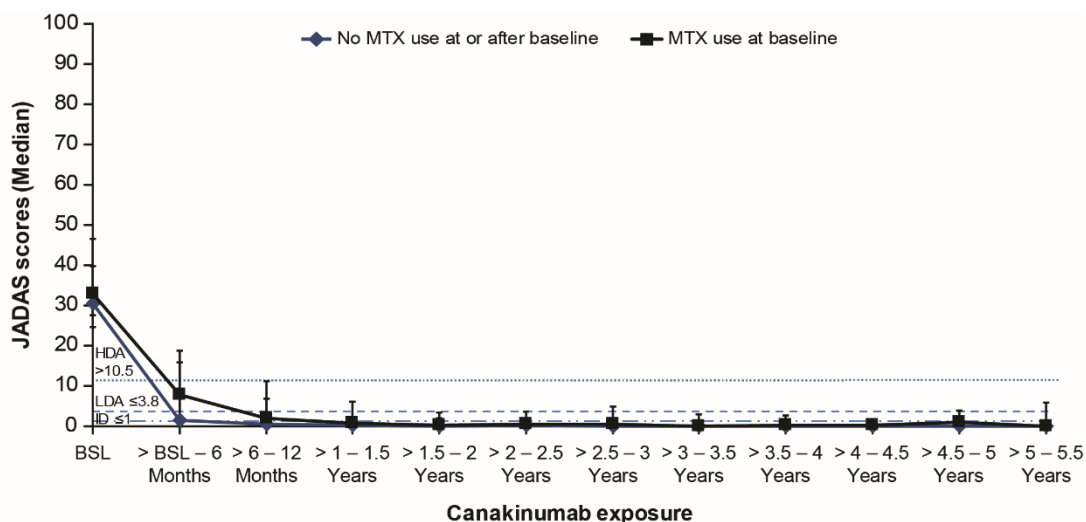
Źródło: Ruperto 2018

11.6.3. Wcześniejsze stosowanie MTX

Wśród chorych leczonych kanakinumabem raportowano podobne wyniki dla zmiany aktywności choroby wg skali JADAS, częstości raportowania odpowiedzi na leczenie wg ACR oraz częstości występowania CID_{ACR} niezależnie od wcześniejszego stosowania bądź nie stosowania leczenia MTX.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Rysunek 28.
Zmiana aktywności choroby w skali JADAS w zależności od leczenia MTX na podstawie badania G2301E1



| | BSL | > BSL - 6 Months | > 6 - 12 Months | > 1 - 1.5 Years | > 1.5 - 2 Years | > 2 - 2.5 Years | > 2.5 - 3 Years | > 3 - 3.5 Years | > 3.5 - 4 Years | > 4 - 4.5 Years | > 4.5 - 5 Years | > 5 - 5.5 Years |
|------------------|--------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| No MTX | n = 74 | 72 | 53 | 45 | 45 | 39 | 39 | 35 | 34 | 27 | 11 | 4 |
| Prior use of MTX | n = 94 | 94 | 74 | 66 | 60 | 58 | 56 | 52 | 49 | 34 | 19 | 5 |

poziome linie oznaczają wartości progowe dla JADAS HDA: wynik >10,5, JADAS LDA: wynik ≤3,8 oraz ID: wynik ≤1

Słupki błędów górny i dolny reprezentują odpowiednio Q3 i Q1

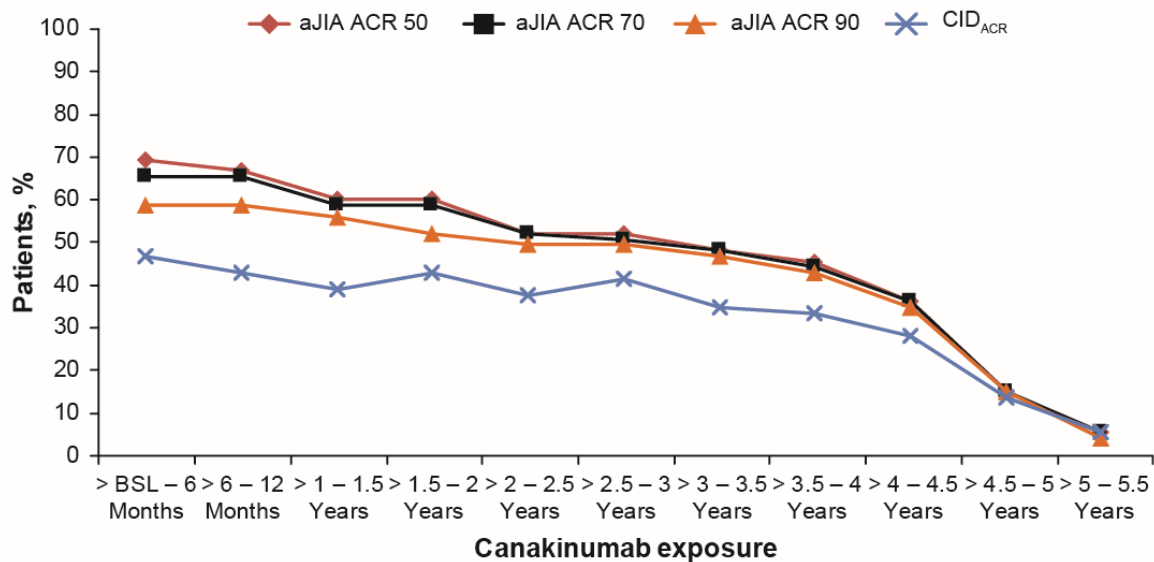
Uwzględniono tylko ostatnią dostępną ocenę w danym przedziale czasowym

Uwzględniono tylko chorych z dostępnymi wartościami na początku badania oraz w odpowiednim punkcie czasowym

Źródło: Ruperto 2018

Rysunek 29.
Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy nieleczeni MTX na podstawie badania G2301E1

No MTX



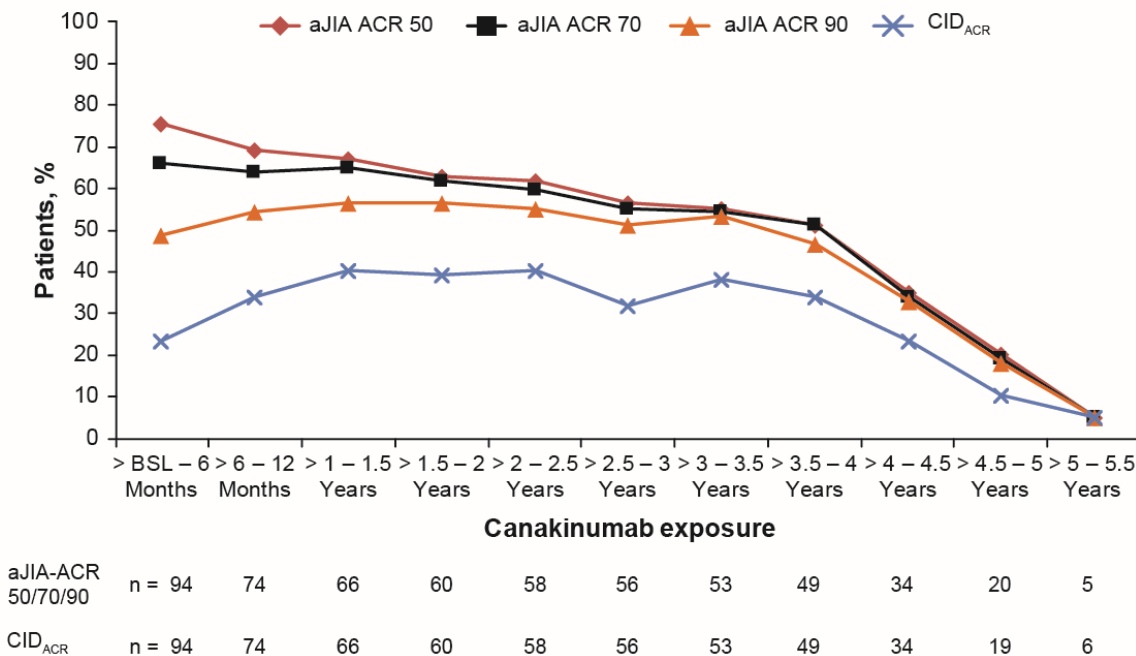
| | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| aJIA-ACR 50/70/90 | n = 74 | 54 | 46 | 46 | 40 | 39 | 37 | 35 | 27 | 11 | 4 |
| CID _{ACR} | n = 75 | 53 | 45 | 45 | 39 | 38 | 35 | 34 | 26 | 11 | 5 |

Źródło: Ruperto 2018

Rysunek 30.

Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy leczeni MTX na podstawie badania G2301E1

Prior use Of MTX



Źródło: Ruperto 2018

11.7. Załącznik do oceny bezpieczeństwa w badaniach β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2

11.7.1. Parametry laboratoryjne

Badanie β -SPECIFIC 1

W czasie 29 dni małopłytkowość oraz neutropenię raportowano częściej w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC: odpowiednio: 4,7% vs 2,6% oraz 4,7% vs 0,0%. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap II)

Również w okresie obserwacji wynoszącym ok. 75 tygodni małopłytkowość oraz neutropenię raportowano częściej w grupie KAN w porównaniu z grupą PLC: odpowiednio: 6,0% vs 2,0% oraz 12,0% vs 2,0%. W przypadku neutropenii różnice między grupami były istotne statystycznie na korzyść PLC.

