



IGNORANTIA NOCET

# Humira<sup>®</sup> (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Rejtana 17/5  
02 - 516 Warszawa  
Tel. 22 542 41 54  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 05.01.2018 r.

Osoby do kontaktu:

## Cezary Pruszeko

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszeko@mahta.pl](mailto:cezary.pruszeko@mahta.pl)

## Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

## MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516  
ul. Tadeusza Rejtana 17

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

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

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

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

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Koncepcja analizy;</li> <li>⊗ Kontrola jakości;</li> <li>⊗ Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>⊗ Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie wytycznych;</li> <li>⊗ Wyszukiwanie rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis wyboru komparatorów;</li> <li>⊗ Opis komparatorów;</li> <li>⊗ Opis spodziewanych efektów zdrowotnych;</li> <li>⊗ Projekt programu lekowego.</li> </ul>
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wyszukiwanie i opis wytycznych i rekomendacji finansowych;</li> <li>⊗ Opis interwencji.</li> </ul>

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>9</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>15</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>15</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Wybór populacji docelowej .....</b>	<b>16</b>
3.2. Definicja .....	19
3.3. Etiologia i patogenezą .....	21
3.4. Rozpoznawanie.....	23
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	24
3.5.1. Monitorowanie choroby .....	30
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	31
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	34
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce ....	34
3.7.2. Rekomendacje finansowe .....	46
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	57
<b>4. Interwencja – adalimumab .....</b>	<b>57</b>
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>62</b>
5.1. Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne.....	65
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>69</b>

---

---

<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>72</b>
<b>8. Kierunki analiz .....</b>	<b>73</b>
8.1. Analiza kliniczna.....	73
8.2. Analiza ekonomiczna .....	75
<b>8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>76</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>78</b>
9.1. Projekt Programu lekowego .....	78
9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i> .....	88
<b>10. Spis tabel .....</b>	<b>89</b>
<b>11. Bibliografia.....</b>	<b>90</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ABA	abatacept
aCCP	ang. <i>anti-cyclic citrullinated peptide antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADA	adalimumab
AJC	ang. <i>active joint count</i> – liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów
ANA	ang. <i>anti-nuclear antibodies</i> – przeciwciała skierowane przeciwko składnikom jądra komórkowego
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AZA	azatiopryna
b/d	brak danych
bDMARDs	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSPAR	ang. <i>British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology</i> – brytyjskie stowarzyszenie ds. reumatologii dziecięcej i młodzieży
C3, C4	ang. <i>complement component 3 or 4</i> – białka układu dopełniacza 3 lub 4
CER	certolizumab
CHAQ	ang. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny stanu zdrowia dzieci
CHQ	ang. <i>Childhood Health Questionnaire</i> – Dziecięca Skala Zdrowia
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRA	ang. <i>Canadian Rheumatology Association</i> – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne (ostrej fazy)
CSA	cyklosporyna
DMARDs	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
ELMMB	ang. <i>East Lancashire Medicines Management Board</i> – komitet zajmujący się oceną wybranych leków, ich bezpieczeństwem, efektywnością oraz przydatnością w regionie East Lancashire oraz wytycznymi w zakresie ich stosowania
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja ds. Leków
ERA	ang. <i>enthesitis-related arthritis</i> – zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
GKJR	ang. <i>German Society for Pediatric Rheumatology</i> – niemieckie stowarzyszenie ds. reumatologii dziecięcej
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA	ang. <i>human leucocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny
HS	łac. <i>hidradenitis suppurativa</i> – ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IFN-γ	interferon gamma
INF	infliksymab
ICD-10	ang. <i>International Classification of Diseases-10</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL	interleukina
IL-1R	ang. <i>interleukin-1 receptor</i> – receptor interleukiny 1
ILAR	ang. <i>International League Against Rheumatism</i> – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem
i.a.	ang. <i>intra articular</i> – dostawowo
i.m.	łac. <i>intramusculare</i> – domięśniowo
i.v.	łac. <i>intravenosus</i> – dożylnie
JADAS	ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i> – wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
JADI-A	ang. <i>Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage</i> – indeks uszkodzeń stawowych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów
JADI-E	ang. <i>Juvenile Arthritis Damage Index – Extraarticular Damage</i> – indeks uszkodzeń pozastawowych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów
JAFAS	ang. <i>Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale</i> – skala oceny czynnościowej w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów
JAQQ	ang. <i>Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów
JASI	ang. <i>Juvenile Arthritis Self-Report Index</i> – wskaźnik samooceny w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów
JGP	jednorodne grupy pacjentów
LEF	leflunomid
LMMG	ang. <i>Lancashire Medicine Management Group</i> – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MAS	ang. <i>macrophage activation syndrome</i> – zespół aktywacji makrofagów
mc.	masa ciała
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
mŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat

Skrót	Rozwinięcie
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – brytyjska agencja oceny technologii medycznych
NK	ang. <i>natural killers</i> – naturalni zabójcy (podtyp limfocytów)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nMIZS	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
npMIZS	postać przetrwała nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
nrMIZS	postać rozszerzająca się nielicznostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
OB	odczyn Biernackiego
pc.	powierzchnia ciała
PHARMAC	ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i> – nowozelandzka agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PPAR $\gamma$	ang. <i>peroxisome proliferator-activated receptors gamma</i> – receptory aktywowanych proliferatorami peroksydomów typu gamma
PSR	ang. <i>Portuguese Society of Rheumatology</i> – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne
RACGP	ang. <i>The Royal Australian College of General Practitioners</i> – Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RTX	ang. <i>rituximab</i> – rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
sDMARDs	ang. <i>synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
SSZ	sulfasalazyna
TGA	ang. <i>Therapeutic Goods Administration</i> – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych
Th	ang. <i>T helper</i> – limfocyty T pomocnicze
TNF $\alpha$	ang. <i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i> – czynnik martwicy nowotworu $\alpha$
TOC	toclizumab
uMIZS	uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
wMIZS	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
wMIZS RF+	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z czynnikiem reumatoidalnym

---

<b>Skrót</b>	<b>Rozwinięcie</b>
wMIZS RF-	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów bez czynnika reumatoidalnego
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

---



---

## Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesis-related arthritis*) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.*

### METODYKA

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych.

W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊕ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊕ proponowana interwencja (I);
- ⊕ proponowane komparatory (C);
- ⊕ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊕ rodzaj włączanych badań (S).

### WYNIKI

#### Populacja docelowa

Populacja docelowa została określona na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira® oraz projektu programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia*

---

stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10<sup>1</sup> M 05, M 06, M 08) i obejmuje chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych w wieku  $\geq 6$  lat oraz chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku  $\geq 2$  lat, rozszerzające się i przetrwałe ponad 6 miesięcy. Odnosnie nMIZS, populacja obejmuje chorych z występującymi czynnikami złej prognozy (wg ACR<sup>2</sup>) i z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekowym lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem (MTX, ang. *methotrexate*)) przez minimum 3 miesiące każdym.

**W odniesieniu do chorych na nMIZS, niniejszy wniosek ma na celu złagodzenie kryteriów włączenia do obecnie istniejącego programu lekowego: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, obejmującego szerszą populację niż wnioskowana (z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością).**

**Zapewnienie chorym dostępu do finansowanej terapii adalimumabem, sprawi iż zaspokojone zostaną potrzeby chorych z wąskich populacji chorych na nMIZS, którzy nie kwalifikują się do obecnego programu lekowego, z powodu obecności co najmniej jednego, ale jeszcze nie dwóch zajętych chorobą stawów oraz chorych na ERA.**

### **Problem zdrowotny**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to najczęściej występująca przewlekła choroba zapalna tkanki łącznej występująca w wieku rozwojowym, której etiologia pozostaje

---

<sup>1</sup> ang. *International Classification of Diseases-10* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

<sup>2</sup> ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

nieznana. Stanowi heterogenną grupę przewlekłych zapaleń stawów manifestujących się przed 16 rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS zaliczane jest do chorób autoimmunologicznych wieku dziecięcego. U dużego odsetka chorych na MIZS po osiągnięciu dorosłości utrzymuje się wysoka aktywność kliniczna choroby.

Zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Ligi Stowarzyszeń Reumatologicznych (ILAR, ang. *International League Against Rheumatism*), w obrębie nMIZS można rozróżnić postać przetrwałą, gdy w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby i w czasie jej przebiegu zapalenie obejmuje 1-4 stawów, oraz postać rozszerzającą się, gdy w ciągu pierwszych 6 mies. choroby zapalenie obejmuje 1-4 stawów, a następnie, w czasie przebiegu choroby więcej niż 4 stawy.

Z kolei, ERA charakteryzuje się obecnością zapalenia stawów i/lub zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz co najmniej dwoma z poniższych kryteriów:

- ⊕ tkliwość (obecnie/w przeszłości) stawów biodrowo-krzyżowych i/lub lędźwiowo-krzyżowy ból o etiologii zapalnej;
- ⊕ obecność antygeny HLA-B27 (ang. *human leucocyte antigen* – ludzki antygen leukocytny);
- ⊕ początek zapalenia stawów u chłopców w wieku powyżej 6 lat;
- ⊕ ostre (objawowe) zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;
- ⊕ w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, zapalenie stawów biodrowo-krzyżowych z towarzyszącą chorobą zapalną jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.

### **Aktualne postępowanie medyczne**

Celem leczenia MIZS jest jak najszybsza minimalizacja bólu i stanu zapalnego, aby zapobiec postępującej dysfunkcji narządu ruchu, wzroku, narządów wewnętrznych, zaburzeń rozwojowych i ogólnoustrojowych powikłań. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a powinno ono zainicjować i utrzymać remisję choroby, umożliwiając poprawę funkcjonowania i jakości życia chorego.

Leczenie MIZS dobiera się indywidualnie w zależności od postaci klinicznej choroby, stopnia jej nasilenia (m.in. ocena liczby zajętych stawów, rodzaju stawów objętych zapaleniem) oraz występowania określonych czynników rokowniczych.

W przypadku chorych na postać przetrwałą nMIZS oraz chorych na ERA zalecaną terapią w I linii leczenia jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów (GKS i.a.<sup>3</sup>). W II linii leczenia stosuje się MTX oraz inhibitory TNF $\alpha$  (do których należy ADA), przy czynnikach złej prognozy. U chorych na rozszerzającą się postać nMIZS w terapii I linii zastosowanie ma głównie MTX (w przypadku braku efektu lub nietolerancji można zastosować inne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (sDMARDs, ang. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*)) w monoterapii lub w skojarzeniu z NLPZ oraz GKS i.a. Z kolei, w ciężkim lub nawrotowym przebiegu choroby, w II linii leczenia, zaleca się podanie inhibitorów TNF $\alpha$  (ADA lub etanercept). W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych leków modyfikujących przebieg choroby, np. sulfasalazyny, cyklosporyny, czy azatiopryny. Wszystkie te leki mogą być podawane w monoterapii lub skojarzeniu z MTX, NLPZ lub GKS.

### Interwencja

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia będzie produkt leczniczy Humira® (adalimumab) stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Humira® i w ramach projektu proponowanego programu lekowego. Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na jego swoistym wiązaniu się z czynnikiem martwicy nowotworów oraz neutralizacji biologicznej czynności tego czynnika. Produkt leczniczy Humira® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.

### Komparator

W analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków

---

<sup>3</sup> ang. *intra articular* – dostawowo

---

publicznych są **syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne**, tj. **metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid**.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

### **Efekty zdrowotne**

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie dalszych analiz na podstawie punktów końcowych odnoszących się m.in. do jakości życia zależnej od zdrowia, odpowiedzi na leczenie w zakresie objawów i aktywności choroby, czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, parametrów związanych z oceną przyczepów ścięgniowych, oceny nasilenia bólu, zaostrzeń choroby, liczby jednocześnie stosowanych leków, sztywności stawów oraz oceny profilu bezpieczeństwa. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

### **Rodzaj i jakość dowodów**

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, w tym przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

### **DALSZE KIERUNKI ANALIZ**

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostaną wyniki dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu względem wybranych komparatorów.

---

---

Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla analizowanej interwencji istnieją badania randomizowane, podwójnie zaślepione w I fazie, z przedłużoną fazą otwartą. Badanie *Burgos-Vargas 2015* prowadzone zostało wśród 46 chorych na ERA. Umożliwia ono przeprowadzenie oceny skuteczności i bezpieczeństwa ADA stosowanego w skojarzeniu z sDMARDs względem placebo (PLC) w skojarzeniu z sDMARDs. Z kolei, dla chorych na nMIZS odnaleziono badanie *SYCAMORE 2017* (publikacja *Ramanan 2017*), dla porównania ADA+MTX vs PLC+MTX.

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Zostanie ona oparta na wynikach przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych technologii u chorych z populacji docelowej.

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w populacji docelowej. Rozpatrzone zostaną dwa scenariusze: istniejący oraz nowy, po objęciu wnioskowanej interwencji finansowaniem. Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® w przedstawionym wskazaniu.

---

## 1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [1], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla produktu leczniczego Humira® (ADA, adalimumab) stosowanego w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. *enthesitis-related arthritis*)<sup>4</sup> jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*) [31] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- ⊕ opis problemu zdrowotnego, uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- ⊕ opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

---

<sup>4</sup> młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów (MIZS) w klasyfikacji ICD-10 (ang. *International Classification of Diseases-10* – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) przypisany jest kod M08



Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*):

- ⊗ populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- ⊗ proponowana interwencja (I);
- ⊗ proponowane komparatory (C);
- ⊗ efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- ⊗ rodzaj włączanych badań (S).

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Wybór populacji docelowej

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) [8], produkt leczniczy Humira® (adalimumab) wskazany jest do stosowania w następujących schorzeniach:

- ⊗ czynna postać zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych u chorych w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane;
- ⊗ czynne wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS), u chorych w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Lek można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat (MTX, ang. *methotrexate*) jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX jest niewskazane;
- ⊗ reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) – razem z MTX w leczeniu czynnego RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym MTX, okazała się niewystarczająca oraz w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego RZS u dorosłych chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni MTX. Lek można stosować w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX jest niewskazane;



- 
- ⊗ ciężkie czynne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca;
  - ⊗ ciężka osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego u dorosłych chorych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują;
  - ⊗ czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca;
  - ⊗ umiarkowana do ciężkiej przewlekła postać łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego;
  - ⊗ ciężka przewlekła postać łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia;
  - ⊗ umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia;
  - ⊗ umiarkowana do ciężkiej, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych;
  - ⊗ umiarkowane do ciężkiego czynne wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) u dorosłych chorych, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych;
  - ⊗ czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (HS, łac. *hidradenitis suppurativa*) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS;
  - ⊗ nieinfekcyjne zapalenie błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych chorych z niewystarczającą odpowiedzią na
-

leczenie kortykosteroidami, u chorych u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Humira® jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym określonym w ChPL Humira®, w odniesieniu do chorych na **młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych w wieku  $\geq 6$  lat**, jednakże uwzględnia szczegółowe kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego (załącznik 9.1).

Populacja docelowa obejmuje także chorych ze złagodzonym kryterium włączenia niż obowiązująca obecnie w programie lekowym *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* [23], tj.:

- ⊕ chorych na **nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku  $\geq 2$  lat**, rozszerzające się i przetrwałe ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR<sup>5</sup>) i z obecnością **co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością** i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekowym lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym MTX) przez minimum 3 miesiące każdym.

Jak wspomniano powyżej, wnioskowana populacja chorych na ERA jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Humira®, ponadto w niniejszym wskazaniu, ADA uzyskał pozytywne rekomendacje finansowe wielu zagranicznych organizacji (szczegóły przedstawiono w rozdziale 3.7.2.1).

W odniesieniu do nMIZS, wnioskowana populacja obejmuje chorych z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, zamiast jak dotychczas 2 lub więcej. Zmiana w kryteriach włączenia dotyczących liczby stawów obrzękniętych

---

<sup>5</sup> ang. *American College of Rheumatology* – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością jest zgodna z definicją nMIZS według ILAR (ang. *International League Against Rheumatism* – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem), która definiuje nMIZS jako obecność 1-4 stawów zajętych zapaleniem. Oczekiwanie na pogorszenie stanu chorego, tj. zwiększenia liczby stawów zajętych stanem zapalnym, znacznie pogarsza rokowanie, zmniejsza skuteczność terapii oraz zwiększa koszty leczenia poprzez zwiększenie częstości hospitalizacji i wydłużenie czasu pobytu chorych w szpitalu. W związku z powyższym, złagodzenie kryteriów włączenia do programu ma na celu wpisanie się w niezaspokojone potrzeby wnioskowanej grupy chorych z **co najmniej 1, ale jeszcze nie z 2 stawami obrzękniętymi lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością (przez co nie kwalifikują się jeszcze do obecnego programu lekowego)**, uzyskanie szybszej kontroli nad aktywnością choroby, a przez to poprawienie jakości życia chorych.

**Szacowana liczba chorych na ERA wynosi w Polsce około 264 chorych, natomiast na nMIZS 504 chorych.**

Szczegółową liczebność populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 3.6 oraz w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

### 3.2. Definicja

Do 1997 r. młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) określano jako „młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów” (ang. *Juvenile Chronic Arthritis*) według Europejskiej Ligi Antyreumatycznej (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*) i „młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów” (ang. *Juvenile Rheumatoid Arthritis*), zgodnie z terminologią przyjętą przez ACR. Ujednoczenie nomenklatury oraz klasyfikacji MIZS nastąpiło podczas Światowego Kongresu Reumatologicznego ILAR w Durbanie. Z kolei, w 2001 r. w Edmonton zrewidowano kryteria rozpoznania choroby i opracowano obowiązujący do tej pory podział na podtypy MIZS. Powyższe założenia umożliwiły prowadzenie wspólnych badań przez różne ośrodki reumatologii wieku rozwojowego [15, 30].

Poniższa tabela przedstawia klasyfikację MIZS wg EULAR, ACR (starsza klasyfikacja) oraz ILAR (nowsza, ujednoliconą klasyfikacja).

