



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadności finansowania
ze środków publicznych leków we wskazaniach
innych niż ujęte w charakterystyce produktu
leczniczego

Raport Nr: AOTMiT-BOR-434-7/2015

Warszawa, lipiec 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology)

ACR 30 – Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako poprawa o $\geq 30\%$ w zakresie, co najmniej trzech z sześciu ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o $\geq 30\%$ w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników (American College of Rheumatology Pediatric 30)

ADA – adalimumab

AE – Działania niepożądane (Adverse Events)

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AJC – (ang. active joint count)

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BIA – (ang. budget impact analysis) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

BSPAR – British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology

CHAQ – Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka (Childhood Health Assessment Questionnaire)

CHAQ-DI – Wskaźnik Niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia Dziecka (Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index)

CHB – cena hurtowa brutto

ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna

ChPL – Charakterystyka produktu leczniczego

CI – (ang. – Confidence Interval) przedział ufności

CRP – Białko C-reaktywne (C Reactive Protein)

CsA – Cyklosporyna A (Cyclosporin A)

DMARD/LMPCh – Leki modyfikujące przebieg choroby (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)

EMA – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)

ESR – Wskaźnik Sedymentacji Erytrocytów (OB.) (Erythrocyte Sedimentation Rate)

ETN – Etanercept

EULAR – Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (European League Against Rheumatism)

GKS – Glukokortykosteroidy (Glucocorticosteroids)

ICAM-1 – Cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

ILAR – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (International League Against Rheumatism)

ITT – Analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)

IVIG – Immunoglobuliny w postaci dożylnych wlewów (Intravenous Immunoglobulins)

JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów (Diagnosis-Related Group)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LEF – leflunomid

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów

MD – (ang. – Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MD global – skala umożliwiająca ocenę zaawansowania choroby w ocenie lekarza ≥ 5

MHRA – Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Leczniczych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

mITT – Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (modified intention-to-treat)

MIZS – (ang. Juvenile Idiopathic Arthritis) Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

MTX – Metotreksat

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/a – niedostępne (not available)

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

nIS – nieistotnie statystycznie

NLPZ – Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs)

NNH – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana, jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (Number Needed to Harm)

NNT – (ang. – Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

nrMIZS – Nielicznostawowe rozszerzające się młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

PGA – Ocena ogólnego stanu zdrowia wg lekarza (Physician Global Assessment)

PL – program lekowy

PLC – Placebo

POChP – Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

RACGP – The Royal Australian College of General Practitioners

RB – Korzyść względna (Relative Benefit)

RCT – Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Clinical Trial)

RZS – (ang. Rheumatoid arthritis) Reumatoidalne zapalenie stawów

sAE – poważne działanie niepożądane

SSA – sulfasalazyna

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TNF- α – Czynn timer Martwicy Nowotworów (Tumor Necrosis Factor α)

TOC – Tocilizumab

uMIZS – Uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (Systemic Juvenile idiopathic Arthritis)

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Preparatów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VCAM-1 – Częsteczek adhezyjna komórek śródbłonna 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1)

wMIZS – Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. Polyarthritic Juvenile Idiopathic Arthritis)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZZSK – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2. Problem decyzyjny	8
3. Problem zdrowotny.....	8
3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory	14
3.1.1. Interwencje	17
3.1.2. Wskazania zarejestrowane	18
3.1.3. Komparatory	21
3.1.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	22
3.1.5. Uwagi do proponowanego programu lekowego	23
4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	30
4.1. Rekomendacje kliniczne	30
4.2. Rekomendacje refundacyjne.....	33
5. Analiza kliniczna	34
5.1. Metodologia analizy klinicznej.....	34
5.2. Badania włączone do analizy.....	34
5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo	35
5.3.1. Inhibitor TNF- α (zgodnie z zapisami programu lekowego adalimumab lub etanercept) w kolejnej linii leczenia po wcześniejszej terapii inhibitorem TNF- α lub tocilizumabem.....	35
5.3.2. Adalimumab, etanercept lub tocilizumab w skojarzeniu z sulfasalazyną niezależnie od linii leczenia	39
5.4. Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	40
5.5. Podsumowanie analizy klinicznej.....	42
6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	42
7. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	44
Piśmiennictwo	47

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

30-06-2015
PLA.4604.109.2015.35.RS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa,
- stosowanie inhibitora TNF-alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem
- stosowanie adalimumabu, etanerceptu lub tocilizumabu w terapii skojarzonej z sulfasalazyną

Typ zlecenia: przygotowanie przeglądu systematycznego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Substancja czynna, nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN

	Substancja czynna, nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, Kod EAN	
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	1 amp.-strzyk. 5909990005048
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	2 amp.-strzyk. 5909990005055
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	4 amp.-strzyk. 5909990005062
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	6 amp.-strzyk. 5909990005079
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	1 amp.-strzyk. z igłą 5909990005086
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	1 wstrzyk. 0,8 ml + 1 gazik 5909990626243
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	2 wstrzyk. 0,8 ml + 2 gaziki 5909990626250
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	4 wstrzyk. 0,8 ml + 4 gaziki 5909990626267
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	6 wstrzyk. 0,8 ml + 6 gazików 5909990626274
	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml	2 pudełka 5909990005031
Etanerceptum	Enbrel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	4 fiol. + 8 gazików 5909990777969
	Enbrel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	2 fiol. + 4 gaziki 5909990223176
	Enbrel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	4 fiol. + 8 gazików 5909990223183
	Enbrel, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	12 fiol. + 24 gaziki 5909990223190
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	4 zestawy 5909990900619
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	4 fiol. + 4 amp.-strzyk. 5909990612161
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 8 gazików 5909990777921
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiolkę + 8 gazików 5909990777938
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	8 fiol. + 8 amp.-strz. + 8 igieł + 8 nasadek na fiolkę + 16 gazików 5909990777945
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg	24 fiol. + 24 amp.-strz. + 24 igły + 24 nasadki na fiolkę + 48 gazików 5909990777952
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	2 fiol. + 2 amp.-strz. + 2 igły + 2 nasadki na fiolkę + 4 gaziki 5909990906673	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiolkę + 8 gazików 5909990906680	

	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	12 fiol. + 12 amp.-strz. + 12 igieł + 12 nasadek na fiolkę + 24 gaziki	5909990906697
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg	4 fiol. + 4 amp.-strzyk.	5909990880881
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 amp.-strzyk. + 8 gazików	5909990618217
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	8 amp.-strzyk. + 16 gazików	5909990618224
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg/ml	24 amp.-strzyk. + 48 gazików	5909990618231
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	2 amp.-strzyk. + 4 gaziki	5909990618248
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	4 amp.-strzyk. + 8 gazików	5909990618255
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	12 amp.-strzyk. + 24 gaziki	5909990618262
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml + 2 gaziki	5909990712748
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg/ml	4 wstrzykiwacze 1 ml + 8 gazików	5909990712755
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg/ml	12 wstrzykiwacze 1 ml + 24 gaziki	5909990712762
Tocilizumab	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol (1 x 4 ml)	5909990678273
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol (1 x 10 ml)	5909990678259
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. (1 x 20 ml)	5909990678266
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	4 fiol (4 x 4 ml)	5909990678303
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	4 fiol (4 x 10 ml)	5909990678297
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	4 fiol. (4 x 20 ml)	5909990678280
	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	1 amp.-strzyk.	5902768001075
Sulfasalazyna	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	50 tabl.	5909990864416
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909990864423
	Sulfasalazin EN Krka, tabletki dojelitowe, 500 mg	50 tabl.	5909990283316
	Sulfasalazin EN Krka, tabletki dojelitowe, 500 mg	300 tabl.	5909990421992
	Sulfasalazin EN Krka, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909990283323
	Sulfasalazin Krka, tabletki powlekane, 500 mg	50 tabl.	5909990283217
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997012759
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997196688
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997196305
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997203423
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997210032
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997210926
	Salazopyrin EN, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997000671
	Sulfasalazin EN Krka, tabletki dojelitowe, 500 mg	50 tabl.	5909997208572
	Sulfasalazin EN Krka, tabletki dojelitowe, 500 mg	100 tabl.	5909997208589
	Sulfasalazin EN Krka, tabletki dojelitowe, 500 mg	300 tabl.	5909997208596

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa	Podmiot odpowiedzialny
Humira	AbbVie
Enbrel	Pfizer
RoActemra	Roche
Salazopyrin EN	Kemwell AB, Pfizer Kft., Pfizer Europe MA EEIG,
Sulfasalazin EN Krka, Sulfasalazin Krka	Krka, d.d., Novo mesto

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 30.06.2015 r., znak PLA.4604.109.2015.35.RS) dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leków dostępnych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS (adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab), z uwzględnieniem całości przekazanego projektu programu lekowego, a w szczególności w następującym zakresie:

a) w części dotyczącej RZS

- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa,
- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,
- stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,
- zastosowanie w szczególnych przypadkach (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) inhibitora TNF alfa lub tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem,

b) w części dotyczącej MIZS

- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa,
- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem.

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Do zlecenia dołączono 1 załącznik: treść programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (icd-10: M05, M06, M08)”.

W dniu 1.07.2015 r. do Agencji wpłynęło pismo od MZ (pismo z dnia 1.07.2015 r., znak: PLA.4600.252.2015) zlecające Prezesowi Agencji przygotowanie materiałów analitycznych zgodnych z wytycznymi HTA w temacie objętym powyższym zleceniem.

Wystąpiono także do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych w dziedzinie reumatologii, z prośbą o wydanie stanowiska w przedmiotowej sprawie. Otrzymano 6 stanowisk eksperckich.

Ponadto wystąpiono do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących efektywności klinicznej raportowanych do NFZ w przypadku zastosowania leków opisanych zleceniem MZ. W dniu 7.07.2015 pismem znak DGL.4502.153.2015 otrzymano odpowiedź Prezesa NFZ z informacją, iż nie dysponuje on danymi określającymi efektywność kliniczną i skuteczność stosowania omawianych leków.

W dniu 7.07.2015 r. do Agencji wpłynęło pismo MZ (pismo z dnia 7.07.2015 r., znak: PLA.4604.109.2015.36.RS) rozszerzające zakres zlecenia o ocenę dla leków dostępnych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS (adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab) w zakresie ich stosowania z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. z sulfasalazyną lub leflunomidem.

Oceniane zagadnienie nie było dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Niniejsze opracowanie dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne: adalimumab, etanercept, tocilizumab, sulfasalazyna w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (zgodnie z załączonym programem lekowym).

3. Problem zdrowotny

Definicja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS; ICD-10: M08 – młodzieńcze zapalenie stawów) – jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może

wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1 a 3 rokiem życia, częściej u dziewczynek (Reumatologia Wielka Interna 2010, Szczeklik 2014)

Epidemiologia

MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci przed 16. r.ż. i dotyczy 80–100 zachorowań/100 000 dzieci. Postać wielostawowa ma dwa szczyty zachorowań: między 2 i 4 r.ż. oraz między 6 i 12 r.ż. Szacuje się, że dziewczynki chorują dwukrotnie częściej niż chłopcy. Dane dotyczące zachorowalności na MIZS są zróżnicowane w zależności od regionu i kształtują się następująco:

- Wielka Brytania – 10/100 000 osób populacji dziecięcej poniżej 16. r.ż.;
- Niemcy – 6,6/100 000 (chorobowość 14,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż.;
- Francja – 3,2/100 000 (chorobowość 19,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż.

Obecnie nie ma dokładnych danych o zachorowalności i chorobowości w populacji dzieci polskich. W badaniach przeprowadzonych w Kielcach (1999–2003 r.) i w województwie łódzkim (2000–2001 r.) liczba nowych przypadków na MIZS oceniono odpowiednio na 6, 4 i 7 przypadków/100 000 dzieci/rok. Natomiast wg danych NFZ rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań/100 000 dzieci. Inne źródła podają, że w Polsce roczna zachorowalność jest na poziomie 2,6–20 zachorowań /100 000 całej populacji, natomiast chorobowość na 65–400/100 000 populacji (Reumatologia Wielka Interna 2010, Kaminiarczyk 2010, Romicka 2010, Danner 2006, Wolny-Niedzielska 2005, Zygmunt 2005, von Koskull 2001, Symmons 1996).

Tabela 1. Informacje o epidemiologii MIZS pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa: ok. 40% chorych Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem: ok. 40% chorych
[REDAKTOWANE]	Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa: Moja opinia – trudne do ustalenia w liczbach, ale co najważniejsze program jest tylko modyfikacją zapisów już istniejących i nie spowoduje istotnego zwiększenia docelowej populacji leczonej czy też środków na to wydawanych – nie ma w nim zapisów, które by znacząco rozszerzało populację chorych, a jedynie zezwala na włączanie poszczególnych leków biologicznych głównie na podstawie sytuacji medycznej a nie sztywnej hierarchii leków Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem: j.w. Odsetek chorych z poszczególnymi typami MIZS przedstawia się następująco: – oligo-MIZS to ok.55% wszystkich pacjentów. – układowa (U-MIZS) to ok.5–8%, – MIZS-ERA ok.12–14%, – wielostawowa MIZS 25–30% – MIZS-ŁZS ok. 1–3%.
[REDAKTOWANE]	Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa: ok. 30%. Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem: ok. 20% leczonych w programie.
[REDAKTOWANE]	-
[REDAKTOWANE]	Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa: około 30%. Stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem: około 10%.
[REDAKTOWANE]	-

Etiologia i patogeneza

W przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów do wystąpienia choroby niezbędna jest predyspozycja genetyczna i dodatkowo czynnik środowiskowy. Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, allelami HLA klasy I i II, genami kodującymi cytokiny, cząsteczkami adhezyjnymi lub też białkami przekazującymi sygnały. Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się infekcje bakteryjne lub wirusowe, urazy fizyczne, a nawet psychiczne. Do czynników zakaźnych, które mogą indukować chorobę należą:

- wirusy (EBV, CMV, parwowirus B19, wirus różyczki, HBV, HCV, Coxsackie, wirus grypy, HIV);

- bakterie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, paciorkowce grupy A, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*).

W przebiegu choroby dochodzi do wielu zaburzeń immunologicznych (przyczyna przewlekłego procesu zapalnego) tj.: produkcji autoprzeciwciał, zaburzenia produkcji cytokin. Ważnym elementem patogenezы MIZS jest zwiększona produkcja cytokin prozapalnych TNF- α , IL-1, IL-6, które poprzez stymulację fibroblastów i chondrocytów powodują uwalnianie enzymów – proteinaz uszkadzających chrząstkę stawową, skutkiem, czego jest stopniowa destrukcja stawu (Reumatologia Wielka Interna 2010, Rutkowska-Sak 2012).

Klasyfikacja

Aktywność choroby oceniana jest zgodnie z kryteriami Gianniniego:

1. ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza, na podstawie wizualnej skali VAS w skali 0–10 (ang. *Visual Analogue Scale*);
2. ocena ogólnego samopoczucia pacjenta dokonana przez pacjenta i jego rodziców, na podstawie analogowej skali VAS (skala 0–10);
3. ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej, CHAQ (skala 0–3) (ang. *Children Health Assessment Questionnaire*);
4. liczba stawów z czynnym zapaleniem;
5. liczba stawów o ograniczonej ruchomości;
6. laboratoryjne wskaźniki ostrej fazy: OB, CRP; oraz ocena okresu porannej sztywności.

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów opisanych wyżej. W celu ujednoczenia oceny w zakresie aktywności MIZS wyliczany jest wskaźnik poprawy – ACR Pedi 30 (wg American College of Rheumatology) – oznacza 30% poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 ocenianych wyżej parametrów, przy założeniu, że wynik maksymalnie 1 parametru pogorszył się o $\geq 30\%$. Ocenia się także odpowiedź na leczenie zdefiniowane jako: ACR Pedi 50, 70, 90, 100 oznaczające odpowiednio 50%, 70%, 90%, 100% poprawę w odniesieniu do stanu początkowego (Żuber 2011, Giannini 1997).

Obraz kliniczny

MIZS charakteryzuje się różnorodnością obrazu klinicznego i przebiegu. Obraz choroby jest niejednorodny (ze względu na różnorodny przebieg i obraz), przebiega ona z okresami zaostrzeń i remisji. Na skutek trwającego procesu zapalnego dochodzi do zniszczenia struktur stawowych, a w przypadkach agresywnego przebiegu choroby może dojść do zahamowania wzrostu dziecka lub zajęcia narządów wewnętrznych. Klasyfikacja ILAR, ustalona w Durbanie w 1997 r., dotyczy różnych przejawów klinicznych MIZS w pierwszych 6 miesiącach choroby (Żuber 2006).

Poszczególne podtypy kliniczne MIZS przedstawiają się następująco:

1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym – postać układowa

Najcięższy przebieg kliniczny i najpoważniejsze następstwa. Stanowi 10–20% wszystkich postaci MIZS, występuje z jednakową częstością u obu płci. Charakterystyczna jest grupa objawów: nawracająca gorączka, wysypka skórna najczęściej na tułowiu, zapalenie stawów, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub/oraz wątroby/śledziony. Wskaźniki laboratoryjne mogą być znacznie podwyższone. Obecnie można wyróżnić 2 podgrupy choroby: z dominującymi objawami układowymi lub stawowymi. Może mieć przebieg policykliczny lub bez nawrotów. Powikłaniem tej postaci może być zespół hemofagocytarny lub skrobiawica, istnieje ryzyko zgonu.

2. Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów (1–4) – postać skąpostawowa (50% przypadków).

Nie obserwuje się objawów ogólnych, a wskaźniki laboratoryjne ostrego stanu zapalnego są zwykle prawidłowe lub miernie podwyższone. Najczęściej proces zapalny obejmuje stawy kolanowe (ok. 80%), skokowe i nadgarstkowe. Jeśli w ciągu kolejnych 6 miesięcy proces zapalny nie obejmuje kolejnych stawów występuje postać przetrwała. Jednak u 50% pacjentów w dalszych miesiącach zmiany mogą rozwinąć się na większą liczbę stawów – postać rozszerzająca. Cechą charakterystyczną jest przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka (łac. *uveitis*), gdzie w grupie wysokiego ryzyka znajdują się małe dziewczynki z chorobą jednostawową i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w wysokim mianie. W postaci skąpostawowej *uveitis* najczęściej jest bezobjawowe. Następstwa choroby mogą być bardzo poważne, zwłaszcza utrata wzroku, zaćma oraz zmiany rozwojowe – wydłużanie lub skrócenie kończyn.