U jednego chorego wystąpiła zarówno neutropenia, jak i małopłytkowość, a u innego chorego wystąpiła małopłytkowość podczas MAS. U wszystkich chorych, dla których dostępne były dane, nieprawidłowości laboratoryjne ustąpiły w średnim czasie wynoszącym 33 dni.

Badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

W 32 tygodniach badania małopłytkowość raportowano u 6,3% chorych, natomiast neutropenię u 5,7% chorych.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 106.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych badanie β -SPECIFIC 1 oraz B-SPECIFIC-2 (etap II)

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | PLC | | OR (95% CI) | RD (95% CI) | NNH (95% CI) | IS |
|---|-------------|----------------|----------|----|---------|----|---------------------|--------------------|-----------------|-----|
| | | | n (%) | N | n (%) | N | | | | |
| Parametry laboratoryjne | | | | | | | | | | |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Małopłytkowość | 2 (4,7) | 43 | 1 (2,6) | 38 | 1,80 (0,16; 20,73) | 0,02 (-0,06; 0,10) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 3 (6,0) | 50 | 1 (2,0) | 50 | 3,13 (0,31; 31,14) | 0,04 (-0,04; 0,12) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-1 (Ruperto 2012) | 29 dni | Neutropenia | 2 (4,7) | 43 | 0 (0,0) | 38 | 6,74 (0,41; 110,19) | 0,05 (-0,03; 0,12) | n/d | NIE |
| β -SPECIFIC-2, etap II (Ruperto 2012) | ok. 75 tyg. | | 6 (12,0) | 50 | 1 (2,0) | 50 | 6,68 (0,77; 57,70) | 0,10 (0,002; 0,20) | 10 (5; 500) | TAK |

Tabela 107.
Częstość występowania zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych badanie β -SPECIFIC 2 (etap I)

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | |
|---|---------|----------------|----------|-----|
| | | | n (%) | N |
| Parametry laboratoryjne | | | | |
| β -SPECIFIC-2, etap I (Ruperto 2012) | 32 tyg. | Małopłytkowość | 11 (6,3) | 176 |
| | | Neutropenia | 10 (5,7) | |

11.7.2. Zmiana parametrów laboratoryjnych w czasie

W poniższej tabeli przedstawiono dane dla chorych leczonych KAN w badaniu β -SPECIFIC 1 i badaniu β -SPECIFIC 2. Dane dotyczące chorych otrzymujących PLC w badaniu β -SPECIFIC 1 przedstawiono tylko dla wartości na początku badania, ponieważ 37 z 41 chorych przedwcześnie przerwało leczenie i zostało włączonych do badania β -SPECIFIC 2.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 108.

Zmiana parametrów laboratoryjnych w czasie na podstawie badania β -SPECIFIC 1 oraz B-SPECIFIC-2

| Wynik laboratoryjny, mediana (zakres) | Początek badania β -SPECIFIC 1 | | Koniec badania β -SPECIFIC 1 (29. dzień) | Początek badania β -SPECIFIC 2 N=177 | Koniec badania β -SPECIFIC 2, etap I | Koniec badania B-SPECIFIC-2, etap II (ostatni dostępny wynik) | |
|--|--------------------------------------|------------------|--|---|--|---|------------------|
| | PLC N=41 | KAN N=43 | KAN N=37 | | KAN N=177 | KAN N=50 | PLC N=50 |
| Wyniki parametrów laboratoryjnych | | | | | | | |
| Stężenie hemoglobiny [g/dl] | 10,6 (5,5; 14,9) | 10,2 (7,7; 12,9) | 10,6 (7,7; 13,9) | 10,6 (5,5; 15,1) | 11,8 (6,4; 15,7) | 12,7 (9,8; 15,7) | 12,1 (7,7; 15,6) |
| Liczba płytek krwi [$10^9/l$] | 495 (190; 1 058) | 530 (261; 898) | 408 (19; 1 084) | 494 (65; 1 351) | 365 (95; 1 202) | 254 (147; 531) | 347 (189; 646) |
| Liczba białych krwinek [$10^9/l$] | 13,0 (4,1; 33,9) | 13,1 (5,6; 52,7) | 8,1 (2,9; 16,7) | 11,9 (3,2; 44,8) | 7,6 (1,3; 17,2) | 6,5 (2,4; 10,5) | 7,8 (3,9; 19,5) |
| Liczba neutrofilii [$10^9/l$] | 10,2 (2,9; 31,0) | 9,2 (4,1; 41,7) | 5,7 (1,3; 12,6) | 8,6 (2,2; 36,7) | 4,1 (0,9; 15,2) | 3,0 (1,3; 6,6) | 4,4 (1,6; 14,5) |
| Stężenie ferrytyny [μ g/l] | 150 (33; 4 500) | 125 (8; 4 311) | 34 (3; 1 796) | 154 (7; 8 726) | 38 (3; 8 577) | 24 (4; 4 261) | 32 (5; 1 369) |
| SGOT/AspAT [j./l] | 19 (11; 47) | 21 (14; 45) | 22 (12; 507) | 21 (9; 69) | 24 (11; 123) | 27 (12; 66) | 24 (13; 39) |
| SGPT/AIAT [j./l] | 13 (0; 43) | 12 (5; 82) | 13 (7; 828) | 12 (5; 77) | 15 (0; 282) | 17 (9; 83) | 15 (9; 43) |

11.8. Załącznik do oceny bezpieczeństwa w badaniu G2301E1

11.8.1. Parametry laboratoryjne

W okresie obserwacji wynoszącym ok. 3,5 roku neutropenię raportowano z częstością 10,2%.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 109.

Częstość występowania zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych na podstawie badania G2301E1

| Badanie | OBS | Punkt końcowy | KAN | | |
|-------------------------|----------|---------------|------------|-----------|-----|
| | | | n (%) | N | |
| Parametry laboratoryjne | | | | | |
| G2301E1(Ruperto 2018) | 3,5 roku | Neutropenia* | Ogółem | 18 (10,2) | 177 |
| | | | Stopień 3. | 17 (9,6) | |
| | | | Stopień 4. | 1 (0,6) | |

* U chorych leczonych MTX wystąpiło 11 zdarzeń neutropenii, a 3 były związane z łagodnymi zakażeniami (odpowiednio zapalenie gardła, mięczak zakaźny, zapalenie nosogardzieli i zapalenie ucha środkowego). Żaden z chorych nie przerwał leczenia kanakinumabem z powodu neutropenii, natomiast dwóch chorych przerwało leczenie MTX.

