

Golimumab (Simponi®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

Autorzy

██████████
██████████
██████████

Wkład pracy

██████████ – opis problemu zdrowotnego, przegląd wytycznych klinicznych, opis interwencji, analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatora, przegląd rekomendacji wybranych agencji HTA, wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej, uzasadnienie grupy limitowej,

██████████ – kontrola wszystkich etapów

██████████ – kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o.o.

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

MSD Polska Sp. z o.o.

Ul. Chłodna 51,

00-867 Warszawa

tel. +48 22 549 51 00

fax. +48 22 549 51 01

e-mail: msdpolska@merck.com

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
SKRÓTY I AKRONIMY	4
STRESZCZENIE	5
1 CEL ANALIZY	7
2 PROBLEM ZDROWOTNY	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.1.1 Etiologia i patogenezę	8
2.1.2 Rozpoznawanie.....	9
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	11
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	13
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne	14
2.1.5.1 Stanowisko zespołu ekspertów ds. reumatologii dziecięcej	15
2.1.5.2 Zalecenia zespołu ekspertów przy konsultancie krajowym w dziedzinie reumatologii.....	15
2.1.5.3 Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (2011, aktualizacja 2013) ..	16
2.1.5.4 Wytyczne Australijskiego Towarzystwa Lekarzy Ogólnych	26
2.1.5.5 Wytyczne Niemieckiego Stowarzyszenia Reumatologów Dziecięcych	26
2.1.5.6 Wytyczne Portugalskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego oraz Portugalskiego Stowarzyszenia Pediatrików	27
2.2 Wybór populacji docelowej	28
3 INTERWENCJA - Golimumab (Simponi®)	29
3.1 Charakterystyka interwencji	29
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	30
3.1.2 Mechanizm działania	30
3.1.3 Zarejestrowane wskazania	30
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	31
3.1.5 Przeciwwskazania.....	31
3.1.6 Przedawkowanie	31
3.1.7 Działania niepożądane	31
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	33
3.1.9 Kompetencje personelu.....	33
3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	33
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	36
3.2.1 Warunki refundacji dla golimumabu (Simponi®).....	37
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla golimumabu (Simponi®)	37
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMNT	38
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	42
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	43

4	KOMPARATOR	45
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	45
4.2	Charakterystyka komparatorów	46
4.2.1	Adalimumab	46
4.2.1.1	Dawkowanie w MZS	46
4.2.1.2	Przeciwwskazania	46
4.2.1.3	Działania niepożądane	47
4.2.1.4	Przedawkowanie	47
4.2.1.5	Mechanizm działania	47
4.2.2	Etanercept	48
4.2.2.1	Dawkowanie w MZS	48
4.2.2.2	Przeciwwskazania	48
4.2.2.3	Działania niepożądane	48
4.2.2.4	Przedawkowanie	49
4.2.2.5	Mechanizm działania	49
4.2.3	Tocilizumab.....	49
4.2.3.1	Dawkowanie w MZS	49
4.2.3.2	Przeciwwskazania	49
4.2.3.3	Działania niepożądane	49
4.2.3.4	Przedawkowanie	50
4.2.3.5	Mechanizm działania	50
5	EFEKTY ZDROWOTNE	51
6	RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW	52
7	PODSUMOWANIE	53
8	ANEKS	55
8.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	55
	SPIS TABEL	56
	SPIS RYCIN	57
	PIŚMIENNICTWO	58

SKRÓTY I AKRONIMY

ACR	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
ACR Pedi	Wskaźnik poprawy choroby (ang. <i>American College of Rheumatology Pediatric</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CHAQ	Ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej (ang. <i>Children Health Assessment Questionnaire</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency, EMA</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus, HBV</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IAS	Iniekcje dostawowe kortykosteroidów
I	Interleukina
ILAR	Międzynarodowa Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych (ang. <i>International League of Associations for Rheumatology</i>)
IVIg	Immunoglobuliny
JADAS	wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i>)
MZS, JIA	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. <i>juvenile idiopathic arthritis, JIA</i>)
MTX	Metotreksat
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OPC	Objawy prognozujące ciężki przebieg choroby
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
RACGP	Australijskie Towarzystwo Lekarzy Ogólnych (ang. <i>The Royal Australian College of General Practitioners</i>)
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RF	Czynnik reumatoidalny (ang. <i>rheumatoid factor</i>)
SAC	Stopień aktywności choroby
TNFα	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)

STRESZCZENIE

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dot. zastosowania produktu leczniczego Simponi® w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych. Populację docelową stanowią dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MIZS (ang. *juvenile idiopathic arthritis*, JIA) obejmuje różne formy zapalenia stawów o nieznaney przyczynie, które rozpoczyna się przed 16 rokiem życia i trwa co najmniej sześć tygodni. Zapalenie wielostawowe charakteryzuje się tym, że obejmuje co najmniej pięć stawów w ciągu pierwszych sześciu miesięcy choroby.

Występowanie MIZS na świecie jest bardzo zróżnicowane. Zapadalność według różnych badań waha się od 0,83/100 000 w Japonii do 23/100 000 dzieci w Norwegii. Chorobowość jest równie zróżnicowana i waha się od 3,8/100 000 dzieci na Tajwanie do 400/100 000 dzieci w Australii. Średnia zapadalność na MIZS wynosi 7,8/100 000 dzieci a chorobowość szacowana jest na 20,5/100 000 dzieci. W Polsce zapadalność na MIZS wynosi 5-6,5/100 000. Nie są dostępne dokładne dane dotyczące chorobowości MIZS w Polsce wśród dzieci do 16 roku życia.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi leczenie MIZS uzależnione jest od początkowego nasilenia choroby. W przypadku łagodnego nasilenia leczenie można rozpocząć od podania niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów a w przypadku niepowodzenia należy zastosować lek modyfikujący przebieg choroby np. metotreksat. Jeżeli początkowe nasilenie choroby jest duże to można od początku zastosować lek modyfikujący przebieg choroby np. metotreksat. Po niepowodzeniu terapii lekiem modyfikującym przebieg choroby należy podać leki biologiczne takie jak inhibitor TNF α , inhibitor IL-1 lub IL-6. Autorzy wytycznych klinicznych wskazują, że bardzo ważna jest szybka diagnoza oraz szybkie rozpoczęcie kolejnych linii leczenia w przypadku niepowodzenia poprzednich linii. Ma to na celu ograniczenie skutków choroby takich jak ograniczenia rozwoju dziecka oraz deformacje w narządach ruchu i/lub wewnętrznych, które będą miały wpływ również na dorosłe życie pacjentów.

Według polskich zaleceń terapia dzieci z wielostawowym MIZS opiera się na początkowym podaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub glikokortykosteroidów oraz metotreksatu w przypadku nasilonych objawów. W następnej linii leczenia podawane są inhibitory TNF α lub IL-6. Możliwa do zastosowania, w przypadku nieskuteczności metotreksatu, jest również cyklosporyna, sulfasalazyna czy azatiopryna. W każdej postaci choroby w przypadku zagrożenia życia przy braku skuteczności powyższego leczenia można zastosować przeszczep komórek macierzystych szpiku.