3. Zapalenie stawów o początku wielostawowym (co najmniej 5 stawów) – postać wielostawowa u 20–30% chorych. Rozpoczyna się na ogół w wieku dojrzewania, może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi, sztywnością poranną oraz znacznie podwyższonymi czynnikami zapalnymi.
 - a) zapalenie stawów seroujemne (RF-) – brak czynnika reumatoidalnego u około 85% chorych. Wyróżnia się dwa szczyty występowania postaci wielostawowej: między 2 a 4 r.ż. oraz między 6 a 12 r.ż. Dolegliwościom bólowym mogą towarzyszyć stany podgorączkowe i sztywność poranna.
 - b) zapalenie stawów serododatnie (RF+) – gdy czynnik reumatoidalny stwierdzony co najmniej dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy (5% chorych). Obraz kliniczny najbardziej przypomina RZS u dorosłych, najczęściej dotyczy dziewcząt. Charakterystyczna jest symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp, któremu może towarzyszyć zajęcie stawów kolanowych i skokowych. Zapalenie stawów ma charakter nadżerkowy i występują deformacje – palce typu łabędziej szyi lub butonierki.
4. Łuszczykowe zapalenie stawów – często zajęte są duże stawy obwodowe (niesymetrycznie) lub rzadziej drobne stawy z charakterystycznym zapaleniem palców (dactylitis) lub drobnymi wgłębieniami na paznokciach (objaw nadgarstka), które mogą potwierdzić rozpoznanie. U części chorych zapaleniu stawów od początku towarzyszy łuszczyca skórna, ale na ogół u dzieci zmiany skórne pojawiają się później. Im później dojdzie do ich wystąpienia, tym łagodniejszy przebieg choroby. Kryterium rozpoznania jest występowanie łuszczyki u krewnych pierwszego stopnia oraz zmiany łuszczykowe na paznokciach. Powikłaniem choroby może być skrobiawica, zapalenie aorty, zapalenie śródmiąższowe płuc i zapalenie kości.
5. Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. enthesitis) stanowi 10–15% przypadków – to jedyna postać, która częściej dotyka chłopców. Zapalenie stawów najczęściej dotyka kończyny dolnej np. przyczep ścięgna Achillesa do guza kości piętowej. W przypadku izolowanego zapalenia stawów lub zapalenia ścięgien rozpoznanie potwierdzają 2 z poniższych objawów:
 - ból stawów krzyżowo-biodrowych lub w okolicy lędźwiowo-krzyżowej;
 - obecność HLA-B27 – antygen zgodności tkankowej;
 - choroba z kręgu HLA-B27 w rodzinie;
 - początek choroby u chłopców w wieku szkolnym;
 - ostre zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka – może powodować ostry ból i zaczerwienienie gałki ocznej;
 - występowanie objawów w rodzinie (I stopień pokrewieństwa), początek choroby u chłopca > 8. r.ż.
6. Niezróżnicowane zapalenia stawów niespełniające kryteriów żadnego z ww. rozpoznań lub więcej niż kilku postaci (PTR 2009; Reumatologia Wielka Interna 2010; Reumatologia kliniczna 2009; Rutkowska-Sak 2012)

Diagnostyka

W celu ustalenia rozpoznania wykonuje się badania oceniające:

- aktywność procesu zapalnego (morfologia z liczbą płytek, OB, CRP);
- zmiany narządowe (badania biochemiczne i obrazowe);
- obecność markerów immunologicznych (RF, anty-CCP);
- miejscowe zaawansowanie choroby (RTG lub USG zajętych stawów).

Przeciwciała przeciwko CCP (anty-CCP) charakteryzują się wysoką specyficznością, która dla RZS sięga 97%. Anty-CCP pojawiają się nawet 10 lat przed wystąpieniem pełnoobjawowego RZS, co powoduje że mają dużą wartość prognostyczną. Nie ma w pełni swoistego markera dla MIZS, a anty-CCP mają małą wartość diagnostyczną. Ocena stężenia TNF- α , IL-1 β i IL-6 w surowicy i w płynie stawowym może pozwolić na wcześniejsze wykrycie aktywnego procesu zapalnego w przypadku, gdy wyniki innych badań laboratoryjnych nie odbiegają jeszcze znacząco od normy (Żuber 2006).

Rozpoznanie u chorych na MIZS ustala się także po wykluczeniu chorób z tzw. listy wykluczeń, która obejmuje:

- infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (łącznie z gruźliczym), wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Borrelia burgdorferi*;

- reaktywne zapalenie stawów;
- alergiczne i toksyczne zapalenia stawów: reakcje poszczepienne, reakcje polekowe, reakcje pokarmowe;
- artropatie występujące w chorobach nowotworowych (w tym białaczki);
- artropatie towarzyszące chorobom krwi (hemofilia, anemia hemolityczna);
- zapalenie stawów w przebiegu innych chorób zapalnych tkanki łącznej;
- artropatie w przebiegu chorób metabolicznych oraz niezapalnych chorób tkanki łącznej;
- artropatie w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym – a niezaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska);
- fibromialgia i gościec psychogeny.

Leczenie i jego cele

Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu. Leczenie powinno zainicjować i utrzymać remisję choroby. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpocząć natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ, redukując ból i zapalenie. W terapii stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) niebiologiczne, m.in. metotreksat (MTX), cyklosporynę A, sulfasalazynę, chlorochinę, cyklofosfamid, leflunomid czy azatioprynę. Duże zastosowanie mają GKS, od wlewów dożylnych w postaci uogólnionej choroby, poprzez leczenie doustne do leczenia dostawowego i okołostawowego. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w uogólnionej postaci choroby, stosuje się dożylny wlew immunoglobulin. U chorych z dużą aktywnością choroby, jeżeli nie uzyska się poprawy po leczeniu, można wprowadzić terapię biologiczną. Większość zmian patologicznych powstających w stawach i tkankach okołostawowych jest skutkiem działania cytokin prozapalnych, w większości zależnych od TNF- α . Intensywne leczenie w tym okresie może zapobiec nieodwracalnym zmianom w stawach i umożliwić dzieciom prawidłowe wzrastanie przed okresem zarastania chrząstek nasadowych. Leki biologiczne stosowane są również wtedy, gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania, a z przyczyn obiektywnych nie można kontynuować standardowego leczenia (np. nietolerancja metotreksatu lub glikokortykosteroidów, powikłania wynikające ze stosowania cytostatyków) (Reumatologia kliniczna 2009, Żuber 2011, PTR 2009).

Tabela 2. Leczenie MIZS – strategie terapeutyczne (zmodyfikowane wg Beukelman 2011)

Podtyp	Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg
Skąpostawowy przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność anty-TNF przy czynnikach złej prognozy
Rozszerzająca się	jak w wielostawowej	
Wielostawowa	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	anty-TNF, możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon
Układowa z dominującymi objawami narządowymi	anty-IL-1*, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku
Układowa z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej
Z towarzyszącym <i>enthesitis</i>	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność anty-TNF
Łuszczycowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	anty-TNF
Wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym	
Wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku – w każdej postaci choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	
W przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby		

IAS – iniekcje dostawowe steroidów, MTX – metotreksat, CsA – cyklosporyna A, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSA – sulfasalazyna, DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, IL – interleukina, TNF – czynnik martwicy guzów; MTX 15–20 mg/m² p.c. p.o. lub s.c. 1 raz tygodniowo; Chlorochina (Arechin) 6 mg/kg m.c. 1 raz na dobę; CsA 2,5–5 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; SSA 30 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; * Lek niezarejestrowany w Polsce

Monitorowanie aktywności MIZS

Na pełne monitorowanie aktywności MIZS składa się:

- monitorowanie stanu zdrowia dziecka (ból, sprawność czynnościowa) – kwestionariusz CHAQ;
- ocena uszkodzenia stawowego i pozastawowego – wskaźnik JADI-A i JADI-E;
- monitorowanie stopnia uszkodzenia w stawach – punktacja Poznańskiego w RTG;
- monitorowanie uszkodzenia w tkankach około- i pozastawowych – USG, MRI, badanie okulistyczne;
- monitorowanie aktywności choroby – wskaźniki Gianiniego;
- monitorowanie parametrów rozwoju fizycznego oraz gęstości mineralnej kości – tabelaryczne normy percentylowe i densytometria.

Skuteczność leczenia MIZS ocenia się na podstawie:

- liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym (czyli obrzękniętych, ale bez zniekształceń, z ograniczeniem zakresu ruchów na skutek bólu i/lub tkliwości);
- liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchów;
- ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS);
- ogólnej oceny samopoczucia dziecka przeprowadzonej przez rodzica lub pacjenta na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS);
- oceny sprawności za pomocą kwestionariusza Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ);
- wyniku OB.

Poniżej zestawiono dane dot. liczby osób aktywnie leczonych w Polsce (chorzy otrzymujący obecnie leki) we wskazaniu MIZS.

Tabela 3. Liczba pacjentów leczonych biologicznie na MIZS z podziałem na linię terapii – dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT na dzień 18 listopada 2013 r.) (Stajszczyk 2013).

Linia leczenia	Liczba pacjentów
I linia	417
II linia	99
III linia	0
Razem	516

Poniżej zestawiono szczegółowe dane dot. liczby pacjentów leczonych biologicznie w Polsce (chorzy otrzymujący obecnie leki) we wskazaniu MIZS z podziałem na leki (ADA – adalimumab, CZP – certolizumab, ETA – etanercept, INF – infliksimab, RTX – rytuksymab, TCZ – tocilizumab)

Tabela 4. Liczba pacjentów leczonych biologicznie w Polsce we wskazaniu MIZS z podziałem na leki (ADA – adalimumab, CZP – certolizumab, ETA – etanercept, INF – infliksimab, RTX – rytuksymab, TCZ – tocilizumab) – dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT na dzień 18 listopada 2013 r.) (Stajszczyk 2013).

Leki	Liczba pacjentów
ADA	148
CZP	0
ETA	368
INF	0
RTX	0
TCZ	0
Razem	516

Przebieg naturalny i rokowanie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń oraz poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca, „ptasi profil” – niedorozwój żuchwy) oraz tym większa tendencja do uogólnienia objawów choroby. Uwzględniony w klasyfikacji obraz

kliniczny w pierwszych sześciu miesiącach choroby może w późniejszym okresie ulegać zmianom, np. postać uogólniona czy skąpostawowa może przejść w postać wielostawową. U 10–15% chorych na MIZS występuje zapalenie błony naczyniowej oka mogące doprowadzić do ciężkiej keratopatii, zaćmy oraz jaskry. Szczególnie dotyczy to chorych ze skąpostawową postacią MIZS. U większości dzieci prognoza jest dobra, ale 5–10% pacjentów nie reaguje na konwencjonalne leczenie. Rzadko obserwuje się guzki podskórne. Zajęcie procesem zapalnym stawów biodrowych, skroniowo-żuchwowych i narządu wzroku jest oceniane jako „złośliwa lokalizacja” ze względu na upośledzenie istotnych funkcji czynnościowych. Przez wiele lat sądzono, że większość dzieci ostatecznie wyrasta z MIZS. Obecnie wiadomo, że połowa dzieci z MIZS ma jeszcze aktywne zapalenie stawów po 10 latach od rozpoznania, chyba że leczenie zostało odpowiednio dobrane (Reumatologia kliniczna 2009, PTR 2009, AAOS 2004).

3.1. Interwencje wnioskowane i komparatory

Przedmiot zlecenia MZ stanowią leki dostępne w ramach programów lekowych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów: adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab. Powyższe substancje należą do grupy leków biologicznych modyfikujących przebieg choroby grupowanych wg mechanizmu działania:

- inhibitory TNF alfa: adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab, certolizumab;
- inhibitory interleukin: tocilizumab (inhibitor IL-6);
- przeciwciała monoklonalne anty-CD20: rytuksymab.

Tabela 5. Opis proponowanego programu lekowego w zakresie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Zakres	Opis
Nazwa programu	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)
MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW	
Kryteria włączenia do programu	<p>1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów w wieku od 2 do 18 lat (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 do 18 lat (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10 punktowej skali mimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w obowiązujących dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym albo b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, przyspieszonym dwukrotnie powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 7 w 10-cio punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w obowiązujących dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym, albo c) MIZS z dominującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma konwencjonalnymi syntetycznymi lekami w optymalnych dawkach przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów. <p>3) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci w wieku od 2 do 18 lat, z rozpoznaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez 6 tygodni pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1 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) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 7 lub więcej w 10-cio punktowej skali, wg oceny lekarza, albo b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997r) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38oC, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg mc/dobę oraz metotreksatem w dawce 15–20 mg/m² p.c./tydzień (ewentualnie w postaci podskórnej) podawanym przez co najmniej 3 miesiące, a bo pełnymi dawkami cyklosporyny lub sulfasalazyny w przypadku nietolerancji metotreksatu. <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci w wieku poniżej 18 roku życia, poddani leczeniu MIZS inhibitory TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) wystąpiła reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku b) wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii lub c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego;

Zakres	Opis
	<p>5) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, a bo ZZSK.</p> <p>6) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości kwalifikowania do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>7) Obowiązujące dawki wynoszą dla: metotreksatu – 15–20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 30 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A 3–5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) 4–6 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>8) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu a bo adalimumabu, albo tocilizumabu .</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<p>1) ciąża lub laktacja;</p> <p>2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą</p> <p>3) aktywne, ciężkie zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pierwotniakowe (w szczególności: gruźlica, WZW typu B lub C);</p> <p>4) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy:</p> <ol style="list-style-type: none"> zapalenie wątroby, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek <p>5) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy choroby wywołane przez :</p> <ol style="list-style-type: none"> wirus cytomegalii, Pneumocystis jiroveci (carini), Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie <p>6) infekcja HIV;</p> <p>7) niewydolność serca, płuc, nerek lub wątroby – wg decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>8) choroby demielinizacyjne;</p> <p>9) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;</p> <p>10) stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich 5 lat;</p> <p>11) aktywna przewlekła choroba wątroby;</p> <p>12) do terapii tocilizumabem nie należy kwalifikować, gdy:</p> <ol style="list-style-type: none"> maktywność AIAT lub AspAT jest większa niż 5 razy powyżej normy bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż $2 \times 10^9/l$ – u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest niższa od $0,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek niższa niż $50 \times 10^3/\mu l$ – u pacjentów w trakcie leczenia tocilizumabem <p>13) inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem – wg decyzji lekarza prowadzącego.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii</p> <p>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po każdym kolejnych 3 miesiącach</p> <p>3) Nie stwierdzenie po 12 miesiącach terapii daną substancją czynną wystąpienia niskiej aktywności choroby, definiowanej jako spełnienie wszystkich niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> ilość obrzękniętych stawów – 1 lub mniej, ilość stawów z ograniczoną ruchomością (z wyłączeniem stawów, w których stwierdzano utrwalone zmiany destrukcyjne przed włączeniem leczenia biologicznego) – 1 lub mniej, ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza– nie więcej niż 2 na dziesięciostopniowej skali VAS ocena samopoczucia pacjenta, dokonana przez pacjenta lub jego opiekuna – nie więcej niż 2 na dziesięciostopniowej skali VAS brak zapalenia błony naczyniowej oka, wartość OB. oraz CRP – mieszczące się w granicach normy dla danego laboratorium (z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS), wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (CHAQ) – nie więcej niż 1 czas trwania sztywności porannej – nie dłużej niż 15 minut, prawidłowy – w opinii lekarza prowadzącego – rozwój dziecka ze szczególnym uwzględnieniem wzrostu. <p>4) Utrzymywanie się niskiej aktywności choroby przez 12 miesięcy.</p> <p>5) Wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> reakcja alergiczna na substancję czynną lub substancję pomocniczą, zakażenie o ciężkim przebiegu, wystąpienie bądź nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, choroba nowotworowa inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie. <p>6) utrzymywanie się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AIAT lub AspAT większej niż 3 razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności AIAT lub AspAT większej niż 5 razy powyżej górnej granicy normy – podczas terapii tocilizumabem</p> <p>7) obniżenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $0,5 \times 10^9/l$ lub obniżenie liczby płytek krwi poniżej $50 \times 10^3/\mu l$. – podczas terapii tocilizumabem</p>

Zakres	Opis
	8) uzyskanie w trakcie leczenia tocilizumabem nieaktywnej choroby wg kryteriów klinicznych ACR, przy równoczesnym zredukowaniu dawki glikokortykosteroidów do dawki $\leq 0,5$ mg/kg i utrzymywanie się odpowiedzi w trakcie 12 kolejnych miesięcy – dotyczy pacjentów z uogólnioną postacią MIZS
Kryteria ponownego włączenia do programu:	1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego w ramach programu i zastosowanej zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby, u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest włączany do leczenia w ramach programu, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby. 2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.
Dawkowanie i sposób podawania	1) Adalimumab, etanercept, tocilizumab należy podawać zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kolejność stosowania leków powinna być zgodna z aktualnymi rekomendacjami ACR . 2) Powyższe leki podaje się z metotreksatem w optymalnej dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu adalimumab, etanercept, tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną w optymalnej dawce, w wyjątkowych sytuacjach w monoterapii. 3) U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako: a) poprawę w zakresie 3 z 6 parametrów o co najmniej 30% od wartości wyjściowych (albo wartości uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej), przy możliwym pogorszeniu w 1 parametrze, jednak nie więcej niż o 30% od wartości wyjściowej (albo wartości uzyskanej na poprzedniej wizycie monitorującej) , tj. ocena poprawy według Gianiniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów lub b) ustąpienie gorączki pomimo zredukowania podawanych glikokortykosteroidów (GKS) do dawki $\leq 0,5$ mg/kg mc/dobę po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej i utrzymywanie się tego stanu w czasie kontrolnych wizyt co 3 miesiące – u pacjentów z rozpoznaniem uMIZS z dominującymi objawami układowymi, c) w przypadku spełnienia u danego pacjenta kryteriów niskiej aktywności choroby – utratę adekwatnej odpowiedzi definiujemy jako zaostrzenie choroby, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria niskiej aktywności choroby. 4) W ramach programu dopuszcza się modyfikację wypadającego terminu podania substancji czynnej leku biologicznego o ± 3 dni.
Monitorowanie leczenia	Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu: 1) próba tuberkulinowa lub Quantiferon, test, 2) antygen HBs, 3) przeciwciała HCV, 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/ Ab Combo), 5) EKG z opisem, 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją) Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc przed kwalifikacją: 1) morfologia krwi, albo- w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem – morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych 2) płytki krwi (PLT), 3) odczyn Biernackiego (OB), 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), 5) aminotransferaza alaninowa (AIAT), 6) stężenie kreatyniny w surowicy, 7) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), 8) badanie ogólne moczu, 9) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów – w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem. Monitorowanie leczenia: 1) Monitorowanie terapii adalimumabem albo etanerceptem a) po 90 (± 14 dni) oraz po 180 dniach, (± 14 dni) od podania pierwszej dawki inhibitora TNF alfa należy oznaczyć: morfologię krwi, odczyn Biernackiego (OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie kreatyniny w surowicy, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT); aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. b) W przypadku kontynuowania terapii, ocenę skuteczności terapii należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (± 14 dni), a pozostałe badania – po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni). c) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej oraz EKG z opisem. 2) Monitorowanie terapii tocilizumabem: a) Przed podaniem drugiego wlewu (po 2 tygodniach) wykonuje się następujące oznaczenia: morfologia krwi z rozmazem oraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, liczba płytek krwi , aktywność AspAT i AIAT . b) Po 30 dniach (± 3 dni) od rozpoczęcia terapii należy oznaczyć: morfologię krwi z rozmazem, odczyn Biernackiego (OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), aktywność AspAT i AIAT .

Zakres	Opis
	<p>W przypadku kontynuowania terapii wymienione powyżej badania laboratoryjne należy powtarzać po każdym kolejnych 30 dniach (± 3 dni).</p> <p>c) Po 45 dniach (± 15 dni) od rozpoczęcia terapii należy oznaczyć u pacjenta profil lipidów (stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów) i następnie co 180 dni (± 14 dni). W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniach profilu lipidowego należy wdrożyć postępowanie zgodne z zasadami postępowania w hiperlipidemii.</p> <p>d) Po 90 dniach (± 7 dni) należy dokonać oceny poprawy wg kryteriów Gianniniego. W przypadku kontynuowania terapii ocenę wg kryteriów Gianniniego należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (± 14 dni).</p> <p>e) Co najmniej raz na 365 dni (± 14 dni) należy wykonać EKG z opisem oraz RTG klatki piersiowej z opisem</p> <p>Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
Czas leczenia w programie:	<p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w programie nie może być dłuższy jak 24 miesiące, z zastrzeżeniem ust 5 pkt 1w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</p> <p>3) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię na zasadach opisanych w części dotyczącej MIZS niniejszego programu do czasu jej ukończenia. Alternatywnie pacjent, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach opisanych w programie RZS, ZZSK albo ŁZS</p>

Proponowany w zleceniu program lekowy wskazuje na stosowanie w leczeniu MIZS o agresywnym przebiegu następujących leków:

- adalimumabu oraz etanerceptu – inhibitory TNF alfa
- tocilizumab – inhibitor interleukiny – 6 (IL-6)

W związku z faktem, iż proponowany program lekowy w zakresie MIZS z a grupy inhibitorów TNF alfa oceniane interwencje stanowią adalimumab oraz etanercept.