11.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

11.9.1. Badania wykluczone dla kanakinumabu

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|---------------|-----------------------|---|--|
| Alexeeva 2023 | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne. Zgodnie z kryteriami PICOS do analizy włączono badania jednoramienne dla KAN jeśli okres obserwacji wynosił co najmniej 12 miesięcy. W badaniu okres obserwacji wyniósł <12 miesięcy. | Alexeeva E, Krekhova E, Dvoryakovskaya T, i in., Efficacy and safety of canakinumab as a second line biologic after tocilizumab treatment failure in children with systemic juvenile idiopathic arthritis: A single-centre cohort study using routinely collected health data. Front Pediatr. 2023 Feb 22;11:1114207 |
| Balci 2020 | Niewłaściwa populacja | Badanie RWE prowadzone w Turcji. W badaniu przedstawiono wyniki dla terapii biologicznych stosowanych u chorych z JIA. Chorzy z postacią układową stanowili jedynie 8% populacji całkowitej. W badaniu nie przedstawiono wyników leczenia KANA w populacji uMIZS. | Balci S, Demir İ, Serbes M i in., Retrospective analyses of adverse events during biologic agents in children with juvenile idiopathic arthritis from a single center in Turkey. Reumatologia. 2020;58(6):367-374 |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|----------------------------|-----------------------|---|--|
| <i>Bettiol 2019</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Bettiol A, Lopalco G, Emmi G i in., Unveiling the Efficacy, Safety, and Tolerability of Anti-Interleukin-1 Treatment in Monogenic and Multifactorial Autoinflammatory Diseases. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019 Apr 17;20(8):1898 |
| <i>Bitossi 2023</i> | Niewłaściwa populacja | Opracowanie wtórne, w którym przedstawiono wyniki w populacji chorych z niezakaźnym zapaleniem błony naczyniowej oka związanym z ogólnoustrojowymi chorobami zapalnymi. | Bitossi A, Mattioli I, Bettiol A i in., Non-anti TNF α biologic agents for noninfectious uveitis associated with systemic inflammatory diseases: a systematic review. <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2023 May;19(5):549-560 |
| <i>Breillat 2017</i> | Niewłaściwa metodyka | List. | Breillat P, Tourte M, Romero P, i in., Interleukin-1 Inhibitors and Dacryoadenitis in Adult-Onset Still Disease. <i>Ann Intern Med.</i> 2018 Mar 20;168(6):455-456 |
| <i>Brunner 2020</i> | Niewłaściwa metodyka | Analiza post-hoc do przedłużenia badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 w podziale na chorych z gorączką oraz bez gorączki. | Brunner HI, Quartier P, Alexeeva E, i in., Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis With and Without Fever at Baseline: Results From an Open-Label, Active-Treatment Extension Study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2020 Dec;72(12):2147-2158 |
| <i>Cabrera 2019</i> | Niewłaściwa populacja | W badaniu nie przedstawiono wyników KAN w populacji uMIZS. Wyniki przedstawiono dla populacji JIA. | Cabrera N, Lega JC, Kassai B i in., Safety of biological agents in paediatric rheumatic diseases: A real-life multicenter retrospective study using the JIRcohort database. <i>Joint Bone Spine.</i> 2019 May;86(3):343-350. |
| <i>Campochiaro 2022</i> | Niewłaściwa metodyka | List edytorski. | Campochiaro C, Farina N, Tomelleri A, i in., Patients' experience and tolerability with canakinumab and anakinra for the treatment of adult-onset Still's disease. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2022 Sep;40(8):1598-1599 |
| <i>Cavalli 2019</i> | Niewłaściwa metodyka | Opis 4 przypadków. | Cavalli G, Tomelleri A, De Luca G, i in., Efficacy of canakinumab as first-line biologic agent in adult-onset Still's disease. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2019 Feb 13;21(1):54 |
| <i>Cavalli 2020</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Cavalli G, Farina N, Campochiaro C i in., Current treatment options and safety considerations when treating adult-onset Still's disease. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2020 Dec;19(12):1549-1558 |
| <i>Colafrancesco 2017</i> | Niewłaściwa metodyka | Wyniki po leczeniu KAN zostały zaprezentowane wyłącznie dla 4 chorych, którzy zmienili leczenie z ANA na KAN. | Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, i in., Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicenter Retrospective Observational Study. <i>Front Pharmacol.</i> 2017 Jun 13;8:369 |
| <i>Dumaine 2020</i> | Niewłaściwa populacja | W badaniu nie przedstawiono wyników KAN w populacji uMIZS. | Dumaine C, Bekkar S, Belot A i in., Infectious adverse events in children with Juvenile Idiopathic Arthritis treated with Biological Agents in a real-life setting: Data from the JIRcohort. <i>Joint Bone Spine.</i> 2020 Jan;87(1):49-55. |
| <i>Dunger-Baldauf 2022</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Dunger-Baldauf C, Nakasato P, Noviello S, i in., Similar Clinical Outcomes in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult-Onset Still's Disease Treated with Canakinumab: Bayesian and Population |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|-----------------------|----------------------------|--|---|
| | | | Model-Based Analyses. Rheumatol Ther. 2022 Apr;9(2):753-762 |
| <i>Galozzi 2018</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Galozzi P, Baggio C, Bindoli S, i in., Development and Role in Therapy of Canakinumab in Adult-Onset Still's Disease. Front Pharmacol. 2018 Sep 21;9:1074. |
| <i>Ghannam 2021</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | W analizie oceniono wpływ KAN na profil cytokin u chorych z AOSD. | Ghannam K, Zernicke J, Kedor C i in., Distinct Effects of Interleukin-1 β Inhibition upon Cytokine Profile in Patients with Adult-Onset Still's Disease and Active Articular Manifestation Responding to Canakinumab. J Clin Med. 2021 Sep 26;10(19):4400 |
| <i>Giancane 2016</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Giancane G, Minoia F, Davi S i in., IL-1 Inhibition in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Front Pharmacol. 2016 Dec 6;7:467. |
| <i>Grom 2014</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Grom AA. Canakinumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2014 Nov;10(11):1427-35. |
| <i>Grom 2015</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Grom A.A., Ilowite N.T., Pascual V., i in. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. Arthritis & Rheumatology, 2015 68(1), 218–228. |
| <i>Hinze 2021</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie jednoramienne. Zgodnie z kryteriami PICOS do analizy włączono badania jednoramienne dla KAN jeśli okres obserwacji wynosił co najmniej 12 miesięcy. W badaniu przedstawiono wyniki dla 15 dni. | Hinze T, Kessel C, Hinze CH, i in., A dysregulated interleukin-18-interferon- γ -CXCL9 axis impacts treatment response to canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2021 Nov 3;60(11):5165-5174 |
| <i>Horneff 2011</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Horneff G, Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis, International Journal of Clinical Rheumatology (2011) 6:3 (305-323) |
| <i>Horneff 2017</i> | Niewłaściwa metodyka | Wyniki zaprezentowano łącznie dla inhibitorów IL-1. Wyniki leczenia KAN nie zostały zaprezentowane w postaci liczbowej w tekście/tabeli publikacji. | Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, i in., Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the <i>BIKER</i> registry. Arthritis Res Ther. 2017 Nov 22;19(1):256 |
| <i>Hur 2022</i> | Niewłaściwa metodyka | Analiza oceniająca przyczyny rozpoczęcia terapii KAN oraz dane demograficzne chorych w momencie rozpoczęcia terapii KAN. | Hur P, Yi E, Ionescu-Iltu R, i in., Reasons for Initiating Canakinumab among Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Adult-Onset Still's Disease in the U.S. Real-World Settings. Rheumatol Ther. 2022 Feb;9(1):265-283 |
| <i>Iwata 2022</i> | Niewłaściwa populacja | Populacja japońska. | Iwata N, Nishimura K, Hara R, i in., Long-term Efficacy and Safety of Canakinumab in the Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japanese Patients: Results from an Open-label Phase III Study. Mod Rheumatol. 2022 Nov 18:roac128 |
| <i>Jamilloux 2014</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T, Sève P. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. Ther Clin Risk Manag. 2014 Dec 22;11:33-43 |
| <i>Kimura 2017</i> | Niewłaściwa metodyka | Wyniki dla grupy leczonej IL-1 przedstawiono łącznie dla ANA oraz KAN. Jednocześnie określono, że | Kimura Y, Grevich S, Beukelman T i in., CARRA Registry Investigators. Pilot study comparing the Childhood Arthritis & |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|----------------------------|-------------------------|--|---|
| | | na początku wszyscy chorzy w grupie stosowali ANA. | Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans. <i>Pediatr Rheumatol Online J.</i> 2017 Apr 11;15(1):23. |
| <i>Laskari 2021</i> | Niewłaściwa interwencja | Nie wszyscy chorzy otrzymywali leczenie w standardowym schemacie. Choć część wyników jest pokazana dla standardowego schematu to DCO dla wyników wynosi >3 mies. Zgodnie z kryteriami PICOS do analizy włączono badania jednoramiennie dla KAN jeśli okres obserwacji wynosił co najmniej 12 miesięcy. | Laskari K, Tektonidou MG, Katsiari C, i in., Outcome of refractory to conventional and/or biologic treatment adult Still's disease following canakinumab treatment: Countrywide data in 50 patients. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2021 Feb;51(1):137-143 |
| <i>Maritsi 2020</i> | Niewłaściwa metodyka | List. | Maritsi DN, Vougiouka O, Eleftheriou D., Discontinuation of Canakinumab following Clinical Disease Remission Is Feasible in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2020 Apr;47(4):634-635 |
| <i>McHugh 2018</i> | Niewłaściwa metodyka | Streszczenie do badania G2301E1. | McHugh J. Long-term safety of canakinumab in systemic JIA. <i>Nat Rev Rheumatol.</i> 2018 Nov;14(11):622. |
| <i>Nishimura 2021</i> | Niewłaściwa populacja | Populacja japońska. | Nishimura K, Hara R, Umebayashi H, i in., Efficacy and safety of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: 48-week results from an open-label phase III study in Japanese patients. <i>Mod Rheumatol.</i> 2021 Jan;31(1):226-234 |
| <i>Orrock 2016</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Orrock JE, Ilowite NT. Canakinumab for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>Expert Rev Clin Pharmacol.</i> 2016 Aug;9(8):1015-24 |
| <i>Peitz 2015</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Peitz J, Horneff G. Treatment of systemic-onset juvenile arthritis with canakinumab. <i>Open Access Rheumatol.</i> 2015 Feb 18;7:23-31 |
| <i>Quartier 2021</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie fazy IIIb/IV, w którym oceniano jak będzie utrzymywał się efekt kliniczny przy redukcji dawki lub wydłużeniu odstępu pomiędzy dawkami KAN. | Quartier P, Alexeeva E, Constantin T., i in., Tapering Canakinumab Monotherapy in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Clinical Remission: Results From a Phase IIIb/IV Open-Label, Randomized Study, <i>Arthritis & Rheumatology</i> Vol. 73, No. 2, February 2021, pp 336–346 |
| <i>Rossi-Semerano 2015</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie kwestionariuszowe. | Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, i in., Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2015 Feb 15;10:19 |
| <i>Ruperto 2012a</i> | Niewłaściwa metodyka | Badanie eskalacji dawki. W badaniu uczestniczyły 3 kohorty stosujące następujące dawki KAN 1) 0,5 mg/kg 2) 1,5 mg/kg 3) 4,5 mg/kg. Chorzy w II etapie badania mogli stosować dawkę 4 mg/kg. | Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, Bader-Meunier B, Vastert SJ, Nosedà E, D'Ambrosio D, Lecot J, Chakraborty A, Martini A, Chioato A; Paediatric Rheumatology International Clinical Trials Organisation. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012 Feb;64(2):557-6 |
| <i>Sfriso 2020</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Sfriso P, Bindoli S, Doria A, i in., Canakinumab for the treatment of adult- |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|-----------------------|----------------------------|--|---|
| | | | onset Still's disease. Expert Rev Clin Immunol. 2020 Feb;16(2):129-138 |
| <i>Shenoi 2018</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | W badaniu przedstawiono wyniki porównania KAN vs komparator dla satysfakcji z leczenia. Zgodnie z PICOS nie włączono badań oceniających satysfakcję z leczenia. | Shenoi S, Horneff G, Cidon M, i in., The burden of systemic juvenile idiopathic arthritis for patients and caregivers: an international survey and retrospective chart review. Clin Exp Rheumatol. 2018 Sep-Oct;36(5):920-928 |
| <i>Singh 2017</i> | Niewłaściwa interwencja | Do przeglądu nie włączono badań dla KAN w populacji docelowej. | Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis unsuccessfully treated with biologics: a systematic review and network meta-analysis, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, YR: 2017 NO: 3 PB: John Wiley & Sons, Ltd SN: 1465-1858 |
| <i>Singh 2017a</i> | Niewłaściwa interwencja | Do przeglądu nie włączono badań dla KAN w populacji docelowej. | Singh JA, Hossain A., Mudano AS i in., TI: Biologics or tofacitinib for people with rheumatoid arthritis naive to methotrexate: a systematic review and network meta-analysis, Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 5, John Wiley & Sons, Ltd, 1465-1858 |
| <i>Sota 2019</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | W badaniu przedstawiono wyniki dla punktów końcowych, które nie były zdefiniowane w PICOS, tj. DRR, wpływ czynników na DDR, czynniki prognostyczne wpływające na przerwanie leczenia. Przedstawiono jedynie kilka wyników dla zdarzeń niepożądanych. | Sota J, Insalaco A, Cimaz R, i in., Drug Retention Rate and Predictive Factors of Drug Survival for Interleukin-1 Inhibitors in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Front Pharmacol. 2019 Jan 8;9:1526 |
| <i>Ter Haar 2019</i> | Niewłaściwa populacja | W badaniu KAN w 2. roku stosowało jedynie 3 chorych, a w 2. i 5. roku 2 chorych.. | Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF i in., Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1163-1173. |
| <i>Thiele 2021</i> | Niewłaściwa metodyka | W publikacji nie przedstawiono wyników leczenia KAN. Wyniki przedstawiono zbiorczo dla leków IL-1 (anakinra + kanakinumab). | Thiele F, Klein A, Windschall D i in., Comparative risk of infections among real-world users of biologics for juvenile idiopathic arthritis: data from the German <i>BIKER</i> registry. Rheumatol Int. 2021 Apr;41(4):751-762. |
| <i>Tomelleri 2021</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Tomelleri A.; Campochiaro C.; De Luca G i in., Canakinumab injection for the treatment of active Still's disease, including adult-onset Still's disease, Expert Opinion on Orphan Drugs (2021) 9:3 (77-86) |
| <i>Vitale 2022</i> | Niewłaściwa metodyka | Głównym celem badania było określenie IS między typami choroby Still'a: układowa vs przewlekła stawowa. | Vitale A, Caggiano V, Maggio MC, i in., Canakinumab as first-line biological therapy in Still's disease and differences between the systemic and the chronic-articular courses: Real-life experience from the international AIDA registry. Front Med (Lausanne). 2022 Dec 22;9:1071732 |
| <i>Welzel 2022</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Welzel T, Oefelein L, Twilt M i in., Tapering of biological treatment in autoinflammatory diseases: a scoping review. Pediatr Rheumatol Online J. 2022 Aug 13;20(1):67. |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|----------------------|----------------------|---|--|
| <i>Wulfraat 2013</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Wulfraat NM, Woo P. Canakinumab in pediatric rheumatic diseases. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2013 Apr;13(4):615-22 |
| <i>Wulfraat 2015</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Wulfraat NM. A safety evaluation of canakinumab for the treatment of systemic onset juvenile idiopathic arthritis. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2015;14(12):1961-7. |
| <i>Yoo 2019</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Yoo DH. Biologics for the treatment of adult-onset still's disease. <i>Expert Opin Biol Ther.</i> 2019 Nov;19(11):1173-1190. |
| <i>Zhou 2018</i> | Niewłaściwa metodyka | Przegląd niesystematyczny. | Zhou S, Qiao J, Bai J, i in., Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. <i>Ther Clin Risk Manag.</i> 2018 Jan 24;14:167-171 |
| <i>Zimmer 2023</i> | Niewłaściwa metodyka | W publikacji nie przedstawiono wyników leczenia KAN. Wyniki przedstawiono zbiorczo dla leków biologicznych innych niż TNF-alfa (tocilizumab, abatacept, anakinra, kanakinumab). | Zimmer A, Klein A, Kuemmerle-Deschner JB i in., Incident psoriasis under treatment with tumor necrosis factor- α inhibitors in juvenile idiopathic arthritis patients-analysis of the BiKeR registry. <i>Rheumatol Int.</i> 2023 Sep;43(9):1675-1684. |