Golimumab jest zarejestrowany w Europie przez Europejską Agencję Leków od 1 października 2009 roku. W dniu 26 maja 2016 roku wskazania do stosowania golimumabu zostały rozszerzone o młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które tworzy kompleksy z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworu alfa dzięki czemu zmniejsza jego stężenie i ogranicza działanie. Golimumab jako proponowana opcja terapeutyczna stanowi rozszerzenie możliwości indywidualnego dostosowania leczenia do pacjenta.

Wnioskowane warunki refundacji preparatu Simponi® obejmują refundację w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.4, blokery TNF - golimumab” (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne). Preparat Simponi® byłby, tak jak dotychczas, dostępny w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” jednak jego wskazanie zostałoby rozszerzone o młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednimi komparatorami dla preparatu Simponi® są leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego B.33. stosowane w MIZS tj. adalimumab, etanercept oraz tocilizumab.

Porównanie preparatu Simponi® z komparatorami przeprowadzono na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Ocenę skuteczności preparatu Simponi® przedstawiono w oparciu o randomizowane badania kliniczne. Ocenę bezpieczeństwa preparatu Simponi® przedstawiono w oparciu o randomizowane badanie kliniczne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym badania obserwacyjne i badania post-marketingowe).

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych golimumabu (Simponi®) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg po niepowodzeniu wcześniejszej terapii metotreksatem (MTX).

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- typ badań (S).

2 PROBLEM ZDROWOTNY

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, MZS (ang. *juvenile idiopathic arthritis*, JIA) obejmuje różne formy zapalenia stawów o nieznannej przyczynie, które rozpoczyna się przed 16 rokiem życia i trwa co najmniej 6 tygodni (NICE 2015).

Zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób i problemów zdrowotnych młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów zaklasyfikowano do kodu ICD-10 M08.0 „Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów”.

Klasyfikacja MZS obejmuje następujące jednostki chorobowe:

- zapalenie skąpostawowe (ang. *oligoarthritis*) to zapalenie stawów obejmujące w pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy mniej niż pięć stawów. Zapalenie skąpostawowe rozszerzające się występuje gdy po upływie sześciu miesięcy od rozpoznania pięć lub więcej stawów zostanie objętych chorobą;
- zapalenie wielostawowe (ang. *polyarthritis*) to zapalenie obejmujące pięć lub więcej stawów w pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy. Zapalenie wielostawowe może przebiegać z dodatnim (RF+) lub ujemnym (RF-) wynikiem badania na obecność czynnika reumatoidalnego;
- zapalenie stawów o początku uogólnionym (ang. *systemic JIA*) to zapalenie, któremu mogą towarzyszyć objawy systemowe takie jak: gorączka, zmęczenie, wysypka, utrata apetytu oraz spadek masy ciała;
- zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. *enthesitis-related arthritis*);
- łuszczykowe zapalenie stawów;
- zapalenie niezróżnicowane, które nie spełnia kryteriów żadnego lub spełnia kryteria dwóch lub więcej z wyżej wymienionych typów (Romicka 2010, NICE 2015, Arthritis Research UK 2017).

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia i patomechanizm młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów nie są dokładnie znane. Głównym procesem patologicznym jest przewlekły stan zapalny. Podejrzewa się, że przyczyna jest wieloczynnikowa i różni się między typami MZS. Ponadto podejrzewa się, że do rozwoju choroby oprócz czynnika zewnętrznego, niezbędna jest również predyspozycja genetyczna. Wśród czynników mogących mieć wpływ na rozwój MZS wymienia się:

- aktywację limfocytów T przez czynniki zewnętrzne lub wewnętrzne,
- czynniki genetyczne - m.in. geny HLA klasy I oraz klasy II związane z układem zgodności tkankowej,
- wpływ czynników hormonalnych,
- infekcje bakteryjne i wirusowe,
- czynniki psychologiczne np. stres.

Aktywowane limfocyty T wywołują syntezę cytokin prozapalnych a ich działanie wywołuje objawy choroby. Wśród cytokin wyróżnia się m.in. czynnik martwicy nowotworów (TNF- α),

interleukiny, czynnik stymulujący kolonie granulocytów i makrofagów. Mają one duże znaczenie w wywołaniu odpowiedzi zapalnej i jej podtrzymaniu. Ponadto zwiększona ilość TNF- α wpływa na zwiększenie ilości osteoklastów, co z kolei negatywnie wpływa na proces wzrostu lub przebudowy tkanki kostnej (Romicka 2010, Spiegel 2015, Petty 2016).

2.1.2 Rozpoznawanie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest diagnozowane głównie na podstawie wywiadu lekarskiego oraz badania fizykalnego pacjenta. Podczas wywiadu lekarskiego należy ustalić historię chorób reumatologicznych oraz autoimmunologicznych w rodzinie oraz wpływ choroby na aktywność i jakość snu pacjenta. Badanie fizykalne musi obejmować wszystkie stawy, które należy zbadać pod kątem występowania opuchlizny oraz nadwrażliwości, zakresu ruchu, deformacji, ciepłoty oraz występowania zapalenia błony maziowej (RACGP 2009).

Nie są znane specyficzne testy laboratoryjne, które pozwoliłyby postawić jednoznaczną diagnozę. Należy oznaczyć poziom przeciwciał przeciwjądrowych oraz obecność czynnika reumatoidalnego, jednak nawet pozytywny wynik tych oznaczeń nie jest wystarczający do diagnozy MZS. Ponadto w postawieniu diagnozy pomoc może morfologia krwi oraz szybkość sedymentacji erytrocytów. Podwyższony poziom cytokin prozapalnych (TNF α , IL-1 i IL-6) w surowicy i płynie stawowym może pomóc w wczesnym wykryciu stanu zapalnego.

W postawieniu diagnozy pomocne mogą być badania obrazowe takie jak badanie rentgenowskie, ultrasonografia oraz rezonans magnetyczny. Pozwalają na identyfikację aktywnego zapalenia błony maziowej w stawach, które trudno badać takich jak staw biodrowy, staw skroniowo-żuchwowy czy staw ramienny. Ponadto obrazowanie pozwala wykryć uszkodzenia stawów na wczesnym etapie (Shenoi 2017).

Na obraz kliniczny pacjenta chorego na MZS składa się:

- wystąpienie objawów przed 16 rokiem życia oraz czas trwania powyżej 6 tygodni,
- ból i/lub opuchlizna co najmniej jednego stawu,
- poranna sztywność lub bolesność stawu trwająca co najmniej 15 minut, która ustępuje w ciągu dnia lub podczas aktywności,
- ograniczenie zakresu ruchu stawów,
- może występować zmęczenie, anoreksja, spadek masy ciała oraz zaburzenia rozwoju.

W przypadku choroby trwającej od dłuższego czasu (przynajmniej kilka miesięcy) mogą występować dodatkowe objawy takie jak:

- osłabienie lub zanik mięśni,
- przerost kości,
- różna długość nóg w wyniku przerostu,
- mikrogancja lub retrogancja (Petty 2016, Shenoi 2017).

W procesie diagnostycznym MZS należy również wykluczyć obecność chorób takich jak:

- alergiczne, toksyczne, infekcyjne (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) lub reaktywne zapalenie stawów,
- reakcje pokarmowe, polekowe lub poszczepienne,
- choroby nowotworowe,
- choroby krwi,

- zapalenie stawów w innych chorobach tkanki łącznej,
- choroby metaboliczne,
- inne choroby immunologiczne,
- fibromialgia.