3.1.1. Interwencje

Adalimumab

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB04.

Mechanizm działania: Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1–0,2 nM).

Etanercept

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01.

Mechanizm działania: Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetencyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Tocilizumab

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07

Mechanizm działania: Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje

przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Adalimumab

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane (skuteczność stosowania w monoterapii). Produktu Humira nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku od 6 lat, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.

Adalimumab zarejestrowany jest w również w leczeniu:

- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży
- choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Dawkowanie:

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

Dzieci i młodzież

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 12 lat

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do 12 lat, wynosi 24 mg/m² pc., do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat) oraz do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 4 do 12 lat) podawanego, co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała pacjenta (Tabela poniżej).

Tabela 6. Dawka produktu Humira w mililitrach (ml), w zależności od wzrostu i masy ciała, u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Wzrost (cm)	Całkowita masa ciała (kg)													
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	0,2	0,3	0,3	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	-	-	-	-	-	-	-	
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	-	-	-	-	-	
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	-	-	
120	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	
130	-	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	
140	-	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	
150	-	-	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	

Wzrost (cm)	Całkowita masa ciała (kg)													
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
160	-	-	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	
170	-	-	-	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	
180	-	-	-	-	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	

*Maksymalna pojedyncza dawka wynosi 40 mg (0,8 ml)

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 13 lat

U pacjentów w wieku od 13 lat stosuje się dawkę 40 mg podawaną, co drugi tydzień niezależnie od powierzchni ciała.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

Stosowanie produktu Humira u pacjentów w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, w wieku od 6 lat, wynosi 24 mg/m² pc. do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu podawanej, co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała pacjenta (Tabela 1).

Produktu Humira nie badano u pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku poniżej 6 lat (ChPL Humira).

Etanercept

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Etanercept zarejestrowany jest w również w leczeniu:

- łuszczykowego zapalenie stawów
- osiowej spondyloartropatii
- zeszywniającego zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- łuszczyca zwykłej (plackowatej)

Dawkowanie:

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek. Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami, co 3–4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka zawierająca dawkę 10 mg może być bardziej odpowiednia w przypadku podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, ważącym mniej niż 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie produktem Enbrel, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Enbrel nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczycyca zwykła (plackowata) (ChPL Enbrel).

Tocilizumab

Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF).

Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wykazano, że produkt RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.

Produkt RoActemra jest wskazany w **leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS)** u pacjentów w wieku, co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.

Produkt RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu **czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS;** czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku, co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.

Dawkowanie

Chorzy na uMIZS

Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg podawana raz na dwa tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Brak dostępnych danych.

U pacjentów z uMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta. Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z uMIZS.

Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację terapii.

Chorzy na wMIZS

Zalecana dawka u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała pacjenta. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała pacjenta wraz z upływem czasu.

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu RoActemra u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Brak dostępnych danych.

U pacjentów z wMIZS zaleca się przerwanie podawania tocilizumabu, jeśli wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych wymienione w tabelach poniżej. Gdy jest to właściwe, dawka przyjmowanego równolegle MTX i (lub) innych leków powinna zostać zmodyfikowana lub należy zaprzestać ich podawania oraz należy przerwać podawanie tocilizumabu do czasu uzyskania oceny sytuacji klinicznej. Jakkolwiek wiele współistniejących chorób może wpływać na wyniki badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS, decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na ocenie lekarskiej danego pacjenta.

Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS.

Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację leczenia (ChPL RoActemra).

3.1.3. Komparatory

Na podstawie analizy rekomendacji klinicznych, wytycznych praktyki klinicznej, poniżej przedstawiono najczęściej rekomendowane i stosowane technologie lekowe we wskazaniu: leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

W ramach I linii leczenia stosuje się następujące interwencje podawane w monoterapii lub terapii skojarzonej:

- w przebiegu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS), w tym z nielicznostawowym rozszerzającym się młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (nrMIZS) oraz u pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS) z dominacją objawów stawowych:
 - MTX lub w przypadku nieskuteczności/niemożliwości podania MTX inne leki DMARD niebiologiczne, w tym: leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A, azatiopryna,

- NLPZ,
 - iniekcje dostawowe GKS,
 - systemowe leczenie GKS (głównie u pacjentów z uMIZS i RF+ wMIZS).
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
- NLPZ,
 - systemowe leczenie GKS.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię I linii lub nietolerancji leczenia wytyczne wskazują na stosowanie terapii DMARD biologicznej, obejmującej:

- w przebiegu wMIZS (w tym nrMIZS) oraz u pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych:
 - antagonistów TNF- α (etanercept, adalimumab),
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
 - anakinra,
 - tocilizumab.

3.1.4. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Infliksimab

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB04.

Mechanizm działania: Infliksimab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Wskazania zarejestrowane: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), choroba Crohna u dorosłych, choroba Crohna u dzieci, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca (ChPL Remicade 100 mg).

Anakinra

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC03

Mechanizm działania: Infliksimab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α – tumour necrosis factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

Wskazania zarejestrowane: Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej. IL-1 występuje w osoczu i płynie stawowym pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Opisywano korelację pomiędzy aktywnością choroby, a stężeniami IL-1 w osoczu. Anakinra hamuje etapy odpowiedzi wywołanej przez IL-1 w warunkach in vitro, w tym indukcję wytwarzania tlenu azotu, prostaglandyny E2 i (lub) kolagenazy w komórkach błony maziowej, fibroblastach i chondrocytach (ChPL Kineret 100 mg).

3.1.5. Uwagi do proponowanego programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono różnice w brzmieniu zapisów załączonego do aktualizacji zlecenia projektu programu lekowego z zakresie MIZS w porównaniu do zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego¹: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).

Tabela 7. Analiza różnic w brzmieniu zapisów załączonego do zlecenia projektu programu lekowego z zakresie MIZS w porównaniu do zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego : „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).

Proponowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian w proponowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego w zakresie MIZS
KRYTERIA KWALIFIKACJI	KRYTERIA KWALIFIKACJI	RÓŻNICE
1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.	Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.	W ramach kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego PL nie wyszczególniono informacji, iż Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych oprócz kwalifikacji pacjenta do PL, dokonuje również kwalifikacji do kolejnych linii leczenia biologicznego.
2) Do programu kwalifikuje się pacjentów w wieku od 2 do 18 lat (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem) albo od 4 do 18 lat (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania: <ol style="list-style-type: none"> wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10 punktowej skali mimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w obowiązujących dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym albo nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, przyspieszonym dwukrotnie powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 7 w 10-cio punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objęta tymi cechami, mimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ksLMPCh) w obowiązujących dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym, albo MIZS z dominującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma konwencjonalnymi syntetycznymi lekami w optymalnych dawkach przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów. 	Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF alfa: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku adalimumabu – pacjenci w wieku 13 lat i powyżej w przypadku etanerceptu – pacjenci powyżej 4 roku życia. Pacjenci z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby: <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku MIZS przez okres co najmniej 3 miesiące każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia). Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego. Pacjenci z MIZS o agresywnym przebiegu. Pacjenci z MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objęta tymi cechami. Pacjenci z innymi postaciami RZS i MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:	<ul style="list-style-type: none"> - Proponowy PL wyodrębnia dwie populacje kwalifikowane do programu, pacjentów z MIZS oraz pacjentów z RZS (aktualnie RZS i MIZS). - Zgodnie z proponowanym PL do leczenia adalimumabem mają być kwalifikowani pacjenci od 2 r. ż. do 18 r. ż., a nie pacjenci w wieku 13 lat i powyżej jak w obowiązującym PL. - Proponowany PL obejmuje leczenie pacjentów następującymi lekami biologicznymi: adalimumabem, etanerceptem oraz tocilizumabem – nieuwzględnionym w obowiązującym programie leczenia MIZS o agresywnym przebiegu. - W ramach proponowanego programu sprecyzowano kryteria stosowania terapii tocilizumabem. - Oprócz wymogu uprzedniego leczenia metotreksatem w dawkach maksymalnych, doprecyzowano kwestię stosowania pozostałych LMPCh w pełnych dawkach, podając równocześnie ich zakres. - W kryteriach włączenia do wnioskowanego PL nie uwzględniono grupy chorych opisanej w obowiązującym PL jako obejmująca pacjentów z

¹Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych w Polsce na dzień 24 czerwca 2015 r.

Proponowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian w proponowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego w zakresie MIZS
<p>3) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci w wieku od 2 do 18 lat, z rozpoznaniem:</p> <p>a. MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez 6 tygodni pełnych dawek gl kokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1 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) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 7 lub więcej w 10-cio punktowej skali, wg oceny lekarza, albo</p> <p>b. MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997r) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38oC, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 6 miesięcy i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg mc/dobę oraz metotreksatem w dawce 15–20 mg/m² p.c./tydzień (ewentualnie w postaci podskórnej) podawanym przez co najmniej 3 miesiące, a bo pełnymi dawkami cyklosporyny lub sulfasalazyny w przypadku nietolerancji metotreksatu.</p> <p>4) Do programu kwalifikują się także pacjenci w wieku poniżej 18 roku życia, poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <p>a. wystąpiła reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku</p> <p>b. wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii lub</p> <p>c. stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego;</p> <p>5) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo LZS, albo ZZSK.</p> <p>6) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości kwalifikowania do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>7) Obowiązujące dawki wynoszą dla: metotreksatu – 15–20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 30 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A 3–5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) 4–6 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>8) W przypadku miesięczkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu a bo adalimumabu, albo tocilizumabu .</p>	<p>- z zapaleniem błony naczyniowej oka</p> <p>- z postacią uogólnioną (zespół Stilla)</p> <p>- z RZS powikłanym krioglobulinemią</p> <p>- z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem</p> <p>- w innym uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS i MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p> <p>KRYTERIA I WARUNKI ZAMIANY TERAPII:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu leku - inhibitora TNF alfa i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną. 2. Terapia pierwszoliniowa jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna. 3. Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 4. Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną częścią leku – inh bitora TNF alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapię wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania; 2) u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach leczenia pierwszym zastosowanym lekiem 3) wystąpienie nadwrażliwości na aktywną część leku biologicznego lub substancje pomocnicze; 4) wystąpienie nadwrażliwości na część leku biologicznego lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej części leku biologicznego jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem; 5) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej części leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej części leku – inhibitora TNF alfa; 6) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do 	<p>MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objema tymi cechami, pacjentów z innymi postaciami RZS i MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS: w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>- W proponowanym PL wprowadzono możliwość kwalifikacji do programu pacjentów w wieku poniżej 18 roku życia, poddanych leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem. W aktualnym programie opisano <i>Kryteria i warunki zamiany terapii</i>, które określają możliwość zamiany terapii pierwszoliniowej na terapię inną częścią leku – inhibitora TNF alfa (bez rozróżnienia MIZS i RZS). Proponowany program nie precyzuje formy terapii z zastosowaniem inh bitorów TNF alfa lub tocilizumabu (monoterapii lub w skojarzeniu), nie ogranicza możliwości zmiany terapii jedynie do inhibitorów TNF alfa.</p> <p>- Proponowany program nie zawiera kryteriów opisanych w <i>Kryteriach i warunkach zamiany terapii</i> w pkt 4 podpunktach 4,5, 6 aktualnego programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> o wystąpienie nadwrażliwości na część leku biologicznego lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej części leku biologicznego jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem; o wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej części leku biologicznego, których uniknięcie jest <u>możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej części leku - inh bitora TNF alfa</u>; o stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do podawania aktywnej części leku biologicznego lub metotreksatu. <p>- W ramach kryteriów kwalifikacji do proponowanego PL wskazano rekomendowane</p>

Proponowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian w proponowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego w zakresie MIZS
	<p>podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki etanerceptu, infliksimabu, adalimumabu, lub golimumabu do 6 miesięcy a w przypadku rytuksymabu do 12 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki.</p>	<p>dawki LMPCh, nie tylko metotreksatu, jak w przypadku obowiązującego PL, lecz również sulfasalazyny, cyklosporyny A oraz chlorochiny</p>
nd	<p>W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynującego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS i MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p>	<p>- We wnioskowanym PL nie zamieszczono zapisu o możliwości odstąpienia od obowiązkowego leczenia LMPCh (DMARD) w szczególnych przypadkach.</p>
KRYTERIA STANOWIĄCE PRZECIWWSKAZANIA DO KWALIFIKACJI DO PROGRAMU/ KRYTERIA WYŁĄCZENIA	KRYTERIA WYŁĄCZENIA Z PROGRAMU I PRZECIWWSKAZANIA DO KWALIFIKACJI I PONOWNEGO WŁĄCZENIA DO PROGRAMU	RÓŻNICE
<ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą 3) aktywne, ciężkie zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze lub pierwotniakowe (w szczególności: gruźlica, WZW typu B lub C); 4) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> a) zapalenie wątroby, b) zapalenie płuc, c) odmiedniczkowe zapalenie nerek 5) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy choroby wywołane przez : <ol style="list-style-type: none"> a) wirus cytomegalii, b) Pneumocystis jiroveci (carini), c) Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie 6) infekcja HIV; 7) niewydolność serca, płuc, nerek lub wątroby – wg decyzji lekarza prowadzącego; 8) choroby demielinizacyjne; 9) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; 10) stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich 5 lat; 11) aktywna przewlekła choroba wątroby; 12) do terapii tocilizumabem nie należy kwalifikować, gdy: <ol style="list-style-type: none"> a) aktywność AIAT lub AspAT jest większa niż 5 razy powyżej normy b) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż $2 \times 10^9/l$ – u pacjentów nieleczonych wcześniej tocilizumabem c) bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych jest niższa od $0,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek niższa niż $50 \times 10^3/\mu l$ – u pacjentów w trakcie leczenia tocilizumabem 	<ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie ciąży, okres karmienia; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; 3) niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); 4) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy; 5) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze; 6) udokumentowana infekcja HIV; 7) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; 8) stwierdzone choroby demielinizacyjne; 9) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; 10) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; 11) obecność aktywnej choroby a alkoholowej, poa alkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby. 	<p>- Rozpatrzenie przeciwwskazań dotyczących niewydolności serca, płuc, nerek lub wątroby pozostawiono do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>- Nie wyszczególniono choroby alkoholowej jako przykładu przewlekłej choroby wątroby i ograniczono się do zapisu: „aktywna przewlekła choroba wątroby”.</p> <p>- Dodano przeciwwskazania do kwalifikacji do leczenia tocilizumabem.</p> <p>- Dodano przeciwwskazanie „inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa – wg decyzji lekarza prowadzącego”.</p>

Proponowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian w proponowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego w zakresie MIZS
13) inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem – wg decyzji lekarza prowadzącego.		
KRYTERIA WYŁĄCZENIA Z PROGRAMU/CZAS LECZENIA W PROGRAMIE	KRYTERIA ZAKOŃCZENIA UDZIAŁU W PROGRAMIE TERAPII BIOLOGICZNEJ LUB ZAKOŃCZENIA UDZIAŁU W DANYM RZUCIE TERAPII BIOLOGICZNEJ – razem z kryteriami kwalifikacji określają czas leczenia w PL	RÓŻNICE
<p>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii</p> <p>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po każdym kolejnych 3 miesiącach</p> <p>3) Nie stwierdzenie po 12 miesiącach terapii daną substancją czynną wystąpienia niskiej aktywności choroby, definiowanej jako spełnienie wszystkich niżej wymienionych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> ilość obrzękniętych stawów – 1 lub mniej, ilość stawów z ograniczoną ruchomością (z wyłączeniem stawów, w których stwierdzano utrwalone zmiany destrukcyjne przed włączeniem leczenia biologicznego) – 1 lub mniej, ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza – nie więcej niż 2 na dziesięciostopniowej skali VAS ocena samopoczucia pacjenta, dokonana przez pacjenta lub jego opiekuna – nie więcej niż 2 na dziesięciostopniowej skali VAS brak zapalenia błony naczyniowej oka, wartość OB. oraz CRP – mieszczące się w granicach normy dla danego laboratorium (z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS), wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (CHAQ) – nie więcej niż 1 czas trwania szeptowości porannej – nie dłużej niż 15 minut, prawkidłowy – w opinii lekarza prowadzącego – rozwój dziecka ze szczególnym uwzględnieniem wzrostu. <p>4) Utrzymywanie się niskiej aktywności choroby przez 12 miesięcy.</p> <p>5) Wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> reakcja alergiczna na substancję czynną lub substancję pomocniczą, zakażenie o ciężkim przebiegu, wystąpienie bądź nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, choroba nowotworowa inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie. <p>6) Utrzymywanie się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności AIAT lub AspAT większej niż 3 razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności AIAT lub AspAT większej niż 5 razy powyżej górnej granicy normy – podczas terapii tocilizumabem</p> <p>7) Obniżenie bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 0,5</p>	<p>W przypadku pacjentów z MIZS:</p> <ol style="list-style-type: none"> brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie – stwierdzenie po 6 miesiącach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym, że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie – stwierdzenie po każdym kolejnych 6 miesiącach terapii dalszego postępu efektów terapii lub ponowne zaostrzenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym, że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ul style="list-style-type: none"> - reakcja alergiczna na lek, - zakażenie o ciężkim przebiegu, - objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, - wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej, - stwierdzenie choroby nowotworowej. <p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologię krwi; OB; białko C-reaktywne; obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS. <p>Po 18 miesiącach utrzymywania się niskiej aktywności choroby należy rozważyć zaprzestanie terapii lekiem biologicznym. W powyższej sytuacji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.</p> <p>Ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p>	<p>- We wnioskowanym programie lekowym, czas braku wystąpienia adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie wynosi 3 miesiące natomiast w obecnym 6 miesięcy.</p> <p>- Zdefiniowano pojęcie „niskiej aktywności choroby”.</p> <p>- Doprecyzowano kryteria wyłączenia z PL. Dodana kryteria dla zastosowania tocilizumabu.</p> <p>- nie ujęto zapisu: <i>po 18 miesiącach utrzymywania się niskiej aktywności choroby należy rozważyć zaprzestanie terapii lekiem biologicznym. W powyższej sytuacji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.</i></p> <p>- Kryteria wyłączenia z PL zaostrzono do braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3, a nie jak dotychczas po 6 miesiącach leczenia. Dodatkowo za kryterium wyłączenia z PL uznano brak uzyskania po 12 miesiącach terapii niskiej aktywności choroby.</p>

Proponowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian w proponowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego w zakresie MIZS
<p>10^9/litr lub obniżenie liczby płytek krwi poniżej $50 \times 10^3/\mu\text{l}$. – podczas terapii tocilizumabem</p> <p>8) Uzyskanie w trakcie leczenia tocilizumabem nieaktywnej choroby wg kryteriów klinicznych ACR, przy równoczesnym zredukowaniu dawki glikokortykosteroidów do dawki $\leq 0,5 \text{ mg/kg}$ i utrzymywanie się odpowiedzi w trakcie 12 kolejnych miesięcy – dotyczy pacjentów z uogólnioną postacią MIZS</p>		
CZAS LECZENIA W PROGRAMIE	CZAS LECZENIA W PROGRAMIE	RÓŻNICE
<p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w programie nie może być dłuższy jak 24 miesiące, z zastrzeżeniem ust 5 pkt 1 (Kryteria ponownego włączenia do programu) w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</p> <p>3) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię na zasadach opisanych w części dotyczącej MIZS niniejszego programu do czasu jej ukończenia. Alternatywnie pacjent, który ukończył 18 rok życia może kontynuować terapię, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach opisanych w programie RZS, ZZSK albo ŁZS</p>	<p>Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie.</p> <p>Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS, po zgłoszeniu i dokonaniu poprawnej rejestracji w aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<p>- Określono 24 miesięczny czas leczenia daną substancją czynną.</p> <p>- Doprecyzowano zasady włączania pacjentów po 18 r.ż. do programów lekowych. Wskazano programy leczenia RZS, ZZSK albo ŁZS w dla pacjentów będących w trakcie terapii.</p>
KRYTERIA PONOWNEGO WŁĄCZENIA DO PROGRAMU	KRYTERIA PONOWNEGO WŁĄCZENIA DO PROGRAMU	RÓŻNICE
<p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego w ramach programu i zastosowanej zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby, u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest włączany do leczenia w ramach programu, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Pacjent jest włączany do programu substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</p> <p>2) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>	<p>Świadczenioborca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (u chorych na RZS wzrost wartości DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2 w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, z tym że DAS 28 nie może być mniejsze niż 3,2, a DAS niż 2,4), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p>	<p>- Doprecyzowano, iż ponowne włączenie do PL możliwe jest po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>- Dodatkowo wskazano kryterium, iż do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu.</p>
DAWKOWANIE	DAWKOWANIE	RÓŻNICE
<p>1) Adalimumab, etanercept, tocilizumab należy podawać zgodnie ze wskazaniami i dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kolejność stosowania leków powinna być zgodna z aktualnymi rekomendacjami ACR .</p> <p>2) Powyższe leki podaje się z metotreksatem w optymalnej dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu adalimumab, etanercept, tocilizumab należy podawać z sulfasalazyną w optymalnej dawce, w wyjątkowych sytuacjach w monoterapii.</p> <p>3) U pacjenta, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <p>a) poprawę w zakresie 3 z 6 parametrów o co najmniej 30% od wartości</p>	<p>1. Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie</p> <p>1. Etanercept należy podać: 1) dorośli – w dawce 50 mg podskórnie co tydzień; 2) dzieci – w dawce 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podskórnie 2 razy w tygodniu; po decyzji lekarza prowadzącego możliwe jest podawanie całej dawki tygodniowej raz w tygodniu, pod warunkiem utrzymywania się dotychczasowej skuteczności.</p> <p>Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana. U dzieci do 16 roku życia stosowana dawka metotreksatu powinna wynosić 10–20 mg/m² na tydzień (maksymalnie 25 mg/m² na tydzień).</p>	<p>- W ramach proponowanego programu ujęto możliwość zastosowania adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną w przypadku wystąpienia przeciwwskazań lub nietolerancji metotreksatu.</p> <p>- W ramach opisu dawkowania w proponowanym PL opisano definicję adekwatnej odpowiedzi na leczenie.</p>

Proponowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian w proponowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego w zakresie MIZS
<p>wyjściowych (albo wartości uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej), przy możliwym pogorszeniu w 1 parametrze, jednak nie więcej niż o 30% od wartości wyjściowej (albo wartości uzyskanej na poprzedniej wizycie monitorującej), tj. ocena poprawy według Gianiniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów lub</p> <p>b) ustąpienie gorączki pomimo zredukowania podawanych glikokortykosteroidów (GKS) do dawki $\leq 0,5$ mg/kg mc/dobę po 6 miesiącach od pierwszego podania substancji czynnej i utrzymywanie się tego stanu w czasie kontrolnych wizyt co 3 miesiące – u pacjentów z rozpoznaniem uMIZS z dominującymi objawami układowymi,</p> <p>c) w przypadku spełnienia u danego pacjenta kryteriów niskiej aktywności choroby – utratę adekwatnej odpowiedzi definiujemy jako zaostrzenie choroby, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria niskiej aktywności choroby.</p> <p>W ramach programu dopuszcza się modyfikację wypadającego terminu podania substancji czynnej leku biologicznego o ± 3 dni.</p>		
BADANIA PRZY KWALIFIKACJI	BADANIA PRZY KWALIFIKACJI	RÓŻNICE
<p>1) próba tuberkulinowa lub Quantiferon, test, 2) antygen HBs, 3) przeciwciała HCV, 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/ Ab Combo), 5) EKG z opisem, 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją) Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc przed kwalifikacją: 1) morfologia krwi, albo – w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem – morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych 2) płytki krwi (PLT), 3) odczyn Biernackiego (OB), 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT), 6) stężenie kreatyniny w surowicy, 7) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), 8) badanie ogólne moczu, 9) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów – w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem.</p>	<p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań: 1) morfologia krwi; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 6) stężenie kreatyniny w surowicy; 7) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 8) badanie ogólne moczu; 9) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; 10) obecność antygeny HBS; 11) przeciwciała anty-HCV; 12) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 13) stężenie elektrolitów w surowicy; 14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją); 15) EKG z opisem; 16) u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi.</p>	<p>- W porównaniu z obowiązującym PL dla grupy pacjentów z MIZS, spośród badań przy kwalifikacji we wnioskowanym PL nie uwzględniono stężenia elektrolitów w surowicy oraz zalecenia wykonywania mammografii lub USG w kobiet. - W proponowanym programie dodano badanie profilu lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem</p>
MONITOROWANIE LECZENIA	MONITOROWANIE LECZENIA	RÓŻNICE
<p>Monitorowanie terapii adalimumabem albo etanerceptem</p> <p>a) po 90 (± 14 dni) oraz po 180 dniach, (± 14 dni) od podania pierwszej dawki inhibitora TNF alfa należy oznaczyć: morfologię krwi, odczyn Biernackiego</p>	<p>W przypadku chorych na MIZS po 180 dniach od początku terapii należy: a) oznaczyć:</p>	<p>- Zgodnie z zapisami proponowanego PL zintensyfikowano monitorowanie leczenia adalimumabem i etanerceptem wprowadzając</p>

Proponowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian w proponowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego w zakresie MIZS
<p>(OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie kreatyniny w surowicy, aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT); aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT) oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>b) W przypadku kontynuowania terapii, ocenę skuteczności terapii należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (± 14 dni), a pozostałe badania - po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni).</p> <p>c) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej oraz EKG z opisem.</p> <p>Monitorowanie terapii tocilizumabem:</p> <p>a) Przed podaniem drugiego wlewu (po 2 tygodniach) wykonuje się następujące oznaczenia: morfologia krwi z rozmazem oraz z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych, liczba płytek krwi, aktywność AspAT i AIAT.</p> <p>b) Po 30 dniach (± 3 dni) od rozpoczęcia terapii należy oznaczyć: morfologię krwi z rozmazem, odczyn Biernackiego (OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), aktywność AspAT i AIAT.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii wymienione powyżej badania laboratoryjne należy powtarzać po każdym kolejnych 30 dniach (± 3 dni).</p> <p>c) Po 45 dniach (± 15 dni) od rozpoczęcia terapii należy oznaczyć u pacjenta profil lipidów (stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów) i następnie co 180 dni (± 14 dni).</p> <p>W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w badaniach profilu lipidowego należy wdrożyć postępowanie zgodne z zasadami postępowania w hiperlipidemii.</p> <p>d) Po 90 dniach (± 7 dni) należy dokonać oceny poprawy wg kryteriów Gianiniego.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii ocenę wg kryteriów Gianiniego należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (± 14 dni).</p> <p>e) Co najmniej raz na 365 dni (± 14 dni) należy wykonać EKG z opisem oraz RTG klatki piersiowej z opisem</p>	<p>- morfologię krwi, - odczyn Biernackiego (OB), - stężenie białka C-reaktywnego (CRP), - stężenie kreatyniny w surowicy, b) dokonać: - określenia liczby zajętych stawów, - określenia liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości, - oceny aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali VAS, - oceny ogólnego samopoczucia przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS.</p> <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni). Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p>	<p>obowiązek wykonywania badań po 90 oraz 180 dniach zamiast po 180 dniach. W przypadku kontynuowania terapii, konieczność oceny skuteczności terapii określono po 90 oraz 180 dniach zamiast po 180 dniach. Jednocześnie wykonie pozostałych badań pozostawiono bez zmian w odstępach 180 dni.</p> <p>- Dodano obowiązek monitorowania poziomu enzymów wątrobowych.</p> <p>- Dodano zakres monitorowania terapii tocilizumabem.</p>
MONITOROWANIE PROGRAMU	MONITOROWANIE PROGRAMU	RÓŻNICE
<p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupelnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.</p>	<p>1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia.</p> <p>Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>	<p>- Zmieniono zapis o częstotliwości uzupełniania danych w rejestratorze SMPT.</p> <p>- Doprecyzowano formę przekazywania informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ.</p>

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 06.07.2015 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia. Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych, które uwzględniono w niniejszym raporcie (Tab. 5), w tym dwie w języku polskim, a pozostałe – w języku angielskim, opublikowane po 2006 roku. Trzy z uwzględnionych wytycznych: ACR 2014, GKJR 2012 i ACR 2011, wskazują na stopień wiarygodności uwzględnionych dowodów (kategorię dowodów).

Wytyczne ACR 2013 wskazują na możliwość stosowania inhibitorów TNF- α po uprzednim leczeniu tocilizumabem w przypadkach: #1 terapii postaci układowej MIZS z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej, uwzględniając liczbę obrzękniętych stawów (AJC) oraz wielkość wskaźnika MD oraz #2 terapii postaci układowej bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej, uwzględniając liczbę zaaatakowanych stawów. Brak informacji na temat stosowania inhibitorów TNF- α z/po sulfasalazyną/ie. Stosowanie dodatkowych czynników terapeutycznych w leczeniu MIZS jest zorganizowane w grupy i zależy od: aktywności, rokowania oraz obecnego sposobu leczenia.

Wcześniejsze wytyczne ACR 2011 zalecają podawanie inhibitorów TNF- α pacjentom z MIZS z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, którzy otrzymali wcześniejsze 3-miesięczne leczenie sulfasalazyną oraz wykazują umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby niezależnie od rokowania, jak również u pacjentów, którzy otrzymali 6-miesięczne leczenie sulfasalazyną wykazujący niską aktywność choroby z cechami niekorzystnego rokowania. Ponadto wymieniona jest terapia inhibitorami TNF- α u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych w MIZS przy zapaleniu 4 lub mniej stawów (postać nielicznostawowa), po terapii GKS i sulfasalazyną (bez uprzedniego podania MTX), którzy wykazują umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, niezależnie od rokowania.

Wytyczne niemieckie GKJR 2012 nie zawierają informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie, oraz adalimumabu lub etanerceptu w kolejnej linii leczenia po tocilizumabie. Podanie sulfasalazyny lub leflunomidu jest zalecane, jeżeli wcześniejsze podanie MTX lub etanerceptu nie wykazało wystarczającej skuteczności lub nie mogły być podawane z innych powodów.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2013) wskazują na możliwość łącznego podawania inhibitorów TNF- α z sulfasalazyną w MIZS z towarzyszącym *enthesitis*. Brak informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie, oraz adalimumabu lub etanerceptu w kolejnej linii leczenia po tocilizumabie.

Wytyczne PTR 2009 nie podają informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie. Natomiast informują, że inhibitory TNF- α mogą być podawane w monoterapii lub dołączone do dotychczas podawanych DMARD (np. sulfasalazyna, metotreksat).

Wytyczne BSPAR 2009 nie informują o żadnych schematach terapeutycznych w zakresie leczenia MIZS.

Wytyczne RACGP 2009 nie zawierają informacji na temat leczenia dzieci i młodzieży w terapii MIZS przy użyciu antagonistów TNF- α , natomiast wskazują na stosowanie leków z grupy DMARD, przy czym najczęściej zalecanym preparatem jest MTX, ale także: hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid i inne biologiczne DMARD.

Wytyczne EMA 2006 zawierają jedynie informację, że wprowadzenie leczenia z zastosowaniem antagonistów TNF- α : białko fuzyjne (etanercept) wydaje się mieć istotny klinicznie wpływ na wyniki pacjentów z aktywną postacią wielostawową oraz pacjentów, którzy nie reagują na leczenie MTX (najczęściej stosowany lek z grupy DMARD).

Tabela 8. Rekomendacje kliniczne i wytyczne leczenia MIZS

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
USA, American College of Rheumatology (ACR 2013)	Leczenie MIZS antagonistami TNF- α	Podczas inicjacji terapii inhibitorami TNF- α (adalimumab, etanercept, infliximab) jest zalecane kontynuowanie terapii MTX u pacjentów, którzy wykazali częściową odpowiedź kliniczną na wcześniej stosowany MTX (B). Brak zgodności co do kontynuowania lub nie terapii MTX z anty-TNF w przypadku pacjentów charakteryzujących się słabą odpowiedzią kliniczną na MTX. Stosowanie dodatkowych czynników terapeutycznych w leczeniu MIZS jest zorganizowane w grupy i zależy od: aktywności, rokowania oraz obecnego sposobu leczenia. Inhibitory TNF- α są zalecane do stosowania u następujących grup terapeutycznych: – zapalenie 4 lub mniej stawów, postać nielicznostawowa – Umiarkowana/wysoka aktywność

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>choroby o niekorzystnym rokowaniu – inhibitory TNF-α zalecane dla pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej GKS dostawowe oraz terapię MTX (przez 3-m-ce/6m-cy) w maksymalnej tolerowalnej dawce (C);</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>zapalenie 5 lub więcej stawów, postać wielostawowa</u> – Niska, umiarkowana/wysoka aktywność choroby niezależnie od rokowania choroby – inhibitory TNF-α zalecane dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali MTX lub leflunomid przez okres 3 m-cy (B). Drugi inhibitor TNF-α - po okresie 4 miesięcy stosowania obecnego inhibitora TNF-α w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (C)/po okresie 3 miesięcy w przypadku wysokiej aktywności o niekorzystnym rokowaniu (D) / po 6-miesięcznej terapii inhibitorem TNF-α w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (D); – <u>postać układowa, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</u> – Inhibitory TNF-α zalecane są u pacjentów z AJC >4, niezależnie od MD po próbie leczenia inhibitorem IL-1 lub tocilizumabem (C). Inicjacja leczenia anty-TNF-α zalecana jest także po próbie leczenia inhibitorem IL-1, a także tocilizumabem sekwencyjnie w przypadku, gdy AJC >0 a wartość wskaźnika MD nieistotna, (C). Nie zaleca się stosowania anty-TNF-α gdy wskaźnik MD ≥ 5 oraz AJC =0 (D) lub gdy MD <5 oraz AJC =0 (D), wyj. Próba leczenia inhibitorem IL-1 lub/oraz tocilizumabem; – <u>postać układowa, bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</u> – TNF-α zalecany, gdy AJC >0 po leczeniu MTX lub leflunomid (C), anakinra (D) lub tocilizumab (D); – <u>postać układowa z cechami dotyczącymi MAS</u> – Inhibitory TNF-α należą do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia w tym typie MIZS, z wyjątkiem pacjentów, którzy mieli próby leczenia inhibitorem kalcyneuryn w skojarzeniu z anakinrą. <p>– Brak informacji na temat stosowania inhibitorów TNF-α razem z sulfasalazyną.</p>
Polska, Sekcja Pediatria Polska Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2013)	Leczenie MIZS antagonistami TNF- α	<p>Leczenie antagonistami TNF-α jest zalecane w przypadku wystąpienia ciężkiej postaci lub nawrotów choroby w następujących podtypach MIZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>nielicznostawowa</u>: skąpostawowa przetrwała forma; rozszerzająca się; wielostawowa; – <u>układowa z dominującymi objawami stawowymi</u>; – <u>z towarzyszącym enthesitis</u>; – <u>łuszczykowe zapalenie stawów</u>. <p>Brak informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie, oraz adalimumabu lub etanerceptu w kolejnej linii leczenia po tocilizumabie.</p> <p>Leczenie sulfasalazyną rekomendowane jest w przypadku wystąpienia ciężkiej lub nawrotowej postaci w następujących podtypach MIZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>nielicznostawowa</u>: wielostawowa; - <u>z towarzyszącym enthesitis</u> – możliwe łączne podanie z antagonistami TNF-α.
Niemcy, German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR 2012)	Leczenie MIZS antagonistami TNF- α	<p>Leczenie antagonistami TNF-α powinno być prowadzone bardzo ostrożnie.</p> <p>Leczenie antagonistami TNF-α (adalimumab lub etanercept) jest zalecane u osób z wMIZS w przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej NLPZ i GKS oraz przy braku odpowiedzi na leczenie MTX (poziom dowodów I, stopień rekomendacji A).</p> <p>Brak informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie, oraz adalimumabu lub etanerceptu w kolejnej linii leczenia po tocilizumabie.</p> <p>Podanie sulfasalazyny lub leflunomidu jest zalecane, jeżeli wcześniejsze podanie MTX lub etanerceptu nie wykazało wystarczającej skuteczności lub nie mogły być podane z innych powodów (poziom dowodów II, stopień rekomendacji B).</p>
USA, American College of Rheumatology (ACR 2011)	Leczenie MIZS antagonistami TNF- α	<p>Zalecane kontynuowanie podawania MTX przy wprowadzeniu inhibitorów TNF-α (etanercept lub adalimumab) u pacjentów, którzy wykazali częściową wcześniejszą odpowiedź na MTX.</p> <p>Inhibitory TNF-α są zalecane do stosowania u następujących grup terapeutycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> – <u>zapalenie 4 lub mniej stawów, postać nielicznostawowa</u> – Podanie antagonistów TNF-α pacjentom, którzy otrzymali GKS lub 3-miesięczną terapię MTX w maksymalnej typowej dawce oraz umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby, przy niekorzystnym rokowaniu (C). Podanie antagonistów TNF-α pacjentom, którzy otrzymali GKS lub 6-miesięczną terapię MTX w maksymalnej typowej dawce oraz wysokiej aktywności choroby, bez cech niekorzystnego rokowania (C). Dodatkowo, inhibitory TNF-α – u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w MIZS, po terapii GKS i sulfasalazyną (bez uprzedniego podania MTX), którzy wykazują umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, niezależnie od rokowania (C). – <u>zapalenie 5 lub więcej stawów, postać wielostawowa</u> – Podanie antagonistów TNF-α pacjentom, którzy otrzymali GKS lub 3-miesięczną terapię MTX w maksymalnej typowej dawce oraz umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby, przy niekorzystnym rokowaniu (B). Podanie antagonistów TNF-α pacjentom, którzy otrzymali MTX lub leflunomid przez 6 miesięcy leczenia przy niskiej aktywności choroby, niezależnie od występowania cech niekorzystnego rokowania (B). Przejście ze stosowania jednego antagonisty TNF-α na inny: zalecane w jednym cyklu leczenia, gdy pacjent otrzymywał aktualny inhibitor TNF-α przez 4 miesiące, wykazując umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, niezależnie od występowania cech niekorzystnego rokowania (C). Brak informacji na temat stosowania antagonistów TNF-α razem z sulfasalazyną. – <u>MIZS z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych</u> – w tej grupie terapeutycznej rozważane jest stosowanie wyłącznie antagonistów TNF-α. Podawanie TNF-α pacjentom z