11.9.2. Badanie wykluczone dla anakinry i tocilizumabu

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|--------------------------|----------------------------|---|---|
| <i>De Benedetti 2015</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | Analiza post-hoc do badania <i>TENDER</i> (TOC vs PLC). W badaniu przedstawiono ocenę wzrostu, czyli punkt końcowy niezgodny z kryteriami PICOS. | De Benedetti F, Brunner H, Ruperto N i in., Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 Mar;67(3):840-8. |
| <i>Kaneko 2018</i> | Niewłaściwa populacja | Populacja japońska. | Kaneko Y, Kameda H, Ikeda K i in., Tocilizumab in patients with adult-onset still's disease refractory to glucocorticoid treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018 Dec;77(12):1720-1729 |
| <i>Malattia 2020</i> | Niewłaściwe punkty końcowe | Publikacja do badań NCT00642460 (<i>TENDER</i>) oraz NCT00988221 (<i>CHERISH</i>). W badaniu przedstawiono ocenę progresji radiologicznej, czyli punkt końcowy niezgodny z kryteriami PICOS. Ten punkt końcowy nie był raportowany w badaniach dla KAN. | Malattia C, Ruperto N, Pederzoli S, Palmisani E i in., Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2020 Sep 10;22(1):211. |
| <i>Nordström 2012</i> | Niewłaściwy komparator | Publikacja do badania NCT01033656 (ANA vs DMRD). Niewłaściwy komparator do wykonania porównania pośredniego z KAN. | Nordström D, Knight A, Luukkainen R i in., Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. <i>J Rheumatol.</i> 2012 Oct;39(10):2008-11 |
| <i>Ruperto 2021</i> | Niewłaściwa metodyka | Publikacja do 2 badań fazy Ib, MIZS tj. badania | Ruperto N, Brunner HI, Ramanan AV i in., <i>Paediatric Rheumatology</i> |

| Badanie | Powód wykluczenia | Komentarz | Referencja |
|-------------|-----------------------|--|--|
| | | NCT01904292 (populacja uMIZS) oraz NCT01904279 (populacja pJIA). W badaniu przedstawiono wyniki wyłącznie dla leczenia TOC. Brak porównania pośredniego z PLC. | International Trials Organisation (PRINTO) and the Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous dosing regimens of tocilizumab in children with systemic or polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford). 2021 Oct 2;60(10):4568-4580 |
| Yokota 2008 | Niewłaściwa populacja | Populacja japońska. | Yokota S, Imagawa T, Mori M i in., 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 Mar 22;371(9617):998-1006. |
| Yokota 2010 | Niewłaściwa metodyka | Populacja japońska. | Yokota S, Kishimoto T. Tocilizumab: molecular intervention therapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2010 Sep;6(5):735-43. |

11.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 110.
Kryteria Cook

| Kryteria Cook | Tak/Nie |
|---|---------|
| Sprecyzowane pytanie badawcze: | |
| Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania: | |
| Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych: | |
| Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy: | |
| Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań: | |
| Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów) | |

Tabela 111.
Skala AMSTAR 2

| Domena | | Publikacja | |
|--------|---|------------------|----------------------|
| | | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| 1. | Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO? | | Tak Nie |
| 2. | Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego | TAK | Tak Częściowo tak |

| Domena | | Publikacja | |
|--------|---|------------------|-----------------------------|
| | | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| | przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu? | | Nie |
| 3. | Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji? | | Tak Nie |
| 4. | Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury? | TAK | Tak Częściowo tak Nie |
| 5. | Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | | Tak Nie |
| 6. | Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków? | | Tak Nie |
| 7. | Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia? | TAK | Tak Częściowo tak Nie |
| 8. | Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych? | | Tak Częściowo tak Nie |
| 9. | Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania? | TAK | Tak Częściowo tak Nie |
| 10. | Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań? | | Tak Częściowo tak Nie |
| 11. | Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | TAK | Tak Nie |
| 12. | Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą) | | Tak Nie |
| 13. | Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań? | TAK | Tak Nie |
| 14. | Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu? | | Tak Nie |
| 15. | Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych) | TAK | Tak Nie |

| Domena | | Publikacja | |
|----------------------------------|--|---|------------|
| | | Domena krytyczna | Odpowiedź |
| 16. | Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu? | | Tak Nie |
| Jakość przeglądu systematycznego | | wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska | |

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

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

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

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

Tabela 112.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 113.
Ocena jakości danych wg skali NICE