**Tabela 1.**  
**Klasyfikacja MIZS wg EULAR, ACR oraz ILAR**

ACR	EULAR	ILAR
<ul style="list-style-type: none"> <li>* zapalenie stawów o początku uogólnionym (ang. <i>systemic arthritis</i>);</li> <li>* zapalenie stawów o początku skąpostawowym (ang. <i>pauciarticular arthritis</i>);</li> <li>* zapalenie stawów o początku wielostawowym (ang. <i>polyarticular arthritis</i>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* zapalenie stawów o początku uogólnionym (ang. <i>systemic arthritis</i>);</li> <li>* zapalenie stawów o początku skąpostawowym (ang. <i>pauciarticular arthritis</i>);</li> <li>* zapalenie stawów o początku wielostawowym (ang. <i>polyarticular arthritis</i>);</li> <li>* młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów z czynnikiem reumatoidalnym (ang. <i>rheumatoid factor (RF) positive</i>);</li> <li>* spondyloartropatie:               <ul style="list-style-type: none"> <li>* młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. <i>juvenile ankylosing spondylitis</i>);</li> <li>* młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>juvenile psoriatic arthritis</i>);</li> <li>* zespół Reitera (ang. <i>Reiter's syndrome</i>);</li> <li>* artropatie towarzyszące chorobom jelit (ang. <i>arthropaties of inflammatory bowel disease</i>).</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* zapalenie stawów o początku uogólnionym* (ang. <i>systemic arthritis</i>);</li> <li>* zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (ang. <i>oligoarthritis</i>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>* postać przetrwała (ang. <i>persistent</i>);</li> <li>* postać rozszerzająca się (ang. <i>extended</i>);</li> </ul> </li> <li>* zapalenie stawów o początku wielostawowym (ang. <i>polyarthritis</i>):               <ul style="list-style-type: none"> <li>* z czynnikiem reumatoidalnym;</li> <li>* bez czynnika reumatoidalnego (ang. <i>RF-negative</i>);</li> </ul> </li> <li>* łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>psoriatic arthritis</i>);</li> <li>* zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych^^;</li> <li>* nieróżnicowane zapalenie stawów (ang. <i>undifferentiated arthritis</i>).</li> </ul>

\*tj. uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS)

\*\*tj. nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów: postać przetrwała (npMIZS) i rozszerzająca się (nrMIZS)

\*\*\*tj. wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS): z czynnikiem reumatoidalnym (wMIZS RF+) i bez czynnika reumatoidalnego (wMIZS RF-)

^tj. łuszczycowe zapalenie stawów w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (mŁZS)

^^zgodnie z kryteriami ILAR, młodzieńcze spondyloartropatie są obecnie w większości klasyfikowane jako jedna z trzech postaci MIZS: ERA, mŁZS lub nieróżnicowane zapalenie stawów (jeśli istnieją zarówno cechy ERA, jak i mŁZS) [11, 17]

Źródło: opracowanie własne na podstawie Ravelli 2016 [28]

MIZS jest najczęściej występującą grupą przewlekłych zapalnych chorób tkanki łącznej w wieku rozwojowym, której etiologia pozostaje nieznana. Zgodnie z kryteriami ILAR choroba ta dotyczy zapalenia stawów rozpoczynającego się przez 16 rokiem życia i trwającego co najmniej 6 tygodni. Określenie początku typu MIZS umożliwia ustalenie postaci choroby i ma wpływ na jej dalszy przebieg oraz rokowanie [26, 30].

Postaci choroby różnią się m.in. przebiegiem, występowaniem ze względu na płeć, liczbą zajętych stawów. Ich szczegółową charakterystykę przedstawiono w rozdziale 3.4 oraz 3.5.

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nadal pozostaje nie w pełni wyjaśniona. Na wystąpienie choroby istotny wpływ mają predyspozycje genetyczne i czynniki środowiskowe. Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, allelami HLA (ang. *human leucocyte antigen* – ludzki antygen leukocytarny) 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. Spełnienie uwarunkowań genetycznych i czynników środowiskowych może doprowadzić do przełamania tolerancji immunologicznej i rozwoju choroby [15, 33].

Po zadziałaniu czynników środowiskowych u dzieci z genetycznie uwarunkowaną podatnością dochodzi do aktywacji układu immunologicznego i rozwoju procesu zapalnego w stawach (wMIZS i nMIZS) lub uogólnionego (uMIZS). W odpowiedzi na zadziałanie czynnika wyzwalającego (najczęściej antygeny bakterii lub wirusów) uruchamiane są mechanizmy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Aktywowane komórki związane z odpornością wrodzoną wytwarzają chemokiny, cytokiny, biorą udział w odpowiedzi zapalnej, a niektóre (komórki dendrytyczne, monocyty/makrofagi) prezentują antygeny limfocytom T, inicjując odpowiedź nabytą. Z kolei limfocyty podtrzymują lub wygaszają czynność komórek zapalnych, odpowiednio przez wytwarzane cytokiny (np. interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukina (IL) 17) lub aktywność supresyjną regulatorowych limfocytów T [15].

Komórki odporności wrodzonej naciekające błonę maziową otrzymują liczne sygnały, wskutek czego komórki te są utrzymywane w stanie ciągłej aktywacji i w sposób przewlekły wytwarzają różne czynniki prozapalne i enzymy degradujące tkankę łączną. Złożone oddziaływania pomiędzy komórkami odporności wrodzonej i nabytej ciągle stymulują odpowiedź zapalno-destrukcyjną. Taki stan prowadzi do stopniowego i nieodwracalnego zniszczenia struktur stawowych [15].

W MIZS, podobnie jak w RZS, destrukcja struktur stawowych ma charakter postępujący i nieodwracalny. W wyniku procesu zapalnego toczącego się w obrębie stawu dochodzi do infiltracji błony maziowej przez limfocyty, makrofagi, komórki plazmatyczne oraz

do proliferacji fibroblastów. Prowadzi to do przerostu błony maziowej, martwicy włóknikowej z wytworzeniem łuszczyki pokrywającej chrząstkę stawową i do jej zniszczenia. Konsekwencją tych zmian jest zwężenie szpar stawowych, pojawienie się nadżerek na strukturach kostnych, zahamowanie wzrostu kości oraz osteoporoza okołostawowa [15].

Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały znaczące różnice kliniczno-laboratoryjne i immunologiczne pomiędzy postaciami MIZS, co wskazuje, na odrębną patogenezę podtypów choroby [15].

Postacie **nMIZS** i **wMIZS** są typowymi przedstawicielami chorób autoimmunologicznych. Dominują w nich nieprawidłowości nabytej odpowiedzi immunologicznej. Autoantygeny chrząstki stawowej aktywują autoreaktywne limfocyty T, w tym Th1 i Th17 (ang. *T helper* – limfocyty T pomocnicze), produkujące prozapalne IFN- $\gamma$  i IL-17. Z drugiej strony hamowane są komórki T regulatorowe o działaniu supresyjnym. Nierównowaga między autoreaktywnymi komórkami Th1/Th17 a komórkami T regulatorowymi prowadzi do załamania się tolerancji w stosunku do autoantygenów i w konsekwencji do uruchomienia mechanizmów nabytej odpowiedzi immunologicznej. Wynikiem tych interakcji jest indukcja wydzielania czynników prozapalnych (TNF $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$*  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ ), IL-1, IL-6) i rozwój miejscowego stanu zapalnego [15].

W **uMIZS** dominują zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w tym nadmierna aktywacja genów związanych z interleukiną 6, receptorami Toll-podobnymi/IL-1R (ang. *interleukin-1 receptor* – receptor interleukiny 1) i ze szlakiem przekazywania sygnału z udziałem receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu gamma (PPAR $\gamma$ , ang. *peroxisome proliferator-activated receptors gamma*). Zahamowana jest ekspresja genów komórek NK (ang. *natural killers* – naturalni zabójcy), limfocytów T oraz procesów biologicznych związanych z układem zgodności tkankowej, w tym prezentacji antygenów. Brak kontroli nad alternatywną drogą wydzielania wewnątrzkomórkowego prowadzi do nadmiernej aktywacji makrofagów, monocytów i neutrofilii, które uwalniają w niekontrolowany sposób białka prozapalne (IL-1, IL-6, IL-18, białko S100 (białko wiążące wapń, w 100% rozpuszczalne (ang. *soluble*) w roztworze siarczanu amonu)) wywołując uogólnioną reakcję zapalną. Dodatkowo u chorych na postać systemową MIZS rzadko stwierdza się autoreaktywne limfocyty. W związku z powyższymi ten typ choroby zalicza się do chorób autozapalnych [15].



Dokładna przyczyna powstawania **ERA**, czy mŁZS nie jest znana, ale ważną rolę w rozwoju choroby odgrywają czynniki środowiskowe (niektóre zakażenia) i czynniki genetyczne. Wśród czynników genetycznych najważniejsza jest obecność antygenu HLA-B27. Stwierdza się go u 60-80% chorych z młodzieńczymi spondyloartropatiami, ale wiadomo równocześnie, że wśród osób posiadających ten antygen na ERA, czy mŁZS zachoruje nie więcej niż 1-5% osób [43].

### 3.4. Rozpoznawanie

Przy ustalaniu rozpoznania MIZS należy wykluczyć inne jednostki chorobowe, które przebiegają z zapaleniem stawów lub artropatią. Są one zawarte w tzw. liście wykluczeń, zawierającej następujące pozycje:

- ⊗ infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (również gruźlicze); wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Borrelia burgdorferi*;
- ⊗ reaktywne zapalenie stawów;
- ⊗ alergiczne i toksyczne zapalenia stawów: reakcje poszczepienne; reakcje polekowe i 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 nie zaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska);
- ⊗ fibromialgia i gościec psychogeny [15].

W diagnostyce choroby pomocne są również wyniki badań laboratoryjnych:

- ⊗ przyspieszony OB. (odczyn Biernackiego);
- ⊗ podwyższone stężenie CRP (ang. *C Reactive Protein* - białko C-reaktywne (ostrej fazy)), C3 i/lub C4 (ang. *complement component 3 or 4* – białka układu dopełniacza 3 lub 4);
- ⊗ leukocytoza;
- ⊗ nadpłytkowość;

- ⊗ niedokrwistość;
- ⊗ obecność przeciwciał skierowanych przeciwko składnikom jądra komórkowego (ANA, ang. *anti-nuclear antibodies*)
- ⊗ obecność czynnika reumatoidalnego [15].

Postępujące narastanie objawów MIZS pozwala w wieku dorosłym na weryfikację lub uzupełnienie rozpoznania choroby. Postać wMIZS może być w wieku dorosłym traktowana jak RZS, podobnie jak nrMIZS. Postać uogólniona MIZS (dawna nazwa – choroba Stilla) ma u dorosłych swój odpowiednik i jest dalej chorobą Stilla, jeżeli w obrazie dominują gorączki, wysypki i zajęcie narządów wewnętrznych. Jeżeli w przebiegu choroby przeważają objawy stawowe, postać ta najczęściej ma obraz RZS. mŁZS pozostaje u chorych dorosłych ŁZS. ERA, a także niektóre przypadki nMIZS (starsi chłopcy, HLA-B27 pozytywni, z nawracającym zapaleniem tęczówki) często w wieku dorosłym mają obraz kliniczny ZZSK. Postać npMIZS z obecnością ANA, z zapaleniem błony naczyniowej oka lub bez niego, najczęściej ma odrębny obraz kliniczny, przez cały okres choroby u dzieci i u dorosłych. Część postaci nieodróżnicowanych MIZS przybiera obraz zdefiniowanej postaci choroby, część nadal pozostaje u osób w wieku dorosłym postacią nieodróżnicowaną [35].

### **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Wyszczególnione w klasyfikacji ILAR poszczególne postaci MIZS charakteryzują się odmiennym obrazem klinicznym i przebiegiem choroby (Tabela 2).

MIZS ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. Uwzględniony w klasyfikacji obraz kliniczny w pierwszych sześciu miesiącach choroby może w późniejszym okresie ulegać zmianom, np. postać uogólniona czy nielicznostawowa może przejść w postać wielostawową [33].



**Tabela 2.**  
**Charakterystyka postaci MIZS**

Informacje ogólne	Kryteria klasyfikacji wg ILAR	Rokowanie, następstwa i powikłania
<b>Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ obserwowane u 1-7% chorych;</li> <li>⊕ szczytowy wiek zachorowania obejmuje nastolatków;</li> <li>⊕ jako jedyna postać MIZS najczęściej występuje u chłopców;</li> <li>⊕ w badaniach laboratoryjnych nieobecne RF, obecne HLA-B27, rzadko obecne ANA.</li> </ul>	<p>Zapalenie stawów i/lub zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz <math>\geq 2</math> z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ tkliwość (obecnie/w przeszłości) stawów biodrowo-krzyżowych i/lub lędźwiowo-krzyżowy ból o etiologii zapalnej<sup>6</sup>;</li> <li>⊕ obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>⊕ początek zapalenia stawów u chłopców &gt;6. r.ż.;</li> <li>⊕ ostre (objawowe) zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;</li> <li>⊕ w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, zapalenie stawów biodrowo-krzyżowych z towarzyszącą chorobą zapalną jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.</li> </ul>	<p>Tej postaci choroby towarzyszy ryzyko wystąpienia kalectwa z powodu utrwalonych zmian w narządzie wzroku, rozwoju zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub rozwoju spondyloartropatii.</p> <p>Powikłaniem choroby może być:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki mitralnej;</li> <li>⊕ amyloidoza.</li> </ul>
<b>Nielicznostawowe (skąpostawowe) MIZS</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ obserwowane u 50-80% chorych;</li> <li>⊕ szczytowy wiek zachorowania to 1.-3. r.ż.;</li> <li>⊕ występuje częściej u dziewczynek;</li> <li>⊕ zapalenie błony naczyniowej oka najczęściej o niemym klinicznie przebiegu;</li> </ul>	<p><b>Postać przetrwała</b> w ciągu pierwszych 6 mies. choroby i w czasie jej przebiegu zapalenie obejmuje 1-4 stawów.</p> <p><b>Postać rozszerzająca się</b> w ciągu pierwszych 6 mies. choroby zapalenie obejmuje</p>	<p>Grupę wysokiego ryzyka (do 85%) rozwoju zapalenia błony naczyniowej oka, najczęściej o niemym klinicznie przebiegu, stanowią małe dziewczynki, najczęściej z jednostawową lokalizacją choroby i obecnością ANA.</p> <p>Następtwami i powikłaniami nMIZS są:</p>

<sup>6</sup> obserwuje się także nocne bóle pleców oraz ustępowanie objawów po ćwiczeniach fizycznych [37]

Informacje ogólne	Kryteria klasyfikacji wg ILAR	Rokowanie, następstwa i powikłania
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ aż do 50% chorych z npMIZS w dalszych miesiącach choroby może rozwinąć zmiany w <math>\geq 5</math> stawach (nrMIZS);</li> <li>⊕ w badaniach laboratoryjnych nieobecne RF, HLA-B27, często obecne ANA.</li> </ul>	<p>1-4 stawów, następnie <math>&gt;4</math> stawów w czasie przebiegu choroby.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ ryzyko niepełnosprawności spowodowanej uszkodzeniem narządu ruchu (m.in. wydłużenie kończyny z powodu przyspieszenia wzrostu kości przez proces zapalny);</li> <li>⊕ ryzyko kalectwa z powodu utrwalonych zmian w narządzie wzroku (zrosty tylne, zaćma, pasmowate zwyrodnienie rogówki, częściowa lub całkowita ślepota).</li> </ul>
<b>Uogólnione MIZS</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ najcięższy przebieg</li> <li>⊕ obserwowane u 5-15% chorych;</li> <li>⊕ szczytowy wiek zachorowania to 2. r.ż.;</li> <li>⊕ występuje z taką samą częstością u obu płci;</li> <li>⊕ w jej przebiegu rzadko obserwuje się zapalenie błony naczyniowej oka (łac. <i>uveitis</i>);</li> </ul> <p>w badaniach laboratoryjnych nieobecne RF, HLA-B27, rzadko stwierdza się obecność ANA.</p>	<p>Zapalenie <math>\geq 1</math> stawu z gorączką (towarzystającą zapaleniu stawu lub poprzedzającą jego wystąpienie) trwającą co najmniej 2 tyg., pojawiającą się codziennie przez co najmniej 3 doby oraz co najmniej 1 z następujących objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ przemijająca wysypka rumieniowa;</li> <li>⊕ uogólnione powiększenie węzłów chłonnych;</li> <li>⊕ powiększenie wątroby i/lub śledziony;</li> </ul> <p>zapalenie błon surowiczych.</p>	<p>Do czynników, które decydują o złym rokowaniu w tej postaci choroby należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ wczesny wiek zachorowania (<math>&lt;6</math>. r.ż.);</li> <li>⊕ objawy układowe utrzymujące się <math>&gt;6</math> mies.;</li> <li>⊕ czas trwania choroby <math>&gt;5</math> lat.</li> </ul> <p>Następstwami i powikłaniami uMIZS są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ nawracające infekcje;</li> <li>⊕ wysokie ryzyko rozwoju amyloidozy (nieprawidłowe gromadzenie się w tkankach i narządach nierozpuszczalnych białek (amyloidu));</li> <li>⊕ zaburzenia rozwojowe (ze szczególnym uwzględnieniem zmian w stawach skroniowo-zuchwowych i biodrowych, niskorosłość);</li> <li>⊕ kalectwo spowodowane uszkodzeniem narządu ruchu;</li> <li>⊕ zespół aktywacji makrofagów (MAS, ang. <i>macrophage activation syndrome</i>) – nadmierna i przedłużająca się aktywność makrofagów i limfocytów T, prowadząca do niekontrolowanej reakcji zapalnej;</li> <li>⊕ powikłania leczenia GKS (glikokortykosteroidami), m.in. osteoporoza;</li> <li>⊕ ryzyko śmierci.</li> </ul>
<b>Wielostawowe MIZS z czynnikiem reumatoidalnym</b>		