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
		<p>aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, którzy:</p> <p>#1 otrzymali wcześniejsze leczenie NLPZ oraz wykazują wysoką aktywność choroby oraz cechy niekorzystnego rokowania (C).</p> <p>#2 otrzymali wcześniejsze 3-miesięczne leczenie MTX oraz wykazują wysoką aktywność choroby niezależnie od występowania cechy niekorzystnego rokowania lub umiarkowaną aktywność choroby przy występowaniu cech niekorzystnego rokowania. A także u tych pacjentów, którzy otrzymali 6-miesięczne leczenie MTX wykazujący umiarkowaną aktywność choroby z cechami niekorzystnego rokowania (C).</p> <p>#3 otrzymali wcześniejsze 3-miesięczne leczenie sulfasalazyną oraz wykazują umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby niezależnie od rokowania. Także u pacjentów, którzy otrzymali 6-miesięczne leczenie sulfasalazyną wykazujący niską aktywność choroby z cechami niekorzystnego rokowania (C).</p> <p>– <u>postać układowa, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</u> – brak zastosowania leczenia antagonistami TNF-α, ze względu na odnotowywaną ich relatywnie słabą skuteczność w tym typie MIZS.</p> <p>– <u>postać układowa, bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</u> – podanie antagonistów TNF-α pacjentom, którzy otrzymali 3-miesięczną terapię MTX przy umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby, niezależnie od występowania cech niekorzystnego rokowania (B). Możliwe podanie antagonistów TNF-α pacjentom, którzy otrzymali leczenie anakinrą, przy umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby, niezależnie od występowania cech niekorzystnego rokowania (D). Brak informacji na temat stosowania antagonistów TNF-α razem z sulfasalazyną.</p>
Polska, Sekcja Pediatria Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2009)	Leczenie MIZS antagonistami TNF- α	<p>W Polsce zarejestrowanymi lekami biologicznymi anti- TNF-α są adalimumab i etanercept (na dzień 01.01.2009) – podawane w monoterapii lub dołączone do dotychczas podawanych DMARD (np. sulfasalazyna, metotreksat).</p> <p>Największą skuteczność leczenia etanerceptem obserwowano u dzieci z wielostawową postacią MIZS, przy czym zwiększała się ona przy wydłużeniu terapii. Jeszcze lepsze efekty terapeutyczne uzyskiwane są w połączeniu z podawaniem metotreksatu.</p> <p>Obserwowano dobrą skuteczność leczenia adalimumabem w MIZS powikłanych zapaleniem błony naczyniowej oka, nawet przy braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną inną terapię inhibitorami TNF-α.</p> <p>W postaci uogólnionej z dominującymi objawami stawowymi adalimumab (lub etanercept) zalecany jest w skojarzeniu z MTX (po 3 m-cach terapii MTX, gdy aktywność choroby nadal jest wysoka lub umiarkowana).</p> <p>U chorych z dużą aktywnością choroby, przy braku odpowiedzi na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi, powinno się wprowadzić terapię biologiczną, m.in. inhibitorami TNF-α.</p> <p>Brak informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie.</p>
Wielka Brytania, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR 2009)	Standardy opieki nad dziećmi i młodzieżą z MIZS	Brak informacji na temat szczegółowego leczenia środkami farmakologicznymi w MIZS.
Australia, Royal Australian College of General Practitioners (RACGP 2009)	Diagnoza i leczenie MIZS	<p>Brak informacji na temat leczenia dzieci i młodzieży w terapii MIZS przy użyciu antagonistów TNF-α.</p> <p>Stosowanie leków z grupy DMARD: najczęściej zalecany jest MTX, a ponadto: hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid i inne biologiczne DMARD.</p>
Europa European Medicines Agency (EMA 2006)	Wytyczne do badań klinicznych nad produktami medycznymi w leczeniu MIZS	<p>Wprowadzenie leczenia z zastosowaniem antagonistów TNF-α: białko fuzyjne (etanercept) wydaje się mieć istotny klinicznie wpływ na wyniki pacjentów z aktywną postacią wielostawową oraz pacjentów, którzy nie reagują na leczenie MTX.</p> <p>Metotreksat jest najczęściej stosowanym lekiem z grupy DMARD w terapii MIZS.</p>

Tabela 9. Rekomendacje kliniczne dotyczące omawianych substancji czynnych – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja		Uwagi
		Anty-TNF- α w kolejnej linii leczenia biologicznego	Leczenie skojarzone z sulfasalazyną	
USA	ACR 2013	+	bd	Zaleca stosowanie leków anty-TNF po terapii anty-TNF w postaci wielostawowej MIZS Zaleca stosowanie leków anty-TNF po terapii tocilizumabem w postaci układowej MIZS. Brak informacji nt. stosowania leczenia skojarzonego razem z sulfasalazyną.
Polska	PTR 2013	bd	+	Rekomendacja nie wspomina o zamiennym stosowaniu anty-TNF- α , ani o stosowaniu anty-TNF- α po tocilizumabie Rekomendacja dopuszcza stosowanie leków z grupy anty-TNF- α w skojarzeniu z sulfasalazyną
Niemcy	GKJR 2012	bd	bd	Rekomendacja nie wspomina o zamiennym stosowaniu anty-TNF- α , ani o stosowaniu anty-TNF- α po tocilizumabie Brak informacji nt. stosowania leczenia skojarzonego razem z sulfasalazyną.
USA	ACR 2011	+	bd	Zaleca stosowanie leków anty-TNF po terapii anty-TNF w postaci wielostawowej MIZS Brak informacji nt. stosowania inhibitorów TNF- α razem z sulfasalazyną.
Polska	PTR 2009	bd	bd	Rekomendacja nie wspomina o zamiennym stosowaniu anty-TNF- α , ani o stosowaniu anty-TNF- α po tocilizumabie Brak informacji nt. stosowania leczenia skojarzonego razem z sulfasalazyną.
Wielka Brytania	BSPAR 2009	bd	bd	Rekomendacja nie wspomina o zamiennym stosowaniu anty-TNF- α , ani o stosowaniu anty-TNF- α po tocilizumabie Brak informacji nt. stosowania leczenia skojarzonego razem z sulfasalazyną.
Australia	RACGP 2009	bd	bd	Rekomendacja nie wspomina o zamiennym stosowaniu anty-TNF- α , ani o stosowaniu anty-TNF- α po tocilizumabie Brak informacji nt. stosowania leczenia skojarzonego razem z sulfasalazyną.
Europa	EMA 2006	bd	bd	Rekomendacja nie wspomina o zamiennym stosowaniu anty-TNF- α , ani o stosowaniu anty-TNF- α po tocilizumabie Brak informacji nt. stosowania leczenia skojarzonego razem z sulfasalazyną.

4.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancję czynną.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Nie odnaleziono jakichkolwiek rekomendacji refundacyjnych.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analicyści AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (02.07.2015 r.). Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo postanowiono włączyć badania pierwotne opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne i badania typu *case series* (niekomparatywne) oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zapis strategii podano w załączniku do niniejszego opracowania.

Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Tabela 10. Kryteria włączenia do przeglądu

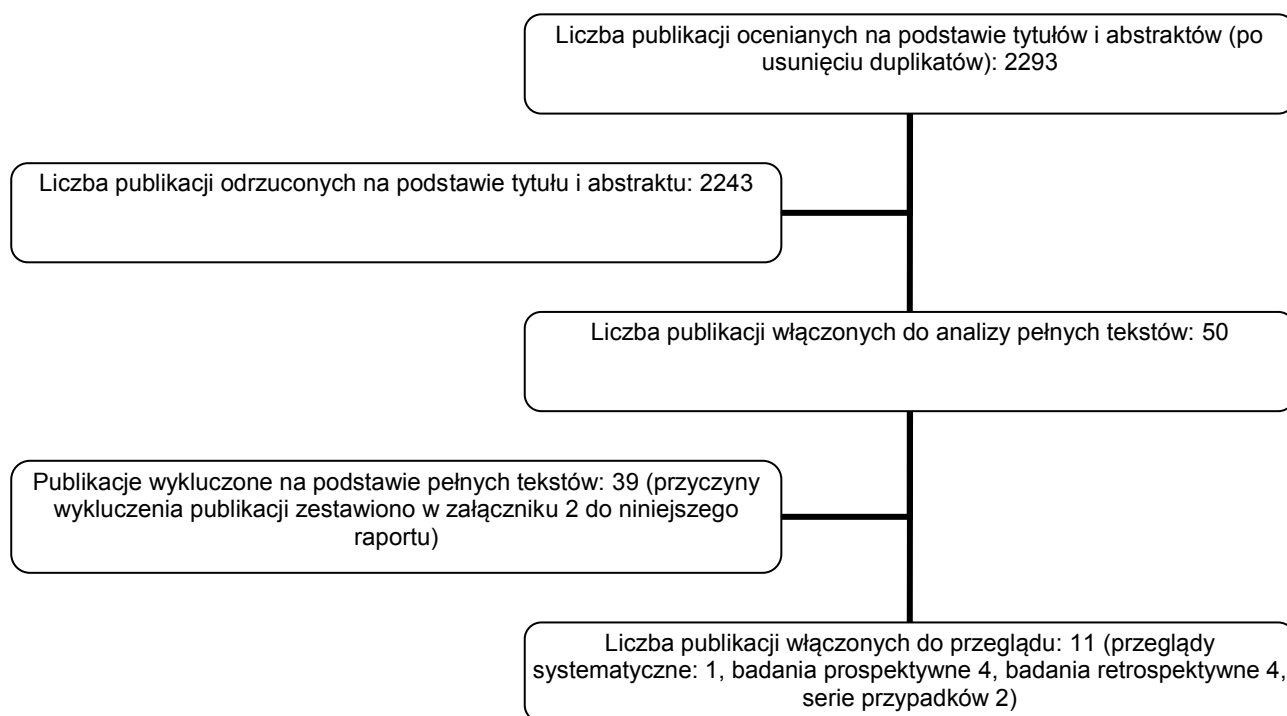
Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów w tym (pacjenci z wielostawową postacią MIZS, nielicznostawową postacią MIZS i MIZS z dominującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka)	-
<u>Interwencja:</u> <u>Zlecenie znak PLA.4604.109.2015.35.RS:</u> inh bitor TNF- α (zgodnie z zapisami programu lekowego adalimumab lub etanercept) w kolejnej linii leczenia po wcześniejszej terapii inh bitorem TNF- α lub tocilizumabem <u>Zlecenie znak PLA.404.109.2015.36.RS:</u> adalimumab, etanercept lub tocilizumab w skojarzeniu z sulfasalazyną niezależnie od linii leczenia	-
<u>Komparator:</u> dowolny refundowany w Polsce w danym wskazaniu lek	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych. Do analizy włączano wyłącznie publikacje pełnotekstowe.	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania oraz opisy serii przypadków.
<u>Punkty końcowe:</u> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne kliniczne punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

5.2. Badania włączone do analizy

Poniżej zamieszczono schemat PRISMA zgodnie, z którym dokonano selekcji badań. Na podstawie zlecenia znak PLA.4604.109.2015.35.RS dotyczącego dowodów skuteczności stosowania inhibitorów TNF- α (zgodnie z zapisami programu lekowego adalimumab lub etanercept) w kolejnej linii leczenia po wcześniejszej terapii inhibitorem TNF- α lub tocilizumabem do analizy klinicznej włączono ostatecznie 9 publikacji (1 przegląd systematyczny, 2 badania prospektywne obserwacyjne bez randomizacji, 4 badania retrospektywne oraz 2 serie przypadków). Wszystkie odnalezione publikacje dotyczyły zastosowania leków z grupy inhibitorów TNF- α w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu/przerwaniu leczenia lekiem z grupy inhibitorów TNF- α . Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów klinicznych zastosowania leków z grupy inhibitorów TNF- α w kolejnej linii leczenia po zastosowaniu tocilizumabu.

W związku z aktualizacją zlecenia przekazaną pismem PLA.404.109.2015.36.RS przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie dowodów skuteczności dotyczących stosowania adalimumab, etanercept lub tocilizumab w skojarzeniu z sulfasalazyną niezależnie od linii leczenia w MIZS. Przegląd systematyczny literatury nie wykazał jakichkolwiek badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Schemat 1. Diagram PRISMA.



5.3. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo

5.3.1. Inhibitor TNF- α (zgodnie z zapisami programu lekowego adalimumab lub etanercept) w kolejnej linii leczenia po wcześniejszej terapii inhibitorem TNF- α lub tocilizumabem

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono wyłącznie 1 przegląd systematyczny (Simonini 2014) dotyczący zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z MIZS, które jest wskazaniem zgodnym z przesłanym programem lekowym. Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie danych niższej jakości po dacie wyszukiwania w przeglądzie Simonini 2014. Odnaleziono 1 serię przypadków o charakterze komparatywnym Simonini 2013.

W związku z brakiem dowodów klinicznych najwyższej jakości dotyczących skuteczności leczenia w pozostałych wskazaniach, zdecydowano o włączeniu badań niższej jakości.

Do analizy klinicznej włączono dodatkowo 9 publikacji: 4 badania prospektywne obserwacyjne bez randomizacji (Otten 2012, Trachana 2011, Russo 2009, Favalli 2004), 4 badania retrospektywne (Schmeling 2014, Tynjala 2008a, Woerner 2015, Tynjala 2008b) oraz 1 serię przypadków (Katsicas 2009).

MIZS z dominującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka

Publikacja Simonini 2014 stanowi metaanalizę i przegląd systematyczny literatury dotyczące skuteczności stosowania kolejnych linii leczenia inhibitorami TNF- α u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka w populacji pediatrycznej. U zdecydowanej większości pacjentów zdiagnozowano MIZS (97,5%). Do przeglądu systematycznego literatury włączono artykuły opublikowane między styczniem 2000 a majem 2013. Do analizy włączono 13 publikacji, w których jako interwencję stosowano leki z grupy inhibitorów TNF- α (adalimumab, infliksimab). Ostatecznie do analizy włączono dane 40 pacjentów, u których zastosowano w trakcie leczenia zmianę terapii. Mediana wieku pacjentów wyniosła 8 lat (zakres 3–16). W pierwszej linii leczenia anty-TNF- α u analizowanych pacjentów stosowano etanercept (17 pacjentów) i infliksimab (23 pacjentów). Po zmianie leczenia 11 pacjentom wcześniej otrzymującym etanercept podawano adalimumab, pozostałym 6 pacjentom podawano infliksimab; z kolei 23 pacjentom początkowo otrzymującym infliksimab podawano adalimumab.

30 pacjentów (24 ADA, 6 INF) spośród 40 włączonych do analizy odpowiedziało na terapię drugą linią leczenia anty-TNF- α . U wszystkich 6 pacjentów, którym podano infliksimab po niepowodzeniu leczenia etanerceptem, uzyskano odpowiedź na leczenie. 8 z 11 pacjentów (72,7%), którzy nie odpowiedzieli na leczenie etanerceptem, i 16 z 23 pacjentów (69,6%), którzy nie odpowiedzieli na leczenie infliksimabem, uzyskało odpowiedź na leczenie adalimumabem (II linia). Współczynnik odpowiedzi na leczenie w grupie

adalimumabu po zastosowaniu infliksimabu wyniósł 72,7% a w grupie adalimumabu po zastosowaniu etanerceptu wyniósł 69,6%. Wyniki nie różniły się istotnie statystycznie między grupami (ADA w II linii po INF vs. ADA w II linii po ETA). U 24 pacjentów (18 ADA, 6 INF) możliwe było zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub zaprzestanie ich przyjmowania (Simonini 2014).

Publikacja Simonini 2013 stanowi opis prospektywnej, komparatywnej serii przypadków pacjentów z diagnozą MIZS z dominującym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka. Do badania włączono 26 pacjentów, z których do grupy pierwszej włączono 14 pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków z grupy inhibitorów TNF- α , a do grupy drugiej włączono 12 pacjentów po niepowodzeniu terapii infliksimabem. W obu grupach stosowano adalimumab, przez co najmniej 1 rok.

W grupie drugiej zaobserwowano istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo odstawienia kortykosteroidów ($p < 0,004$). W czasie obserwacji badania zaobserwowano dłuższy czas remisji choroby u pacjentów z grupy pierwszej w porównaniu z pacjentami grupy drugiej (mediana +/- SE: 18 +/- 1,1 vs 4 +/- 0,6 miesiący, CI 95%: 15,6–27,5 vs. 2,7–5,2, $p < 0,002$) (Simonini 2013).

Pozostałe postaci MIZS

Badania prospektywne

Publikacja Otten 2012 stanowi opis wielośrodowego prospektywnego obserwacyjnego rejestru pacjentów. Badanie ocenia skuteczność i bezpieczeństwo stosowania drugiej i trzeciej linii leczenia biologicznego u pacjentów z MIZS po niepowodzeniu terapii etanerceptem (lek z grupy inhibitorów TNF- α).

Spośród 307 pacjentów, u których w pierwszej linii leczenia biologicznego zastosowano etanercept, u 80 (26%) zmieniono leczenie przez zastosowanie innego leku biologicznego, a u 22 (7%) zmieniono następnie leczenie na kolejny (trzeci) lek biologiczny. Stosowane w kolejnych liniach leczenie biologiczne obejmowało głównie adalimumab i infliksimab (leki z grupy inhibitorów TNF- α), a także anakinrę i abatacept (inne leki biologiczne). Do głównych powodów zmiany leku biologicznego na kolejny można zaliczyć: nieskuteczność poprzedniej linii leczenia 26/80 (33%) w przypadku pierwszej zmiany i 15/22 (55%) w przypadku drugiej zmiany, częściowa odpowiedź na leczenie 32/80 (40%) w przypadku pierwszej zmiany i 3/22 (14%) w przypadku drugiej zmiany, działania niepożądane/nietolerancja leczenia 11/80 (14%) w przypadku pierwszej zmiany i 5/22 (23%) w przypadku drugiej zmiany.

Spośród 58 pacjentów, u których zmieniono lek z powodu nieskuteczności leczenia bądź jedynie częściowej odpowiedzi na leczenie, wyniki skuteczności 44 pacjentów analizowano w 3-miesięcznym czasie obserwacji. U 2 pacjentów (5%) uzyskano remisję choroby. W 15-miesięcznym okresie obserwacji analizowano wyniki skuteczności u 29 pacjentów, u 5 z nich (17%) uzyskano remisję choroby.

Autorzy badania wskazują na fakt, że pacjenci, u których konieczne było zmienienie leczenia na inny lek biologiczny, stanowią bardzo heterogeniczną grupę. Obecność wielu zmiennych czynników, takich jak współwystępowanie chorób układowych, zapalenia błony naczyniowej oka, występowanie przeciwciał przeciw lekowi i inne, mogą znacząco wpływać na odpowiedź na leczenie i tym samym zaburzać interpretację wyników. Niemniej jednak autorzy wskazują, iż zmiana leków biologicznych jest częstą praktyką w przypadku pacjentów z układową postacią MIZS. Decyzja o wyborze kolejnej linii leczenia jest podejmowana przez lekarza prowadzącego. Wyniki skuteczności leczenia w kolejnych liniach leczenia są mniej korzystne niż w przypadku pierwszej linii leczenia (Otten 2012).