Aktywność choroby ocenia się według skali Gianniniego:

- ocena aktywności choroby przez lekarza na podstawie wizualnej skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) w skali 0-10,
- ocena ogólnego samopoczucia pacjenta na podstawie analogowej skali VAS w skali 0-10,
- ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej wg skali CHAQ (ang. *Children Health Assessment Questionnaire*; zakres 0-3),
- liczba stawów z aktywnym zapaleniem,
- liczba stawów z ograniczeniem ruchomości,
- wskaźniki laboratoryjne (szybkość sedymentacji erytrocytów lub zawartość białka C-reaktywnego).

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie wskaźnika poprawy - ACR Pedi 30 (według *American College of Rheumatology*). Oznacza on 30% (względem wartości początkowych) poprawę w trzech z sześciu powyższych wskaźników, a jednocześnie pogorszenie o 30% w nie więcej niż jednym z sześciu powyższych parametrów. Można ocenić również ACR Pedi 50, 70, 90 oraz 100. Oznaczają one odpowiednio poprawę o 50, 70, 90 i 100% względem wartości początkowych.

Inną skalą pozwalającą na ocenę aktywności choroby jest skala JADAS (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity*). Skala ta jest szczególnie przydatna w ocenie MIZS o początku wielostawowym i skąpostawowym rozszerzającym się. W tej skali uwzględnia się następujące parametry:

- ocena aktywności choroby przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej VAS (ang. *Visual Analogue Scale*) gdzie 0 oznacza brak aktywności a 10 maksymalną aktywność;
- ocena ogólnego samopoczucia pacjenta w ocenie dziecka lub opiekuna mierzona na podstawie 10-centymetrowej skali VAS gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie a 10 bardzo złe samopoczucie;
- liczba aktywnych stawów w których występuje obrzęk. Jeżeli obrzęk nie występuje ocenie poddaje się ograniczoną ruchomość, zwiększoną temperaturę stawu, ból i tkliwość. Ocenie poddaje się 71, 27 lub 10 stawów odpowiednio JADAS-71, JADAS-27 i JADAS-10;
- wartość wskaźnika sedymentacji erytrocytów w skali 0-10.

Wartość JADAS to suma wszystkich wskaźników oceniana w skali 0-101, 0-57 i 0-40 w zależności ile stawów poddano ocenie (Rutkowska-Sak 2014).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny MZS jest różnorodny i w pewnym stopniu uzależniony jest od typu zapalenia. Choroba przebiega z okresami remisji i zaostrzeń. Chroniczny stan zapalny prowadzi do uszkodzeń w strukturach stawowych, co może prowadzić do zaburzeń we wzroście i rozwoju dziecka.

Główne objawy takie jak ból i/lub opuchlizna stawów, poranna sztywność czy ograniczony zakres ruchu są spójne dla każdego typu MZS. Typy MZS wg klasyfikacji ILAR z 1997 roku przedstawiono w Tab. 1.

Tab. 1. Rodzaje młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Rodzaj MZS	Obraz kliniczny
zapalenie stawów o początku uogólnionym	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne zapalenie w co najmniej jednym stawie, • podwyższona temperatura (39-40°C) występująca codziennie przez co najmniej 14 dni, oraz przynajmniej jeden z niżej wymienionych objawów <ul style="list-style-type: none"> • zanikająca wysypka, • powiększenie węzłów chłonnych, • powiększenie wątroby i śledziony, • zapalenie błon surowiczych. u części pacjentów występuje zagrażający życiu zespół aktywacji makrofagów. Wyniki badań laboratoryjnych mogą być znacznie podwyższone. Można wyróżnić dwa typy: z dominującymi objawami stawowymi lub układowymi.
zapalenie skąpostawowe	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy aktywne zapalenie w mniej niż pięciu stawach, najczęściej występuje w kolanach. Jeżeli po sześciu miesiącach zapalenie nadal obejmuje mniej niż pięć stawów to występuje forma przetrwała. Jeżeli nie to występuje forma rozszerzająca; • u większości pacjentów występuje pozytywny wynik testu na obecność przeciwdiał przeciwjądrowych; • najczęściej w tej grupie pacjentów MZS możliwe jest występowanie zapalenia błony naczyniowej oka, którego następstwa mogą być poważne (zaćma, utrata wzroku).
zapalenie wielostawowe	<ul style="list-style-type: none"> • w pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy aktywne zapalenie w co najmniej pięciu stawach, • może występować pozytywny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego, który może rokować cięższy przebieg choroby, • mogą występować podwyższone czynniki zapalne.
łuszczycowe zapalenie stawów	<ul style="list-style-type: none"> • objawy łuszczycy, • zmiany paznokci sugerujące łuszczycę, • zapalenie często, oprócz normalnego występowania, obejmuje wszystkie stawy w jednym lub kilku palcach.
zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie obejmuje stawy oraz ścięgna (najczęściej kończyn dolnych i ścięgna Achillesa), • zapalenie często występuje w stawach kręgosłupa oraz krzyżowo-biodrowych, • ból pleców, • przed wystąpieniem objawów stawowych często występuje ostre zapalenie spojówki.
niezróżnicowane zapalenie stawów	<ul style="list-style-type: none"> • nie spełnia kryteriów żadnego z typów lub spełnia kryteria więcej niż jednej postaci.

Nieleczone MZS może doprowadzić do trwałego uszkodzenia stawów, a nawet do utraty chrząstki i erozji kości. Wśród możliwych powikłań dotyczących układu kostno-stawowego wymienia się:

- osteopenię i osteoporozę,
- przedwczesne połączenie płyt wzrostowych, które może prowadzić do brachydaktylii czyli skrócenia palców,
- podwichnięcia stawów,
- zeszywnienie/zrośnięcie stawów, które może doprowadzić do kalectwa układu ruchu,
- mikrogancję (hipoplazję żuchwy) lub retrogancję.

Oprócz powikłań związanych z układem kostno-stawowym możliwe są również komplikacje ze strony narządu wzroku w postaci przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka. Jego występowanie w dużym stopniu zależne jest od rodzaju zapalenia stawów. Zapalenie błony naczyniowej oka występuje u około 20% pacjentów z zapaleniem stawów obejmującym mniej niż pięć stawów oraz u 5-10% pacjentów z zapaleniem wielostawowym. Przewlekłe zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka może doprowadzić do:

- wzrostu tylnego powodującego nieregularne rozszerzanie się źrenicy i jej zniekształcenie,
- jaskry,
- zaćmy,
- keratopatii taśmowej,
- ślepoty.

Początkowe objawy zapalenia błony naczyniowej oka nie są uciążliwe ani charakterystyczne dlatego chory na MZS powinien być regularnie badany przez okulistę. Jednak zmiany w oku mogą poprzedzać wystąpienie zapalenia stawów i są objawem ułatwiającym wczesną diagnozę (Romicka 2010, Petty 2016, Shenoi 2017).

Obecnie nie jest możliwe całkowite wyleczenie MZS. Dlatego przez cały czas należy monitorować przebieg choroby. Trzy razy do roku należy badać aktualny stopień nasilenia choroby i dostosowywać dawki leków tak, aby objawy choroby były jak najmniej odczuwalne przez pacjenta przy możliwie najbardziej ograniczonych efektach ubocznych. Pacjent powinien być badany przez reumatologa dwa razy do roku. Ponadto pacjent powinien być regularnie badany przez okulistę w celu wczesnego wykrycia zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka (RACGP 2009).

Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów negatywnie wpływa na jakość życia zarówno pacjentów jak i ich rodziców. Porównując pacjentów z aktywną chorobą i z remisją choroby obserwuje się spadek jakości życia w takich aspektach jak: zdrowie fizyczne oraz psychospołeczne, odczuwanie bólu, niepokoju i zmęczenia oraz trudności z wykonywaniem codziennych czynności (Ringold 2009).

Również w dorosłym życiu pacjenci z MZS odczuwają skutki choroby i związany z tym spadek jakości życia. W porównaniu do całkowitej populacji odnotowuje się znaczący spadek w ocenie każdego z 5 aspektów życia badanego formularzem EQ-5D tj. zdolności poruszania się, samoobsługi, zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dyskomfortu, niepokój/przygnębienia (Barts 2016).

Jakość życia rodziców pacjentów z MZS również jest obniżona. W porównaniu do grupy kontrolnej, największa, różnica jest w funkcjonowaniu społecznym oraz motorycznym. Porównując ocenę jakości życia rodziców dzieci z aktywną chorobą oraz dzieci z remisją choroby można zauważyć znaczną różnicę. Rodzice dzieci z aktywną chorobą gorzej oceniają m.in. swoją codzienną aktywność, witalność, jakość snu. Ponadto częściej występują u nich stany depresyjne i zaburzenia funkcji poznawczych (Haveman 2014).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Średnia zapadalność na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest zróżnicowana ze względu na rejon świata i waha się od 0,83/100 000 w Japonii do 23/100 000 dzieci w Norwegii (Oberle 2014).

Analiza 43 publikacji (24 z Europy, 13 z Ameryki Północnej, po 2 z Ameryki Łacińskiej i Bliskiego Wschodu, po 1 z Azji i Australii) dotyczących MZS wykazała, że średnia zapadalność wynosi 7,8/100 000 dzieci oraz 8,3/100 000 wśród dzieci rasy kaukaskiej. Występują różnice w zapadalności między płciami, typami MZS oraz wiekiem pacjentów, które zostały przedstawione w Tab. 2 (Thierry 2014).

Chorobowość MZS również jest bardzo zróżnicowana i wynosi od 3,8/100 000 dzieci na Tajwanie do 400/100 000 dzieci w Australii (Oberle 2014).

Analiza 43 publikacji dotyczących MZS wykazała, że średnia chorobowość wynosi 20,5/100 000 dzieci oraz 32,6/100 000 wśród dzieci rasy kaukaskiej. Występują różnice w chorobowości między płciami, typami MZS oraz wiekiem pacjentów, które zostały przedstawione w Tab. 2 (Thierry 2014).

W Polsce zapadalność na MZS wynosi 5-6,5/100 000 (Rutkowska-Sak 2012).

Chorobowość MZS w Polsce nie jest dokładnie znana. Z danych NFZ wynika, że w 2010 roku na MZS leczono 6400 pacjentów w wieku poniżej 24 lat, co daje chorobowość na poziomie 50/100 000. Jednak w tej grupie jest nieznaną odsetek pacjentów w wieku 17-24 lat. W 2012 roku NFZ sfinansował leczenie 8200 osób z rozpoznaniem MO8 (młodzieńcze zapalenie stawów) oraz MO9 (młodzieńcze zapalenie stawów w przebiegu chorób sklasyfikowanych gdzie indziej). Te dane również nie odzwierciedlają chorobowości MZS w Polsce, ponieważ uwzględniono w nich młodzieńcze zapalenie stawów występujące w przebiegu innych chorób (Kwiatkowska 2014).

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów generuje pewne obciążenie społeczno-ekonomiczne. Bezpośrednie koszty związane z leczeniem MZS w 2010 roku zostały oszacowane na podstawie danych NFZ i wynosiły 18,75 mln PLN co stanowi około 28% wszystkich kosztów dotyczących pacjentów z MZS, które wynosiły w 2010 roku 67,27 mln PLN (Łaszewska 2014). Jako koszty pośrednie najczęściej podaje się koszt związany z liczbą dni absencji w pracy. Jednak ze względu na to, że pacjenci z MZS nie ukończyli jeszcze 18 roku życia to podawanie takich kosztów nie jest miarodajne. Możliwe byłoby uwzględnienie kosztów związanych z absencją w pracy z tytułu opieki nad dzieckiem, jednak dane te dostępne są bez podziału na jednostki chorobowe (Kwiatkowska 2014).

W badaniu obejmującym pacjentów, również dorosłych (średnia wieku równa 23 lata), z długoletnim czasem trwania choroby (średnio 17 lat) średni roczny koszt choroby wynosił 3500 EUR. Średni roczny koszt różnił się znacząco między pacjentami z remisją choroby oraz z aktywną chorobą i wynosił odpowiednio 782 i 5681 EUR. Najwyższy roczny koszt dotyczył

pacjentów z aktywną, wielostawową chorobą z pozytywnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego i wynosił 17180 EUR (Mindén 2004).

Tab. 2. Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów - zapadalność i chorobowość na świecie (Thierry 2014).

Grupa pacjentów	Zapadalność /100 000 dzieci	Chorobowość /100 000 dzieci
Ogólna	7,8	20,5
Płeć żeńska	10,0	19,4
Płeć męska	5,7	11,0
Zapalenie skąpostawowe	3,7	16,8
Zapalenie wielostawowe	1,6	6,3
Zapalenie wielostawowe z pozytywnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego	0,4	1,0
Zapalenie wielostawowe z negatywnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego	1,0	5,4
Zapalenie stawów o początku uogólnionym	0,6	5,1
Łuszczycowe zapalenie stawów	0,5	1,3
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	2,0	4,9

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Podczas poszukiwań wytycznych postępowania w MZS odnaleziono dwie publikacje w języku polskim:

- stanowisko zespołu ekspertów ds. reumatologii dziecięcej przy konsultancie krajowym z 2009 roku (Rutkowska-Sak 2009) oraz
- zalecenia zespołu ekspertów przy konsultancie krajowym w dziedzinie reumatologii z 2013 roku (Rutkowska-Sak 2013).

Ponadto odnaleziono opublikowane w języku angielskim wytyczne:

- Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ang. *American College of Rheumatology, ACR*) z 2011 roku (Beukelman 2011) oraz aktualizację z 2013 roku (Ringold 2013),
- Australijskiego Towarzystwa Lekarzy Ogólnych (ang. *The Royal Australian College of General Practitioners*) z 2009 roku (RACGP 2009),
- Niemieckiego Stowarzyszenia Reumatologów Dziecięcych (ang. *German Society for Pediatric Rheumatology*) z 2012 roku (Dueckers 2012),
- Portugalskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego (ang. *Portuguese Society of Rheumatology*) oraz Portugalskiego Stowarzyszenia Pediatrików; (ang. *Portuguese Society of Pediatrics*) z 2012 roku (Santos 2012) oraz aktualizację z 2016 roku (Santos 2016).

Powyższe wytyczne i zalecenia najczęściej jako początek terapii MZS o łagodnym lub umiarkowanym stopniu nasilenia rekomendują zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i glikokortykosteroidów jako iniekcje dostawowe lub systemowo (głównie u pacjentów z uogólnionym MZS i wielostawowym MZS z dodatnim wynikiem czynnika reumatoidalnego). W przypadku silnych początkowych objawów można od początku terapii

zastosować metotreksat lub inne niebiologiczne leki modyfikujące chorobę takie jak leflunomid, sulfasalazyna, azatiopryna czy cyklosporyna.