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|---|-------------------|---------------|
| 1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku? | | |
| 2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany? | | |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane? | | |
| 4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe? | | |
| 5. Czy dane były poprawnie analizowane? | | |
| 6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno? | | |
| 7. Czy opisano jasno wyniki badania? | | |

| Pytanie | Odpowiedź Tak/Nie | Punktacja 1/0 |
|--|-------------------|---------------|
| 8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)? | | |
| SUMA PUNKTÓW | | |

Tabela 114.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

| SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADAŃ KLINICZNO-KONTROLNE | | | |
|---|--|------|----------------------|
| <u>Uwaga:</u> badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Ekspozycja”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki. | | | |
| Pytanie | Odpowiedź | Suma | |
| Dobór próby | | | |
| 1) Czy kryteria włączenia do badania zostały prawidłowo zdefiniowane? | a) tak, poprzez niezależną walidację | * | (max. ****) |
| | b) tak, np. poprzez łączenie zapisów lub na podstawie spontanicznych zgłoszeń chorych | | |
| | c) brak opisu | | |
| 2) Reprezentatywność populacji badanej | a) seria kolejnych przypadków lub seria przypadków w oczywisty sposób reprezentatywna | * | |
| | b) możliwy błąd selekcji chorych lub reprezentatywność niemożliwa do określenia | | |
| 3) Dobór chorych do grupy kontrolnej | a) z tego samego środowiska co grupa badana | * | |
| | b) chorzy ze szpitala | | |
| | c) brak opisu | | |
| 4) Definicja grupy kontrolnej | a) brak choroby (punktu końcowego) w wywiadzie | * | |
| | b) brak opisu | | |
| Porównywalność | | | |
| 1) Porównywalność grupy badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy | a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) | * | (max. **) |
| | b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) | * | |
| Ekspozycja | | | |
| 1) Stwierdzenie ekspozycji | a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) | * | (max. ***) |
| | b) ustrukturyzowany wywiad z zaślepieniem przypisania do grupy badanej lub kontrolnej | * | |
| | c) ustrukturyzowany wywiad bez zaślepienia przypisania do grupy badanej lub kontrolnej | | |
| | d) raportowane przez chorego w formie pisemnej lub wyłącznie dokumentacja medyczna | | |
| | e) brak opisu | | |
| 2) Czy stosowano tę samą metodę stwierdzenia ekspozycji w grupie badanej i kontrolnej? | a) tak | * | |
| | b) nie | | |
| 3) Odsetek chorych z brakiem odpowiedzi | a) jednakowy w grupie badanej i kontrolnej | * | |
| | b) opis pacjentów z brakiem odpowiedzi | | |
| | c) różny w grupie badanej i kontrolnej, bez oznaczenia | | |

Tabela 115.
Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych

| SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE | | | |
|---|--|-------------|----------------------|
| Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki. | | | |
| Pytanie | Odpowiedź | Suma | |
| Dobór próby | | | |
| 1) Reprezentatywność kohorty narażonej | a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ (proszę wpisać) w danej społeczności | * | (max. ****) |
| | b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego ____ w danej społeczności | * | |
| | c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze) | | |
| | d) nie określono metody doboru kohorty | | |
| 2) Dobór kohorty bez narażenia | a) z tego samego środowiska co narażona kohorta | * | |
| | b) z innego środowiska (z innej populacji) | | |
| | c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia | | |
| 3) Stwierdzenie narażenia | a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) | * | |
| | b) ustrukturyzowany wywiad | * | |
| | c) raportowane przez chorego w formie pisemnej | | |
| | d) nie określono | | |
| 4) Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania? | a) tak | * | |
| | b) nie | | |
| Porównywalność | | | |
| 1) Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy | a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) | * | (max. **) |
| | b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego istotnego czynnika) | * | |
| Punkt końcowy | | | |
| 1) Ocena wystąpienia punktu końcowego | a) niezależna ocena z zaślepieniem | * | (max. ***) |
| | b) łączenie zapisów | * | |
| | c) raportowane przez chorego | | |
| | d) nie określono | | |
| 2) Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy? | a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) | * | |
| | b) nie | | |
| 3) Poprawność obserwacji kohort | a) pełna obserwacja – znane losy wszystkich chorych | * | |
| | b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty chorych z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych chorych - > ____ % ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się losów chorych utraconych | * | |

| SKALA OCENY JAKOŚCI BADAŃ NEWCASTLE-OTTAWA – BADANIA KOHORTOWE | | |
|---|---|------|
| Uwaga: badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach "Dobór próby" i "Punkt końcowy". W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki. | | |
| Pytanie | Odpowiedź | Suma |
| | c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów chorych utraconych | |
| | d) nie określono | |

Tabela 116.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

| Domena | Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu) | Ocena ryzyka |
|--|---|--|
| Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>) | | |
| Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>) | Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne) | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne |
| Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>) | Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne |
| Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>) | | |
| Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne |
| Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>) | | |
| Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne. | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne |
| Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>) | | |
| Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych) | Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup) | <ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne |

| Domena | Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu) | Ocena ryzyka |
|--|---|--|
| Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias) | | |
| Wybiórcze raportowanie | Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski. | <ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne |
| Inne rodzaje błędów (ang. other bias) | | |
| Inne źródła błędów | <p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p> | <ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne |

Tabela 117.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

| Typ badania | Rodzaj badania | Opis podtypu |
|--|----------------|---|
| Przegląd systematyczny RCT | IA | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT |
| | IB | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy |
| Badanie eksperymentalne | IIA | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją |
| | IIB | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją |
| | IIC | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³ |
| | IID | Badanie jednoramienne |
| Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną | IIIA | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych |
| | IIIB | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną |
| | IIIC | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną |
| | IIID | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną |
| | IIIE | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) |
| Badanie opisowe | IVA | Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴ |
| | IVB | Seria przypadków - badanie posttest ⁵ |
| | IVC | Inne badanie grupy pacjentów |
| | IVD | Opis przypadku |
| Opinia ekspertów | V | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów |

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

Tabela 120.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

| Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań | | |
|---|---|--|
| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
| 1. | Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań | 3, 11.5 |
| 2. | Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej | 3.6.3, 11.3, 11.4 |
| 3. | Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną | 1, 5 |
| 4. | Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | 3.6.4, 3.6.4.2 |
| 5. | Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | 11.1, 11.2 |
| 6. | Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu | 3.6.1, 3.6.2 |
| 7. | Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem: | |
| 7.1 | Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej | 11.5 |
| 7.2 | Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania | 11.5 |
| 7.3 | Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii | 11.5 |
| 7.4 | Charakterystyki grupy osób badanych | 11.5 |
| 7.5 | Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane | 11.5 |

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

| Nr | Zadanie | Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie) |
|-----|--|--|
| 7.6 | Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu | 11.5 |
| 7.7 | Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem | 11.5 |
| 7.8 | Wskazania źródeł finansowania badania | 11.5 |
| 8. | Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej | 1, 5 |
| 9. | Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) | 7 |