Informacje ogólne	Kryteria klasyfikacji wg ILAR	Rokowanie, następstwa i powikłania
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ obserwowane u ok. 3% chorych;</li> <li>⊕ szczytowy wiek zachorowania obejmuje nastolatków;</li> <li>⊕ występuje częściej u dziewczynek;</li> <li>⊕ w jej przebiegu rzadko obserwuje się zapalenie błony naczyniowej oka;</li> <li>⊕ w badaniach laboratoryjnych nieobecne HLA-B27, obecny RF, rzadko stwierdza się obecność ANA;</li> <li>⊕ najbardziej zbliżona do RZS u dorosłych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ w ciągu pierwszych 6 mies. choroby zapalenie obejmuje <math>\geq 5</math> stawów;</li> <li>⊕ <math>\geq 2</math> pozytywne testy na obecność RF przeprowadzone w odstępach 3-miesięcznych w ciągu pierwszych 6 mies. trwania choroby.</li> </ul>	<p>W przebiegu wMIZS RF+ może dojść do zajęcia stawów skroniowo-żuchwowych oraz odcinka szyjnego kręgosłupa.</p>
<b>Wielostawowe MIZS bez czynnika reumatoidalnego</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ obserwowane u ok. 17% chorych;</li> <li>⊕ wyróżnia się dwa szczyty występowania: między 2 a 4 r.ż. oraz 6 a 12 r.ż.;</li> <li>⊕ występuje częściej u dziewczynek;</li> <li>⊕ zapalenie błony naczyniowej oka najczęściej o niemym klinicznie przebiegu;</li> <li>⊕ w badaniach laboratoryjnych nieobecne RF, HLA-B27, często obecne ANA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ w ciągu pierwszych 6 mies. choroby zapalenie obejmuje <math>\geq 5</math> stawów;</li> <li>⊕ ujemny test na obecność RF.</li> </ul>	<p>Następstwa i powikłania wMIZS RF- to m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zaburzenia rozwojowe (ze szczególnym uwzględnieniem zmian w stawach skroniowo-żuchwowych i biodrowych, niskorosłość);</li> <li>⊕ kalectwo spowodowane uszkodzeniem narządu ruchu;</li> <li>⊕ ryzyko rozwoju amyloidozy.</li> </ul>
<b>Łuszczykowe zapalenie stawów</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ obserwowane u ok. 7% chorych;</li> <li>⊕ wyróżnia się dwa szczyty występowania: w pierwszych latach życia i w późnym dzieciństwie [40];</li> <li>⊕ występuje częściej u dziewczynek;</li> <li>⊕ zapalenie błony naczyniowej oka najczęściej o niemym klinicznie przebiegu;</li> <li>⊕ może poprzedzać wystąpienie łuszczyca nawet o wiele lat;</li> <li>⊕ w badaniach laboratoryjnych nieobecne RF, rzadko obecne HLA-B27, często obecne ANA.</li> </ul>	<p>Zapalenie stawów z towarzyszącą łuszczycą lub zapalenie stawów i dodatkowo <math>\geq 2</math> z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ zapalenie paliczków;</li> <li>⊕ zagłębienia w paznokciach/onycholiza (odwarstwienie płytki paznokcia od jego łożyska);</li> </ul> <p>łuszczyca u krewnego pierwszego stopnia.</p>	<p>W niektórych przypadkach (głównie u chłopców) po stosunkowo łagodnym początku przebieg choroby staje się bardzo gwałtowny. Powikłania, które mogą wystąpić to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ kalectwo spowodowane uszkodzeniem narządu ruchu;</li> <li>⊕ erythrodermia (złuszczające zapalenie skóry);</li> <li>⊕ amyloidozę;</li> <li>⊕ zapalenie aorty;</li> <li>⊕ zapalenie śródmiąższowe płuc;</li> <li>⊕ zapalenie kości.</li> </ul>

Informacje ogólne	Kryteria klasyfikacji wg ILAR	Rokowanie, następstwa i powikłania
<b>Niezmierznicowane zapalenie stawów</b>		
⊕ obserwowane u ok. 10% chorych.	Zapalenie stawów, które nie spełnia powyższych kryteriów lub spełnia kryteria ≥2 powyższych kategorii.	b/d (brak danych)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Petty 2004*, *Smolewska 2012*, *Kominiarczyk-Pyzalka 2013* oraz *Kim 2017* [15, 18, 26, 38]

Niezależnie od postaci choroby, cechą charakterystyczną MIZS jest zajęcie stawów procesem zapalnym, co klinicznie objawia się obrzękiem, bolesnością i ograniczeniem ruchomości. W przeciwieństwie do gorączki reumatycznej i zapalenia bakteryjnego stawu zajęte stawy w MIZS nie są zaczerwienione. Proces zapalny prowadzi do znacznego zniszczenia struktur stawowych, dochodzi do zwężenia szpar stawowych, nadżerek na powierzchniach stawowych, zahamowania wzrostu kości, osteoporozy okołostawowej czy zrośnięcia się ze sobą powierzchni stawowych (ankylozy). U wielu chorych proces zapalny przybiera formę procesu miejscowego, jednakże istnieje grupa chorych, u których od początku obserwuje się uogólnienie i bardzo agresywny przebieg procesu chorobowego. Ponadto MIZS niesie ze sobą ryzyko objęcia procesem zapalnym błony naczyniowej oka oraz występowania zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca, niedorozwój żuchwy, które prowadzą do trwałego kalectwa). U dużego odsetka chorych na MIZS po osiągnięciu dorosłości utrzymuje się wysoka aktywność kliniczna choroby. Chorzy ci są obciążeni większą niż w populacji ogólnej śmiertelnością, a 42,9% chorych jest niepełnosprawnych. MIZS znacznie ogranicza sprawność chorych, co prowadzi do obniżenia jakości ich życia [15, 30, 35].

Charakterystycznym objawem MIZS jest sztywność poranna, niemożliwa do uchwycenia u małych dzieci, która dotyczy najczęściej rąk i karku. Do częstych i wczesnych objawów u dzieci należy zapalenie ścięgien i pochewek ścięgniastych oraz kaletek maziowych. W trakcie rozwoju choroby może także dojść do zaniku mięśni szkieletowych przylegających do stawu [30].

Zgodnie z wytycznymi ACR opracowanymi w 2011 r., czynnikami złego rokowania w MIZS są:

- ⊕ zapalenie stawu biodrowego, skokowego, nadgarstkowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego;
- ⊕ utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy;
- ⊕ radiologiczne cechy uszkodzenia stawów (zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek);
- ⊕ obecność RF lub przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (aCCP, ang. *anti-cyclic citrullinated peptide antibodies*);
- ⊕ gorączka;
- ⊕ konieczność ogólnego leczenia glikokortykosteroidami.

U chorych z wyżej wymienionymi objawami rzadko obserwowana jest trwała remisja [35, 48].

### 3.5.1. Monitorowanie choroby

Nie ustalono jednego „złotego standardu” dla monitorowania stanu klinicznego chorych na MIZS. W ostatnich latach próbowano określić najbardziej wiarygodne kryteria poprawy i remisji w tej chorobie. Dość specyficzne dla MIZS są wstępne kryteria opracowane przez Gianniniego, określone jako ACR Pediatric (Pedi) 30. Według nich, poprawę u chorych na MIZS można wykazać, gdy nastąpi co najmniej 30% polepszenie w 3 z 6 następujących parametrów, z tym że w przypadku pozostałych wskaźników nie może dojść do pogorszenia o 30% w więcej niż jednym:

- ⊗ liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (liczba stawów z czynnym zapaleniem);
- ⊗ liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;
- ⊗ ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*);
- ⊗ ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;
- ⊗ ocena niepełnosprawności (np. za pomocą kwestionariusza oceny stanu zdrowia dzieci (CHAQ, ang. *Children Health Assessment Questionnaire*);
- ⊗ laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy, np. OB [36].

Ponadto, zdefiniowano kryteria kliniczne nieaktywnej choroby według Wallace’a i wsp., które obejmują:

- ⊗ brak aktywnego zapalenia stawów;
- ⊗ brak zapalenia błony naczyniowej oka;
- ⊗ prawidłowe stężenie CRP i prawidłowe OB;
- ⊗ całościową ocenę choroby przez lekarza wynoszącą 0 ( w skali 0-10);
- ⊗ sztywność poranną trwającą krócej niż 15 minut [39].

Jeśli chory przyjmuje leki, uznaje się, że kliniczna remisja została osiągnięta, gdy kryteria dla nieaktywnej choroby są spełnione przez okres minimum 6 kolejnych miesięcy. W sytuacji gdy chory nie pobiera żadnych leków związanych z zapaleniem stawów i zapaleniem błony naczyniowej, kryteria dla nieaktywnej choroby muszą być spełnione przez okres minimum

12 kolejnych miesięcy. Celem leczenia jest remisja choroby, ale u niektórych chorych jest akceptowalna kontrola choroby tak, aby zapobiegać długoterminowym uszkodzeniom oraz zaburzeniu jakości życia [36, 39].

Ponadto, stosuje się różnorodne wskaźniki umożliwiające monitorowanie choroby, tj. wskaźnik aktywności MIZS (wskaźnik JADAS (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity*), ocena uszkodzenia stawów (za pomocą oceny radiologicznej, wskaźnika uszkodzenia w MIZS – uszkodzenie stawowe (JADI-A, ang. *Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage*) i pozastawowe (JADI-E, ang. *Juvenile Arthritis Damage Index – Extraarticular Damage*)). Do oceny stanu funkcjonalnego służyć może nie tylko CHAQ, lecz także skala oceny czynnościowej MIZS (JAFAS, ang. *Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale*) oraz wskaźnik samooceny MIZS (JASI, ang. *Juvenile Arthritis Self-Report Index*). Z kolei, w celu oceny jakości życia chorych na MIZS najczęściej stosuje się Dziecięcą Skalę Zdrowia (CHQ, ang. *Childhood Health Questionnaire*) oraz kwestionariusz oceny jakości życia w MIZS (JAQQ, ang. *Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire*) [36].

## 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

### Epidemiologia

MIZS jest obecnie uważane za najczęstszą z zapalnych chorób reumatycznych wieku rozwojowego. Chorują na nie dzieci niezależnie od rasy i szerokości geograficznej, w każdym wieku. Szacunkowa roczna zapadalność na MIZS na świecie wynosi 8 na 100 000 dzieci, a chorobowość wynosi od 15 do 150 na 100 000 osób (w Europie od 3,8 do 400 na 100 000 osób), w zależności od regionu geograficznego i metodyki przeprowadzonych badań [2, 30, 41].

Zgodnie z danymi z czerwca 2017 r. przedstawionymi przez organizację Orphanet, zajmującą się problematyką chorób rzadkich i leków sierocych, zapadalność na MIZS w Europie wynosiła 1,5 na 100 000 osób [25].

Jak opisano w rozdziale 3.5, główne podtypy choroby różnią się między sobą częstością występowania w zależności od płci oraz wieku, w którym pojawiły się pierwsze objawy. Według organizacji Orphanet [25], chorobowość w poszczególnych postaciach MIZS w populacji europejskiej przedstawia się następująco (w nawiasie przedstawiono odsetki chorych z daną postacią MIZS na podstawie badania przeprowadzonego wśród chorych



---

z populacji polskiej, u których zdiagnozowano MIZS między 2007 a 2013 r. w Szpitalu Specjalistycznym im. Ludwika Rydygiera w Krakowie [46]):

- ⊗ **nMIZS: 20,5 na 100 000 osób (51,9% chorych**, w tym nrMIZS: 1,9%, npMIZS: 50,0% chorych);
- ⊗ **ERA: 5,7 na 100 000 osób (13,4% chorych)**;
- ⊗ wMIZS RF+: 4,2 na 100 000 osób (1,7% chorych);
- ⊗ wMIZS RF-: 8,0 na 100 000 osób (20,8% chorych);
- ⊗ uMIZS: 5,0 na 100 000 osób (7,2% chorych);
- ⊗ mŁZS: 4,2 na 100 000 osób (1,7% chorych).

Według ekspertów z Instytutu Reumatologii w Warszawie rocznie w Polsce na wszystkie postaci MIZS zapada około 440 dzieci [34]. Zgodnie z tymi danymi oraz wskazanymi wyżej odsetkami chorych z postaciami nMIZS (51,9% chorych na MIZS) oraz ERA (13,4% chorych na MIZS) obliczono, że zapadalność w populacji docelowej wyniesie odpowiednio ok. 228 i 59 chorych na rok. Dodatkowo zgodnie z odnalezionymi danymi w publikacjach *Kotaniem 2001* [19] oraz *Ravelli 2008* [29] przyjęto, iż odsetek chorych z nMIZS z obrzękniętym jednym stawem wynosi 40%. W związku z powyższym zapadalność na nMIZS z 1 stawem obrzękniętym lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością wynosi 91 chorych na rok.

Zgodnie z danymi GUS [13] obliczono, że populacja dzieci w wieku 2-17 lat w Polsce wynosi ok. 6,15 mln oraz w wieku 6-17 lat ok. 4,63 mln. Uwzględniając te dane oraz wskazane wyżej wskaźniki chorobowości chorych z postaciami nMIZS (20,5 na 100 tys. osób) oraz ERA (5,7 na 100 tys. osób) obliczono, że **populacja chorych na ERA wynosi około 264 chorych**, natomiast na nMIZS około 1 260 chorych. Przyjęto, iż jedynie 40% chorych na nMIZS ma 1 staw obrzęknięty [19, 29], zatem wnioskowana **populacja na nMIZS wynosi około 504 chorych**. Łączna chorobowość populacji docelowej oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych wynosi zatem 768 chorych.

Pełne oszacowanie populacji docelowej znajduje się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*, stanowiącej integralną część niniejszego raportu.

### **Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą**

MIZS to przewlekłe schorzenie, któremu towarzyszą uporczywe objawy, niekorzystnie wpływające na leczenie i postęp choroby, a także jakość życia chorych i ich rodzin.

---



Chorzy na MIZS często doświadczają ostrego i przewlekłego bólu oraz obniżenia mobilności, które przyczyniają się do ograniczenia prawidłowego funkcjonowania chorych. Upośledzenie funkcjonalne chorych wpływa negatywnie na ich funkcjonowanie psychologiczne i społeczne. U chorych na MIZS zaobserwowano zwiększoną podatność na stres, trudności w nauce i w przystosowaniu społecznym, czy gorsze samopoczucie. Częstość występowania chorób psychicznych jest większa u chorych na MIZS w porównaniu do zdrowych osób i wzrasta wraz z czasem trwania choroby. U chorych dzieci pojawiały się trudności w nauce, nawiązywaniu relacji i podejmowaniu aktywności w wolnym czasie [21, 38].

Okresy zaostrzeń choroby oraz ograniczenie sprawności psychoruchowej mogą być przyczyną czasowego wyłączenia z zajęć szkolnych i społeczności rówieśników. Jest to przyczyną opóźnienia w nauce, co często wiąże się z pogorszeniem wyników w szkole i osłabieniem kontaktów z rówieśnikami [38].

Do obrazu MIZS należą także zaburzenia wzrostu i opóźnienie dojrzewania płciowego oraz deformacje stawów. Przyjmowanie leków może ponadto wywoływać zmiany w wyglądzie (podczas leczenia GKS obserwuje się m.in. zaburzoną dystrybucję tkanki tłuszczowej, zmiany skórne, cytostatyki z kolei mogą powodować uszkodzenie gonad i wpływać na indywidualną percepcję własnej seksualności). Także przebyte zabiegi ortopedyczne i blizny oraz deformacje z nimi związane mogą stać się przyczyną niezadowolenia z własnego wyglądu. Upośledzony stan funkcjonalny chorych może wpływać na ograniczony udział w aktywności społecznej, prowadząc w efekcie do wyobcowania i depresji. Z powodu opóźnionego rozwoju społecznego, trudności w nawiązywaniu więzi społecznych mogą być obserwowane także w okresie życia dorosłego [38].

Poza obciążeniem społecznym, chorzy na MIZS obciążeni są także wysokimi kosztami związanymi z chorobą. Konieczność częstych wizyt lekarskich generuje koszty związane z ewentualną absencją w pracy chorych lub w przypadku dzieci – ich opiekunów. Badania wskazują, iż pomimo dobrego poziomu wykształcenia w grupie chorych na MIZS znaczny odsetek chorych pozostaje bezrobotny. Bezrobocie wśród tej grupy chorych powoduje nie tylko obciążenie ekonomiczne pojedynczych jednostek z MIZS, lecz także społeczeństwa, które musi zapewnić wsparcie finansowe tym osobom [38].

Mimo że od lat 90-tych do chwili obecnej znaczący postęp w leczeniu przyczynił się do poprawy rokowania w MIZS i zmniejszenia niekorzystnych następstw choroby, to jednak wciąż znaczna część chorych wchodzi w dorosłe życie z aktywną chorobą, a to oznacza

zwiększenie grona młodych ludzi, którzy rozpoczynają dorosłe życie z pozycji osoby niepełnosprawnej z wszystkimi tego stanu rzeczy konsekwencjami [38].

### 3.7. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu MIZS przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce.

#### 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na **nMIZS** oraz **ERA** organizacji zajmujących się terapią MIZS<sup>7</sup>. Dodatkowo przeanalizowano sposób refundacji zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów, opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu chorych na MIZS.

Ponadto, na stronie ACR, odnaleziono informacje dotyczące opracowania nowych wytycznych leczenia chorych na MIZS, których publikację zaplanowano na 2018 r. [47].

#### Wytyczne zagraniczne

Organizacja / Autor publikacji <sup>8</sup>	Rok wydania	Cel
---	-------------	-----

<sup>7</sup> mimo iż niektórzy autorzy zaliczają ERA do młodzieńczych spondyloartropatii [43], nie przeszukano wytycznych opracowanych przez organizacje zajmujące się terapią chorych na spondyloartropatie, gdyż w niniejszym raporcie ERA definiuje się na podstawie najnowszych zaleceń ILAR (rozdział 3.2)

<sup>8</sup> PSR, ang. *Portuguese Society of Rheumatology* – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne; CRA, ang. *Canadian Rheumatology Association* – Kanadyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; GKJR, ang. *German Society for Pediatric Rheumatology* – niemieckie stowarzyszenie ds. reumatologii

PSR	2016 [52]	Leczenie chorych na MIZS za pomocą terapii biologicznej
CRA	2015 [50]	Postępowanie kliniczne u chorych na MIZS
ACR	2011 [48]	Leczenie chorych na MIZS
GKJR	2012 [51]	Leczenie chorych na MIZS
BSPAR	2009 [49]	Leczenie chorych na MIZS
RACGP	2009 [53]	Leczenie i diagnostyka chorych na MIZS

### Wytyczne polskie

Organizacja / Autor publikacji	Rok wydania	Cel
Rutkowska-Sak	2013 [54]	Leczenie chorych na przewlekłe MIZS
	2009 [55]	Leczenie chorych na MIZS za pomocą terapii biologicznej

Wytyczne polskie, jak i zagraniczne, wspólnie określają cel leczenia MIZS, jako jak najszybszą minimalizację bólu i stanu zapalnego, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu, wzroku, narządów wewnętrznych, zaburzeń rozwojowych i ogólnoustrojowych powikłań. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a powinno ono zainicjować i utrzymać remisję choroby, umożliwiając poprawę funkcjonowania i jakości życia chorego.

Do czasu ustalenia rozpoznania zaleca się stosowanie leczenia objawowego NLPZ, redukującymi ból i stan zapalny. W terapii MIZS stosuje się przede wszystkim leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), które można podzielić na syntetyczne (klasyczne, sDMARDs<sup>9</sup> np. MTX, leflunomid (LEF), sulfasalazyna (SSZ), cyklosporyna (CSA)) oraz biologiczne (bDMARDs<sup>10</sup>), do których należy ADA. Ponadto, szerokie zastosowanie mają GKS. W rzadkich przypadkach stosuje się także dożylny wlewy immunoglobulin, czy przeszczep komórek macierzystych szpiku.

Leczenie MIZS dobiera się indywidualnie w zależności od postaci klinicznej choroby, stopnia jej nasilenia (m.in. ocena liczby zajętych stawów, rodzaju stawów objętych zapaleniem) oraz

dziecięcej; BSPAR, ang. *British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology* – brytyjskie stowarzyszenie ds. reumatologii dziecięcej i młodzieży; RACGP, ang. *The Royal Australian College of General Practitioners* – Australijskie Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych.