W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na powyższe leczenie wytyczne rekomendują zastosowanie biologicznych leków modyfikujących chorobę. W przebiegu wielostawowego, rozszerzającego się skąpostawowego oraz uogólnionego z dominującymi objawami stawowymi zaleca się stosowanie inhibitorów TNF α . Obecnie w Polsce w programie lekowym leczenia MZS możliwe jest zastosowanie inhibitorów TNF α takich jak: adalimumab, etanercept i tocilizumab.

Szczegółowe rekomendacje postępowania zawarte w wyżej wymienionych zaleceniach i wytycznych zostaną przedstawione w poniższych podrozdziałach.

2.1.5.1 Stanowisko zespołu ekspertów ds. reumatologii dziecięcej

W 2009 roku w Polsce wydano stanowisko ekspertów ds. reumatologii dziecięcej przy konsultancie krajowym dotyczące terapii biologicznej w leczeniu MZS (Rutkowska-Sak 2009). Zawiera ono wytyczne postępowania w przypadku diagnozy MZS. Brak informacji o konflikcie interesów autorów stanowiska.

Eksperti zalecają rozpoczęcie leczenia farmakologicznego za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych natychmiast po rozpoznaniu MZS. Po postawieniu dokładnej diagnozy należy jak najszybciej włączyć intensywne i skojarzone leczenie farmakologiczne ponieważ choroba jest najbardziej aktywna w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia. Strategia leczenia zależy od rodzaju i przebiegu choroby. Terapia opiera się na lekach modyfikujących przebieg choroby takich jak metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, chlorchina, cyklofosfamid czy azatiopryna. Ponadto stosuje się glikokortykosteroidy pod postacią wlewów dożylnych, doustnie oraz dostawowo. Możliwe jest również zastosowanie immunoglobulin, szczególnie w postaci uogólnionej. Jeżeli pomimo powyższego leczenia nie uzyskuje się poprawy, należy wprowadzić terapię biologiczną. Należy jak najszybciej zmniejszyć aktywność choroby, aby ograniczyć do minimum postępującą dysfunkcję narządu ruchu, wzroku i narządów wewnętrznych oraz zaburzenia rozwojowe.

Działanie cytokin prozapalnych zależnych od TNF α odpowiada za większość zmian patologicznych u chorych na MZS i łuszczycę. Choroba jest najaktywniejsza w pierwszych 3 latach, dlatego nie należy zwlekać z wprowadzeniem terapii biologicznej inhibitorami TNF α u chorych, u których leki modyfikujące przebieg choroby nie przyniosły poprawy. Leki biologiczne mogą być stosowane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i lekami modyfikującymi przebieg choroby np. metotreksatem. Na początku 2009 roku, czyli w czasie tworzenia niniejszego stanowiska, w Polsce do leczenia MZS można było wykorzystać takie leki biologiczne jak: etanercept oraz adalimumab.

2.1.5.2 Zalecenia zespołu ekspertów przy konsultancie krajowym w dziedzinie reumatologii

W 2013 roku w Polsce wydano zalecenia zespołu ekspertów przy konsultancie krajowym ds. reumatologii (Rutkowska-Sak 2013). W tej publikacji zawarte są zalecenia postępowania w różnych typach MZS, które przedstawiono w Tab. 3. Autorzy zalecenia deklarują brak konfliktu interesów.

Tab. 3. Zalecenia zespołu ekspertów przy konsultancie krajowym w dziedzinie reumatologii z 2013 roku.

Postać MIZS	Leki w pierwszej linii leczenia	Leki w przypadku ciężkiego przebiegu lub nawrotu choroby
Skąpostawowa	IAS ± NLPZ (IAS do czterech razy w ciągu roku)	MTX inhibitory TNF α przy czynnikach złej prognozy
Wielostawowa lub Skąpostawowa rozszerzająca się	MTX ± IAS ± NLPZ	inhibitory TNF α inne leki modyfikujące chorobę np. cyklosporyna, sulfasalazyna, azatiopryna dodatkowo można zastosować IAS i prednizon
Uogólniona z objawami narządowymi	Inhibitory IL-1, IL-6 MTX, prednizon, IVIG, cyklosporyna	Cyklosporyna, talidomid, przeszczep komórek macierzystych szpiku
Uogólniona z objawami stawowymi	Tak jak wielostawowa lub skąpostawowa - w zależności od liczby zajętych stawów	Tak jak w wielostawowej
Obejmująca przyczepy ścięgien	IAS i NLPZ	MTX lub sulfasalazyna Inhibitory TNF α
Łuszczycowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	Inhibitory TNF α

IAS - iniekcje dostawowe glikokortykosteroidów; MTX - metotreksat; NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; TNF - czynnik martwicy nowotworu; IL - interleukina; IVIG - immunoglobuliny.

W przypadku czynników złej prognozy należy zastosować intensywniejsze leczenie we wczesnym stadium choroby. W każdej postaci choroby w przypadku zagrożenia życia przy braku skuteczności powyższego leczenia można zastosować przeszczep komórek macierzystych szpiku.

2.1.5.3 Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (2011, aktualizacja 2013)

Wytyczne American College of Rheumatology (ACR) zostały opublikowane w 2011 roku (Beukelman 2011) a ich aktualizacja w 2013 roku (Ringold 2013). Informacje o możliwym konflikcie interesów autorów wytycznych zostały umieszczone w publikacjach.

W wytycznych ACR młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów zostało podzielone na pięć typów. Dla każdego z nich zostały określone kryteria określające stopień aktywności choroby oraz czynniki, które prognozują cięższy przebieg choroby. Kryteria oraz czynniki zostały zebrane w Tab. 4.

W opublikowanej w 2013 roku aktualizacji wytycznych ACR, większość uwagi skupiono na poprawie wytycznych dotyczących uogólnionego typu MIZS. Wyróżniono, ze względu na występujące objawy, trzy (zamiast dwóch z 2011 roku) typy uogólnionego MIZS:

- z aktywnymi objawami uogólnionego MIZS i różnym stopniem zapalenia błony maziowej. Aktywne objawy zdefiniowano jako dowolną kombinację: gorączki, krótkotrwałej wysypki, powiększenia węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, powiększenia śledziony lub zapalenia błony surowiczej. Rekomendacje leczenia podzielono ze względu na ocenę aktywności choroby według lekarza na 10-stopniowej skali oraz liczbie stawów z aktywnym zapaleniem;

- bez aktywnych objawów uogólnionego MZS , ale z aktywnym zapaleniem błony maziowej. Rekomendacje leczenia podzielono ze względu na liczbę stawów z aktywnym zapaleniem;
- z występującym zespołem aktywacji makrofagów, który został zdefiniowany jako dowolna kombinacja następujących objawów: uporczywa gorączka, cytopenie lub spadki liczby komórek (zwłaszcza płytek krwi), zmniejszenie szybkości sedymentacji erytrocytów, hipertrójglicydemia, niedobór fibrynogenu we krwi, hemofagocytoza, podwyższony poziom transaminazy, koagulopatia, organomegalia, niska aktywność limfocytów NKT, podwyższony poziom ferretyny oraz dysfunkcje centralnego systemu nerwowego.