12. Spis tabel

| | |
|---|-----------|
| Tabela 1. Kluczowe wyniki skuteczności z badań β -SPECIFIC 1 i β -SPECIFIC 2 | 17 |
| Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla kanakinumabu..... | 30 |
| Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji dla anakinry i tocilizumabu | 34 |
| Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy dla kanakinumabu | 49 |
| Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy dla kanakinumabu | 55 |
| Tabela 6. Zgodność populacji z badania klinicznego β -SPECIFIC 1 z populacją wnioskowaną –uMIZS..... | 66 |
| Tabela 7. Zgodność populacji z badania klinicznego CONSIDER z populacją wnioskowaną – choroba Stilli o początku w wieku dorosłym..... | 68 |
| Tabela 8. Podsumowanie oceny homogeniczności badań β -SPECIFIC 1, ANAJIS i TENDER – charakterystyka chorych..... | 70 |
| Tabela 9. Podsumowanie oceny homogeniczności badań β -SPECIFIC 1, ANAJIS i TENDER – charakterystyka badań | 71 |
| Tabela 10. Definicja dla pierwszorzędowego punktu końcowego z badań β -SPECIFIC 1, ANAJIS i TENDER..... | 77 |
| Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań β-SPECIFIC 1, β-SPECIFIC 2 oraz CONSIDER wg zaleceń Cochrane | 78 |
| Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania TENDER oraz ANAJIS wg zaleceń Cochrane..... | 80 |
| Tabela 13. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje..... | 85 |
| Tabela 14. Dane wejściowe do porównania pośredniego..... | 90 |
| Tabela 15. Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs ANA..... | 93 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 16. Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs TOC | 94 |
| Tabela 17. Skuteczność kanakinumabu, anakinry i tocilizumabem (poprzez placebo) – zestawienie wyników | 96 |
| Tabela 18. Częstość występowania odpowiedzi ACR na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 1..... | 99 |
| Tabela 19. Zmiana parametrów wchodzących w skład odpowiedzi ACR na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 1..... | 100 |
| Tabela 20. Częstość występowania temperatury ciała ≤38°C na podstawie badania <i>β-</i> <i>SPECIFIC</i> 1..... | 101 |
| Tabela 21. Wynik ogólnej oceny bólu wg CHAQ na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 1..... | 101 |
| Tabela 22. Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50 na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 1..... | 102 |
| Tabela 23. Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ na podstawie badania <i>β-</i> <i>SPECIFIC</i> 1..... | 102 |
| Tabela 24. Częstość zmniejszenia dawki steroidów na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 2 (etap I)..... | 106 |
| Tabela 25. Zmniejszenie dawki steroidów pod koniec etapu Ic na podstawie badania <i>β-</i> <i>SPECIFIC</i> 2 (etap I)..... | 106 |
| Tabela 26. Częstość osiągnięcia poszczególnych dawek steroidów na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 2 (etap I)..... | 107 |
| Tabela 27. Częstość występowania odpowiedzi ACR na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 2 (etap I)..... | 107 |
| Tabela 28. Zmiana parametrów wchodzących w skład odpowiedzi ACR na podstawie badania <i>β-SPECIFIC</i> 2 (etap I)..... | 108 |
| Tabela 29. Częstość występowania temperatury ciała ≤38°C na podstawie badania <i>β-</i> <i>SPECIFIC</i> 2 (etap I)..... | 109 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 30. Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ na podstawie badania β - <i>SPECIFIC</i> 2 (etap I)..... | 110 |
| Tabela 31. Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50 na podstawie badania β - <i>SPECIFIC</i> 2 (etap I) | 111 |
| Tabela 32. Czas do zaostrzenia choroby na podstawie badania β - <i>SPECIFIC</i> 2 (etap II) | 112 |
| Tabela 33. Czas do pogorszenia odpowiedzi ACR na podstawie badania β - <i>SPECIFIC</i> 2 (etap II) | 114 |
| Tabela 34. Zmiana ogólnej oceny bólu wg CHAQ na podstawie badania β - <i>SPECIFIC</i> 1 (etap II) | 115 |
| Tabela 35. Zmiana oceny niepełnosprawności wg CHAQ na podstawie badania β - <i>SPECIFIC</i> 2 (etap II) | 115 |
| Tabela 36. Zmiana oceny jakości życia wg CHQPF50 na podstawie badania β - <i>SPECIFIC</i> 2 (etap II) | 116 |
| Tabela 37. Niska aktywność choroby lub choroba nieaktywna wg JADAS na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 118 |
| Tabela 38. Częstość występowania CID_{ACR} oraz CR_{ACR} na podstawie badania <i>G2301E1</i> ... | 119 |
| Tabela 39. Częstość występowania odpowiedzi ACR na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 120 |
| Tabela 40. Częstość przerwania leczenia kortykosteroidami na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 121 |
| Tabela 41. Dawka GKS <0,2 mg/kg na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 122 |
| Tabela 42. Odpowiedź na leczenie według kryteriów DAS28, ACR i EULAR na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – populacja ITT, etap I | 125 |
| Tabela 43. Odpowiedź na leczenie według kryteriów DAS28, ACR i EULAR na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – populacja PP, etap I | 126 |
| Tabela 44. Niska aktywność lub remisja choroby na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – populacja ITT i PP, etap I..... | 127 |

| | |
|---|------------|
| Tabela 45. Ocena PhGA, stawów i jakości życia na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – populacja PP, etap I..... | 128 |
| Tabela 46. Zmiana wyników markerów stanu zapalnego na podstawie badania <i>CONSIDER</i> –populacja ITT i PP..... | 129 |
| Tabela 47. Odpowiedź na leczenie według kryteriów DAS28, ACR i EULAR na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – etap II | 130 |
| Tabela 48. Remisja choroby na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – etap II | 130 |
| Tabela 49. Odpowiedź na leczenie na podstawie publikacji <i>Feist 2018</i> | 133 |
| Tabela 50. Zmiana liczby stawów zajętych chorobą oraz zmiana DAS28(CRP) na podstawie publikacji <i>Feist 2018</i> | 136 |
| Tabela 51. Zmiana w czasie zmiennych odpowiedzi ACR i DAS28(CRP) na podstawie publikacji <i>Feist 2018</i> | 136 |
| Tabela 52. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>De Matteis</i> | 138 |
| Tabela 53. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>De Matteis 2022</i> | 139 |
| Tabela 54. Osiągnięcie ACR na podstawie badania <i>TURSYS</i> | 140 |
| Tabela 55. Zmiana leczenia na podstawie badania <i>TURSYS</i> | 141 |
| Tabela 56. Częstość występowania redukcji nasilenia/ustąpienia objawów lub brak objawów na podstawie rejestru <i>AID</i> | 143 |
| Tabela 57. Ocena objawów przed leczeniem inhibitorem IL-1 vs po leczeniu inhibitorem IL-1 na podstawie rejestru <i>AID</i> | 144 |
| Tabela 58. Częstość występowania normalizacji CRP podstawie rejestru <i>AID</i> | 145 |
| Tabela 59. Ocena parametrów stanu zapalnego przed leczeniem inhibitorem IL-1 vs po leczeniu inhibitorem IL-1 na podstawie rejestru <i>AID</i>..... | 146 |

| | |
|---|------------|
| Tabela 60. Częstość występowania choroby nieaktywnej i remisji choroby podstawie rejestru <i>AID</i> | 147 |
| Tabela 61. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie podstawie rejestru <i>AID</i> | 147 |
| Tabela 62. Częstość występowania minimalnej aktywności choroby na podstawie badania <i>Barut 2019</i> | 149 |
| Tabela 63. Częstość występowania remisji po odstawieniu leczenia na podstawie badania <i>Barut 2019</i> | 149 |
| Tabela 64. Choroba nieaktywna z podziałem na linie leczenia na podstawie badania <i>Woerner 2015</i> | 151 |
| Tabela 65. Choroba nieaktywna na podstawie badania <i>Woerner 2015</i> | 151 |
| Tabela 66. Remisja kliniczna na podstawie badania <i>Woerner 2015</i> | 152 |
| Tabela 67. Zmiana leczenia na podstawie badania <i>Woerner 2015</i> | 152 |
| Tabela 68. Profil bezpieczeństwa ogółem badanie <i>β-SPECIFIC 1</i> oraz <i>β-SPECIFIC 2</i> (etap II) | 156 |
| Tabela 69. Profil bezpieczeństwa ogółem badanie <i>β-SPECIFIC 2</i> (etap I)..... | 158 |
| Tabela 70. Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych i zakażeń na 100 pacjentodni, badanie <i>β-SPECIFIC 2</i> (etap II) | 159 |
| Tabela 71. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – badanie <i>β-SPECIFIC 1</i> oraz <i>β-SPECIFIC 2</i> (etap II)... | 160 |
| Tabela 72. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – badanie <i>β-SPECIFIC 2</i> (etap I) | 160 |
| Tabela 73. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych badanie <i>β-SPECIFIC 1</i> oraz <i>β-SPECIFIC 2</i> (etap II)..... | 162 |
| Tabela 74. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych badanie <i>β-SPECIFIC 2</i> (etap I)..... | 164 |
| Tabela 75. Profil bezpieczeństwa ogółem na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 165 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 76. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 166 |
| Tabela 77. Częstość występowania MAS na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 168 |
| Tabela 78. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 168 |
| Tabela 79. Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – I etap badania (12 tyg.)..... | 172 |
| Tabela 80. Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – II etap badania (12 tyg.-24 tyg.)..... | 172 |
| Tabela 81. Ciężkie zdarzenia niepożądane na podstawie badania <i>CONSIDER</i> – faza LTE | 172 |
| Tabela 82. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (nie ciężkich, ang. <i>non serious</i>) na podstawie badania <i>CONSIDER</i> | 174 |
| Tabela 83. Wskaźnik występowania zdarzeń niepożądanych (nie ciężkich, ang. <i>non serious</i>) na 100 pacjentolat na podstawie badania <i>CONSIDER</i> | 180 |
| Tabela 84. Profil bezpieczeństwa na podstawie publikacji <i>Feist 2018</i> | 183 |
| Tabela 85. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie publikacji <i>Feist 2018</i> | 186 |
| Tabela 86. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>De Matteis</i> | 188 |
| Tabela 87. Bezpieczeństwo na podstawie rejestru <i>AID</i> | 189 |
| Tabela 88. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podstawie rejestru <i>BIKER</i> | 191 |
| Tabela 89. Częstość występowania zdarzeń specjalnego zainteresowania podstawie rejestru <i>BIKER</i> | 194 |
| Tabela 90. Opis przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych na podstawie badania <i>Woerner 2015</i> | 197 |

| | |
|--|------------|
| Tabela 91. Zestawienie istotnych zagrożeń dotyczących stosowania produktu leczniczego Ilaris® | 203 |
| Tabela 92. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych kanakinumabem | 208 |
| Tabela 93. Kluczowe wyniki skuteczności z badań <i>β-SPECIFIC 1</i> i <i>β-SPECIFIC 2</i> | 216 |
| Tabela 94. Kluczowe wyniki skuteczności z badania <i>CONSIDER</i> | 218 |
| Tabela 95. Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs ANA..... | 224 |
| Tabela 96. Odpowiedź ACR – porównanie pośrednie KAN vs TOC | 225 |
| Tabela 97. Ocena bezpieczeństwa KAN vs PLC na podstawie badań <i>β-SPECIFIC 1</i> i <i>β-SPECIFIC 2</i> | 226 |
| Tabela 98. Podsumowanie kluczowych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych..... | 227 |
| Tabela 99. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla kanakinumabu | 237 |
| Tabela 100. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla anakinry i tocilizumabu | 238 |
| Tabela 101. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych dla kanakinumabu | 239 |
| Tabela 102. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy | 240 |
| Tabela 103. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 | 248 |
| Tabela 104. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2, cd. | 251 |
| Tabela 105. Zmiana aktywności choroby względem wartości początkowych na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 296 |
| Tabela 106. Częstość występowania zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych badanie <i>β-SPECIFIC 1</i> oraz <i>B-SPECIFIC-2</i> (etap II) | 304 |