<sup>9</sup> ang. *synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*

<sup>10</sup> ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*

występowania określonych czynników rokowniczych. Odnalezione wytyczne zawierają informacje o różnej szczegółowości, w związku z czym nie jest możliwe stwierdzenie z całą pewnością, iż zalecenia w nich zawarte są w pełni spójne.

Zalecenia dotyczące nrMIZS:

- ⊕ w I linii leczenia zaleca się stosowanie **MTX** (w przypadku braku efektu lub nietolerancji można zastosować **LEF**, **CSA**, **SSZ**, **chlorochinę**, **cyklofosfamid** czy **AZA**) w monoterapii lub w skojarzeniu z **NLPZ** lub **GKS i.m.**;
- ⊕ w ciężkim lub nawrotowym przebiegu choroby w II linii leczenia zaleca się podanie **inhibitorów TNF $\alpha$**  (**ADA** lub etanercept (**ETA**)). W razie konieczności należy rozważyć zastosowanie innych leków modyfikujących przebieg choroby, np. **SSZ**, **CSA** lub **AZA**. Wszystkie te leki mogą być podawane w monoterapii lub skojarzeniu z **MTX**, **NLPZ** lub **GKS**.

Zalecaną terapią u chorych na npMIZS jest:

- ⊕ stosowanie w I linii leczenia **NLPZ**, **GKS i.a.**;
- ⊕ w II linii leczenia: **MTX**, **inhibitorów TNF $\alpha$** , przy czynnikach złej prognozy.

Rekomendowana terapia chorych na ERA polega na zastosowaniu:

- ⊕ w I linii terapii: **NLPZ**, **GKS i.a.**,
- ⊕ w II linii leczenia, w ciężkiej lub nawrotowej postaci choroby stosuje się **MTX**, **SSZ**, **inhibitory TNF $\alpha$** ;

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 3.**

**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nMIZS i ERA oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce**

Organizacja i rok wydania wytycznych		Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
<b>Ogólne zalecenia</b>			
Wytyczne polskie	Rutkowska-Sak 2013	Wczesne rozpoznanie oraz agresywne leczenie zmniejszają lub eliminują aktywność choroby oraz spowalniają postęp zmian destrukcyjnych w narządzie ruchu. W przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby.	n/d (nie dotyczy)
	Rutkowska-Sak 2009	Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu, wzroku, narządów wewnętrznych, zaburzeń rozwojowych, osteoporozy i powikłań choroby amyloidozą oraz aby zapobiec zahamowaniu wzrastania. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a powinno ono zainicjować i utrzymać remisję choroby. Strategia leczenia MIZS zależy od typu początku i przebiegu choroby. Leczenie powinno być kompleksowe, uwzględniające udział specjalistów z wielu dziedzin. Leczenie farmakologiczne powinno być intensywne i skojarzone, choroba bowiem jest najbardziej aktywna w pierwszych trzech latach od chwili zachorowania.	
Wytyczne zagraniczne	PSR 2016	Chorych na MIZS leczyć powinni reumatolodzy i pediatrzy posiadający doświadczenie w tej dziedzinie. Jako cel leczenia uznano zapewnienie choremu normalnego funkcjonowania, podniesienie jakości jego życia i udział w życiu społecznym przy jednoczesnej ścisłej kontroli choroby. Zaleca się regularną ocenę aktywności MIZS i dostosowywanie do niej odpowiedniej terapii.	
	CRA 2015	Eksperti Komitetu Pediatrycznego CRA, zgodnie z rekomendacjami BSPAR i ACR, zalecają jak najszybsze rozpoczęcie leczenia chorych na MIZS. Dzieci chore na MIZS, mieszkające na obszarze pozbawionym dostępu do opieki reumatologa dziecięcego, powinny zostawać poddane ocenie co najmniej raz każdego roku. Terapię należy dostosować do indywidualnych cech chorego i powinna ona zależeć od liczby zajętych stawów, obecności aktywnych objawów systemowych, stopnia aktywności choroby i występowania złych czynników prognostycznych. Odpowiedź na leczenie powinna być poddawana częstej ocenie i do niej należy dostosować metodę leczenia. Celem terapii jest, w miarę możliwości, indukcja remisji i pełnej redukcji bólu.	

Organizacja i rok wydania wytycznych		Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
	GKJR 2012	Terapia MIZS powinna mieć charakter holistyczny i opierać się na zabiegach chirurgicznych, fizjoterapii, pracy nad funkcjami psychospołecznymi i farmakoterapii.	
	BSPAR 2009	Terapia MIZS powinna mieć charakter holistyczny. Wszyscy chorzy powinni mieć zapewniony niezwłoczny dostęp do leków pozwalających na kontrolę choroby. Wskazano w nich, iż należy wybrać najbardziej odpowiednią drogę podania leku.	
	RACGP 2009	<p>Za główne cele terapii MIZS postawiono utrzymanie funkcjonowania i jakości życia chorego, minimalizację bólu i stanu zapalnego, ochronę stawów i kontrolę ogólnoustrojowych powikłań.</p> <p>Lekarz powinni dostosować sposób leczenia do indywidualnych potrzeb chorego, angażując wielodyscyplinarny zespół pracowników służby zdrowia [D].</p> <p>Zaleca się, aby zaangażowanie wielodyscyplinarnego zespołu pracowników służby zdrowia sprowadzało się do indywidualnego planu opieki nad chorym [D].</p> <p>Lekarze mogą poinformować chorych i ich rodziny, że chociaż nie ma wyników komplementarnych/alternatywnych w populacji dzieci z MIZS, istnieją ograniczone dowody (lub nie ma ich wcale, oprócz badań z placebo) odnośnie ich stosowania w populacji dorosłych z zapaleniem stawów [D].</p>	
<b>Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby</b>			
Wytyczne polskie	Rutkowska-Sak 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>MTX</b></li> </ul> <p>MTX wskazany jest jako lek I linii w <u>nrMIZS</u> oraz w przypadku <u>ciężkiego lub nawrotowego</u> przebiegu <u>npMIZS</u> oraz <u>ERA</u>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>AZA, CSA, SSZ</b></li> </ul> <p>Leki te stosuje się w <u>ciężkim i nawrotowym nrMIZS</u>.</p> <p>SSZ stosuje się także w <u>ciężkim i nawrotowym ERA</u>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>Chlorochina lub hydroksychlorochina</b></li> </ul> <p>W I linii możliwa jest do zastosowania w monoterapii lub leczeniu skojarzonym we <u>wszystkich MIZS</u>.</p>	<p><b><u>MTX, AZA, cyklofosfamid, chlorochina</u></b></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ Wskazanie: wszystkie zarejestrowane wskazania, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</li> <li>⊛ Poziom odpłatności: ryczałt (chlorochina –</li> </ul>
	Rutkowska-Sak 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>sDMARDs</b></li> </ul> <p>W terapii stosuje się następujące sDMARDs: <b>MTX, CSA, SSZ, chlorochinę, cyklofosfamid</b> czy <b>AZA</b>.</p> <p>Nieskuteczność tradycyjnej terapii przed wprowadzeniem leczenia biologicznego ocenia się po zastosowaniu terapii skojarzonej co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym MTX w dawce 10–20 mg/m<sup>2</sup> pc. raz w tygodniu (maks. 25 mg/tydzień) przez co najmniej 3 miesiące. Od leczenia</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
Wytyczne zagraniczne	<p>MTX odstąpić można w przypadku nietolerancji leku lub przeciwwskazań do jego podawania.</p>	<p>30%).</p> <p><b>LEF</b> Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wskazanie: aktywna postać RZS, dodatkowo m.in. MIZS - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji MTX;</li> <li>⊗ Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul> <p><b>SSZ</b> Wykaz leków refundowanych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wskazanie: Choroba Leśniowskiego-Crohna; WZJG, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</li> <li>⊗ Poziom odpłatności: ryczałt;</li> <li>⊗ Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień</li> </ul>
	<p>⊗ <b>sDMARDs</b> Tradycyjne leczenie MIZS za pomocą sDMARDs uzależnione jest od postaci choroby. <b>MTX</b> i inne syntetyczne sDMARDs (w monoterapii lub w skojarzeniu z niskimi dawkami GKS i/lub GKS i.a.) znalazły zastosowanie jako I linia w leczeniu m.in. npMIZS (w skojarzeniu z NLPZ i/lub systemowymi GKS lub w monoterapii). II linię leczenia (po niepowodzeniu terapii NLPZ i/lub GKS i.a.) stanowią one m.in. w ERA.</p>	
	<p>CRA podtrzymuje zalecenia ACR w zakresie leczenia MIZS, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ stosowanie <b>sDMARDs</b> u chorych na nMIZS opornych na leczenie NLPZ, u których występują negatywne czynniki prognostyczne (zapalenie stawów biodrowych, kręgosłupa szyjnego, nadgarstka lub kostek, długotrwałe podwyższenie markerów zapalenia oraz występowania nadżerek). <b>SSZ</b> może odgrywać rolę w leczeniu dzieci z ERA.</li> </ul>	
<p><u>Niezależnie od postaci MIZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>MTX</b> Zaleca się stosowanie MTX podczas rozpoczynania terapii inhibitorami TNFα. Kontynuacja terapii MTX po rozpoczęciu leczenia inhibitorami TNFα (ETA lub ADA) jest rekomendowana u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie MTX [B]. Nie osiągnięto konsensusu w odniesieniu do kontynuacji lub zaprzestania stosowania MTX u chorych rozpoczynających terapię inhibitorami TNFα w przypadku słabej odpowiedzi na wcześniejszą terapię MTX.</li> <li>⊗ <b>hydroksychlorochina</b> Monoterapia przy zastosowaniu hydroksychlorochiny (z jednoczesnym stosowaniem NLPZ lub bez nich) nie jest odpowiednia do stosowania u chorych z aktywnym zapaleniem stawów [C].</li> <li>⊗ <b>LEF</b> Zastosowanie LEF jest wątpliwe.</li> <li>⊗ <b>kombinacja sDMARDs</b> Zastosowanie kombinacji np. MTX plus SSZ i/lub hydroksychlorochina jest wątpliwe.</li> </ul> <p><u>U chorych na MIZS z zapaleniem ≤4 stawów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ <b>MTX</b></li> </ul>		



Organizacja i rok wydania wytycznych		Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
		<p>MTX rekomendowany jest jako leczenie w I linii (bez wcześniejszej terapii) u chorych z wysoką aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi [C]. Po wstępnej terapii przy zastosowaniu GKS i.a., rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia MTX u chorych z wysoką aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych oraz u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi [C]. Rozpoczęcie terapii MTX po wielokrotnych iniekcjach GKS jest rekomendowane u chorych z umiarkowaną aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych oraz chorych z niską aktywnością choroby i niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi [C].</p> <p>⊗ <b>SSZ</b></p> <p>Zastosowanie SSZ jest wskazane po leczeniu przy zastosowaniu GKS i.a. lub odpowiedniego cyklu leczenia NLPZ u <u>chorych z ERA</u>, z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby, niezależnie od występowania niekorzystnych czynników rokowniczych [B]. Zasadność stosowania tej terapii u chorych z MIZS bez zapalenia przyczepów ścięgnistych jest wątpliwa.</p>	<p>wydania decyzji;</p> <p>⊗ Poziom odpłatności: 30%.</p> <p><b><u>Inhibitory kalcyneuryny</u></b></p> <p>Wykaz leków refundowanych:</p> <p><b><u>takrolimus</u></b> nie jest refundowany w analizowanym wskazaniu;</p> <p><b><u>CSA</u></b></p> <p>⊗ Wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</p> <p>⊗ Poziom odpłatności: ryczałt.</p>
	GKJR 2012	<p>⊗ <b>MTX</b></p> <p>Zastosowanie MTX jest rekomendowane z powodu jego udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwa. Jest on stosowany w przypadku niewystarczającego efektu terapeutycznego NLPZ i/lub GKS stosowanych miejscowo, potrzeby ciągłego stosowania GKS i/lub wysokiej aktywności choroby. Skuteczność MTX podawanego p.o. lub s.c. jest najczęściej osiągnięta przy dawce 10 do 15 mg na metr kwadratowy powierzchni ciała [I; A].</p> <p>⊗ <b>SSZ lub LEF</b></p> <p>Zastosowanie SSZ lub LEF jest rekomendowane, jeżeli MTX lub ETA nie wykazują wystarczającego efektu terapeutycznego lub nie mogą być stosowane z innych przyczyn [II; B].</p>	
	BSPAR 2009	<p>⊗ <b>sDMARDs</b></p> <p>Jako sDMARDs, które można zastosować u chorych na MIZS wymieniono <b>MTX</b>, a w niektórych przypadkach także inne sDMARDs.</p>	
	RACGP 2009	<p>⊗ <b>sDMARDs</b></p> <p>W wytycznych wymieniono następujące sDMARDs, które można zastosować u chorych na MIZS: <b>MTX, LEF, SSZ i hydroksychlorochinę</b>.</p>	
<b>Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby</b>			
Wytyczne	Rutkowska-	⊗ <b>inhibitory TNFα</b>	<b><u>ADA, ETA, TOC</u></b>



Organizacja i rok wydania wytycznych		Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
polskie	Sak 2013	W ciężkim lub nawrotowym MIZS stosuje się anty TNFα w przypadku nrMIZS, ERA oraz przy czynnikach złej prognozy w npMIZS.	są refundowane m.in. w leczeniu MIZS w ramach <b>Programu lekowego</b> : Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) <b>CER, GOL, INF, RTX</b> są refundowane w ramach powyższego <b>Programu lekowego</b> , jednak w RZS, nie w MIZS.
	Rutkowska-Sak 2009	<p>⊛ <b>Leczenie biologiczne</b></p> <p>Jest to leczenie z wyboru <u>u chorych, u których sDMARDs, zwłaszcza MTX, nie przyniosły spodziewanego efektu.</u></p> <p>U chorych z <u>dużą aktywnością choroby, jeżeli nie uzyska się poprawy po leczeniu</u>, można wprowadzić terapię biologiczną.</p> <p>Z uwagi więc na największą aktywność choroby w początkowym okresie, terapia biologiczna powinna być wdrażana we wczesnej fazie choroby. Intensywne leczenie w tym okresie może zapobiec nieodwracalnym zmianom w stawach i umożliwić dzieciom prawidłowe wzrastanie przed okresem zarastania chrząstek nasadowych</p> <p>Leki biologiczne mogą być stosowane w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych leków modyfikujących przebieg choroby, zwłaszcza MTX oraz GKS.</p>	
Wytyczne zagraniczne	PSR 2016	<p>⊛ <b>Leczenie biologiczne</b></p> <p>Warunkiem rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi jest potwierdzona diagnoza MIZS oraz długotrwały stan zapalny obejmujący stawy, oczy i cały organizm. Terapia ta charakteryzuje się potwierdzoną skutecznością w redukcji stanu zapalnego <u>u chorych, u których sDMARDs nie przyniosły spodziewanego efektu</u> w zakresie kontroli aktywności choroby.</p> <p>Zaleca się, aby dobór leku opierać na postaci MIZS.</p> <p>Zmniejszenie dawki bądź odstawienie bDMARDs możliwe jest, jeśli chory wszedł w stan długotrwałej remisji i jest ona utrzymana przez okres dłuższy niż 24 tygodnie.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia każdy chory powinien zostać poddany badaniu przesiewowemu pod kątem gruźlicy, zakażenia wirusem HIV, HBV i HCV.</p> <p>Leczenie bDMARDs należy przerwać przed planowaną operacją, a wznowić je można tylko w przypadku braku zakażenia i po zagojeniu ran pooperacyjnych.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia biologicznego u chorych z aktywną infekcją oraz w przypadku jej pojawienia się, należy odstawić bDMARDs do czasu, kiedy zostanie ona wyleczona.</p> <p>Leczenie bDMARDs należy rozważyć u chorych na <u>aktywne ERA</u>, którzy nie wykazali należytej odpowiedzi na leczenie NLPZ, co najmniej jednym sDMARDs (włącznie z MTX) oraz GKS w postaci iniekcji w razie potrzeby.</p>	<p><b>Anakinra</b></p> <p>nie jest refundowana w analizowanym wskazaniu.</p> <p><b>ABA, kanakinumab</b></p> <p>nie jest refundowany w Polsce.</p> <p><b>Riloncept</b></p> <p>lek nie dopuszczony obecnie do obrotu w Polsce.</p>