Tab. 4. Typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wyróżnione w wytycznych American College of Rheumatology w 2011 roku.

Typ MIZS	Stopień aktywności choroby			Objawy prognozujące ciężki przebieg choroby****
	Niski*	Umiarkowany**	Wysoki***	
Zapalenie obejmujące w dowolnym momencie trwania choroby nie więcej niż cztery stawy	<ul style="list-style-type: none"> nie więcej niż jeden staw z aktywnym zapaleniem, szybkość sedymentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego w normie, ocena aktywności choroby przez lekarza: <3 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: <2 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> nie spełnia co najmniej jednego kryterium niskiego oraz spełnia mniej niż trzy kryteria wysokiego stopnia aktywności. 	<ul style="list-style-type: none"> od dwóch do czterech stawów z aktywnym zapaleniem, szybkość sedymentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego przekracza górną granicę normy więcej niż dwukrotnie, ocena aktywności choroby przez lekarza: ≥7 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: ≥4 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawu biodrowego lub kręgosłupa szyjnego, zapalenie nadgarstka lub kostki, znaczne lub długotrwałe podwyższenie poziomów markerów zapalnych, uszkodzenia radiograficzne (erozja lub zwężenie szpary stawowej).
Zapalenie obejmujące w dowolnym momencie trwania choroby pięć lub więcej stawów. W danym momencie może obejmować mniej niż pięć stawów.	<ul style="list-style-type: none"> nie więcej niż cztery stawy z aktywnym zapaleniem, szybkość sedymentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego w normie, ocena aktywności choroby przez lekarza: <4 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: <2 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> nie spełnia co najmniej jednego kryterium niskiego oraz spełnia mniej niż trzy kryteria wysokiego stopnia aktywności. 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne zapalenie w co najmniej ośmiu stawach, szybkość sedymentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego przekracza górną granicę normy więcej niż dwukrotnie, ocena aktywności choroby przez lekarza: ≥7 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: ≥5 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawu biodrowego lub kręgosłupa szyjnego, pozytywny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego lub przeciwciał przeciw cyklicznemu ucytrulinowanemu peptydowi (przeciwciała aCCP), uszkodzenia radiograficzne (erozja lub zwężenie szpary stawowej).

Typ MIZS	Stopień aktywności choroby			Objawy prognozujące ciężki przebieg choroby ^{****}
	Niski [*]	Umiarkowany ^{**}	Wysoki ^{***}	
Zapalenie obejmujące staw krzyżowobiodrowy.	<ul style="list-style-type: none"> możliwość normalnego zgięcia pleców, szybkość sedimentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego w normie, ocena aktywności choroby przez lekarza: <4 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: <2 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> nie spełnia co najmniej jednego kryterium niskiego oraz spełnia mniej niż dwa kryteria wysokiego stopnia aktywności. 	<ul style="list-style-type: none"> szybkość sedimentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego przekracza górną granicę normy więcej niż dwukrotnie, ocena aktywności choroby przez lekarza: ≥7 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: ≥4 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> uszkodzenia radiograficzne dowolnego stawu (erozja lub zwężenie szpary stawowej).
Zapalenie uogólnione. Aktywne objawy zapalenia ogólnego, ale bez aktywnego zapalenia w żadnym stawie	<ul style="list-style-type: none"> gorączka i ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza <7 na 10. 		<ul style="list-style-type: none"> gorączka i ciężkie objawy zapalenia uogólnionego (np. zapalenie błon surowiczych) skutkujące ogólną oceną aktywności choroby przez lekarza ≥7 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> objawy aktywnego ogólnego zapalenia takie jak: gorączka, podwyższone poziomy markerów zapalnych lub terapia kortykosteroidami przez sześć miesięcy.
Zapalenie uogólnione. Aktywne objawy zapalenia stawów, ale bez objawów zapalenia ogólnego.	<ul style="list-style-type: none"> aktywne zapalenie w nie więcej niż czterech stawach, szybkość sedimentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego w normie, ocena aktywności choroby przez lekarza: <4 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: <2 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> nie spełnia co najmniej jednego kryterium niskiego oraz spełnia mniej niż trzy kryteria wysokiego stopnia aktywności. 	<ul style="list-style-type: none"> aktywne zapalenie w co najmniej ośmiu stawach, szybkość sedimentacji erytrocytów lub poziom białka C-reaktywnego przekracza górną granicę normy więcej niż dwukrotnie, ocena aktywności choroby przez lekarza: ≥7 na 10, ocena ogólnego samopoczucia pacjenta: ≥5 na 10. 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie stawu biodrowego, uszkodzenia radiograficzne (erozja lub zwężenie szpary stawowej).
[*] musi spełniać wszystkie kryteria; ^{**} nie spełnia kryteriów ani dla niskiego ani wysokiego stopnia aktywności; ^{***} musi spełniać przynajmniej trzy kryteria; ^{****} musi spełniać przynajmniej jedno kryterium				

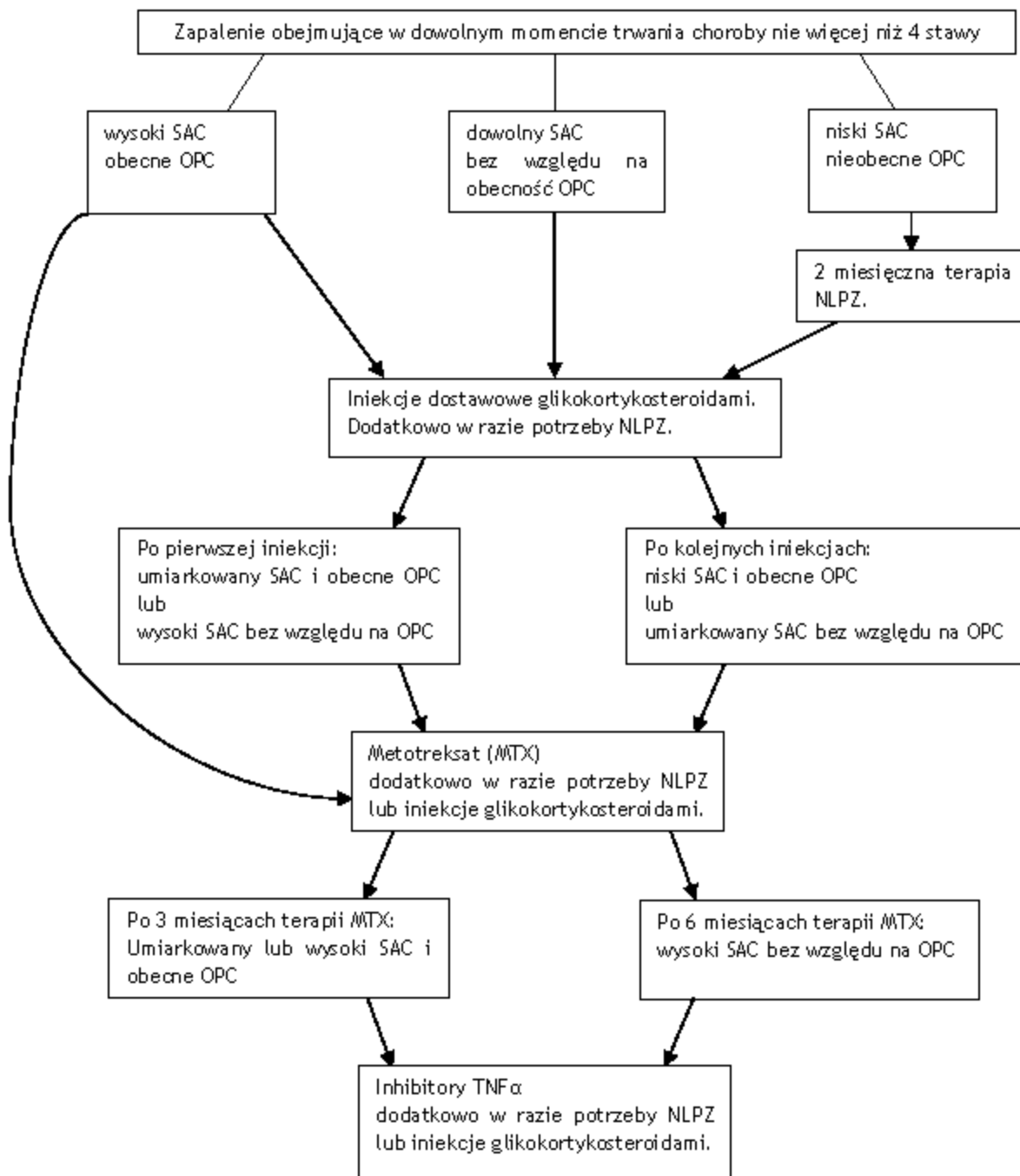
Na Ryc. 1 przedstawiono schemat postępowania w MZS gdy zapalenie obejmowało w dowolnym momencie trwania choroby nie więcej niż cztery stawy. Schemat postępowania zależy od stopnia aktywności choroby (SAC) oraz występowania objawów prognozujących ciężki przebieg choroby (OPC). W przypadku eskalacji choroby należy zastosować kolejną terapię wymienioną na schemacie.