| | |
|--|-----|
| Tabela 107. Częstość występowania zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych badanie β -SPECIFIC 2 (etap I) | 305 |
| Tabela 108. Zmiana parametrów laboratoryjnych w czasie na podstawie badania β -SPECIFIC 1 oraz B-SPECIFIC-2 | 306 |
| Tabela 109. Częstość występowania zaburzeń w wynikach parametrów laboratoryjnych na podstawie badania G2301E1 | 307 |
| Tabela 110. Kryteria Cook | 313 |
| Tabela 111. Skala AMSTAR 2 | 313 |
| Tabela 112. Ocena jakości danych wg skali Jadad | 315 |
| Tabela 113. Ocena jakości danych wg skali NICE | 315 |
| Tabela 114. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kliniczno-kontrolnych | 316 |
| Tabela 115. Kwestionariusz Newcastle-Ottawa Scale (NOS) do oceny badań nierandomizowanych – wersja dla badań kohortowych | 317 |
| Tabela 116. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane | 318 |
| Tabela 117. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹ | 319 |
| Tabela 118. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych | 320 |
| Tabela 119. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych | 320 |
| Tabela 120. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i> | 321 |

13. Spis rysunków

| | |
|---|-----|
| Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla kanakinumabu | 37 |
| Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji dla komparatorów..... | 39 |
| Rysunek 3. Metodyka badania β -SPECIFIC 1 | 43 |
| Rysunek 4. Metodyka badania β -SPECIFIC 2 | 44 |
| Rysunek 5. Przepływ chorych w etapie I badania β -SPECIFIC 2..... | 45 |
| Rysunek 6. Schemat badania G2301E1 | 46 |
| Rysunek 7. Schemat badania CONSIDER | 47 |
| Rysunek 8. Schemat badania β -SPECIFIC 2 | 103 |
| Rysunek 9. Przepływ chorych w etapie I badania β -SPECIFIC 2..... | 104 |
| Rysunek 10. Wynik wg CHAQ na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap I) | 110 |
| Rysunek 11. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo zaostrzenia choroby na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II)..... | 113 |
| Rysunek 12. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi ACR na podstawie badania β -SPECIFIC 2 (etap II) | 114 |
| Rysunek 13. Aktywność choroby oraz odpowiedź na leczenie na podstawie badania G2301E1 | 120 |
| Rysunek 14. Schemat badania CONSIDER | 123 |
| Rysunek 15. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie na podstawie badania CONSIDER (populacja PP) | 126 |
| Rysunek 16. Odpowiedź na leczenie ACR na podstawie publikacji Feist 2018..... | 134 |
| Rysunek 17. Średni wynik w skali PGA na podstawie badania TURSIS..... | 140 |

| | |
|---|------------|
| Rysunek 18. Zmiana leczenia na podstawie badania <i>TURSYS</i> | 142 |
| Rysunek 19. Choroba nieaktywna i kliniczna remisja po zmianie leczenia na podstawie badania <i>Woerner 2015</i> | 151 |
| Rysunek 20. Wskaźniki odpowiedzi na leczenie na podstawie badania <i>CONSIDER</i> (populacja PP) | 219 |
| Rysunek 21. Aktywność choroby oraz odpowiedź na leczenie na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 220 |
| Rysunek 22. Odpowiedź na leczenie ACR na podstawie publikacji <i>Feist 2018</i> | 222 |
| Rysunek 23. Zmiana częstość występowania odpowiedzi na leczenie wg ACR oraz CID _{ACR} /CID _{JADAS} w czasie, populacja LOCF na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 295 |
| Rysunek 24. Zmiana aktywności choroby w skali JADAS w czasie na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 296 |
| Rysunek 25. Zmiana aktywności choroby w skali JADAS w zależności od leczenia biologicznego na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 297 |
| Rysunek 26. Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy nieleczeni biologicznie na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 298 |
| Rysunek 27. Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy leczeni biologicznie na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 299 |
| Rysunek 28. Zmiana aktywności choroby w skali JADAS w zależności od leczenia MTX na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 300 |
| Rysunek 29. Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy nieleczeni MTX na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 301 |
| Rysunek 30. Odpowiedź na leczenie wg ACR, chorzy leczeni MTX na podstawie badania <i>G2301E1</i> | 302 |

14. Bibliografia

14.1. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla kanakinumabu wg PRISMA

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|--|--|
| Badania pierwotne włączone do analizy | |
| <i>Barut 2019</i> | Barut K, Adrovic A, Sahin S, i in., Prognosis, complications and treatment response in systemic juvenile idiopathic arthritis patients: A single-center experience. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2019 Sep;22(9):1661-1669 |
| <i>De Matteis 2022</i> | De Matteis A, Bracaglia C, Pires Marafon D, i in., Canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: real-world data from a retrospective Italian cohort. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2022 Apr 11;61(4):1621-1629 |
| <i>Feist 2018</i> | Feist E, Quartier P, Fautrel B, i in., Efficacy and safety of canakinumab in patients with Still's disease: exposure-response analysis of pooled systemic juvenile idiopathic arthritis data by age groups. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2018 Jul-Aug;36(4):668-675 |
| <i>Kedor 2020</i> | Kedor C, Listing J, Zernicke J, i in., Canakinumab for Treatment of Adult-Onset Still's Disease to Achieve Reduction of Arthritic Manifestation (CONSIDER): phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, investigator-initiated trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020 Aug;79(8):1090-1097 |
| <i>Klein 2019</i> | Klein A, Klotsche J, Hügler B, i in., Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German <i>BIKER</i> registry. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2020 Sep 1;59(9):2287-2298. |
| <i>Lainka 2021</i> | Lainka E, Baehr M, Raszka B, i in., Experiences with IL-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis - data from the German AID-registry. <i>Pediatr Rheumatol Online J.</i> 2021 Mar 22;19(1):38 |
| <i>Ruperto 2012</i> | 175. <i>N Engl J Med.</i> 2012 Dec 20;367(25):2396-406. doi: . Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. Ruperto N(1), Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ; PRINTo; PRCSG. |
| <i>Ruperto 2018</i> | Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, i in., Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018 Dec;77(12):1710-1719 |
| <i>Sözeri 2023</i> | Sözeri B, Demir F, Barut K, i in., Evaluation of clinical outcomes in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with biological agents in Turkey: the TURSIS study. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2023 Jul 24 |
| <i>Woerner 2015</i> | Woerner A, Uettwiller F, Melki I i in., Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. <i>RMD Open.</i> 2015 Apr 30;1(1):e000036. |

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|---|--|
| Opracowania wtórne włączone do analizy | |
| <i>Arnold 2022</i> | Arnold DD, Yalamanoglu A, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. <i>Front Immunol.</i> 2022 Jul 6;13:888392. |
| <i>Cabrera 2020</i> | Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A i in., The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2020 Sep 1;59(9):2226-2236. |
| <i>CADTH 2016</i> | Canakinumab (Ilaris) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Nov |
| <i>Colafrancesco 2019</i> | Colafrancesco S., Manara M., Bortoluzzi A., i in. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. <i>Arthritis Research & Therapy</i> 2019; 21:275 |
| <i>Cota-Arce 2021</i> | Cota-Arce JM, Cota J, De León-Nava MA, i in., Efficacy and safety of canakinumab in the treatment of adult-onset Still's disease: A systematic review. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2021 Dec;51(6):1282-1290 |
| <i>Efthimiou 2021</i> | Efthimiou P, Kontzias A, Hur P, i in., Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2021 Aug;51(4):858-874 |
| <i>Fautrel 2023</i> | Fautrel B., Patterson J., Bowe C. i in., Systematic review on the use of biologics in adult-onset still's disease. In <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism 2023 (Vol. 58, p. 152139).</i> WB Saunders |
| <i>Hoy 2015</i> | Hoy SM. Canakinumab: a review of its use in the management of systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>BioDrugs.</i> 2015 Apr;29(2):133-42 |
| <i>Junge 2017</i> | Junge G, Mason J, Feist E. Adult onset Still's disease-The evidence that anti-interleukin-1 treatment is effective and well-tolerated (a comprehensive literature review). <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2017 Oct;47(2):295-302 |
| <i>Kedor 2021</i> | Kedor C, Tomaras S, Baeumer D, Feist E., Update on the therapy of adult-onset Still's disease with a focus on IL-1-inhibition: a systematic review. <i>Ther Adv Musculoskelet Dis.</i> 2021 Nov 24;13:1759720X211059598 |
| <i>Niehues 2019</i> | Niehues T, Özgür TT. The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents: Using Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins as Treatments. <i>Dtsch Arztebl Int.</i> 2019 Oct 18;116(42):703-710. |
| <i>Otten 2013</i> | Otten MH, Anink J, Spronk S i in., Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Nov;72(11):1806-12 |
| <i>Schulert 2018</i> | Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J i in., Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2018 Mar;70(3):409-419. |
| <i>Song 2021</i> | Song GG, Lee YH., Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Int J Clin Pharmacol Ther.</i> 2021 Mar;59(3):239-246 |
| <i>Tarp 2016</i> | Tarp S, Amariljo G, Foeldvari I i in., Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2016 Apr;55(4):669-79 |
| <i>Kilic 2024</i> | Kilic B., Ozturk A., Karup S., i in., Efficacy and safety of biologic drugs in Still's disease: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Rheumatology</i> , 2024, 00, 1–10 |
| <i>Ruscitti 2024</i> | Ruscitti P., McGonagle D., Canon Garcia V., i in., Systematic Review and Metaanalysis of Pharmacological Interventions in Adult-Onset Still Disease and |