Organizacja i rok wydania wytycznych		Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
		<p>⊗ <b>Inhibitory TNFα</b></p> <p>Inhibitory TNF wskazane są w terapii chorych na <u>oporną na leczenie postać ERA</u>. Nie później niż 3 miesiące po rozpoczęciu terapii bDMARDs należy ocenić odpowiedź na leczenie i podjąć decyzję o jego podtrzymaniu. Kontynuację leczenia zaleca się jedynie w przypadku, w którym odpowiedź chorego na leczenie oceniona zostanie jako ACR Pedi 50 i nastąpi udokumentowana poprawa zapalenia przyczepów ścięgniastych.</p>	
	CRA 2015	<p>CRA podtrzymuje zalecenia ACR w zakresie leczenia MIZS, tj.:</p> <p>⊗ zastosowanie <b>inhibitora TNFα (ETA, infliksymabu (INF), ADA)</b> u chorych na <u>nMIZS</u>, którzy nie odpowiedzieli odpowiednio na 3-6 miesięczne leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby. Eksperti CRA wskazują na kilka nowych bDMARDs:</p> <p>⊗ inne bDMARDs, włącznie z <b>RTX, GOL i CER</b>, stosowane były u dorosłych chorych na RZS i u ograniczonej liczby dzieci chorych na MIZS. Pozarejstryjne zastosowanie tych leków może być rozważone indywidualnie dla każdego przypadku u dzieci chorych na <u>oporną na leczenie postać MIZS</u></p>	
	ACR 2011	<p><u>U chorych na MIZS z zapaleniem ≤4 stawów:</u></p> <p>⊗ <b>Inhibitory TNFα</b></p> <p>Zastosowanie jest wskazane u chorych otrzymujących wcześniej GKS i.a. oraz 3-miesięczną terapię MTX w maksymalnej tolerowanej dawce miejscowej, z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi [C]. Terapia przy zastosowaniu inhibitorów TNFα jest również zalecana u chorych, którzy otrzymywali GKS i.a. oraz 6 miesięczną terapię MTX, z wysoką aktywnością choroby bez niekorzystnych czynników rokowniczych [C].</p> <p>Dodatkowo inhibitory TNFα mogą być stosowane szczególnie u chorych na <u>ERA</u> wcześniej leczonych przy zastosowaniu GKS i.a. oraz odpowiedniego cyklu leczenia SSZ (bez wcześniejszej terapii MTX) z aktywnością choroby umiarkowaną do wysokiej, niezależnie od czynników rokowniczych [C].</p> <p>⊗ <b>ABA</b></p> <p>Zasadność stosowania tej terapii przed zastosowaniem inhibitorów TNFα jest wątpliwa.</p>	
	BSPAR 2009	<p>Jako bDMARDs wymieniono <b>inhibitory TNF (ETA)</b>, które powinny być stosowane pod ścisłą kontrolą reumatologa dziecięcego. Zaleca się, aby chorych zażywających bDMARDs umieszczać w specjalnym rejestrze BSPAR.</p>	
	RACGP 2009	<p>W wytycznych wspomniano jedynie, że <b>bDMARDs</b> powinny być stosowane pod nadzorem reumatologa</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych		Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
		dziecięcego.	
<b>Leczenie objawowe / inne metody terapii</b>			
Wytyczne polskie	Rutkowska-Sak 2013	<p>W I linii leczenia MIZS stosuje się następujące leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>GKS i.a.</b> z/bez <b>NLPZ</b> – w <u>nMIZS</u>, <u>ERA</u>;</li> </ul> <p>W II linii leczenia MIZS stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>GKS i.a.</b> oraz <b>prednizon</b> w <u>nrMIZS</u>;</li> </ul> <p>Ponadto, <b>przeszczep komórek macierzystych szpiku</b> można zastosować w <u>każdej postaci</u> choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia.</p>	<p><b>GKS, np.</b> Wykaz leków refundowanych:</p> <p><b>prednizon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ Wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</li> <li>⊛ Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>
	Rutkowska-Sak 2009	<p>Do czasu postawienia diagnozy stosuje się leczenie objawowe <b>NLPZ</b>, które mają redukować ból i zapalenie. Duże zastosowanie mają również <b>GKS</b>, od wlewów dożylnych w postaci uMIZS, poprzez leczenie doustne, także w innych postaciach choroby, do leczenia dostawowego i okołostawowego.</p> <p>W <u>niektórych przypadkach</u>, zwłaszcza w uMIZS stosuje się <b>dożylny wlew immunoglobulin</b>.</p>	
Wytyczne zagraniczne	PSR 2016	<p>Tradycyjne leczenie MIZS uzależnione jest od postaci choroby.</p> <p><b>NLPZ</b> i/lub <b>GKS</b> z lub bez MTX stosuje się w leczeniu <u>nMIZS</u> (w npMIZS stosuje się GKS i.a., natomiast w nrMIZS – stosuje się niskie dawki GKS oraz GKS i.a. i nie stosuje się NLPZ), <u>ERA</u> (w postaci i.a.) jako I linię leczenia.</p>	<p><b>triamcynolon</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ Wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>⊛ Poziom odpłatności: 30%.</li> </ul>
	CRA 2015	<p>CRA podtrzymuje zalecenia ACR w zakresie leczenia MIZS, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ stosowanie <b>NLPZ</b> i <b>GKS</b> i.a. jako leków I linii.</li> </ul> <p>W ramach farmakologicznego leczenia objawowego MIZS zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊛ <b>NLPZ</b> – niektóre z nich powinny być dostępne w postaci płynnej, aby ułatwić polykanie dzieciom, dla których połknięcie tabletki jest problematyczne oraz w celu dokładnego dawkowania w przypadku małych dzieci;</li> </ul> <p><b>GKS i.a.</b> stosowane w postaci iniekcji mogą stanowić leczenie pierwszej linii w <u>nMIZS</u> bez potrzeby podejmowania próby leczenia ogólnoustrojowego np. za pomocą NLPZ.</p>	
	ACR 2011	<p><u>Niezależnie od postaci MIZS:</u></p> <p><b>GKS i.a.</b> są rekomendowane w przypadku aktywnego zapalenia stawów niezależnie od terapii współistniejącej (brak stosowania leków modyfikujących przebieg choroby, sDMARDs lub bDMARDs) lub postaci MIZS [C]. Należy stosować heksacetonid triamcynolonu, dla którego wykazano wysoką skuteczność [A]. GKS i.a. powinny przynieść oczekiwaną poprawę kliniczną na co najmniej 4 miesiące [A]. Krótszy czas</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia [siła rekomendacji; poziom dowodów]	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [22, 25, 32]
	<p>trwania odpowiedzi na leczenie może wskazywać na konieczność zwiększenia dawki terapii ogólnoustrojowej. GKS i.a., dla których odpowiedź na leczenie utrzymuje się co najmniej 4 miesiące, mogą być powtarzane w razie potrzeby.</p> <p><u>U chorych na MIZS z zapaleniem ≤4 stawów:</u></p> <p>Rozpoczęcie monoterapii <b>NLPZ</b> (bez iniekcji GKS) jest zalecane jako opcja terapeutyczna u chorych z niską aktywnością choroby, bez przykurczu stawów i bez niekorzystnych czynników rokowniczych [B]. Kontynuacja NLPZ jako monoterapii przez dłużej niż 2 miesiące jest nieodpowiednia u chorych z aktywną chorobą niezależnie od niekorzystnych czynników rokowniczych.</p> <p><b>GKS i.a.</b> (z dodatkową terapią lub bez niej) – zalecane są u wszystkich chorych z aktywną chorobą, niezależnie od stopnia jej aktywności, czynników rokowniczych lub przykurczu stawów [C].</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>⊗ Poziom odpłatności: 50%.</li> </ul> <p><b><u>ibuprofen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Wskazanie: m.in. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>⊗ Poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>
GKJR 2012	<p>W leczeniu MIZS rekomendowane jest zastosowanie następujących <b>NLPZ: diklofenak, naproksen, ibuprofen, indometacyna</b> [I, II; A]. Jeśli jednak są one przeciwwskazane można zastosować <b>celekoksyb</b> [I; B-C].</p> <p>Jako część leczenia pierwszoliniowego można podać dostawowo <b>heksacetonid triamcynolonu</b>. Jego zastosowanie wpływa na poprawę w zakresie zapalenia miejscowego, bólu, obrzęku oraz zakresu ruchomości stawów [II; A]. Heksacetonid triamcynolonu jest skuteczniejszy niż acetonid triamcynolonu w zakresie indukowania remisji miejscowej [I; B] Stosowanie <b>GKS</b> jest rekomendowane jako terapia szybko działająca w przypadku chorych na <u>MIZS o wysokiej aktywności</u>. Długookresowe stosowanie GKS nie jest rekomendowane. Ciągłe stosowanie co najmniej 0,2 mg ekwiwalentu prednizolonu na kilogram masy ciała niesie ze sobą wysokie ryzyko zdarzeń niepożądanych, dlatego nie jest rekomendowane [III; A].</p>	<p><b><u>Dożylny wlewy immunoglobulin</u></b></p> <p>nie są refundowane w analizowanym wskazaniu.</p> <p><b><u>Przeszczep komórek macierzystych szpiku</u></b></p>
BSPAR 2009	<p>W leczeniu chorych na MIZS zastosowanie mają <b>NLPZ</b> i <b>GKS</b>. Zaleca się, aby chorzy przyjmujący steroidy zostali opatrzeni specjalną dokumentacją. Ponadto, chorzy na MIZS przyjmujący GKS p.o. przez co najmniej 3 miesiące powinni zostać pouczeni o konieczności suplementacji wapnia, witaminy D oraz konieczności wykonywania ćwiczeń.</p>	<p>jest to świadczenie gwarantowane z zakresu leczenia szpitalnego.</p>
RACGP 2009	<p>Należy rozważyć stosowanie <b>paracetamolu</b> w regularnych podzielonych dawkach w leczeniu umiarkowanego bólu u dzieci i młodzieży z MIZS [C]. Należy również rozważyć przepisanie <b>kodeiny</b> w regularnych podzielonych dawkach jako dodatkowej terapii dodawanej do paracetamolu w leczeniu umiarkowanego bólu stawów u dzieci i młodzieży z MIZS [D]. <b>NLPZ</b> jako leki inicjujące leczenie powinny być stosowane z wyboru w celu redukcji objawów zapalenia oraz związanego z nim bólu w leczeniu MIZS [B]. Nie należy przepisywać NLPZ stosowanych miejscowo w leczeniu MIZS [D]. W wytycznych w ramach tej kategorii leków również wskazano na możliwość zastosowania w zaawansowanej terapii <b>GKS</b> i.a., p.o. lub i.v. [D].</p>	

Siła rekomendacji i poziom dowodów:

**ACR**

Poziom dowodów:

A: rekomendacja wydana w oparciu o wyniki badań randomizowanych (lub spójnych badań kohortowych, w których pytanie badawcze dotyczy prognozy); B: rekomendacja wydana w oparciu o wyniki badań nierandomizowanych z grupą kontrolną (np. badania kohortowe i kliniczno-kontrolne) lub ekstrapolację wyników z badań randomizowanych; C: rekomendacja wydana w oparciu o wyniki badań bez grupy kontrolnej (serie przypadków), ekstrapolację wyników z badań nierandomizowanych z grupą kontrolną lub znaczące ekstrapolacje z badań randomizowanych (np. badania na dorosłych z zapaleniem stawów są odnoszone na populację z MIZS lub badania dotyczące wMIZS na wyniki dotyczące nMIZS); D: rekomendacja została wydana w oparciu o opinię ekspertów bez wspierających ją opublikowanych wyników

**GKJR**

Poziom dowodów:

I: dowody z co najmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania randomizowanego; II: dowody z dobrze zaprojektowanych badań z grupą kontrolną bez randomizacji lub dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub analitycznych badań kliniczno-kontrolnych, preferowane są badania wieloośrodkowe lub grup badawczych lub analizy szeregów czasowych z lub bez interwencji. Przełomowe z badań bez grupy kontrolnej również mogą być rozpatrywane na tym poziomie dowodów; III: informacje od autorytetów klinicznych, badania opisowe lub raporty komitetów ekspertów

Siła rekomendacji:

A: istnieją dobre dowody popierające rekomendację; B: istnieją zadawalające dowody popierające rekomendację; C: istnieją słabe dowody odnośnie korzyści i szkód powodowanych przez daną interwencję, rekomendacja może być wydana w oparciu o inne informacje

**RACGP**

Siła rekomendacji:

B: dobre dowody – dostępnym dowodom naukowym można ufać w większości sytuacji klinicznych; C: minimalna ilość dowodów – dostępne dowody w pewnym stopniu wspierają rekomendację, jednak należy zachowywać ostrożność w praktyce; D: dowody słabe – dowody są słabe i zalecenia rekomendacji powinny być stosowane z ostrożnością

## 3.7.2. Rekomendacje finansowe

### 3.7.2.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji<sup>11</sup> wydanych przez zagraniczne organizacje. **Uwzględniono wyłącznie dokumenty obejmujące populację wnioskowaną w niniejszym raporcie.** Łącznie odnaleziono 7 rekomendacji pochodzących z 6 zagranicznych instytucji.

Lek	Organizacja <sup>12</sup>	Rok wydania
Adalimumab	TGA	2017 [63]
	LMMG*	2016 <sup>13</sup> [58]
		2016a [59, 60]
	HAS	2015 [57]
	ELMMB	2015 [56]
	NICE	2015 [61]
	PHARMAC	2013 [62]

\*rekomendacje ELMMB 2015 oraz LMMG 2016a są takie same

Cztery odnalezione rekomendacje odnosiły się do chorych na ERA. Rekomendacje LMMG z 2016 r., ELMMB z 2015 r. oraz PHARMAC 2013 dotyczyły ogółem chorych na MIZS.

TGA w 2017 r., HAS i NICE w 2015 r. oraz LMMG w 2016 r. wydały pozytywne rekomendacje dla ADA w leczeniu chorych na ERA w wieku  $\geq 6$  lat, którzy nie wykazują wystarczającej odpowiedzi lub wykazują nietolerancję na konwencjonalną terapię. Decyzje oparto na podstawie przedstawionych badań wskazujących na wyższą skuteczność ADA

<sup>11</sup> Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

<sup>12</sup> TGA, ang. *Therapeutic Goods Administration* – kanadyjska agencja oceny technologii medycznych; HAS, fr. *Haute Autorité de Santé* – francuska agencja oceny technologii medycznych; ELMMB, ang. *East Lancashire Medicines Management Board* – komitet zajmujący się oceną wybranych leków, ich bezpieczeństwem, efektywnością oraz przydatnością w regionie East Lancashire oraz wytycznymi w zakresie ich stosowania; NICE, ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – brytyjska agencja oceny technologii medycznych; LMMG, ang. *Lancashire Medicine Management Group* – grupa tworząca rekomendacje medyczne w ramach brytyjskiego systemu służby zdrowia; PHARMAC, ang. *Pharmaceutical Management Agency* – nowozelandzka agencja oceny technologii medycznych

<sup>13</sup> na stronie LMMG nie podano daty publikacji rekomendacji, dlatego dla tego dokumentu przyjęto tę samą datę publikacji jak dla dokumentu 2016a

---

w porównaniu z PLC w odniesieniu do liczby aktywnych stawów oraz pozytywny stosunek korzyści do ryzyka ADA.

LMMG w 2016 r. oraz ELMMG w 2015 r. zarekomendowały dalsze stosowanie ADA u młodych chorych na MIZS, u których konieczna jest kontynuacja terapii w wieku dorosłym, a także u chorych, u których choroba stała się aktywna w wieku dorosłym i wymagają leczenia biologicznego po raz pierwszy oraz w przypadku chorych wymagających przywrócenia terapii lekami biologicznymi (np. po okresie remisji lub po ciąży).

W 2013 r. pozytywną rekomendację dla ADA w leczeniu chorych na MIZS wydał także PHARMAC. W uzasadnieniu przedstawił szczegółowe warunki, jakie musi spełnić chory, aby być włączonym do terapii.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis rekomendacji.

---



**Tabela 4.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Adalimumab	TGA 2017	Pozytywna	Chorzy na ERA w wieku $\geq 6$ lat, którzy nie wykazują wystarczającej odpowiedzi lub wykazują nietolerancję na konwencjonalną terapię.	Zalecane jest zatwierdzenie rejestracji nowych wskazań do stosowania ADA (produkt leczniczy Humira® 10, 20, 40 mg) tj. ERA. Na podstawie przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny wyników badań (na podstawie badania <i>Burgos-Vargas 2015 (M11-328)</i> : istotna statystycznie redukcja opuchniętych stawów w ciągu 12-tygodniowego okresu obserwacji, zdarzenia niepożądane podobne do obserwowanych u dorosłych chorych), stwierdzono iż ADA charakteryzuje się pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka i jest rekomendowana do stosowania we wnioskowanej populacji. Zaznaczono, iż TGA chciałby otrzymać m.in. końcowe wyniki z badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> oraz rejestru <i>STRIVE</i> , dotyczącego długoterminowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa chorych na aktywne MIZS oraz szczegółowy Plan Zarządzania Ryzykiem.
	HAS 2015	Pozytywna	Chorzy na ERA w wieku $\geq 6$ lat, którzy nie wykazują wystarczającej odpowiedzi lub wykazują nietolerancję na konwencjonalną terapię.	ADA (produkt leczniczy Humira® 40 mg/0,8 ml) uzyskał pozytywną rekomendację, aby umieścić go na liście leków refundowanych (poziom odpłatności 65%) oraz na liście leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego i w innych jednostkach służby zdrowia we wnioskowanym wskazaniu.
	LMMG 2016	Pozytywna	Chorzy na ERA w wieku $\geq 6$ lat, którzy nie wykazują adekwatnej odpowiedzi / u których wystąpiła nietolerancja na konwencjonalną terapię.	ADA (produkt leczniczy Humira®) jest rekomendowany do stosowania we wnioskowanej populacji. Uzasadnienie decyzji LMMG znajduje się w rekomendacji NICE 2015. ADA zaklasyfikowano go do kategorii czerwonej, co oznacza, że lek ten jest dostarczany przez szpital przez cały okres trwania terapii. Nie zaleca się rozpoczynania lub kontynuacji terapii w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, chyba że wystąpią wyjątkowe okoliczności (np. terapia prowadzona przez wyspecjalizowanego lekarza). Do tej kategorii leków, zalicza się preparaty lecznicze, których przepisywanie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej nie jest rekomendowane. Leczenie powinno być rozpoczynane pod kontrolą specjalistów, a leki przepisywane w ramach specjalistycznej opieki zdrowotnej. Prowadzenie terapii lekami z tej kategorii wymaga specjalistycznej wiedzy, intensywnego monitorowania i specyficznego dostosowywania dawki. Jeśli jednak lekarz podstawowej opieki zdrowotnej ma szczególną wiedzę specjalistyczną lub doświadczenie w przepisywaniu

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>danego leku dla konkretnego chorego, nie zawsze odpowiednim będzie przeniesienie odpowiedzialności związanej z przepisywaniem leku do specjalistycznej opieki zdrowotnej. W takim przypadku, powinien istnieć szczególny powód dla takiej decyzji, nawiązane porozumienie między obiema jednostkami opieki zdrowotnej dotyczące ryzyka, sporządzony protokół i ustanowione metody wsparcia dla takiej formy opieki nad chorym.</p> <p>Lekarze pierwszego kontaktu mogą przepisywać chorym leki z kategorii czerwonej w szczególnych okolicznościach, aby zapewnić ciągłość terapii, podczas gdy przygotowywane są uzgodnienia dotyczące otrzymywania leku w ramach specjalistycznej opieki zdrowotnej.</p>
	LMMG 2016a oraz ELMMB 2015	Pozytywna	<p>Młodzi chorzy na MIZS będący w trakcie terapii ADA, którzy przenoszą się w ramach opieki zdrowotnej z poradni dziecięcej do poradni dla dorosłych, u których stwierdzono klinicznie skuteczną odpowiedź na dotychczasowe leczenie.</p> <p>Chorzy na MIZS, których choroba stała się aktywna w wieku dorosłym i wymagają leczenia biologicznego po raz pierwszy.</p> <p>Chorzy na MIZS wymagający przywrócenia terapii lekami biologicznymi (np. po okresie remisji lub po ciąży).</p>	<p>ADA (produkt leczniczy Humira®) jest rekomendowany do stosowania we wnioskowanej populacji, pod warunkiem prowadzenia uprzedniej terapii ADA (tzn. chory był leczony ADA jeszcze przed osiągnięciem wieku dorosłego i przeniesieniem z poradni pediatrycznej do poradni dla dorosłych) zgodnie z rekomendacjami NICE lub – w przypadku nowoleczonych chorych (bez ograniczeń wiekowych) – leczenie ADA jest obecnie prowadzone zgodnie z zaleceniami NICE. W celu kontynuacji terapii ADA w wieku dorosłym, jeśli leczenie nie było zgodne z rekomendacjami NICE, chory może kontynuować leczenie, aż do momentu, kiedy lekarz prowadzący uzna, że należy przerwać terapię.</p> <p>Dorośli chorzy na MIZS nie powinni być poddani ponownej, niewłaściwej klasyfikacji jako chorzy na RZS, ZZSK lub inne schorzenie.</p> <p>Lek został oznaczony jako czerwony (oznaczenie kategorii opisano powyżej).</p>
	NICE 2015	Pozytywna	Chorzy na ERA w wieku ≥6 lat, którzy nie wykazują adekwatnej odpowiedzi / u których wystąpiła nietolerancja na konwencjonalną terapię.	W leczeniu ERA ADA wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z PLC w odniesieniu do liczby aktywnych stawów (dane z nieopublikowanego wówczas randomizowanego badania <i>Burgos-Vargas 2015</i> ).