W przypadku łagodnego przebiegu choroby leczenie można rozpocząć od monoterapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Jeżeli po dwóch miesiącach terapii objawy choroby nie ustąpią należy zastosować standardową terapię dostawowych iniekcji kortykosteroidami. Iniekcje powinny skutkować poprawą stanu zapalnego na okres przynajmniej czterech miesięcy. W takim przypadku iniekcje można powtarzać. Krótszy okres poprawy może skutkować eskalacją choroby i niezbędne będzie zastosowanie metotreksatu (MTX) (w przypadku zapalenia obejmującego zaczepy ścięgien można zastosować sulfasalazynę). Terapia MTX może zostać zastosowana w pierwszej linii leczenia w przypadku wysokiego SAC i obecności OPC. W przypadku braku poprawy po trzech lub sześciu miesiącach terapii MTX należy włączyć inhibitory TNF α .

Na Ryc. 2 przedstawiono schemat postępowania w MZS gdy zapalenie obejmowało w dowolnym momencie trwania choroby co najmniej pięć stawów. Schemat postępowania zależy od stopnia aktywności choroby (SAC) oraz występowania objawów prognozujących ciężki przebieg choroby (OPC). W przypadku eskalacji choroby należy zastosować kolejną terapię wymienioną na schemacie.

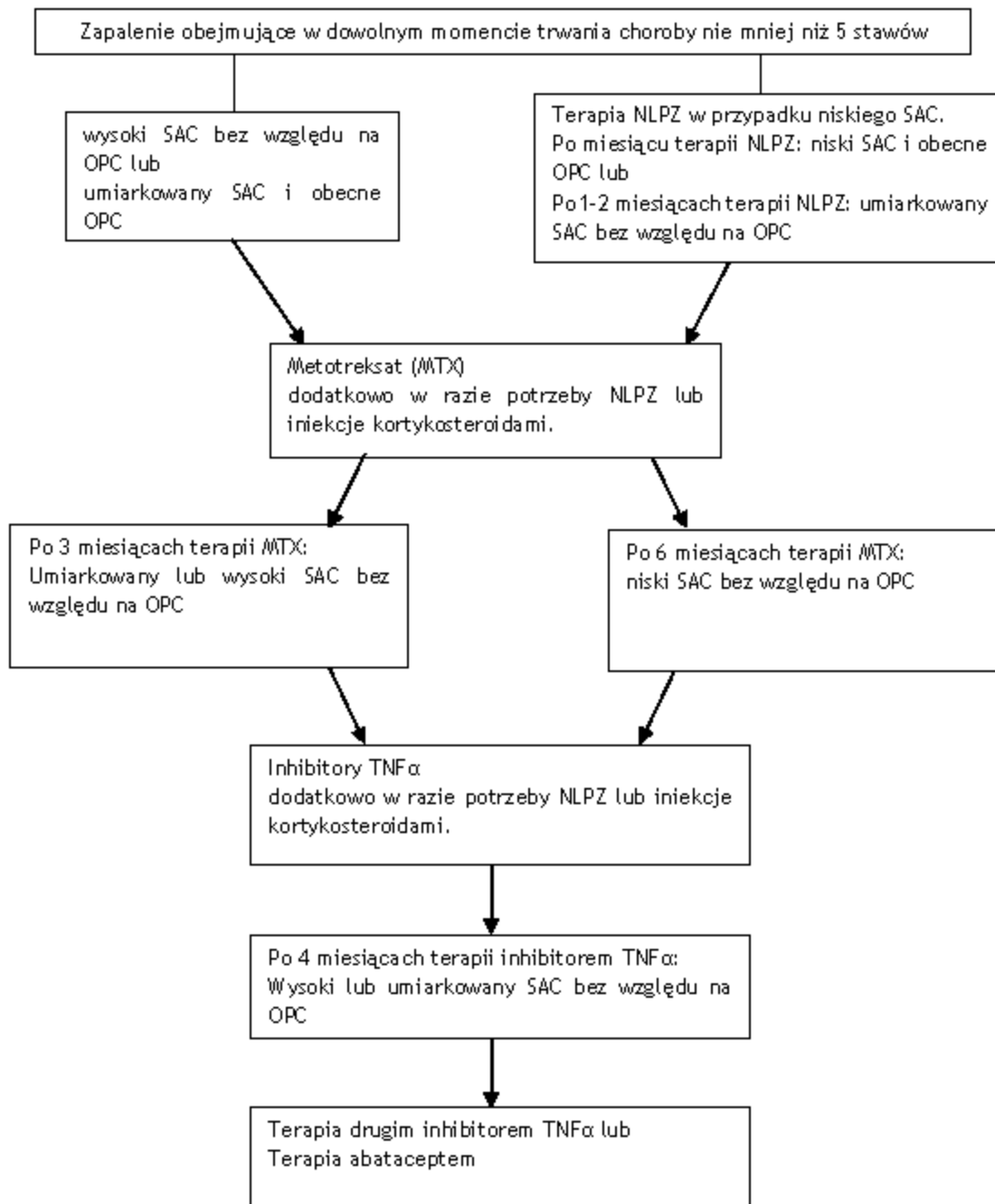
W przypadku łagodnego przebiegu choroby leczenie można rozpocząć od monoterapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Jednak jeżeli po jednym lub dwóch miesiącach terapii objawy nie ustąpią, należy zastosować terapię MTX (w przypadku przeciwwskazań należy zastosować leflunomid), w której dodatkowo w razie potrzeby można zastosować terapię NLPZ lub iniekcje glikokortykosteroidami. Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim SAC powinni od początku być leczeni za pomocą MTX. Jeżeli po trzech miesiącach terapii MTX nie nastąpi poprawa (umiarkowany lub ciężki SAC) lub po sześciu miesiącach nadal będą utrzymywać się objawy (niski SAC) należy włączyć terapię inhibitorami TNF α . Dodatkowo w razie potrzeby można dołączyć terapię NLPZ lub iniekcje glikokortykosteroidami. Jeżeli po czterech miesiącach terapii inhibitorami TNF α nie nastąpi poprawa (umiarkowany lub ciężki SAC) należy zastosować inny inhibitor TNF α . W przypadku braku poprawy po zastosowaniu więcej niż jednego inhibitora TNF α można zastosować abatacept. Jeżeli abatacept nie będzie skuteczny można wprowadzić rituximab. Może on być skuteczniejszy u pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego.