Publikacja Trachana 2011 stanowi opis prospektywnego obserwacyjnego badania bez randomizacji, w którym oceniano skuteczność adalimumabu u pacjentów z MIZS. Do badania włączono 26 pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w poprzedniej linii leczenia: DMARD – 17 pacjentów, anty-TNF- α – 9 pacjentów.

Odpowiedź ACR Pedi ≥ 30 w kolejnych latach obserwacji wyniosła: 88,5% (I rok), 57,7% (II rok), 50,0% (III rok), 34,6% (IV rok) i 11,5% (V rok). W toku badania u 17 pacjentów (z 26) zaobserwowano odpowiedź na leczenie. U 11 pacjentów, u których stosowano dodatkowo glikokortykosteroidy, możliwe było zaprzestanie ich podawania. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem adalimumabu zaliczono: łagodne infekcje w obszarze układu oddechowego oraz reakcje w miejscu wkłucia. U połowy pacjentów z grupy wcześniej leczonej inhibitorami TNF- α uzyskano odpowiedź na leczenie po zastosowaniu adalimumabu (Trachana 2011).

Publikacja Russo 2009 stanowi opis jednoramiennego, jednośrodkowego badania prospektywnego, do którego włączono 45 pacjentów z diagnozą MIZS, u których stosowano wcześniej leczenie anty-TNF przez ponad 6 miesięcy. Mediana wieku pacjentów wyniosła 9 lat (zakres: 2–17) a mediana czasu trwania choroby wyniosła 3 lata (zakres: 0,5–13). U pacjentów stosowano etanercept. 22 (z 45) pacjentów (49%) zmieniło leczenie w trakcie trwania badania (17 pacjentów na infliksimab i 5 pacjentów na adalimumab, w skojarzeniu z metotreksatem). Remisję choroby zaobserwowano u 24% pacjentów, w tym u 8 pacjentów leczonych etanerceptem, 2 pacjentów leczonych infliksimabem i u 1 pacjenta leczonego adalimumabem. Remisja

następowała średnio w 26 miesiącu leczenia (zakres: 9–65 miesięcy). Zaostrzenia nastąpiły u 5 (45%) pacjentów, w czasie 2–4 miesięcy od uzyskania remisji choroby (Russo 2009).

Ponadto odnaleziono niewielkie, jednoośrodkowe, jednoramienne badanie Favalli 2004 oceniające zasadność zmiany terapii lekami z grupy inhibitorów TNF- α , na inny lek z tej samej grupy. Do badania włączono 15 pacjentów (8 z diagnozą reumatoidalnego zapalenia stawów i 7 z diagnozą MIZS). Pacjenci w poprzedniej linii leczenia biologicznego stosowali infliksimab (14 pacjentów) lub etanercept (1 pacjent) i przerwali leczenie z powodu nieskuteczności terapii lub wystąpienia działań niepożądanych. Pacjentom pierwotnie otrzymującym infliksimab podawano etanercept, a pacjentowi leczonemu etanerceptem w kolejnej linii leczenia podawano infliksimab.

12 pacjentów (z 14) leczonych etanerceptem ukończyło 6-miesięczny okres obserwacji w badaniu. 2 pozostałych pacjentów przerwało leczenie, z tych samych powodów, z których przerwali oni poprzednie leczenie infliksimabem: jeden pacjent zakończył terapię po 5 miesiącach z powodu braku odpowiedzi na leczenie, a drugi pacjent zakończył terapię po 3 miesiącach z powodu nawrotu uprzednio zaobserwowanych działań niepożądanych (obrzęk naczynioruchowy). Jedyne leczenie infliksimabem również ukończył 6 miesięczny okres obserwacji w badaniu. Wyniki skuteczności po 6 miesiącach obserwacji pacjentów wskazują na poprawę ich stanu w większości analizowanych parametrów (ESR, CRP, liczba stawów ze stanem zapalnym, i inne) w porównaniu z początkiem badania.

Autorzy badania wskazują, że zastosowanie kolejnej linii leczenia lekiem z grupy anty-TNF- α , po niepowodzeniu wcześniejszej linii leczenia lekiem z tej samej grupy jest bezpieczne i skuteczne. Tylko 2 z 15 pacjentów włączonych do badania nie odpowiedziało na obie linie leczenia (Favalli 2004).

Badania retrospektywne

Publikacja Schmeling 2014 stanowi opis analizy retrospektywnej, przeprowadzonej na podstawie niemieckiego rejestru pacjentów z MZIS. Badanie ocenia skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu. Do badania włączono 289 pacjentów, z których 130 nie było wcześniej leczonych lekami biologicznymi, a kolejnych 159 otrzymywało w poprzednich liniach leczenia, co najmniej jeden lek biologiczny (zazwyczaj etanercept (lek z grupy anty-TNF- α) – 98,7% przypadków).

Zdecydowana większość pacjentów odpowiedziała na leczenie adalimumabem. Wynik ACR Pedi 30, 50, 70 i 90 po 6 miesiącach obserwacji został osiągnięty odpowiednio u 63,4%, 61,0%, 48,8% i 34,2% pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych, oraz u odpowiednio 47,6%, 38,1%, 21,9% i 15,2% pacjentów, którzy stosowali wcześniej leki biologiczne. Odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych, była istotnie statystycznie wyższa od pacjentów, którzy stosowali wcześniej leczenie biologiczne. Sytuacja ta wynika jednak głównie z gorszego rokowania pacjentów z grupy zmiany leczenia biologicznego. W obu grupach po 6 miesiącach obserwacji spadł odsetek pacjentów, u których konieczne było stosowanie glikokortykosteroidów (15,9% vs 35,4% w przypadku pacjentów niestosujących wcześniej leczenia biologicznego i 18,9% vs 35,2% w przypadku pacjentów stosujących wcześniej leczenie biologiczne). Całkowitą remisję choroby uzyskano u 2,5% pacjentów niestosujących wcześniej leczenia biologicznego i 7,3% pacjentów stosujących wcześniej leczenie biologiczne po 6 miesiącach obserwacji i u 4,6% pacjentów niestosujących wcześniej leczenia biologicznego i 7,0% pacjentów stosujących wcześniej leczenie biologiczne po 12 miesiącach obserwacji.

Autorzy badania wskazują, że pacjenci, którzy stosowali adalimumab jako kolejną linię leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF- α , wykazali wyraźną poprawę stanu zdrowia w stosunku do momentu rozpoczęcia terapii adalimumabem (analiza wskaźnika JADAS10). Mediana wskaźnika JADAS10 była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leczenia biologicznego (12,9 vs. 8,5; $p = 0,00044$)

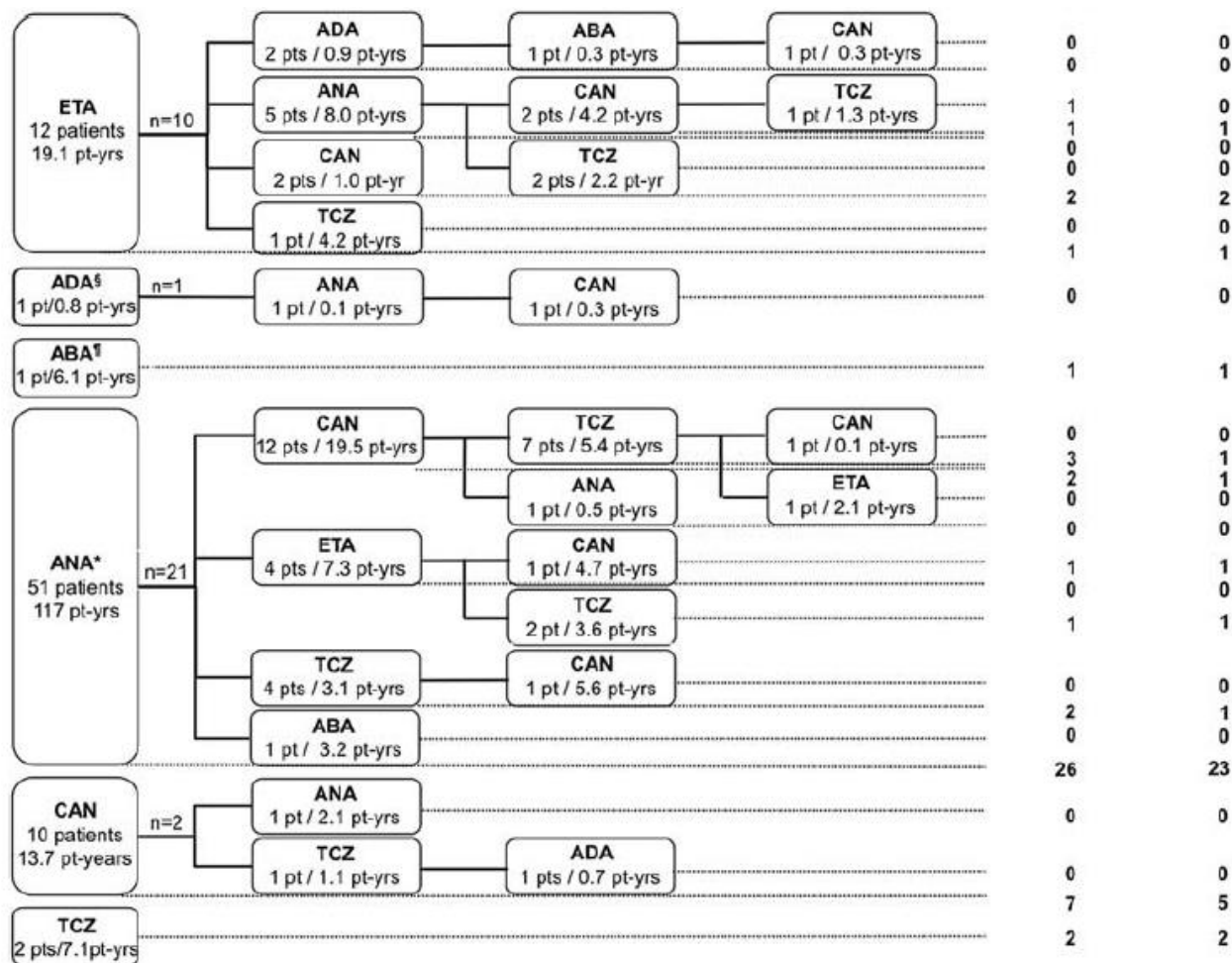
U 48 pacjentów wystąpiły łącznie 222 zdarzenia niepożądane (50,9/100 pacjento-lat), w tym 11 poważnych działań niepożądanych (2,5 sAE/100 pacjento-lat). U 31 pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leczenia biologicznego, zdiagnozowano 47 infekcji, a u 19 pacjentów stosujących wcześniej leczenie biologiczne zdiagnozowano 28 infekcji (24,7 vs. 11,4/100 pacjento-lat, różnica nieistotna statystycznie).

18 pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia biologicznego, i 40 pacjentów, którzy przyjmowali wcześniej leczenie biologiczne, przerwało stosowanie adalimumabu. Głównym powodem był: brak odpowiedzi na leczenie (11%), działania niepożądane (5,2%), remisja choroby (4,5%), prośba pacjenta (11,8%), inne (Schmeling 2014).

Publikacja Woerner 2015 stanowi retrospektywną analizę francuskiego rejestru pacjentów z układową postacią MIZS, w której oceniano skuteczność I, II i III linii leczenia lekami biologicznymi na podstawie osiągnięcia remisji choroby lub częściowej odpowiedzi na leczenie. Do badania włączono łącznie 77 pacjentów, z których 34 (44,2%) stosowało drugą linię leczenia biologicznego, 18 (23,4%) stosowało trzecią

linię leczenia, a kolejnych 4 (5,2%) czwartą linię leczenia. Schematy leczenia pacjentów przedstawiono na rysunku poniżej.

Schemat 2. Schematy leczenia w badaniu Woerner 2015.



Użyte skróty: etanercept (ETA), tocilizumab (TCZ), adalimumab (ADA), anakinra (ANA), canakinumab (CAN), abatacept (ABA).

Do głównych przyczyn zmiany leku można zaliczyć: brak skuteczności leczenia (33 pacjentów; 58,9%), utrata odpowiedzi na leczenie pomimo wcześniejszej skuteczności leku (12 pacjentów; 21,4%), zdarzenia niepożądane (7 pacjentów; 12,5%), wygoda stosowania leku (2 pacjentów, 3,6%).

Zastosowanie kolejnych linii leczenia biologicznego korzystnie wpływało na osiągnięcie remisji choroby u pacjentów, którą osiągnięto u 37 pacjentów (48,1%) po I linii leczenia, 43 pacjentów (55,8%) po I i II linii leczenia łącznie, 49 pacjentów (63,6%) po I, II i III linii leczenia i 50 pacjentów (64,9%) po I, II, III i IV linii leczenia (wyniki skumulowane). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki skuteczności badania Woerner 2015 – odsetek pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby.

Lek	I linia (%)	II linia (%)	III linia (%)	IV linia (%)
Etanercept	1/12 (8)	0/4 (0)	-	0/1 (0)
Adalimumab	0/1 (0)	0/2 (0)	0/1 (0)	-
Abatacept	1/1 (100)	0/1 (0)	0/1 (0)	-
Anakinra	26/51 (51)	0/7 (0)	0/1 (0)	-
Canakinumab	7/10 (70)	4/14 (29)	2/5 (40)	0/2 (0)
Tocilizumab	2/2 (100)	2/6 (33)	4/11 (36)	1/1 (100)
Suma	37/77	6/34	6/19	1/4

Na początku badania 64 pacjentów (83,1%) otrzymywało kortykosteroidy w dawce 0,50 mg/kg/dzień (mediana, zakres: 0,1–2,0), w ostatnim dniu obserwacji 29 pacjentów (37,7%) otrzymało kortykosteroidy w dawce 0,21 mg/kg/dzień (mediana, zakres 0,05–0,8).

Autorzy badania wskazują, że zmiana leczenia na inny lek biologiczny jest korzystna, szczególnie w przypadku zastosowania canakinumabu lub tocilizumabu w kolejnej linii leczenia (Woerner 2015).

Publikacja Tynjala 2009b stanowi opis retrospektywnego badania obserwacyjnego, do którego włączono 20 pacjentów, z których 19 stosowało więcej niż jeden lek biologiczny. W pierwszej linii leczenia pacjenci stosowali etanercept lub infliksimab, a w kolejnej adalimumab. Mediana czasu obserwacji wyniosła 17,1 miesiąca.

U 14 z 20 pacjentów (70%) w chwili włączenia do badania obserwowano zapalenie błony naczyniowej oka, stany zapalne stawów oraz podwyższony poziom ESR i CRP. Odpowiedź ACR Pedi 30 zaobserwowano u 9/14 (43%), 8/14 (57%), 6/10 (60%), 5/6 (83%) i 6/6 (100%) pacjentów w 3, 6, 12, 18 i 24 miesiącu obserwacji. Średnia liczby stawów z aktywnym stanem zapalnym zmniejszyła się z 6 do 3 ($p=0,002$) w okresie obserwacji. Średni spadek ESR wyniósł z 27 do 15 mm/h ($p=0,131$), a średni spadek CRP wyniósł z 11 do 9 mg/l ($p=0,586$). Analiza statystyczna danych nie wykazała korelacji między odpowiedzią na leczenia a wiekiem pacjentów, czasem trwania choroby, typem MIZS, płcią, stosowanymi wcześniej DMARD, dawką kortykosteroidów (Tynjala 2009b).

Ponadto odnaleziono publikację Tynjala 2009a, która stanowi opis retrospektywnego badania obserwacyjnego pacjentów z MIZS, u których stosowano leki z grupy inhibitorów TNF- α w pierwszej i drugiej linii leczenia biologicznego, przez co najmniej jeden rok. Badanie ocenia odsetek pacjentów stosujących daną linię leczenia tzw. drug survival.

Do badania włączono 209 pacjentów, u których stosowano etanercept ($n = 105$) lub infliksimab ($n = 104$). W czasie obserwacji równym 53 miesiące łącznie 73 pacjentów (35%) zmieniło otrzymywany lek. Większość pacjentów przeszła ze stosowania z infliksimabu na etanercept lub odwrotnie (77%), pozostali pacjenci zaczęli stosować adalimumab (21%) lub anakinę (2%) w kolejnej linii leczenia.

Odsetek pacjentów stosujących odpowiednio etanercept, infliksimab, adalimumab jako drugi lek biologiczny wyniósł 84% (95%CI: 70–98%) vs. 58% (95%CI: 39–76%) vs. 73% (95%CI: 42–90%) po 6 miesiącach obserwacji oraz 60% (95%CI: 41–79%) vs. 58% (95%CI: 39–76%) vs. 66% (95%CI: 42–90%) po 12 miesiącach obserwacji. Odsetek pacjentów stosujących odpowiednio etanercept, infliksimab wyniósł 48% (95%CI: 26–70%) vs. 32% (95%CI: 14–50%) po 24 miesiącach obserwacji oraz 38% (95%CI: 14–65%) vs. 26% (95%CI: 7–44%) po 36 miesiącach obserwacji.

Główną przyczyną przerwania leczenia biologicznego było wystąpienie zdarzeń niepożądanych (96% w pierwszej linii leczenia biologicznego i 53% w drugiej linii leczenia biologicznego). Drugą linię leczenia biologicznego przerwało 39 (53%) pacjentów: 13 z powodu zdarzeń niepożądanych, 26 z powodu nieskuteczności leczenia oraz 4 z powodu osiągnięcia remisji choroby.

Autorzy badania zalecają zmianę leków z grupy inhibitorów TNF- α na kolejny lek z tej samej grupy w przypadku pacjentów z układową postacią MIZS, po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia biologicznego (Tynjala 2009a).

Serie przypadków

Publikacja Katsicas 2009 stanowi opis serii przypadków 6 pacjentów z diagnozą MIZS, u których zastosowano adalimumab po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF- α (stosowano etanercept lub etanercept a następnie infliksimab).

U 3 pacjentów (50%) zaobserwowano poprawę stanu, która utrzymywała się w 12, 24 i 36 miesiącu obserwacji. W ciągu 24 miesięcy obserwacji nie zaobserwowano u pacjentów zaostrzeń choroby. 1 pacjent uzyskał remisję choroby. U dwóch pacjentów zmniejszono dawkę kortykosteroidów lub zakończono ich podawanie. Terapia adalimumabem była dobrze tolerowana i nie zaobserwowano jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych. U 3 pacjentów zaprzestano dalszego podawania adalimumabu z powodu nieskuteczności terapii.

5.3.2. Adalimumab, etanercept lub tocilizumab w skojarzeniu z sulfasalazyną niezależnie od linii leczenia

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących skuteczności stosowania adalimumabu, etanerceptu lub tocilizumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną. Jedynie w charakterystyce opisu follow-up badania CLIPPER (Horneff 2014) odnaleziono informację, iż sulfasalazyna podawana była w skojarzeniu z etanerceptem u 19 ze 127 pacjentów. W związku z faktem, iż w badaniu nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej subpopulacji, oraz faktem, iż do badania włączano również pacjentów z innymi schorzeniami (pacjenci z diagnozą MIZS stanowili 47% populacji) zdecydowano o odstąpieniu od przedstawiania wyników badania.