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	PHARMAC 2013	Pozytywna	Chorzy na MIZS.	<p>ADA (produkt leczniczy Humira®) jest rekomendowany we wnioskowanej populacji, po spełnieniu następujących warunków:</p> <p>Pierwsza terapia (prowadzona przez specjalistę w dziedzinie reumatologii), konieczne spełnienie 1 z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ chory uzyskał wstępną zgodę na terapię ETA oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>• doświadczył nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub</li> <li>• chory uzyskał niedostateczne korzyści z terapii ETA, aby spełnić warunki kontynuacji terapii tym lekiem;</li> </ul> </li> <li>⊗ chory z rozpoznaniem MIZS (konieczne spełnienie wszystkich kryteriów): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADA jest stosowany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii, gdy stosowanie MTX jest ograniczone z powodu jego toksyczności lub nietolerancji;</li> <li>• u chorego występuje ciężka, aktywna postać wMIZS przez okres ≥6 miesięcy;</li> <li>• chory nie odpowiedział na trwającą ≥3 miesiące terapię MTX podawanym doustnie lub pozajelitowo (w dawce 10-20 mg / m<sup>2</sup> pc / tydzień lub w maksymalnej dawce tolerowanej) w skojarzeniu z doustnymi GKS (prednizon 0,25 mg / kg mc. lub w maksymalnej dawce tolerowanej) lub GKS i.a.;</li> <li>• u chorego występują trwałe objawy aktywnej i niekontrolowanej choroby w ≥20 opuchniętych, tkliwych stawach lub w ≥4 stawach tj. łokieć, kolana, kostka, ramiona, kręgosłupa szyjnego, biodro;</li> <li>• ogólna ocena lekarza wskazuje na ciężką chorobę.</li> </ul> </li> </ul> <p>Kolejne terapie (prowadzone przez specjalistę w dziedzinie reumatologii lub rekomendowanego lekarza ogólnego), konieczne spełnienie wszystkich kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ ADA jest stosowany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii, gdy stosowanie MTX jest ograniczone z powodu jego toksyczności lub nietolerancji;</li> <li>⊗ po 3-4 miesiącach leczenia początkowego, u chorego wystąpiło ≥50% zmniejszenie liczby aktywnych stawów i poprawa ogólnego stanu zdrowia (ocena przez lekarza prowadzącego) lub w kolejnych liniach leczenia ADA, u chorego wykazano ≥30% poprawę w zakresie liczby aktywnych stawów i postępującą poprawę ogólnego stanu zdrowia (ocena przez lekarza prowadzącego).</li> </ul>

### 3.7.2.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji<sup>14</sup> wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu. Nie wyszukiwano osobnych dokumentów dla GKS i NLPZ, gdyż zgodnie z wytycznymi klinicznymi opisanymi w rozdziale 3.7.1, stanowią one leczenie objawowe, stosowane głównie w I linii leczenia lub jako leczenie skojarzone z lekami modyfikującymi przebieg choroby. Łącznie odnaleziono 7 dokumentów.

Lek	Typ dokumentu, organ AOTMiT	Rok wydania
Chlorochina	Opinia Rady Przejrzystości	2017 [64]
Azatiopryna	Opinia Rady Przejrzystości	2016 [65]
Cyklofosfamid	Opinia Rady Przejrzystości	2016 [66]
Cyklosporyna	Opinia Rady Przejrzystości	2016 [67]
Sulfasalazyna	Opinia Rady Przejrzystości	2016 [68]
Metotreksat	Opinia Rady Przejrzystości	2015 [69]
Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna, takrolimus	Opinia Rady Przejrzystości	2013 [70]

Nie odnaleziono Rekomendacji Prezesa AOTMiT dla wnioskowanego wskazania (ERA, nMIZS). Zidentyfikowano jedynie Opinie Rady Przejrzystości dotyczące stosowania poszczególnych DMARDs w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych. Nie odnaleziono natomiast dokumentów dotyczących w szczególności chorych na ERA i nMIZS. Spośród zidentyfikowanych Opinii Rady Przejrzystości wszystkie były pozytywne. Jeden z dokumentów zawierał także negatywną opinię dla finansowania takrolimusu. Szczegółowy opis zamieszczono w Tabeli 5.

W 2017 r., zgodnie z opinią Rady Przejrzystości, refundacją została objęta chlorochina we wskazaniach odmiennych niż określone w ChPL, m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych. Mimo, iż brakuje dowodów naukowych o wysokiej wiarygodności dotyczących stosowania chlorochiny we wnioskowanym wskazaniu, doświadczenie ekspertów oraz opisy w literaturze wskazują na jej pozytywne działanie.

<sup>14</sup> w tym również opinie oraz stanowiska (w przypadku braku rekomendacji)

---

W 2016 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających AZA we wskazaniach innych niż określone w ChPL, w tym w chorobach autoimmunizacyjnych. W uzasadnieniu podkreślono, że stosowanie AZA w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, jednakże niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Stosowanie AZA jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, ponadto eksperci kliniczni potwierdzili zasadność dalszego jej finansowania.

W tym samym roku Rada Przejrzystości wydała pozytywną opinię dla cyklofosfamidu, wskazując, iż wyniki badań niskiej jakości potwierdzają korzyści kliniczne ze stosowania preparatów zawierających cyklofosfamid w skojarzeniu z innymi lekami m.in. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.

Podobnie, za zasadne uznano finansowanie cyklosporyny we wskazaniach innych niż określone w ChPL, w tym w chorobach autoimmunizacyjnych, wskazując na istnienie dowodów, najczęściej średniej jakości naukowej, na podstawie których można wnioskować o jej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu.

Pozytywne opinie wydano także odpowiednio w 2016 i 2015 r. dla SSZ i MTX. Uzasadniając opinię dla SSZ wskazano, iż jest ona jest klasycznym lekiem stosowanym w terapii chorób o podłożu autoimmunizacyjnym odmiennych niż określone w ChPL. Z kolei, w uzasadnieniu opinii dla MTX podkreślono, że lek ten wykazuje skuteczność w leczeniu szeregu schorzeń autoimmunizacyjnych i jest stosowany głównie u chorych, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie kortykosteroidami. Jego skuteczność kliniczną w omawianych wskazaniach dokumentują liczne publikacje naukowe oraz przeglądy tych prac.

W 2013 roku Rada Przejrzystości uznała za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: AZA, chlorochina, cyklofosfamid, MTX, prednizolon, prednizon, SSZ w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. W uzasadnieniu wskazano, że wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do

---

---

stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w ChPL. Za niezasadne uznano dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus.

---

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT**

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Chlorochina	Opinia Rady Przejrzystości 2017	Pozytywna	M.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Arechin® (chloroquinum), tabl., 250 mg, 30 tabl., Kod EAN 5909991139582, we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania chlorochiny m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL potwierdzają zarówno badania naukowe, jak i wieloletnia praktyka kliniczna oraz opinie powołanych ekspertów (konsultantów w dziedzinie reumatologii oraz dermatologii i wenerologii).</p> <p>Chlorochina w ww. wskazaniach była już przedmiotem oceny Agencji. Rada Przejrzystości dotychczas kilkakrotnie wydawała pozytywną opinię w zakresie finansowania chlorochiny w leczeniu m.in. chorób autoimmunizacyjnych innych niż określonych ChPL.</p> <p>Nie ma dobrych badań klinicznych randomizowanych z podwójnie ślepą próbą stosowania chlorochiny w pozostałych chorobach autoimmunizacyjnych, jednak doświadczenie ekspertów oraz opisy w literaturze wskazują na jej pozytywne działanie. Lek ma znaczenie uzupełniające do terapii zasadniczej przeciwzapalnej i immunosupresyjnej, jednak jego rola jest podkreślana ze względu na wpływ regulujący zaburzenia metaboliczne (lipidowe, węglowodanowe, gospodarki kostnej), układu krzepnięcia i immunologiczne.</p> <p>Lek wymaga monitorowania funkcji wątroby, ale stosowany w niskich dawkach może być uznany za bezpieczny i dlatego może być stosowany w lecznictwie ambulatoryjnym. Ważnym działaniem niepożądanym są również zmiany występujące w siatkówce, stąd też potrzeba monitoringu.</p>
Azatiopryna	Opinia Rady Przejrzystości 2016	Pozytywna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	<p><b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Stosowanie AZA w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Pomimo niskiej jakości dowodów skuteczności AZA, praktyka kliniczna potwierdziła jej przydatność. Stosunek korzyści do ryzyka jest niepewny, jednakże AZA może być skuteczna w zmniejszaniu prawdopodobieństwa nawrotu choroby i progresji niepełnosprawności. Stosowanie leku jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzili zasadność dalszego jej finansowania.</p>



Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Cyklofosfamid	Opinia Rady Przejrzystości 2016	Pozytywna	M.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	<b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku zawierającego substancję czynną cyclophosphamidum we wnioskowanym wskazaniu. <b>Uzasadnienie:</b> Wyniki badań niskiej jakości wskazują na korzyści kliniczne ze stosowania preparatów zawierających cyklofosfamid w skojarzeniu z innymi lekami (bortezomidem, deksametazonem, RTX lub talidomidem) w leczeniu m.in. chorób autoimmunizacyjnych. Stosowanie cyklofosfamidu w powyższych wskazaniach w schematach trójlekowych jest zgodne z aktualnymi rekomendacjami klinicznymi i opinią ekspertów. Ponadto, jest to lek niezbyt drogi i stosowany w praktyce klinicznej od wielu lat.
Cyklosporyna	Opinia Rady Przejrzystości 2016	Pozytywna	M.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	<b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ciclosporinum, we wnioskowanym wskazaniu. <b>Uzasadnienie:</b> Istnieją dowody, najczęściej średniej jakości naukowej, na efektywność CSA we wnioskowanym wskazaniu.
Sulfasalzyna	Opinia Rady Przejrzystości 2016	Pozytywna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	<b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną sulfalazinum we wnioskowanym wskazaniu. <b>Uzasadnienie:</b> SSZ jest klasycznym lekiem stosowanym w terapii chorób o podłożu autoimmunizacyjnym odmiennych niż określone w ChPL. Między innymi SSZ, wraz z hydrochlorochiną i MTX, jest zalecanym leczeniem I linii w RZS.
Metotreksat	Opinia Rady Przejrzystości 2015	Pozytywna	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.	<b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną methotrexatum we wnioskowanym wskazaniu. <b>Uzasadnienie:</b> MTX jest antymetabolitem kwasu foliowego, wykazującym działanie cytotoksyczne i immunomodulujące. Wykazuje on skuteczność w leczeniu szeregu schorzeń autoimmunizacyjnych i jest stosowany głównie u chorych, którzy nie odpowiadają na standardowe leczenie GKS. Jego skuteczność kliniczną w omawianych wskazaniach dokumentują liczne publikacje naukowe oraz przeglądy tych prac. Eksperti kliniczni podkreślają, że dane z piśmiennictwa wskazują na większą biodostępność podawanego podskórnym MTX oraz bardziej przewidywalny profil stężenia leku w organizmie. Za istotną dla chorych uważają wygodę stosowania podskórnej formy leku. Uważają za zasadne finansowanie MTX w omawianych wskazaniach. Lek ten był kilkakrotnie pozytywnie opiniowany przez Radę Przejrzystości.
Azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid,	Opinia Rady Przejrzystości 2013	Negatywna dla takrolimusu, pozytywna dla	AZA, chlorochina, cyklofosfamid, MTX, SSZ – m.in.	<b>Rekomendacja:</b> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne tj. m.in.: AZA, chlorochina, cyklofosfamid, MTX, SSZ we wnioskowanym wskazaniu. Rada Przejrzystości uważa natomiast za niezasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: takrolimus we

Terapia	Typ dokumentu, organ AOTMiT, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
metotreksat, prednizon, sulfasalazyna, takrolimus		pozostałych wnioskowanych leków	choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Takrolimus – choroby autoimmunizacyjne u osób z niedoborami odporności.	wnioskowanym wskazaniu. <b>Uzasadnienie:</b> Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez Radę Przejrzystości, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w ChPL. Ponadto, analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące osób z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii Rady Przejrzystości nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej chorych dla tej grupy leków. Odnaleziono także szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz rekomendacje refundacyjne dla MTX i chlorochiny. Konsultanci Krajowi, od których AOTMiT otrzymała opinie w sprawie, podtrzymali swoje wcześniejsze stanowiska i pozytywnie wypowiedzieli się odnośnie finansowania leków będących przedmiotem zlecenia MZ. Jedynie Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej wskazał iż brak jest źródeł dotyczących skuteczności takrolimusu we wskazaniu choroby autoimmunizacyjnej u osób z niedoborami odporności.

### 3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Na leczenie chorych z MIZS składa się: farmakoterapia, rehabilitacja ruchowa oraz w wybranych przypadkach interwencja chirurgiczna. Każdorazowo terapia powinna być zindywidualizowana uwzględniając stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniejsze leczenie oraz możliwości chorego i systemu ochrony zdrowia.

Na podstawie wytycznych klinicznych i sposobów finansowania opcji terapeutycznych, można wnioskować, iż praktykę kliniczną w I linii leczenia nrMIZS stanowi leczenie immunosupresyjne sDMARDs, zwłaszcza MTX. Stosuje się również CSA, SSZ lub hydroksychlorochinę, często w terapii skojarzonej z MTX. Dodatkowo, jako leczenie objawowe, stosowane są GKS (najczęściej podawane i.a.) oraz NLPZ. W przypadku npMIZS oraz ERA, GKS i NLPZ stosowane są w I linii leczenia, natomiast sDMARDs podaje się chorym w II linii. Wyżej wymienione leki są w większości finansowane ze środków publicznych w Polsce.

W przypadku bardzo dużej aktywności choroby stosuje się leki biologiczne. Wdrożenie terapii bDMARDs (w skojarzeniu z sDMARDs / w monoterapii) powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu i/lub nietolerancji terapii sDMARDs. Jedynymi lekami refundowanymi obecnie w Polsce w leczeniu chorych na MIZS w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* są ADA, ETA i TOC, podawane z MTX / innymi sDMARDs lub w monoterapii. Program ten określa szczegółowe kryteria jakie powinni spełniać chorzy, u których możliwe jest m.in. zastosowanie ADA, ETA i TOC w terapii chorych na wMIZS, nMIZS (z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością) oraz MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka. W przypadku zastosowania TOC, terapia obejmuje także chorych na uMIZS.

## 4. Interwencja – adalimumab

Produkt leczniczy Humira® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 września 2003 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Ltd. [8].

Lek Humira® dostępny jest w dawce 40 mg/0,8 ml lub 40 mg/0,4 ml, w postaci: roztworu do wstrzykiwań (do stosowania u dzieci), roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce z igłą w osłonie zabezpieczającej i roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, opisanymi szczegółowo w rozdziale 3.7.1, u chorych na MIZS, jest to technologia stosowania samodzielnie w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na wcześniejszą terapię lub nietolerancji leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Humira®**

<b>Kod ATC<sup>15</sup></b>	L04AB04 – leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ).
<b>Działanie leku</b>	<p>ADA jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego.</p> <p>ADA wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF poprzez blokadę jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>ADA moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.</p>
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	<p>Produkt leczniczy Humira® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ <b>leczenie MIZS</b>, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊙ czynna postać wMIZS – w skojarzeniu z MTX, u chorych w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na <math>\geq 1</math> lek modyfikujący przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Produkt leczniczy Humira® można stosować w monoterapii, jeśli MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX jest niewskazane;</li> <li>⊙ <b>czynna postać ERA</b> – u chorych w wieku <math>\geq 6</math> lat, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane;</li> </ul> </li> <li>⊕ łuszczyca;</li> <li>⊕ łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;</li> <li>⊕ ŁZS;</li> <li>⊕ WZJG;</li> <li>⊕ choroba Leśniowskiego-Crohna;</li> <li>⊕ choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;</li> <li>⊕ HS;</li> <li>⊕ RZS;</li> <li>⊕ osiowa spondyloartropatia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊙ ZZSK;</li> <li>⊙ osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;</li> </ul> </li> <li>⊕ zapalenie błony naczyniowej oka.</li> </ul>

<sup>15</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p>	<p><b>ERA</b></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® dla chorych w wieku <math>\geq 6</math> lat wynosi 24 mg/m<sup>2</sup> pc. do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg ADA podawanej co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała chorego. Produktu leczniczego Humira® nie badano u chorych z ERA w wieku &lt;6 lat.</p> <p><u>wMIZS u chorych w wieku od 2 do 12 lat</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Humira® wynosi 24 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała (pc.), do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg ADA (dla chorych w wieku od 2 do &lt;4 lat) oraz do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg ADA (dla chorych 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 chorego.</p> <p><u>wMIZS u chorych w wieku od 13 lat</u></p> <p>Zalecana dawka wynosi 40 mg, podawana jest 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 chorego, który nie zareagował na leczenie w tym okresie. Stosowanie produktu leczniczego Humira® u chorych w wieku &lt;2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p> <p>Szczegółowe informacje na temat dawkowania ADA przedstawiono w Tabela 7.</p>
<p><b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b></p>	<p>Dostępny w ramach programu lekowego.</p>
<p><b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b></p>	<p>Leczenie produktem leczniczym Humira® powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których lek Humira® jest wskazany. Zaleca się lekarzom okulistom, aby przed rozpoczęciem leczenia ADA skonsultowali się z odpowiednim lekarzem specjalistą.</p>
<p><b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu / opiekunowi</b></p>	<p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, chorzy mogą sami wstrzykiwać sobie lek, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.</p> <p>Chorych należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych/podmiotowych wskazujących na wystąpienie gruźlicy (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy, apatia) w czasie leczenia produktem leczniczym Humira® lub po jego zakończeniu.</p> <p>Wszystkim chorym stosującym lek należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, bladeść).</p> <p>Nie wiadomo, czy ADA wydziela się do mleka kobiecego lub wchłania do ustroju po spożyciu. Ponieważ ludzkie immunoglobuliny są wydzielane do mleka matki, kobietom nie wolno karmić piersią przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Humira®.</p> <p>Decyzję o zaprzestaniu stosowania leku Humira® należy omówić z lekarzem opiekującym się dzieckiem.</p> <p>Kobietom w wieku rozrodczym bezwzględnie zaleca się stosowanie odpowiednich metod zapobiegania ciąży i ich kontynuowanie przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Humira®.</p> <p>Lek może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po podaniu produktu leczniczego Humira® wystąpić mogą zawroty głowy i pogorszenie widzenia.</p> <p>W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.</p>
<p><b>Niezbędne monitorowanie stosowania</b></p>	<p>Chorzy leczeni produktem leczniczym Humira® powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń.</p> <p>Chorzy otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne</p>

<p><b>technologii oraz informacje dodatkowe</b></p>	<p>zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Chorych należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Humira®. Eliminacja ADA z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.</p> <p>Chorych, u których w czasie leczenia wystąpi nowe zakażenie należy poddać dokładnym badaniom kontrolnym i wykonać badania diagnostyczne w pełnym zakresie.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® wszystkich chorych należy poddać badaniom w celu wykluczenia zarówno czynnej jak i nieczynnej („utajonej”) gruźlicy. Badanie powinno objąć szczegółową, dokonaną przez lekarza ocenę wywiadu dotyczącego wcześniej przebytej przez chorego gruźlicy lub możliwości wcześniejszego narażenia na kontakt z osobami chorymi na czynną gruźlicę oraz stosowanego wcześniej i (lub) obecnie leczenia immunosupresyjnego. U wszystkich chorych należy przeprowadzić odpowiednie badania przesiewowe (tzn. skórny odczyn tuberkulinowy i badanie radiologiczne klatki piersiowej) (można postępować zgodnie z lokalnymi zaleceniami). Zaleca się odnotowanie tych badań i ich wyników w karcie informacyjnej dla chorego. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych skórnych odczynów tuberkulinowych, zwłaszcza u ciężko chorych lub chorych z upośledzeniem odporności. W przypadku podejrzenia utajonej gruźlicy, należy skonsultować się z lekarzem będącym specjalistą w leczeniu gruźlicy.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia, u chorych należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U chorych z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.</p> <p>Nosiciele HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Humira®, przez cały okres terapii i przez kilka miesięcy po jej zakończeniu należy dokładnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych czynnego zakażenia HBV.</p> <p>U chorych z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośrodkowej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.</p> <p>Zaleca się, aby u dzieci, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Humira® przeprowadzono wszystkie szczepienia zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania<sup>16</sup>.</p> <p>Czas trwania leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów wyłączenia z programu.</p>
<p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p>	<p>Produkt leczniczy Humira® jest obecnie refundowany w ramach następujących <i>Programów lekowych</i> [22]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* <i>leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (ICD-10 K50);</i></li> <li>* <i>leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);</i></li> <li>* <i>leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);</i></li> <li>* <i>leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45);</i></li> <li>* <i>leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40).</i></li> </ul>

<sup>16</sup> szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa i środków ostrożności dotyczących stosowania produktu leczniczego Humira® przedstawiono w *Analizie klinicznej*



---

### Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leku

Tabela poniżej zawiera szczegółowe informacje dotyczące dawkowania produktu leczniczego Humira® w mililitrach (ml), w zależności od wzrostu i masy ciała, u chorych na wMIZS i ERA.