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|---|--|
| | the Role of Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, The Journal of Rheumatology 2024;51:442–51 |
| <i>Wang 2024</i> | Wang B., Zhang Y., Zhao Z., I in., Comparative efficacy and safety of different drugs in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis, Medicine 2024;103:18(e38002) |
| Dokumenty EMA włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa <u>lub</u> stosunku korzyści do ryzyka <u>lub</u> do opisu badań pierwotnych | |
| <i>EMA 2015</i> | Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, EMA/554401/2015, 2015 |
| <i>EMA 2013</i> | Ilaris Assessment report EMA/CHMP/427081/2013 |
| <i>EMA 2016</i> | Ilaris Assessment report EMA/493970/2016 |
| <i>EMA RMP 2022</i> | Summary of the risk management plan for ACZ885 (canakinumab) EMA, 2022 |
| Pozostałe dokumenty do dodatkowej oceny bezpieczeństwa | |
| <i>ADRReports 2023</i> | EDuropean database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/en/index.html (data dostępu 14.09.2023 r.) |
| <i>ChPL Ilaris®</i> | Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 15.03.2024 r.) |
| <i>FDA 2023</i> | ILARIS® (canakinumab) injection, for subcutaneous use Initial U.S. Approval: 2009 |
| <i>WHO UMC 2023</i> | World Health Organization Uppsala Monitoring Centre, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 14.09.2023 r.) |

14.2. Publikacje włączone do analizy w ramach przeglądu systematycznego dla komparatorów wg PRISMA

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|--|---|
| Badania pierwotne włączone do analizy | |
| <i>Brunner 2021</i> | Brunner HI, Chen C, Bovis F i in., 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 Sep;73(9):1264-1274. |
| <i>De Benedetti 2012</i> | De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N i in., Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2385-95 |
| <i>Quartier 2012</i> | Quartier P, Allantaz F, Cimaz R i in., A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis. 2011 May;70(5):747-54 |
| <i>Song 2021</i> | Song GG, Lee YH., Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Pharmacol Ther. 2021 Mar;59(3):239-246 |

14.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|-------------------------------------|---|
| <i>ACR 2021</i> | Onel K. B., Horton D. B., Lovell D. J. i in., 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis & Rheumatology</i> 2022, 74(4), 553-569. |
| <i>Akkara 2012</i> | Akkara Veetil BM, Yee AH, Warrington KJ, i in. Aseptic meningitis in adult onset Still's disease. <i>Rheumatol Int.</i> 2012;32(12):4031-4034 |
| <i>Analiza problemu decyzyjnego</i> | Analiza problemu decyzyjnego, Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Still'a, MAHTA, Warszawa 2023 |
| <i>AOTMiT 2021</i> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 122/2021 z dnia 2 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kineret (anakinra) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.33. Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, Warszawa 2021. |
| <i>AWA Kineret®</i> | https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/107/AWA/107_AWA_4231.35.2021_Kineret_2021.10.21_BIP_REOPTR.pdf (data dostępu: 14.12.2023) |
| <i>AWMF 2023</i> | Vordenbäumen S., Feist E., Rech J. i in., Diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease: a concise summary of the German society of rheumatology S2 guideline, <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> 2023, 82(Suppl 2), 81-92 |
| <i>CADTH 2023</i> | CADTH Health Technology Review Canakinumab for Adult Onset Still Disease 2023 |
| <i>Colafrancesco 2020</i> | Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A i in., Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2019 Dec 11;21(1):275. doi: 10.1186/s13075-019-2021-9. Erratum in: <i>Arthritis Res Ther.</i> 2020 Jan 9;22(1):6 |
| <i>Consolaro 2014</i> | Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G, i in., Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score, <i>Ann Rheum Dis</i> , 73:1380–1383, 2014. |
| <i>Cook 1997</i> | Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80 |
| <i>CTCAE 2017</i> | Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017 |
| <i>Dąbkowska 2019</i> | Dąbkowska K., Wojdas M., Winsz-Szczotka K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. <i>Terapia i leki</i> Tom 75 nr 1 (2019):34-43. |
| <i>Efthimiou 2021</i> | Efthimiou P., Kontzia A., Hur P., i in. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> 51 (2021) 858-874. |
| <i>EULAR</i> | https://das-score.nl/en/das-and-das28/das28-why/eular-response-criteria , (data dostępu 05.12.2023 r.) |
| <i>EULAR / PreS 2023</i> | Fautrel B., Mitrovic S., De Matteis A., I in., EULAR / PreS Recommendations for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult Onset Still's Disease (AOSD) [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2023; 75 (suppl 9) |

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|---|---|
| <i>Gidman 2015</i> | Gidman W., Meacock R., Symmons D. The Humanistic and Economic Burden of Juvenile Idiopathic Arthritis in the era of Biologic Medication. <i>Curr Rheumatol Rep</i> (2015) 17:31. |
| <i>Higgins 2022</i> | Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 (updated September 2023). Cochrane, 2023. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 07.12.2023) |
| <i>Jadad 1996</i> | Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12. |
| <i>Jamilloux 2015</i> | Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Martinon F i in. Pathogenesis of adult-onset still's disease: New insights from the juvenile counterpart. <i>Immunol Res</i> . 2015;61(1-2):53-62. |
| <i>Mrukowicz 2023</i> | Mrukowicz J., Tuszkiewicz-Misztal E., Strojny W., <i>Podręcznik Pediatrii Medycyny Praktycznej</i> 2023, https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.2.1. , https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.1 (data dostępu 23.10.2023 r.) |
| <i>Obwieszczenie MZ</i> | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r. |
| <i>Owilia 2009</i> | Owilia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: A review. <i>Indian J Med Sci</i> . 2009; 63(5):207–21 |
| <i>Paszowska 2021</i> | Paszowska B., Barczyńska T., Jeka S. Choroba Still'a u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów. <i>Forum Reumatol</i> . 2021, tom 7, nr 1, 41–46. |
| <i>PRISMA</i> | Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009;; 151: 264–269 |
| <i>PTR 2022</i> | Żuber Z., Opoka-Winiarska V., Smolewska E., Recommendations for the therapeutic management of systemic juvenile idiopathic arthritis. Opinion of the Section of Developmental Age Rheumatology of the Polish Society of Rheumatology. <i>Rheumatol. Forum</i> 2022, vol. 8, No. 1, 6–13. |
| <i>PTR 2022b</i> | Stajszczyk M., Brzosko M., Samborski W. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 31.01.2022 r. dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi. |
| <i>PTR 2022c</i> | Stajszczyk M., Brzosko M., Samborski W. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. poszerzenia dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych od 1 lipca 2022 r. |
| <i>RECIST</i> | RECIST, Perceptive Informatics, Version Recist 1.1. Update: Criteria Comparison Tools, http://www.irrecist.com/recist/recist-comparative/01.html (data dostępu: 02.11.2022 r.) |
| <i>Rozporządzenie Parlamentu UE</i> | Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) Nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylecia Dyrektywy 2001/20/WE (Dz.U. L 158 z 27.5.2014) |
| <i>Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań</i> | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu |

| Odwołanie | Opis bibliograficzny |
|---------------------------------|--|
| <i>Shea 2017</i> | Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008 |
| <i>Skala NICE</i> | Quality assessment for Case series, Formularz NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2 (data dostępu: 10.12.2023 r.) |
| <i>Smolewska 2016</i> | Smolewska E., Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie <i>Forum Reumatologiczne</i> 2016;2(1):14-20. |
| <i>Sokalska Jurkiewicz 2008</i> | https://www.przegladreumatologiczny.pl/kwestionariusze_i_inne_narzdzia_ocene_zdrowia_w_reumatologii , (data dostępu 04.12.2023 r.) |
| <i>SRP RoActerma 2014</i> | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 205/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (kod EAN: 5909990678259) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”. 2014; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 206/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (kod EAN: 5909990678266) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”. 2014; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 207/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (kod EAN: 5909990678273) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”. 2014. |
| <i>Stajszczyk 2020</i> | Stajszczyk M., Władysiuk M., Rutkowski J. Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. Kraków 2020. |
| <i>Szczeklik 2023</i> | Gajewski P., <i>Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2023</i> |
| <i>Ustawa o refundacji</i> | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) |
| <i>Vastert 2019</i> | Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P i wsp. Anakinra in children and adults with Still's disease. <i>Rheumatology</i> , 2019;58(Supplement_6):vi9-vi22. |
| <i>Wallace 2011</i> | Wallace CA, Giannini EH, Huang B, et al. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. <i>Arthritis Care Res</i> 2011;63:929–36. |
| <i>Wells 2000</i> | Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000 http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu: 10.12.2023 r.) |
| <i>Wells 2009</i> | Wells G.A., Sultan S.A., Chen L. i in., Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 |
| <i>Wytyczne AOTMiT</i> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Warszawa 2016 |