Analiza Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych leków wskazuje, iż:

- **adalimumab można przyjmować** łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (**sulfasalazyna**, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). W związku z powyższym stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną stanowi wskazanie zgodne z ChPL (ChPL Humira);
- **należy zachować ostrożność** w stosowaniu **etanerceptu** w skojarzeniu z **sulfasalazyną**. W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano etanercept, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwie leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną (ChPL Enbrel);
- **Nie odnaleziono informacji** dotyczących stosowania **tocilizumabu** w skojarzeniu z **sulfasalazyną** (ChPL RoActemra).

5.4. Bezpieczeństwo wg Charakterystyki Produktu Leczniczego

Adalimumab

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

Informowano o ciężkich działaniach niepożądanych produktu Humira. Leki z grupy antagonistów TNF, takie jak Humira, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem produktu Humira, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Dzieci i młodzież

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Na ogół, typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów (ChPL Humira).

Etanercept

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano również ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel. Antagoniści TNF, w tym Enbrel, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania produktu Enbrel zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak). Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania produktu Enbrel obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń (ChPL Enbrel).

Tocilizumab

Chorzy na RZS

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u ≥ 5 % chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT.

Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu oceniono w 4 badaniach kontrolowanych placebo (badania II, III, IV i V), w badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat (badanie I) oraz w fazach przedłużonych tych badań.

Okres badania kontrolowanego z podwójnie ślepą próbą wynosił 6 miesięcy w czterech badaniach (badanie I, III, IV i V) oraz do 2 lat w jednym badaniu (badanie II). W kontrolowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą, 774 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX lub innym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD), a 288 chorych otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Analizą długookresowej ekspozycji na tocilizumab objęto populację wszystkich pacjentów, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie badania z podwójnie ślepą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów, 3577 było leczonych tocilizumabem, przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w populacji u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem wMIZS i uMIZS przedstawiono poniżej. Ogólnie, rodzaj działań niepożądanych u chorych na wMIZS i uMIZS były podobny do obserwowanych u chorych na RZS (ChPL RoActemra).

Sulfasalazyna

Działania niepożądane sulfasalazyny są przede wszystkim związane z dużym stężeniem sulfapyridyny we krwi, szczególnie u pacjentów, u których jej metabolizowanie przebiega wolniej (osoby z wolno przebiegającą acetylacją).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego – często: potencjalnie śmiertelna leukopenia, neutropenia, makrocytemia; rzadko: niedokrwistość megaloblastyczna, niedokrwistość hemolityczna, agranulocytoza, małopłytkowość; bardzo rzadko: niedokrwistość aplastyczna, methemoglobinemia, niedokrwistość z ciałkami Heinza, hipoproteinemia, limfadenopatia, eozynofilia

Zaburzenia układu immunologicznego – bardzo rzadko: niezależnie od dawki mogą wystąpić następujące działania niepożądane: choroba posurowicza, uogólnione wykwity skórne, wysypka wielopostaciowa, zapalenie skóry złuszczone, nadwrażliwość na światło, gorączka polekowa, zapalenie okostnej oczodołu, spojówkowe i twardówkowe guzkowe zapalenie tętnic, świąd, pokrzywka i rumień

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania – często: zmniejszenie apetytu; niezbyt często: u pacjentów z porfirią może dojść do przyspieszenia ostrego ataku.

Zaburzenia psychiczne – niezbyt często: depresja, bezsenność; rzadko: omamy

Zaburzenia układu nerwowego – często: bóle głowy; rzadko: neuropatia obwodowa, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, drgawki, ataksja; bardzo rzadko: zapalenie opon jałowe

Zaburzenia ucha i błędnika – rzadko: szумы uszne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – rzadko: nacieki w tkance płucnej, duszność, kaszel; bardzo rzadko: zwłókniające zapalenie pęcherzyków płucnych

Zaburzenia żołądka i jelit – rzadko: wymioty, nudności; niezbyt często: biegunka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie przyusznic; bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych – rzadko: zapalenie wątroby, żółto-pomarańczowe zabarwienie moczu, skóry lub miękkich soczewek kontaktowych

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – bardzo rzadko: zgłaszano przypadki zespołu Stevens-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej (ang. TEN)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych – rzadko: zespół nerczycowy, krwiomocz, krystaluria, białkomocz

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi – niezbyt często: oligospermia i bezpłodność u mężczyzn, przemijająca po odstawieniu leku

Badania diagnostyczne – niezbyt często: zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności amylazy, fosfatazy alkalicznej oraz wątrobowych aminotransferaz w surowicy

5.5. Podsumowanie analizy klinicznej

Inhibitor TNF- α (zgodnie z zapisami programu lekowego adalimumab lub etanercept) w kolejnej linii leczenia po wcześniejszej terapii inhibitorem TNF- α lub tocilizumabem

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono wyłącznie 1 przegląd systematyczny (Simonini 2014) dotyczący zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z MIZS, które jest wskazaniem zgodnym z przesłanym programem lekowym. Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie danych niższej jakości po dacie wyszukiwania w przeglądzie Simonini 2014. Odnaleziono 1 serię przypadków o charakterze komparatywnym Simonini 2013.

W związku z brakiem dowodów klinicznych najwyższej jakości dotyczących skuteczności leczenia w pozostałych wskazaniach, zdecydowano o włączeniu badań niższej jakości. Do analizy klinicznej włączono dodatkowo 9 publikacji: 4 badania prospektywne obserwacyjne bez randomizacji (Otten 2012, Trachana 2011, Russo 2009, Favalli 2004), 4 badania retrospektywne (Schmeling 2014, Tynjala 2008a, Woerner 2015, Tynjala 2008b) oraz 1 serię przypadków (Katsicas 2009).

We wszystkich odnalezionych badaniach zastosowanie kolejnej linii leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF- α wiązało się z uzyskaniem dodatkowych odpowiedzi na leczenie. Z badań bez grupy kontrolnej wynika, że odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych, jest wyższa niż u pacjentów, którzy stosowali wcześniej leczenie biologiczne, może to być jednak wynikiem gorszego rokowania pacjentów, u których konieczna była zmiana leczenia biologicznego.

Adalimumab, etanercept lub tocilizumab w skojarzeniu z sulfasalazyną niezależnie od linii leczenia

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących skuteczności stosowania adalimumabu, etanerceptu lub tocilizumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną.

Analiza Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych leków wskazuje, iż:

- **adalimumab można przyjmować** łącznie z metotreksatem lub niektórymi innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (**sulfasalazyna**, hydroksychlorochina, leflunomid lub preparaty złota do wstrzykiwań), steroidami lub lekami przeciwbólowymi, łącznie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). W związku z powyższym stosowanie adalimumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną stanowi wskazanie zgodne z ChPL (ChPL Humira);
- **należy zachować ostrożność** w stosowaniu **etanerceptu** w skojarzeniu z **sulfasalazyną**. W badaniu klinicznym u dorosłych pacjentów otrzymujących ustalone dawki sulfasalazyny, do których dodano etanercept, u pacjentów z grupy, w której stosowano obydwa leki, wystąpiło znaczące statystycznie zmniejszenie liczby krwinek białych w porównaniu z pacjentami z grup, w których stosowano tylko Enbrel lub tylko sulfasalazynę. Kliniczne znaczenie tej interakcji nie jest znane. Lekarze powinni zachowywać ostrożność podczas podejmowania decyzji o stosowaniu terapii skojarzonej z sulfasalazyną (ChPL Enbrel);
- **Nie odnaleziono informacji** dotyczących stosowania **tocilizumabu** w skojarzeniu z **sulfasalazyną** (ChPL RoActemra).

6. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono dane dotyczące aktualnego stanu finansowania ocenianych leków na podstawie obwieszczenia MZ.

Tabela 12. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. (finansowanie w ramach programów lekowych)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie zał. Zaw. opis PL określające go zakres refundacji	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg; 2 amp.-strz. (+2 gaz ki); 5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatne	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg; 4 amp.-strz. (+8gazik.z a koh.); 5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,00	4195,80	4195,80	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatne	0
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg; 4 wstrz. (+8gazik.z a koh.); 5909990712755		3996,00	4195,80	4195,80	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatne	0
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml; 4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków; 5909990777938		1998,00	2097,90	2097,90	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatne	0
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml; 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików; 5909990880881		799,20	839,16	839,16	B.33.	bezpłatne	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 10 ml; 5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1471,50	1545,08	1545,08	B.45.	bezpłatne	0
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 20 ml; 5909990678266		2943,00	3090,15	3090,15	B.45.	bezpłatne	0
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 4 ml; 5909990678273		588,60	618,03	618,03	B.45.	bezpłatne	0

Tabela 13. Wyciąg z wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. (leki dostępne w aptece)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Sulfasalazinum	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990864416	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	24,41	25,63	31,96	30,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,7
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990864416		24,41	25,63	31,96	30,37	Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL	ryczałt	4,79
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990864423		45,36	47,63	57,24	57,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	17,17
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990864423		45,36	47,63	57,24	57,24	Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL	ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, Zawartość opakowania, Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909997012759		38,83	40,77	50,38	50,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	15,11
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt., 5909997012759		38,83	40,77	50,38	50,38	Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL	ryczałt	3,2
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990283316		24,34	25,56	31,89	30,37	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	10,63
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 tabl., 5909990283316		24,34	25,56	31,89	30,37	Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL	ryczałt	4,72
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990283323		48,69	51,12	60,73	60,73	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	18,22
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 tabl., 5909990283323		48,69	51,12	60,73	60,73	Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL	ryczałt	3,2
	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990283217		22,68	23,81	30,14	30,14	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji		30%	9,04
	Sulfasalazin Krka, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990283217		22,68	23,81	30,14	30,14	Choroba Leśniowskiego-Crohna, Wrzodziejące zapalenie jelita grubego	choroby autoimmunizacyjne inne niż w ChPL	ryczałt	3,2

7. Podsumowanie – kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Problem decyzyjny: zlecenie Ministra Zdrowia (pismo z dnia 30.06.2015 r., znak PLA.4604.109.2015.35.RS) dotyczy przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie objęcia refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego dla leków dostępnych w ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS (adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab), z uwzględnieniem całości przekazanego projektu programu lekowego, a w szczególności w następującym zakresie:

a) w części dotyczącej RZS

- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa,
- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,
- stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,
- zastosowanie w szczególnych przypadkach (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) inhibitora TNF alfa lub tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem,

b) w części dotyczącej MIZS

- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF alfa,

- stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem.

Tryb zlecenia: na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 roku, Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS; ICD-10: M08 – młodzieńcze zapalenie stawów) – jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1 a 3 rokiem życia, częściej u dziewczynek.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie analizy rekomendacji klinicznych, wytycznych praktyki klinicznej, poniżej przedstawiono najczęściej rekomendowane i stosowane technologie lekowe we wskazaniu: leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

W ramach I linii leczenia stosuje się następujące interwencje podawane w monoterapii lub terapii skojarzonej:

- w przebiegu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS), w tym z nielicznostawowym rozszerzającym się młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (nrMIZS) oraz u pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS) z dominacją objawów stawowych:
 - MTX lub w przypadku nieskuteczności/niemożliwości podania MTX inne leki DMARD niebiologiczne, w tym: leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A, azatiopryna,
 - NLPZ,
 - iniekcje dostawowe GKS,
 - systemowe leczenie GKS (głównie u pacjentów z uMIZS i RF+ wMIZS).
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
 - NLPZ,
 - systemowe leczenie GKS.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię I linii lub nietolerancji leczenia wytyczne wskazują na stosowanie terapii DMARD biologicznej, obejmującej:

- w przebiegu wMIZS (w tym nrMIZS) oraz u pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych:
 - antagonistów TNF- α (etanercept, adalimumab),
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
 - anakinra,
 - tocilizumab.

Skuteczność kliniczna

Inhibitor TNF- α (zgodnie z zapisami programu lekowego adalimumab lub etanercept) w kolejnej linii leczenia po wcześniejszej terapii inhibitorem TNF- α lub tocilizumabem

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono wyłącznie 1 przegląd systematyczny (Simonini 2014) dotyczący zapalenia błony naczyniowej oka u pacjentów z MIZS, które jest wskazaniem zgodnym z przesłanym programem lekowym. Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie danych niższej jakości po dacie wyszukiwania w przeglądzie Simonini 2014. Odnaleziono 1 publikację stanowiącą serię przypadków o charakterze komparatywnym Simonini 2013.

W związku z brakiem dowodów klinicznych najwyższej jakości dotyczących skuteczności leczenia w pozostałych wskazaniach, zdecydowano o włączeniu badań niższej jakości. Do analizy klinicznej włączono dodatkowo 9 publikacji: 4 badania prospektywne obserwacyjne bez randomizacji (Otten 2012, Trachana

2011, Russo 2009, Favalli 2004), 4 badania retrospektywne (Schmeling 2014, Tynjala 2008a, Woerner 2015, Tynjala 2008b) oraz 1 serię przypadków (Katsicas 2009).

We wszystkich odnalezionych badaniach zastosowanie kolejnej linii leczenia lekami z grupy inhibitorów TNF- α wiązało się z uzyskaniem dodatkowych odpowiedzi na leczenie. Z badań bez grupy kontrolnej wynika, że odpowiedź na leczenie u pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leków biologicznych, jest wyższa niż u pacjentów, którzy stosowali wcześniej leczenie biologiczne, może to być jednak wynikiem gorszego rokowania pacjentów, u których konieczna była zmiana leczenia biologicznego.

Adalimumab, etanercept lub tocilizumab w skojarzeniu z sulfasalazyną niezależnie od linii leczenia

W wyniku przeglądu systematycznego literatury nie odnaleziono jakichkolwiek danych dotyczących skuteczności stosowania adalimumabu, etanerceptu lub tocilizumabu w skojarzeniu z sulfasalazyną.

Rekomendacje kliniczne

W dniu 06.07.2015 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia. Odnaleziono łącznie 8 rekomendacji klinicznych, które uwzględniono w niniejszym raporcie (Tab. 5), w tym dwie w języku polskim, a pozostałe – w języku angielskim, opublikowane po 2006 roku. Trzy z uwzględnionych wytycznych: ACR 2014, GKJR 2012 i ACR 2011, wskazują na stopień wiarygodności uwzględnionych dowodów (kategorię dowodów).

Wytyczne ACR 2013 wskazują na możliwość stosowania inhibitorów TNF- α po uprzednim leczeniu tocilizumabem w przypadkach: #1 terapii postaci układowej MIZS z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej, uwzględniając liczbę obrzękniętych stawów (AJC) oraz wielkość wskaźnika MD oraz #2 terapii postaci układowej bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej, uwzględniając liczbę zaatakowanych stawów. Brak informacji na temat stosowania inhibitorów TNF- α z/po sulfasalazyną/ie. Stosowanie dodatkowych czynników terapeutycznych w leczeniu MIZS jest zorganizowane w grupy i zależy od: aktywności, rokowania oraz obecnego sposobu leczenia.

Wcześniejsze wytyczne ACR 2011 zalecają podawanie inhibitorów TNF- α pacjentom z MIZS z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, którzy otrzymali wcześniejsze 3-miesięczne leczenie sulfasalazyną oraz wykazują umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby niezależnie od rokowania, jak również u pacjentów, którzy otrzymali 6-miesięczne leczenie sulfasalazyną wykazujący niską aktywność choroby z cechami niekorzystnego rokowania. Ponadto wymieniona jest terapia inhibitorami TNF- α u pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych w MIZS przy zapaleniu 4 lub mniej stawów (postać nielicznostawowa), po terapii GKS i sulfasalazyną (bez uprzedniego podania MTX), którzy wykazują umiarkowaną lub wysoką aktywność choroby, niezależnie od rokowania.

Wytyczne niemieckie GKJR 2012 nie zawierają informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie, oraz adalimumabu lub etanerceptu w kolejnej linii leczenia po tocilizumabie. Podanie sulfasalazyny lub leflunomidu jest zalecane, jeżeli wcześniejsze podanie MTX lub etanerceptu nie wykazało wystarczającej skuteczności lub nie mogły być podawane z innych powodów.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2013) wskazują na możliwość łącznego podawania inhibitorów TNF- α z sulfasalazyną w MIZS z towarzyszącym *enthesitis*. Brak informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie, oraz adalimumabu lub etanerceptu w kolejnej linii leczenia po tocilizumabie.

Wytyczne PTR 2009 nie podają informacji na temat zamiennego stosowania adalimumabu względem etanerceptu i odwrotnie. Natomiast informują, że inhibitory TNF- α mogą być podawane w monoterapii lub dołączone do dotychczas podawanych DMARD (np. sulfasalazyna, metotreksat).

Wytyczne BSPAR 2009 nie informują o żadnych schematach terapeutycznych w zakresie leczenia MIZS.

Wytyczne RACGP 2009 nie zawierają informacji na temat leczenia dzieci i młodzieży w terapii MIZS przy użyciu antagonistów TNF- α , natomiast wskazują na stosowanie leków z grupy DMARD, przy czym najczęściej zalecanym preparatem jest MTX, ale także: hydroksychlorochina, sulfasalazyna, leflunomid i inne biologiczne DMARD.

Wytyczne EMA 2006 zawierają jedynie informację, że wprowadzenie leczenia z zastosowaniem antagonistów TNF- α : białko fuzyjne (etanercept) wydaje się mieć istotny klinicznie wpływ na wyniki pacjentów z aktywną postacią wielostawową oraz pacjentów, którzy nie reagują na leczenie MTX (najczęściej stosowany lek z grupy DMARD).

Piśmiennictwo

- AAOS 2004** American Academy of Orthopaedic Surgeons. Osteoarthritis of the knee: State of the condition. AAOS, 2004.
- ACR 2011** Beukelman T., Patkar N. M., Saag K.G., Tolleson-Rinehart S., Cron R.Q., Morgan DeWitt E., Ilowite N.T., Kimura Y., Laxer R.M., Lovell D.J., Martini A., Rabinovich C.E. and Ruperto N., 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Care & Research*, Vol. 63, Issue 4, pp. 465–482, 2011
- ACR 2013** Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. et al. 2013, Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis & Rheumatism* 2013; Vol. 65, No. 10, 2499-2512 DOI 10.1002/art.38092.
- BSPAR 2009** Davies K., Cleary G., Foster H., Hutchinson E., and Baildam E. on behalf of the British Society of Paediatric and Adolescent Rheumatology, BSPAR Standards of Care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology* 2010; 49:1406–1408
- Danner 2006** Danner S. Sordet C, Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006; 33:1377-1381
- EMA 2006** Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis, London, 18 October 2006, Doc. Ref. CPMP/EWP/422/04, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003409.pdf, dostę: 07-07-2015
- Favalli 2004** Favalli, E.G., Arreghini, M., Arnoldi, C., Panni, B., Marchesoni, A., Tosi, S., and Pontikaki, I. 2004. Anti-tumor necrosis factor alpha switching in rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 51(2): 301-302.
- Giannini 1997** Giannini E.H. Ruperto N. Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
- GKJR 2012** Dueckers G., Guellac N., Arbogast M., i in., Wytoczne GKJR. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2012; 142(2):176–193.
- Horneff 2014** Horneff, G.B.-V. 2014. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: Part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Annals of the rheumatic diseases*, 73(6): 1114-1122.
- Kaminiarczyk 2010** Kaminiarczyk D. Adamczak K. Niedziela M. Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów *Reumatologia* 2010; 48(1): 62–65.
- Katsicas 2009** Katsicas, M.M. and Russo, R.A. 2009. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. *Clin. Rheumatol.*, 28(8): 985-988.
- Otten 2013** Otten, M.H., Prince, F.H., Anink, J., Ten, C.R., Hoppenreijns, E.P., Armbrust, W., Koopman-Keemink, Y., van Pelt, P.A., Kamphuis, S., Gorter, S.L., Dolman, K.M., Swart, J.F., van den Berg, J.M., Wulffraat, N.M., van Rossum, M.A., and van Suijlekom-Smit, L.W. 2013. Effectiveness and safety of a second and third biological agent after failing etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch National ABC Register. *Ann. Rheum. Dis.*, 72(5): 721-727.
- PTR 2009** Rutkowska-Sak L. i in. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47(3):111–115.
- PTR 2009** Rutkowska-Sak L. i in., Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47(3):111–115.
- PTR 2013** Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tłustochowicz M., Tłustochowicz W., Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii w (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych), *Reumatologia* 2013; 51, 4: 259-264
- RACGP 2009** Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis, The Royal Australian College of General Practitioners, August 2009
- Reumatologia kliniczna 2009** *Reumatologia kliniczna*, t. I-II, pod red. I. Zimmermann-Górskiej, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009
- Reumatologia Wielka Interna 2010** *Reumatologia*, pod red. M. Puszczewicza w Wielka Interna, A. Antczak, M. Myśliwiec i P. Pruszczyk, Medical Tribune Polska, 2010
- Romicka 2010** Romicka A.M., Rostropowicz-Denisiewicz K., Zarys Reumatologii wieku dziecięcego 2010: 11.
- Russo 2009** Russo, R.A. and Katsicas, M.M. 2009. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J. Rheumatol.*, 36(5): 1078-1082.
- Rutkowska-Sak 2012** Rutkowska-Sak L. Gietka P. Wierzbowska M. Gazda A. Kołodziejczyk B. Kwiatkowska M. Szczygielska I. Hernik E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów W: *Reumatologia wieku rozwojowego*. *Reumatologia* 2012; 50(2): 142-161.
- Schmeling 2014** Schmeling, H., Minden, K., Foeldvari, I., Ganser, G., Hospach, T., and Horneff, G. 2014. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol.*, 66(9): 2580-2589.