**Tabela 7.**  
**Dawkowanie ADA [ml], w zależności od wzrostu i masy ciała u dzieci z wMIZS i ERA**

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	x	x	x	x	x	x	x	x	x
90	0,2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	x	x	x	x	x	x	x
100	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	x	x	x	x	x
110	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	x	x
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	x	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	x	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	x	x	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*
160	x	x	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
170	x	x	x	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*	0,8*
180	x	x	x	x	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)

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [31] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [44] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Odnalezione wytyczne zalecają zastosowanie w leczeniu chorych na nMIZS oraz ERA następujących opcji terapeutycznych:

- ⊕ NLPZ;
- ⊕ GKS;
- ⊕ sDMARDs;
- ⊕ bDMARDs;
- ⊕ dożylny wlewy immunoglobulin;
- ⊕ przeszczep komórek macierzystych szpiku.

NLPZ oraz GKS stosowane są jako leczenie objawowe. Przykładowe leki z tych grup, tj. ibuprofen, czy triamcynolon są finansowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych. NLPZ nie hamują progresji zmian stawowych i nie ograniczają uszkodzenia tkanek, działają zaś przeciwbólowo i przeciwgorączkowo. Z kolei, GKS (stosowane dostawowo w ERA i nMIZS) są lekami o bardzo silnym i szybkim działaniu przeciwzapalnym i immunosupresyjnym, nie modyfikują jednak przebiegu choroby. We wnioskowanej populacji stosuje się je jako leczenie I linii, przed zastosowaniem sDMARDs i bDMARDs, w tym ADA, lub jako uzupełnienie terapii

---

lekami modyfikującymi przebieg choroby. W związku z powyższym, **NLPZ i GKS nie będą komparatorami dla ADA w niniejszej analizie.**

Spośród sDMARDs, MTX, AZA, cyklofosfamid, chlorochina, SSZ oraz CSA są obecnie refundowane w Polsce m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych. LEF jest finansowany m.in. u chorych na wMIZS, natomiast takrolimus nie jest refundowany w leczeniu chorych na MIZS.

Ponadto, MTX, SSZ, CSA, chlorochina oraz AZA wymienione zostały w programie lekowym *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, jako opcje terapeutyczne możliwe do stosowania razem z ADA / ETA / TOC. W programie uwzględniono także możliwość ewentualnego zastosowania hydroksychlorochiny. Jednakże lek ten nie znajduje się obecnie w wykazie leków dopuszczonych do obrotu, dostępny jest jedynie w ramach importu docelowego [24, 20].

Mimo, iż cyklofosfamid nie został wymieniony jako opcja terapeutyczna dla leczenia skojarzonego w programie lekowym dotyczącym leczenia MIZS, wytyczne kliniczne (w tym polskie) wymieniają go jako jeden z sDMARDs, który może być stosowany u chorych na MIZS. Ponadto, jest on finansowany ze środków publicznych w Polsce. Jednakże, działania niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie terapii tym lekiem (oprócz zahamowania czynności szpiku kostnego, charakterystycznego dla wielu leków cytotoksycznych, obserwuje się toksyczne działanie na pęcherz moczowy) powodują, że unika się jego podawania, zwłaszcza u osób niepełnoletnich, z wyjątkiem sytuacji nagłych, np. tocznia rumieniowatego układowego lub innych zapaleń naczyń krwionośnych zagrażających życiu [6, 42]. Biorąc pod uwagę powyższe, można wnioskować, iż w praktyce klinicznej cyklofosfamid stosowany jest u niewielkiego odsetka chorych.

Podsumowując, **sDMARDs, tj. MTX, SSZ, CSA, chlorochina, AZA, cyklofosfamid, mogą stanowić komparatory dla ADA w niniejszej analizie.**

Wytyczne kliniczne wskazują na następujące leki biologiczne, które można zastosować w różnych postaciach MIZS: ADA, ETA, TOC, ABA, CER, GOL, INF, RTX, anakinra, kanakinumab, riloncept. Spośród nich tylko ADA, TOC i ETA są refundowane w Polsce w leczeniu MIZS w ramach obowiązującego w Polsce programu lekowego *Leczenie*

---

---

*reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) [23].*

Po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, można stosować te leki w następujących postaciach MIZS:

ETA (chorzy od 4. r.ż.), TOC i ADA (chorzy od 2. r.ż.):

- ⊕ wMIZS<sup>17</sup>;
- ⊕ MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka<sup>17</sup>;
- ⊕ nMIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym MTX) przez minimum 3 miesiące każdym.

Ponadto do terapii TOC kwalifikują się chorzy od 2. r.ż. z rozpoznaniem uMIZS z dominującymi objawami układowymi lub stawowymi<sup>17</sup>.

Program zakłada również możliwość kwalifikacji chorych wcześniej leczonych TOC lub inhibitorem TNF $\alpha$  w przypadku nietolerancji lub braku odpowiedzi na uprzednią terapię lekiem biologicznym, chorych, uprzednio leczonych TOC w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie, a także chorych na MIZS, którzy ukończyli 18. r.ż., jeśli obraz choroby nie odpowiada RZS, ŁZS lub ZZSK.

Populacja wnioskowana w ramach niniejszej analizy nie jest tożsama z populacją chorych, którzy kwalifikują się obecnie do terapii ETA lub TOC w ramach obowiązującego programu

---

<sup>17</sup> ponieważ wMIZS, uMIZS oraz MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka nie stanowią populacji wnioskowanej w niniejszej analizie, nie opisano szczegółowo kryteriów włączenia tych chorych do programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*

---

lekowego. **Niniejszy wniosek nie obejmuje populacji chorych z co najmniej 2 stawami zajętej chorobą, a jedynie wąską grupę chorych z obecnością co najmniej jednego, ale jeszcze nie dwóch stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością, a także chorych na ERA. Z tego powodu ETA i TOC nie mogą być uznane za komparatory dla ADA w niniejszej analizie.**

Dożyłne wlewy immunoglobulin stosowane są przede wszystkim w uogólnionej postaci MIZS. Niektóre źródła wskazują także, że tę formę terapii zaleca się stosować u chorych na przewlekłą, ciężką postać MIZS z nieadekwatną odpowiedzią na terapię sDMARDs i bDMARDs [45]. Ponadto, nie jest to terapia refundowana w Polsce w leczeniu chorych na MIZS.

Przeszczep komórek macierzystych szpiku stanowi opcję terapeutyczną we wszystkich postaciach MIZS, którą należy rozważyć dopiero przy braku skuteczności terapii skojarzonej lekami biologicznymi z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi oraz w sytuacji zagrożenia życia.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, iż **dożyłne wlewy immunoglobulin oraz przeszczep komórek macierzystych szpiku nie są komparatorami dla terapii ADA.**

Podsumowując, w populacji chorych na nMIZS z obecnością co najmniej 1 stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz chorych na ERA, **komparatorem dla ADA są:**

- ⊕ **syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / immunosupresyjne, tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid.**

## **5.1. Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne**

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę leków modyfikujących przebieg choroby / leków immunosupresyjnych wskazanych jako komparatory dla ADA w analizowanym wskazaniu.

**Tabela 8.**  
**Charakterystyka komparatorów**

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Azatiopryna, L04AX01	<b>Data rejestracji:</b> 08.11.1974 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne „VIS” Spółka z o.o.	AZA jest pochodną imidazolową 6-merkaptopuryny o działaniu immunosupresyjnym. Zapobiega proliferacji komórek uczestniczących w wyznaczeniu i nasileniu odpowiedzi immunologicznej.	AZA stosowana jest w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami, zazwyczaj kortykosteroidami. AZA wskazana jest m.in. ⊛ w chorobach o podłożu autoimmunologicznym opornych na GKS, w przypadku przeciwwskazań do stosowania GKS lub konieczności stosowania wysokich dawek GKS; ⊛ po przeszczepieniu narządów np. nerek lub serca.	1,0-2,5 mg/kg mc./dobę	<b>Tak</b> , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Chlorochina, P01BA01	<b>Data rejestracji:</b> 26.11.1960 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.	CQ należy do grupy 4-aminochinolonów. Mechanizm działania przeciwpazernego CQ jest kontrowersyjny i prawdopodobnie polega na: hamowaniu fosfolipazy A2, działaniu na lizosomy, hamowaniu fagocytozy, hamowaniu syntezy nadtlenków, zwiększeniu wewnątrzkomórkowego pH w wodniczkach, co prowadzi do zmniejszenia pobudzenia limfocytów CD4, hamowaniu uwalniania cytokin z monocytów, hamowaniu produkcji przeciwciał.	M.in.: ⊛ zimnica (malaria) wywołana przez <i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. malariae</i> , <i>P. ovale</i> oraz wrażliwe na CQ szczepy <i>P. falciparum</i> ; ⊛ pełzakowica i ropień wątroby wywołane przez <i>Entamoeba histolytica</i> , zwykle w skojarzeniu z lekami przeciwpełzakom, działającymi w świetle jelita. CQ stosuje się jako lek II rzutu, jeżeli metronidazol okazał się nieskuteczny lub jest niedostępny; ⊛ różne postaci tocznia rumieniowatego, postać układowa, przewlekła i toczeń rumieniowaty krążkowy; ⊛ RZS.	4-6 mg/kg mc./dobę	<b>Tak</b> , 30%: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.

Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Cyklofosfamid, L01AA01	<b>Data rejestracji:</b> 01.09.1993 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Baxter Polska Sp. z o.o.	Cyklofosfamid działa cytotoksycznie, poprzez interakcję jego alkilujących metabolitów z DNA (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy), co powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań między nimi oraz wiązań krzyżowych między DNA a białkiem. Opóźnieniu ulega faza G2 w cyklu komórkowym.	Monoterapia lub w leczenie skojarzone m.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ białaczki;</li> <li>⊗ chłoniaki złośliwe;</li> <li>⊗ złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez;</li> <li>⊗ leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.</li> </ul>	W leczeniu długotrwałym: 3 do 6 mg/kg mc. (co odpowiada 120 do 240 mg/m <sup>2</sup> pc.) / dobę. W leczeniu przerywanym: 10 do 15 mg/kg mc. (co odpowiada 400 do 600 mg/m <sup>2</sup> pc.) w odstępach od 2 do 5 dni. W leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg mc. (co odpowiada 800 do 1600 mg/m <sup>2</sup> pc.) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni.	<b>Tak</b> , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach leczenia nowotworów złośliwych.
Cyklosporyna, L04AD01	<b>Data rejestracji:</b> 23.07.2002 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	CSA (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. CSA działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność	M.in.: <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ endogenne zapalenie błony naczyniowej oka;</li> <li>⊗ zespół nerczycowy;</li> <li>⊗ RZS;</li> <li>⊗ łuszczyca;</li> <li>⊗ atopowe zapalenie skóry;</li> <li>⊗ przeszczepianie narządów mięszczych, przeszczepianie szpiku.</li> </ul>	3-5 mg/kg mc./dobę	<b>Tak</b> , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.



Komparator, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania*	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		fagocytów.			
Metotreksat, L01BA01	<b>Data rejestracji:</b> 10.11.1999 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	MTX jest pochodną kwasu foliowego, działając jako antymetabolit hamuje proliferację szybko dzielących się komórek/ Wpływ MTX na układ immunologiczny i jego korzystnego działania w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań.	M.in.: ⊗ najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (łac. <i>psoriasis vulgaris</i> ), włącznie z ŁZS (łuszczyca stawowa); ⊗ choroby autoimmunologiczne, np. RZS; ⊗ skojarzone leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.	10-20 mg/m <sup>2</sup> /tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień)	<b>Tak</b> , ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.
Sulfasalazyna, A07EC01	<b>Data rejestracji:</b> 01.03.2001 r. <b>Podmiot odpowiedzialny:</b> Pfizer Europe MA EEIG	SSZ wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Działanie immunosupresyjne w chorobach zapalnych jelit polega na zahamowaniu metabolizmu limfocytów i granulocytów oraz różnych układów enzymatycznych. Działanie to w RZS nie jest ustalone.	M.in.: ⊗ RZS, odporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ; ⊗ choroby zapalne jelit, np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna.	20-50 mg/kg mc./dobę	<b>Tak</b> , ⊗ ryczałt: Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; ⊗ 30%: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.

\*opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania zgodnie z obowiązującym programem lekowym [23], poza dawkowaniem cyklofosfamidu, które opisano na podstawie *ChPL Endoxan*® [6]

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL (przykładowe ChPL dla danej substancji czynnej [4, 5, 6, 7, 9, 10]) oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [22, 23]

## 6. Efekty zdrowotne

AOTMiT [1] zaleca, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- ⊕ punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Na podstawie wytycznych klinicznych zagranicznych i polskich organizacji (opisanych w rozdziale 3.7.1) oraz zaleceń metodologicznych opracowanych przez EMA [12] zidentyfikowano punkty końcowe, których ocena jest istotna w celu zweryfikowania skuteczności i bezpieczeństwa terapii osób z MIZS.

Wśród najważniejszych celów terapeutycznych, które powinny być osiągnięte wskutek zastosowanej terapii wymienia się m.in.:

- ⊕ poprawę samopoczucia i jakości życia chorego;
- ⊕ minimalizację bólu;
- ⊕ redukcję stanu zapalnego;
- ⊕ poprawę funkcji/sprawności ruchowej;
- ⊕ redukcję powikłań ruchowych.

W praktyce klinicznej, w celu oceny charakteru, nasilenia, częstości objawów choroby, a także jakości życia chorych na MIZS, wykorzystuje się różnorodne skale, opisane szczegółowo w rozdziale 3.5.1. Oceniane za ich pomocą punkty końcowe będą istotne dla oceny przebiegu choroby.

Według EMA pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia w odniesieniu do oceny objawów i aktywności choroby, wspólnym dla większości postaci

MIZS jest ocena komponentów ACR Pedi, do których można zaliczyć: liczbę zaatakowanych czynną chorobą stawów (AJC, ang. *active joint count*), liczbę stawów z ograniczoną ruchomością, ocenę aktywności choroby przez lekarza, ocenę ogólnego samopoczucia przez rodziców/chorego, ocenę niepełnosprawności (sprawności ruchowej), czy stężenia markerów stanu zapalnego (np. CRP). Skala ta pozwala na ocenę poprawy choroby. W celu całkowitej oceny aktywności MIZS dopuszczalne jest zastosowanie np. wskaźnika JADAS. Ponadto, punktami końcowymi dla oceny skuteczności mogą być również ocena bólu, zaostrzeń choroby, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, redukcja, bądź zaprzestanie stosowania GKS, czy redukcja sztywności stawów.

Charakterystycznymi punktami końcowymi, umożliwiającymi ocenę skuteczności terapii u chorych na ERA są także tkliwość w obrębie przyczepów ścięgniastych (ang. *tender enthesal score*), ból pleców (także w nocy), czy ocena ruchomości kręgosłupa w odcinku lędźwiowym.

Ponadto, zarówno na podstawie wytycznych klinicznych, jak i wytycznych metodologicznych EMA należy stwierdzić, że niezbędnym jest określenie profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii.

Podsumowując, w ramach analizy klinicznej dla adalimumabu w populacji docelowej raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ jakość życia zależna od zdrowia;
- ⊗ odpowiedź na leczenie w zakresie objawów i aktywności choroby (oceniana za pomocą różnorodnych skal, np. ACR Pedi, w których skład wchodzi komponenty tj. liczba stawów dotkniętych chorobą, liczba stawów z ograniczoną ruchomością, ocena aktywności choroby przez lekarza, ocena ogólnego samopoczucia przez rodziców/chorego, ocena niepełnosprawności, czy stężenia markerów zapalenia);
- ⊗ czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ parametry związane z oceną przyczepów ścięgniastych, tj. tkliwość, bolesność, ruchomość w obrębie stawów kręgosłupa;
- ⊗ ocena nasilenia bólu;
- ⊗ ocena zaostrzeń choroby;
- ⊗ ocena liczby jednocześnie stosowanych leków (np. GKS);
- ⊗ ocena sztywności stawów;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem AOTMiT [1] ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według zaleceń AOTMiT [1] walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT [1] nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej

---

wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dichotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [31]* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [14].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study design* – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

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

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

---

## 8. Kierunki analiz

### 8.1. Analiza kliniczna

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ADA z sDMARDs.

Biorąc pod uwagę ścisłe kryteria włączenia chorych do programu lekowego założono, że z wysokim prawdopodobieństwem nie zostaną odnalezione dane w tak wąskiej populacji chorych. Ponadto, jak wykazano w rozdziale 3.7.1, wytyczne zagraniczne nie wskazują jednoznacznie na liczbę syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby / leków immunosupresyjnych koniecznych do zastosowania przed wprowadzeniem ADA do terapii. Zazwyczaj populację kwalifikującą się do terapii biologicznej określają jako chorych, u których sDMARDs nie przyniosły spodziewanego efektu lub chorych leczonych co najmniej jednym sDMARDs (włącznie z MTX). Z tego powodu odnalezione publikacje mogłyby obejmować populację z inną niż zdefiniowana w programie lekowym liczbą wcześniej stosowanych sDMARDs (populacja uwzględniona w projekcie programu lekowego obejmuje chorych, którzy nie wykazali odpowiedzi na dwa wymienione w programie leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne w obowiązujących dawkach (w tym MTX) przez minimum 3 miesiące każdym). W celu umożliwienia odnalezienia jak największej liczby dowodów naukowych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa, postanowiono określić populację docelową, która uwzględniona będzie w kryteriach włączenia publikacji w *Analizie klinicznej* jako: chorzy na nMIZS lub ERA, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie sDMARDs lub gdy nie było ono tolerowane. W ten sposób zapewniono najwyższą wiarygodność analizy.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [1] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [14]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym poniżej:



- ⊕ **populacja:** chorzy na ERA oraz chorzy na nMIZS, spełniający kryteria włączenia zawarte w projekcie programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*, w przypadku braku takich badań, włączano badania przeprowadzone wśród szerszej populacji chorych;
- ⊕ **interwencja:** adalimumab w postaci iniekcji s.c., stosowany zgodnie z dawkowaniem określonym dla chorych na ERA i nMIZS w ramach projektu programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*;
- ⊕ **komparatory:**
  - ⊗ syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby / leki immunosupresyjne, tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina, azatiopryna, cyklofosfamid<sup>18</sup>;
  - ⊗ dowolny w przypadku opracowań wtórnych;
- ⊕ **punkty końcowe:** punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: jakość życia zależna od zdrowia, odpowiedź na leczenie w zakresie objawów i aktywności choroby, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, parametry związane z oceną przyczepów ścięgniastych, ocena nasilenia bólu, ocena zaostrzeń choroby, ocena liczby jednocześnie stosowanych leków (np. GKS), ocena sztywności stawów, profil bezpieczeństwa.
- ⊕ **metodyka:**
  - ⊗ **opracowania wtórne** (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz);
  - ⊗ **badania eksperymentalne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
  - ⊗ **badania obserwacyjne z grupą kontrolną** (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
  - ⊗ **badania jednoramienne.**

---

<sup>18</sup> w przypadku badań porównujących ADA względem sDMARDs, możliwe było stosowanie placebo w grupie kontrolnej, które stanowiło leczenie pozorowane, umożliwiające odróżnienie swoistego działania leku od działania nieswoistego (efektu psychologicznego bądź psychofizjologicznego) [16]



Wstępna analiza baz informacji medycznej wskazuje, że dla porównania ADA względem terapii sDMARDs istnieją badania *Burgos-Vargas 2015* [3] oraz *SYCAMORE 2017* (publikacja *Ramanan 2017* [27]). Pierwsze z nich przeprowadzono wśród chorych na ERA, opornych lub nietolerujących standardowego leczenia. Jest to randomizowane, w pierwszym etapie (trwającym 12 tygodni) podwójnie zaślepione, a w kolejnym otwarte, wieloośrodkowe badanie III fazy prowadzone z udziałem 46 chorych na ERA. Z kolei, dla chorych na nMIZS odnaleziono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie *SYCAMORE 2017*, z otwartą fazą przedłużoną, trwającą 6 miesięcy. W obu badaniach chorzy z grupy kontrolnej stosowali placebo w większości, w skojarzeniu z sDMARDs.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków<sup>19</sup> (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA (ang. *Food and Drug Administration – Agencja ds. Żywności i Leków*) oraz URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

## 8.2. Analiza ekonomiczna

---

<sup>19</sup> informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

---

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności leku Humira® względem zdefiniowanych w analizie klinicznej komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [44] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [31].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), na podstawie wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej.

W przypadku wykazania różnic pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem i możliwości wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY, w analizie ekonomicznej zostanie oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Humira® (adalimumab) w leczeniu chorych na nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, finansowanego w *Wykazie*

---

---

*leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Humira® nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ADA w przedstawionym wskazaniu.

---

## 9. Załączniki

### 9.1. Projekt Programu lekowego

#### LECZENIE MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M08)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW</b>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b></p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem)</p>	<p><b>1. Dawkowanie:</b></p> <p>1. Adalimumab, etanercept i tocilizumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2. Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu oraz tocilizumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p> <p>3. W przypadku chorych z rozpoznaniem czynnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniowych, należy rozważyć podawanie adalimumabu z innym, wymienionym w</p>	<p><b>1. Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</li> <li>2) obecność antygenu HBs;</li> <li>3) przeciwciała anti-HCV;</li> <li>4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</li> <li>5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</li> <li>6) EKG z opisem.</li> </ol> <p><b>2. Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli ostatnie oznaczenie wykonano wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed podaniem pierwszej dawki substancji czynnej leku biologicznego:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii tocilizumabem - morfologia krwi z rozsmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;</li> <li>2) płytki krwi (PLT);</li> </ol>

<p>albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:</p> <p>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, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>b) nielicznostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 ( w przypadku terapii toclizumabem lub etanerceptem) lub 1 (w przypadku terapii adalimumabem) stawu obrzękniętego lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub obiema tymi cechami, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo</p> <p>c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów.</p>	<p>programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</p>	<p>3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 9) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia toclizumabem.</p> <p><b>3. Monitorowanie leczenia:</b></p> <p>1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 90 dni (<math>\pm</math> 14 dni):</p> <p>a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych toclizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych toclizumabem</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni).</p> <p><b>4. Monitorowanie programu:</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej</p>
--	---	--

<p>3) Ponadto, do terapii adalimumabem kwalifikują się pacjenci od 6 roku życia, z rozpoznaniem czynnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 2001 r.), z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością oraz zapaleniem przyczepów ścięgniastych w co najmniej jednej lokalizacji, u których nie odnotowano odpowiedzi na leczenie lub wykazano nietolerancję na leczenie co najmniej dwoma lekami modyfikującym przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym.</p> <p>4) Ponadto do terapii tocilizumabem kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia, 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 co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</p> <p>b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na</p>		<p>pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie 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>
---	--	---

<p>leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</p> <p>5) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</li> <li>b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>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).</li> </ul> <p>6) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni tocilizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>7) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu</p>		
--	--	--



<p>klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</p> <p>8) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>9) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>10) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m<sup>2</sup>/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>11) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>12) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>		
--	--	--

<p><b>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</b> Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Lecniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p><b>3. Czas leczenia w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</li> <li>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</li> <li>4) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</li> </ol> <p><b>4. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</li> </ol>		
---	--	--

<p>a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,</p> <p>b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi;</p> <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni);</p> <p>3) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) leczenia, a więc nieuzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:</p> <p>a) liczba stawów z czynnym zapaleniem;</p> <p>b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;</p> <p>c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;</p> <p>e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);</p> <p>f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).</p> <p>4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni);</p> <p>5) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatric 50;</p> <p>6) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających</p>		
---	--	--

<p>jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy;</p> <p>7) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 3) (zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) terapii adalimumabem. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:</p> <p>a) uzyskanie kryteriów poprawy ACR Pediatric 30 wymienionych w pkt 1 ppkt a) oraz</p> <p>b) redukcja liczby przyczepów ścięgniastych objętych stanem zapalnym.</p> <p>8) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>9) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, należy do lekarza prowadzącego;</p>		
---	--	--

10) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.

**5. Kryteria ponownego włączenia do programu:**

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50.
- 3) 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 i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją

---

czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.		
---	--	--

---

## 9.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w *Rozporządzeniu MZ*

**Tabela 9.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ***

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 5

Źródło: opracowanie własne



---

## 10. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja MIZS wg EULAR, ACR oraz ILAR .....	20
Tabela 2. Charakterystyka postaci MIZS .....	25
Tabela 3. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na nMIZS i ERA oraz analiza sposobu finansowania zalecanych opcji terapeutycznych w Polsce .....	37
Tabela 4. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje .....	48
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych przez AOTMiT .....	54
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Humira® .....	58
Tabela 7. Dawkowanie ADA [ml], w zależności od wzrostu i masy ciała u dzieci z wMIZS i ERA .....	61
Tabela 8. Charakterystyka komparatorów .....	66
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i> .....	88

---

## 11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych* (HTA, ang. *health technology assessment*), Warszawa 2016
2. Beukelman T., Anink J., Berntson L. i in. *A survey of national and multi-national registries and cohort studies in juvenile idiopathic arthritis: challenges and opportunities*, *Pediatric Rheumatology* 2017, 15 (31): 1-9
3. Burgos-Vargas R., Tse S. M. L., Horneff G. i in., *A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis*, *Arthritis Care & Research* 2015, 67 (11): 1503-1512
4. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Arechin® (chlorochiny fosforan)*
5. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine Vis® (azatiopryna)*
6. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoksan® (cyklofosfamid)*
7. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Equora® (cyklosporyna)*
8. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira® (adalimumab)*
9. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat Ebewe® (metotreksat)*
10. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin En® (sulfasalazyna)*
11. Colbert R. *Classification of juvenile spondyloarthritis: enthesitis-related arthritis and beyond*, *Nat Rev Rheumatol.* 2010, 6 (8): 477-485
12. European Medicines Agency (EMA), *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*, EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2, London 2016
13. Główny Urząd Statystyczny, *Ludność. Stan i struktura w przekroju terytorialnym, Stan w dniu 30 VI 2017 r.*, Warszawa 2017
14. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org) (data dostępu 05.01.2018 r.)
15. Kaminiarczyk-Pyzałka D., *Czynniki prozapalne (TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$  i IL-6) w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów*, Rozprawa doktorska, Poznań 2013
16. Kasznia-Kocot J., Baranowicz P., Wypych-Ślusarska A., *Placebo i jego zastosowanie w badaniach i eksperymentach medycznych*, *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2014, 95 (3): 495-503

- 
17. Katsicas M. M., Russo R., *Biologic agents in juvenile spondyloarthropaties*, *Theumatology* 2016, 14 (17): 1-8
  18. Kim Y. D., Job A. V., Cho W., *Differential Diagnosis of Juvenile Idiopathic Arthritis*, *Journal of Rheumatic Diseases* 2017, 24 (3): 131-137
  19. Kotaniemi K., *Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis, Department of Ophthalmology, University of Helsinki*, 2001
  20. *Medycyna Praktyczna, Tabela 16.1-6. Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) stosowane w RZS – Podręcznik Interna*, 2017, <http://www.mp.pl/interna/table/B16.16.1-6>. (data dostępu: 05.01.2018 r.)
  21. Mullick M. S. I., Nahar J. S., Haq S. A., *Psychiatric Morbidity, Stressors, Impact, and Burden in Juvenile Idiopathic Arthritis*, *J Health Popul Nutr* 2005, 23 (2): 142-149
  22. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017 r.*
  23. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2017, Załącznik B.33. Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)*
  24. *Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2017 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na dzień 1 stycznia 2017 r.*
  25. Orphanet, *Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data*, Orphanet Report Series 2017, 2: 1-63
  26. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P. i in. *International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton 2001*, *The Journal of Rheumatology* 2004, 31 (2): 390-392
  27. Ramanan A. V., Dick A. D., Jones A. P. i in., *Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis*, *The New England Journal of Medicine* 2017, 376: 1637-1646
  28. Ravelli A., *Disease classification w: Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis*, Springer International Publishing Switzerland 2016, 17-24
-

- 
29. Ravelli A., Martini A., *Juvenile idiopathic arthritis*, Clinical Immunology (Third Edition) 2008: 789-801
  30. Romicka A. M., Rostopowicz-Denisiewicz K., *Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w: Zarys reumatologii wieku rozwojowego*, Katowice 2010, 11-18
  31. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
  32. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego*
  33. Rutkowska-Sak L., Tuszkiewicz-Misztal E., Brózik H. 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
  34. Rutkowska-Sak L., *Odpowiedź na pismo z dnia 13.01.2013 (nr CF/DSOZ/2013/076/0029/4/00956/BOS)*, Warszawa 2013
  35. Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tłustochowicz M., Tłustochowicz W., *Przewlekłe zapalenie stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych)*, Reumatologia 2013, 51 (4): 259-264
  36. Rutkowska Sak L., Wiland P., *Ocena aktywności przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów*, Reumatologia News 2014, 3-4: 127-140
  37. Sherry D. D., *Juvenile Idiopathic Arthritis Clinical Presentation*, 2016, <http://emedicine.medscape.com/article/1007276-clinical> (data dostępu: 05.01.2018 r.)
  38. Smolewska E., *Niepełnosprawność dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów*, Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania 2012, 3 (2): 5-18
  39. Smolewska E., Żuber Z., *Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie*, Forum Reumatologiczne 2016, 2 (1): 14-20
  40. Stoll M. L. i Nigrovic P. A., *Subpopulations within juvenile psoriatic arthritis: A review of the literature*, Clinical & Developmental Immunology 2006, 13 (2-4): 377-380
-

41. Thierry S., Fautrel B., Lemelle I., Guillemin F., *Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review*, Joint Bone Spine 2014, 81 (2): 112-117
42. Tugal-Tutkun I., *Zapalenie błony naczyniowej u dzieci*, J Ophthalmic Vis Res 2011, 6 (4): 259-269
43. Tuszkiewicz-Misztal E., *Młodzieńcze spondyloartropatie*, Medycyna Praktyczna 2016, <https://pediatria.mp.pl/choroby/152366,młodzieńcze-spondyloartropatie> (data dostępu: 05.01.2018 r.)
44. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
45. Żuber Z., Górnicka-Banach M., Szymanowska Z. i in., *Zastosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin u dzieci z chorobami reumatycznymi*, Reumatologia 2014, 52 (3): 160-165;
46. Żuber Z., Turowska-Heydel D., Sobczyk M., Chudek J., *Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis*, Reumatologia 2015, 53 (3): 125-130

### Wytyczne i rekomendacje

#### Wytyczne zagraniczne

47. American College of Rheumatology (ACR), *2018 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis* <https://www.rheumatology.org/Practice-Quality/Clinical-Support/Clinical-Practice-Guidelines/Juvenile-Idiopathic-Arthritis> (data dostępu 05.01.2018 r.)
48. Beukelman T., Patkar N. M., Saag K. D. i in., *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 Res 2011, 63 (4): 465-482
49. British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology (BSPAR), *Standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis*, 2009, [http://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/asset\\_library/Research/Clinical%20Effectiveness/Practice%20Statements/BSPAR%20Standards%20of%20Care%20%20for%20JIA%20009.pdf](http://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/asset_library/Research/Clinical%20Effectiveness/Practice%20Statements/BSPAR%20Standards%20of%20Care%20%20for%20JIA%20009.pdf) (data dostępu: 05.01.2018 r.)
50. Cellucci T., Guzman J., Petty R. E. i in., *Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association*, J Rheumatol 2016, 43 (10): 1773-1776

- 
51. Dueckers G., Guellac N., Arbogast M. i in., *Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis*, Clinical Immunology 2012, 142: 176-193
  52. Santos M. J., Conde M., Mourao A. F. i in., *2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis*, Acta Reumatol. Port. 2016, 41: 194-212
  53. The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), *Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis*, 2009, [http://www.ipts.org.il/\\_Uploads/dbsAttachedFiles/cp119-juvenile-arthritis.pdf](http://www.ipts.org.il/_Uploads/dbsAttachedFiles/cp119-juvenile-arthritis.pdf) (data dostępu: 05.01.2018 r.)

### Wytyczne polskie

54. 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 (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych)*, Reumatologia 2013, 51 (4): 259-264
55. Rutkowska-Sak L., Tuszkiewicz-Misztal E., Brózik H. 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

### Rekomendacje zagraniczne

56. East Lancashire Health Economy Medicines Management Board (ELMMB), *Position Statement for Biologic Agents for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Adult Patients*, 2015
  57. Haute Autorite de Sante (HAS), Commission de la Transparence, *Avis 1er avril 2015 HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie Boîte de 2 seringues en verre de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 362 230 5 9) HUMIRA 40 mg, solution injectable en stylo pré-rempli Boîte de 2 stylos de 0,8 ml avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 378 014 5 4) HUMIRA 40 mg/0,8 ml, solution injectable pour usage pédiatrique Etui de 2 boîtes contenant chacune un flacon de 0,8 ml de solution stérile avec 2 tampons alcoolisés (CIP : 34009 418 517 2 8)*
-



- 
58. Lancashire Medicines Management Group (LMMG), *Adalimumab, Juvenile idiopathic arthritis in children and young people (NICE TA373)*, <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/adalimumab-8/> (data dostępu: 05.01.2018 r.)
  59. Lancashire Medicines Management Group (LMMG), *Adalimumab, Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Adult Patients*, <http://www.lancsmmg.nhs.uk/medicines/adalimumab-10/> (data dostępu: 05.01.2018 r.)
  60. Lancashire Medicines Management Group (LMMG), *Position Statement for Biologic Agents for Treating Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Adult Patients*, 2015
  61. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis, Technology appraisal guidance Published: 16 December 2015*, London 2015
  62. Pharmaceutical Management Agency PHARMAC, *Approval of proposal to widen access to adalimumab for juvenile idiopathic arthritis and for fistulising Crohn's disease*, 14 May 2013
  63. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration (TGA), *Australian Public Assessment Report for Adalimumab*, March 2017

### **Rekomendacje polskie**

64. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Przejrzystości nr 74/2017 z dnia 20 marca 2017 roku w sprawie objęcia refundacją Arechin (chloroquinum) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2017, 1-6
  65. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Przejrzystości nr 88/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną azathioprinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-4
  66. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Przejrzystości nr 92/2016 z dnia 23 marca 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną cyclophosphamidum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-4
-



- 
67. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Przejrzystości nr 20/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną ciclosporinum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-2
68. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Przejrzystości nr 36/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną sulfasalazinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2016, 1-2
69. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Przejrzystości nr 8/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną methotrexatum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2015, 1-5
70. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), *Opinia Rady Przejrzystości numer 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizolon, prednizon, sulfasalazyna i takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego*, 2013, 1-5
-