- Simonini 2013** Simonini,G.T. 2013. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF-alpha therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatric Rheumatology*, 11(1)
- Simonini 2014** Simonini,G.K. 2014. Does switching anti-TNFalpha biologic agents represent an effective option in childhood chronic uveitis: The evidence from a systematic review and meta-analysis approach. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(1): 39-46.
- Stajszczyk 2013** <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123> (dostęp: 02-07-2015)
- Symmons 1996** Symmons D.P. Jones M. Osborne J. et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996; 23: 1975-1980.
- Szczeklik 2014** Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, A. Szczeklik, P. Gajewski, Medycyna Praktyczna, wyd. 6, Kraków 2014,
- Trachana 2011** Trachana,M., Pratsidou-Gertsis,P., Pardalos,G., Kozeis,N., Badouraki,M., and Kanakoudi-Tsakalidou,F. 2011. Safety and efficacy of adalimumab treatment in Greek children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand.J.Rheumatol.*, 40(2): 101-107.
- Tynjala 2009a** Tynjala,P., Vahasalo,P., Honkanen,V., and Lahdenne,P. 2009. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. *Ann.Rheum.Dis.*, 68(4): 552-557.
- Tynjala 2009b** Tynjala,P., Kotaniemi,K., Lindahl,P., Latva,K., Aalto,K., Honkanen,V., and Lahdenne,P. 2008. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)*, 47(3): 339-344.
- von Koskull 2001** von Koskull S., Truckenbrodt H., Holle R. Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 940-945.
- Woerner 2015** Woerner, A, Uettwiller, F, Me ki, I, Mouy, R, Wouters, C, Bader-Meunier, B, Quartier, P. 2015. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD Open*;1:e000036.
- Wolny-Niedzielska 2005** Wolny-Niedzielska A., Choroby układu ruchu u dzieci kierowanych do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999–2003. *Reumatologia* 2005; 43: 265-273.
- Zygmunt 2005** Zygmunt A., Biernacka-Zielińska M., Brózk H. i in., Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. *Ped Pol* 2005; 80: 995-1001.
- Żuber 2006** Żuber Z. i in., Wartość oznaczenia przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2006; 44(5): 255–259.
- Żuber 2011** Żuber Z. i in., Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego. *Reumatologia* 2011; 49(1): 10–15.

Załączniki

Załącznik 1. Strategie wyszukiwania

PubMed_2.7.2015

ID	Query	Search
34	Search (((("TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]) OR (((((((TNR 001[Title / Abstract]) OR TNR-001[Title / Abstract]) OR TNT receptor fusion protein[Title / Abstract]) OR TNTR-Fc[Title / Abstract]) OR TNF receptor type II-IgG fusion protein[Title / Abstract]) OR Enbrel[Title / Abstract]) OR etanercept[Title / Abstract]) OR TNFR-Fc fusion protein[Title / Abstract]))) OR (((((((((((adalimuma*[Title / Abstract]) OR D2E7 ant body[Title / Abstract]) OR LU200134[Title / Abstract]) OR Humira[Title / Abstract])) OR "adalimumab"[Supplementary Concept]))) AND ((("Arthritis, Juvenile"[Mesh]) OR ((Arthriti*[Title / Abstract]) AND Juvenil*[Title / Abstract]))	531
33	Search (((("TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]) OR (((((((TNR 001[Title / Abstract]) OR TNR-001[Title / Abstract]) OR TNT receptor fusion protein[Title / Abstract]) OR TNTR-Fc[Title / Abstract]) OR TNF receptor type II-IgG fusion protein[Title / Abstract]) OR Enbrel[Title / Abstract]) OR etanercept[Title / Abstract]) OR TNFR-Fc fusion protein[Title / Abstract]))) OR (((((((((((adalimuma*[Title / Abstract]) OR D2E7 antibody[Title / Abstract]) OR LU200134[Title / Abstract]) OR Humira[Title / Abstract])) OR "adalimumab"[Supplementary Concept])))	8669
32	Search ((("TNFR-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]) OR (((((((TNR 001[Title / Abstract]) OR TNR-001[Title / Abstract]) OR TNT receptor fusion protein[Title / Abstract]) OR TNTR-Fc[Title / Abstract]) OR TNF receptor type II-IgG fusion protein[Title / Abstract]) OR Enbrel[Title / Abstract]) OR etanercept[Title / Abstract]) OR TNFR-Fc fusion protein[Title / Abstract]))	6091
30	Search (((((((((((adalimuma*[Title / Abstract]) OR D2E7 antibody[Title / Abstract]) OR LU200134[Title / Abstract]) OR Humira[Title / Abstract])) OR "adalimumab"[Supplementary Concept]))	4469
29	Search ("Arthritis, Juvenile"[Mesh]) OR ((Arthriti*[Title / Abstract]) AND Juvenil*[Title / Abstract])	10914

EmBase_2.7.2015

ID	Query	Search
1	exp juvenile rheumatoid arthritis /	12510
2	"Arthriti*".ti,ab,kw.	158128
3	"Juvenil*".ti,ab,kw.	60559
4	2 and 3	10422

ID	Query	Search
5	1 or 4	14139
6	exp adalimumab /	17924
7	humira.ti,ab,kw.	318
8	"adalimuma**".ti,ab,kw.	8730
9	D2E7 antibody.ti,ab,kw.	0
10	LU200134.ti,ab,kw.	0
11	trudexa.ti,ab,kw.	2
12	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	18264
13	exp etanercept /	20926
14	"etanercep**".ti,ab,kw.	8994
15	embrel.ti,ab,kw.	0
16	enbrel.ti,ab,kw.	395
17	"tnr 001".ti,ab,kw.	2
18	tnr001.ti,ab,kw.	0
19	TNTR-Fc.ti,ab,kw.	0
20	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	21675
21	12 or 20	29955
22	5 and 21	2241

Cochrane_2.7.2015

ID	Query	Search
1	adalimumab:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	810
2	etanercept:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	871
3	1 or 2	1493
4	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	188
5	Arthriti*:ti,ab,kw and Juvenil*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	394
6	4 or 5	394
7	3 and 6	53

Załącznik 2. Publikacje wykluczone z analizy

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Al-Mayouf,S.M., Alenazi,A., and AlJasser,H. 2014. Biologic agents therapy for Saudi children with rheumatic diseases: indications and safety. <i>Int.J.Rheum.Dis.</i> ,	Brak zestawienia wyników badania dla drugiej i dalszych linii leczenia biologicznego
Anink,J., Otten,M.H., Prince,F.H., Hoppenreijts,E.P., Wulffraat,N.M., Swart,J.F., Ten,C.R., van Rossum,M.A., van den Berg,J.M., Dolman,K.M., Koopman-Keemink,Y., Armbrust,W., Kamphuis,S., van Pelt,P.A., Gorter,S.L., and van Suijlekom-Smit,L.W. 2013. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 52(4): 712-717.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Burgos-Vargas R, S Tse, G Horneff, AL Pangan, K Unnebrink, JK Anderson. PReS-FINAL-2179: Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with enthesitis related arthritis. <i>Pediatric Rheumatology</i> 2013 11(Suppl 2):O14.	Nieadekwatny typ publikacji (przegląd niesystemtyczny, abstrakt konferencyjny)
Burgos-Vargas R, SML Tse, G Horneff, AL. Pangan, K Unnebrink, J K. Anderson. A3: Efficacy and Safety of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis Related Arthritis. <i>Arthritis & Rheumatology</i> Vol. 66, No. S3, March 2014, p S4	Nieadekwatny typ publikacji (przegląd niesystemtyczny, abstrakt konferencyjny)
Cai,Y., Liu,X., Zhang,W., Xu,J., and Cao,L. 2013. Clinical trial of etanercept tapering in juvenile idiopathic arthritis during remission. <i>Rheumatol.Int.</i> , 33(9): 2277-2282.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Carmona,L.D. 2011. Safety and retention rate of off-label uses of TNF antagonists in rheumatic conditions: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0. <i>Rheumatology</i> , 50(1): 85-92.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Combe,B. 2004. Switching between anti-TNFalpha agents: What is the evidence? <i>Joint Bone Spine</i> , 71(3): 169-171.	Nieadekwatny typ publikacji (przegląd niesystemtyczny, abstrakt konferencyjny)
Dhingra,N., Morgan,J., and Dick,A.D. 2009. Switching biologic agents for uveitis. <i>Eye (Lond)</i> , 23(9): 1868-1870.	Nieadekwatny typ publikacji (przegląd niesystemtyczny, abstrakt konferencyjny)
Garcia-De-Vicuna,C., az-Llopis,M., Salom,D., Bou,R., az-Cascajosa,J., Cordero-Coma,M., Ortega,G., Ortego-Centeno,N., Suarez-De-Figueroa,M., Cruz-Martinez,J., Fonollosa,A., Blanco,R., Garcia-	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Aparicio,A.M., itez-Del-Castillo,J.M., and Anton,J. 2013. Usefulness of adalimumab in the treatment of refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. <i>Mediators Inflamm.</i> , 2013: 560632.	
Gartlehner,G., Hansen,R.A., Jonas,B.L., Thieda,P., and Lohr,K.N. 2008. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. <i>Clin.Rheumatol.</i> , 27(1): 67-76.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Gimenez-Roca,C., Iglesias,E., Torrente-Segarra,V., Bou,R., Sanchez-Manubens,J., Calzada-Hernandez,J., Hernandez,S., Ricart,S., and Anton,J. 2015. Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age. <i>Rheumatol.Int.</i> , 35(2): 323-326.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Gimenez-Roca,C., Iglesias,E., Torrente-Segarra,V., Bou,R., Sanchez-Manubens,J., Calzada-Hernandez,J., Hernandez,S., Ricart,S., and Anton,J. 2015. Efficacy and safety of TNF-alpha antagonists in children with juvenile idiopathic arthritis who started treatment under 4 years of age. <i>Rheumatol.Int.</i> , 35(2): 323-326.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Horneff,G., Ebert,A., Fitter,S., Minden,K., Foeldvari,I., Kummerle-Deschner,J., Thon,A., Girschick,H.J., Weller,F., and Huppertz,H.I. 2009. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 48(8): 916-919.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Horneff,G., Foeldvari,I., Minden,K., Trauzeddel,R., Kummerle-Deschner,J.B., Tenbrock,K., Ganser,G., and Huppertz,H.I. 2015. Efficacy and safety of etanercept in enthesitis-related arthritis juvenile idiopathic arthritis: Results from a phase 3 randomized double-blind study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> ,	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Horneff,G.B.-V. 2014. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: Part 1 (week 12) of the CLIPPER study. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 73(6): 1114-1122.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Katsicas,M.M. and Russo,R.A. 2005. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. <i>Clin.Exp.Rheumatol.</i> , 23(4): 545-548.	Nieadekwatna interwencja
Kingsbury,D.J., B. Bader-Meunier, G Patel, V. Arora, J. Kalabic, H. Kupper; Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. <i>Clin Rheumatol (2014) 33:1433-1441</i>	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Kuo,H.-C.Y. 2011. Etanercept treatment for children with refractory juvenile idiopathic arthritis. <i>Journal of Microbiology, Immunology and Infection</i> , 44(1): 52-56.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
La Torre F., M Cattalini, B Teruzzi, A Meini, F Moramarco, F Iannone. Efficacy of adalimumab in young children with juvenile idiopathic arthritis and chronic uveitis: a case series. <i>BMC Research Notes 2014 7:316.</i>	Nieadekwatne wskazanie
Lahdenne,P., Vahasalo,P., and Honkanen,V. 2003. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 62: 245-247.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Lovell,D.J.R. 2008. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. <i>Arthritis and rheumatism</i> , 58(5): 1496-1504.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
McErlane,F., Foster,H.E., Davies,R., Lunt,M., Watson,K.D., Symmons,D.P., and Hyrich,K.L. 2013. Biologic treatment response among adults with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 52(10): 1905-1913.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Minden,K., Niewerth,M., Zink,A., Seipelt,E., Foeldvari,I., Girschick,H., Ganser,G., and Horneff,G. 2012. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. <i>Rheumatology (Oxford)</i> , 51(8): 1407-1415.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Nerome,Y., Imanaka,H., Nonaka,Y., and Takei,S. 2007. Switching the therapy from etanercept to infliximab in a child with rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. <i>Mod.Rheumatol.</i> , 17(6): 526-528.	Nieadekwatna interwencja
Otten,M.H., Anink,J., Spronk,S., and van Su jlekom-Smit,L.W. 2013. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. <i>Ann.Rheum.Dis.</i> , 72(11): 1806-1812.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Piram M, A Maes, A Kondi, N Cabrera, F Aeschlimann, C Wouters, G Berthet, E Merlin, D Kaiser, L Higel, E Cannizzaro, A von Scheven-Gete, S Roethlisberger, A Woerner, A Belot, M Hofer, I Kone-Paut, Working group of JIR-cohort Switch of biotherapies in patients with juvenile idiopathic arthritis: analyses of the JIR cohort data. <i>Pediatric Rheumatology 2014 12(Suppl 1):P135.</i>	Nieadekwatny typ publikacji (przeгляд niesystemtyczny, abstrakt konferencyjny)
Prince,F.H., Geerdink,L.M., Borsboom,G.J., Twilt,M., van Rossum,M.A., Hoppenreijts,E.P., Cate,R.T., Koopman-Keemink,Y., van Santen-Hoeufft,M., Raat,H., and van Su jlekom-Smit,L.W. 2010. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. <i>Ann.Rheum.Dis.</i> , 69(1): 138-142.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Prince,F.H., Twilt,M., Ten,C.R., van Rossum,M.A., Armbrust,W., Hoppenreijts,E.P., van Santen-Hoeufft,M., Koopman-Keemink,Y., Wulffraat,N.M., and van Suijlekom-Smit,L.W. 2009. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. <i>Ann.Rheum.Dis.</i> , 68(5): 635-641.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Ramanan,A.V., Dick,A.D., Benton,D., Compeyrot,L.S., Dawoud,D., Hardwick,B., Hickey,H., Hughes,D., Jones,A., Woo,P., Edelsten,C., and Beresford,M.W. 2014. A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial). <i>Trials</i> , 15	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego

Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Ramos-Casals, M.B.-Z. 2008. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. <i>Medicine</i> , 87(6): 345-364.	Nieadekwatne wskazanie
Ruperto N, D J Lovell, P Quartier, E Paz, N Rubio-Pérez, C A Silva, C Abud-Mendoza, R Burgos-Vargas, V Gerloni, JA Melo-Gomes, C Saad-Magalhães, F Sztajn bok, C Goldenstein-Schainberg, M Scheinberg, IC Penades, M Fischbach, J Orozco, PJ Hashkes, C Hom, L Jung, L Lepore, S Oliveira, CA Wallace, LH Sigal, AJ Block, A Covucci, A Martini, EH Giannini, for the Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. <i>Lancet</i> 2008; 372: 383-91	Nieadekwatna interwencja
Ruperto, N., Lovell, D., Quartier, P., Ravelli, A., Karunaratne, M., Kalabic, J., Cardoso, A., Martini, A., and Horneff, G. 2014. Treating to target of minimal disease activity and normal function in polyarticular juvenile idiopathic arthritis with adalimumab: Analysis from a phase 3 clinical trial. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 73	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Shih-Chieh W, Chih-Fang H, Shiau-Ru C and Ho-Chang K. Use of Adalimumab in a Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis Refractory to Etanercept: a Case Report and Literature Review. <i>Austin J Pediatr.</i> 2014;1(2): 1009.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Solari, N., Palmisani, E., Consolaro, A., Rosina, S., Bracciolini, G., Novelli, A., Martini, A., and Ravelli, A. 2013. Frequency of remission in children with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept: Methodological considerations and preliminary results from a single center. <i>Clinical drug investigation</i> , 33: S134-S137.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Ungar, W.J., Costa, V., Burnett, H.F., Feldman, B.M., and Laxer, R.M. 2013. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. <i>Semin. Arthritis Rheum.</i> , 42(6): 597-618.	Nieadekwatna interwencja
Van Vollenhoven, R.H. 2003. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: Data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor alpha blockers can make sense. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 62(12): 1195-1198.	Nieadekwatna interwencja
Wallace, C.A., Giannini, E.H., Spalding, S.J., Hashkes, P.J., O'Neil, K.M., Zeff, A.S., Szer, I.S., Ringold, S., Brunner, H.I., Schanberg, L.E., Sundel, R.P., Milojevic, D., Punaro, M.G., Chira, P., Gottlieb, B.S., Higgins, G.C., Ilowite, N.T., Kimura, Y., Hamilton, S., Johnson, A., Huang, B., and Lovell, D.J. 2012. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis and rheumatism</i> , 64: 2012-2021	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego
Zeng H; Zeng P; Xie Y; Tang Y; Li F. A randomized controlled clinical trial to evaluate the efficacy of recombinant human tumor necrosis factor- α receptor type II fusion protein antibody in juvenile idiopathic arthritis. <i>Allergy</i> 68, Suppl. 98 (2013): 11-14	Nieadekwatny typ publikacji (przegląd niesystematyczny, abstrakt konferencyjny)
Zuber, Z., Rutkowska-Sak, L., Postępski, J., Dobrzyniecka, B., Opoka-Winiarska, V., Kobusinska, K., Gietka, P., Osinska, V., Turowska-Heydel, D., Szczygielska, I., Kolodziejczyk, B., Swiatek-Baczkowska, A., Gazda, A., Wiland, P., Tlustochowicz, W., and Tuszkiewicz-Misztal, E. 2011. Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the Polish registry. <i>Med Sci. Monit.</i> , 17(12): SR35-SR42.	Oceniano wyłącznie I linię leczenia biologicznego