Ryc. 1. Rekomendacje postępowania w przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obejmującego nie więcej niż cztery stawy według American College of Rheumatology.



SAC - stopień aktywności choroby
 OPC - objawy prognozujące ciężki przebieg choroby
 NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne
 MTX - metotreksat
 TNF α - czynnik martwicy nowotworu

Ryc. 2. Rekomendacje postępowania w przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obejmującego nie mniej niż pięć stawów według American College of Rheumatology.



SAC - stopień aktywności choroby

OPC - objawy prognozujące ciężki przebieg choroby

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

MTX - metotreksat

TNFα - czynnik martwicy nowotworu

Jeżeli zapalenie obejmuje staw krzyżowo-biodrowy (co musi być potwierdzone obecnością objawów klinicznych oraz za pomocą obrazowania) należy od razu rozpocząć terapię inhibitorami TNF α .

Terapia w przypadku uogólnionego stanu zapalnego jest zróżnicowana ze względu na występujące objawy.

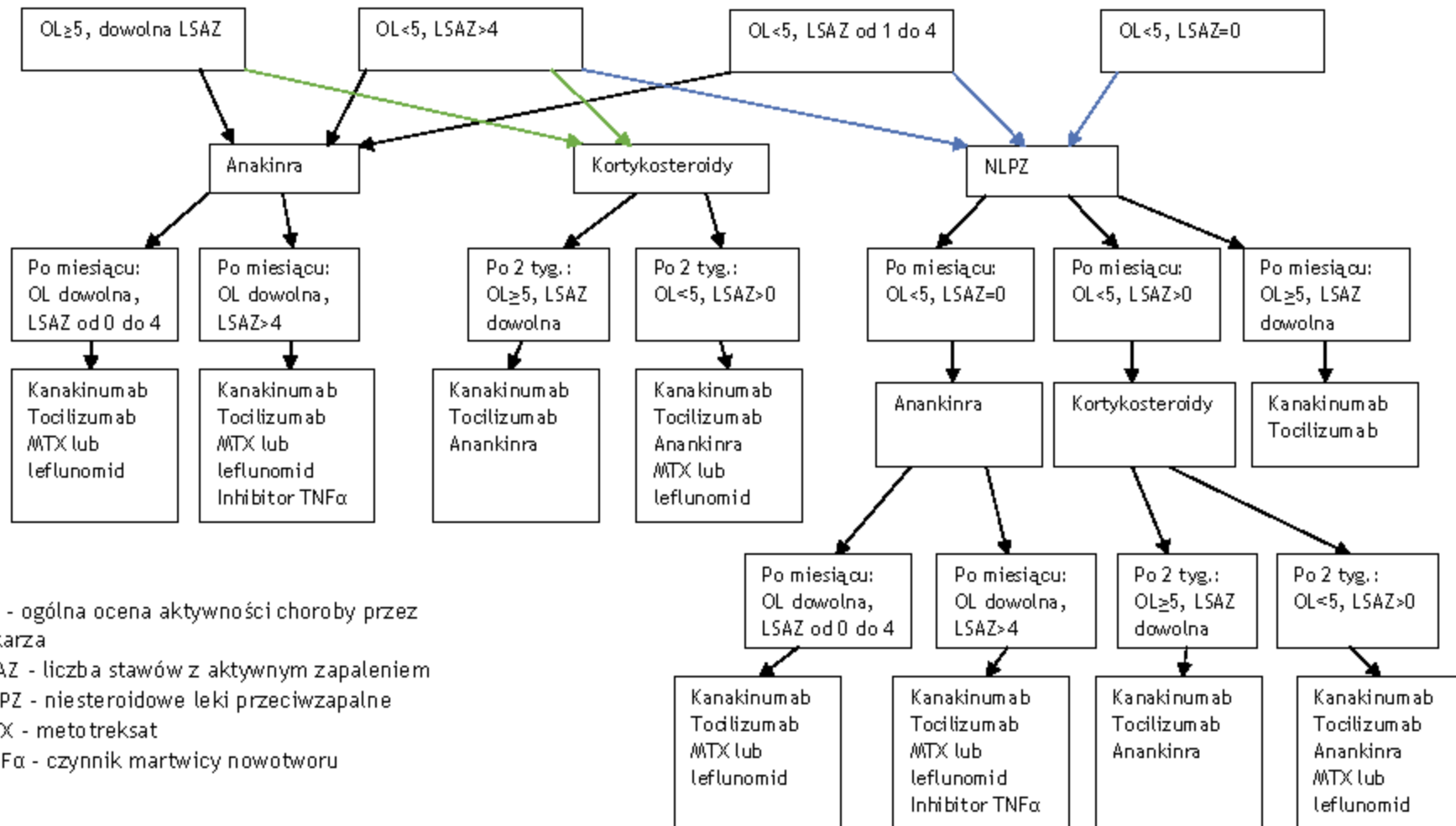
Na Ryc. 3 przedstawiono schemat postępowania w przypadku aktywnych objawów uogólnionego stanu zapalnego. Wybór terapii leczenia zależy od początkowej oceny aktywności choroby przez lekarza oraz od liczby stawów zajętych przez stan zapalny. W dowolnym momencie terapii można rozważyć dołączenie dostawowych iniekcji lub systemowego leczenia glikokortykosteroidami. Podawane terapie mogą być łączone, za wyjątkiem terapii czynnikami biologicznymi, które powinny być podawane sekwencyjnie. Jeżeli objawy systemowe ustąpią pod wpływem terapii, kolejne kroki powinny być podejmowane na podstawie schematu postępowania w przypadku nieaktywnych objawów uogólnionego stanu zapalnego przedstawionych na Ryc. 4.

Jeżeli objawy nie ustępują terapia glikokortykosteroidami powinna być prowadzona przez maksymalnie dwa tygodnie a następnie należy przejść do następnego kroku. Kontynuowanie terapii glikokortykosteroidami u pacjentów, u których choroba pozostaje aktywna pomimo leczenia jest niewłaściwe. U pacjentów z łagodnymi początkowymi objawami można zastosować NLPZ, jednak kontynuowanie terapii dłużej niż miesiąc u pacjentów, u których choroba pozostaje aktywna jest niewłaściwe.

Na Ryc. 4 przedstawiono schemat postępowania w przypadku nieaktywnych objawów uogólnionego stanu zapalnego. Wybór terapii leczenia zależy od liczby stawów zajętych przez stan zapalny niezależnie od ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza. Podawane terapie mogą być łączone, za wyjątkiem terapii czynnikami biologicznymi, które powinny być podawane sekwencyjnie.

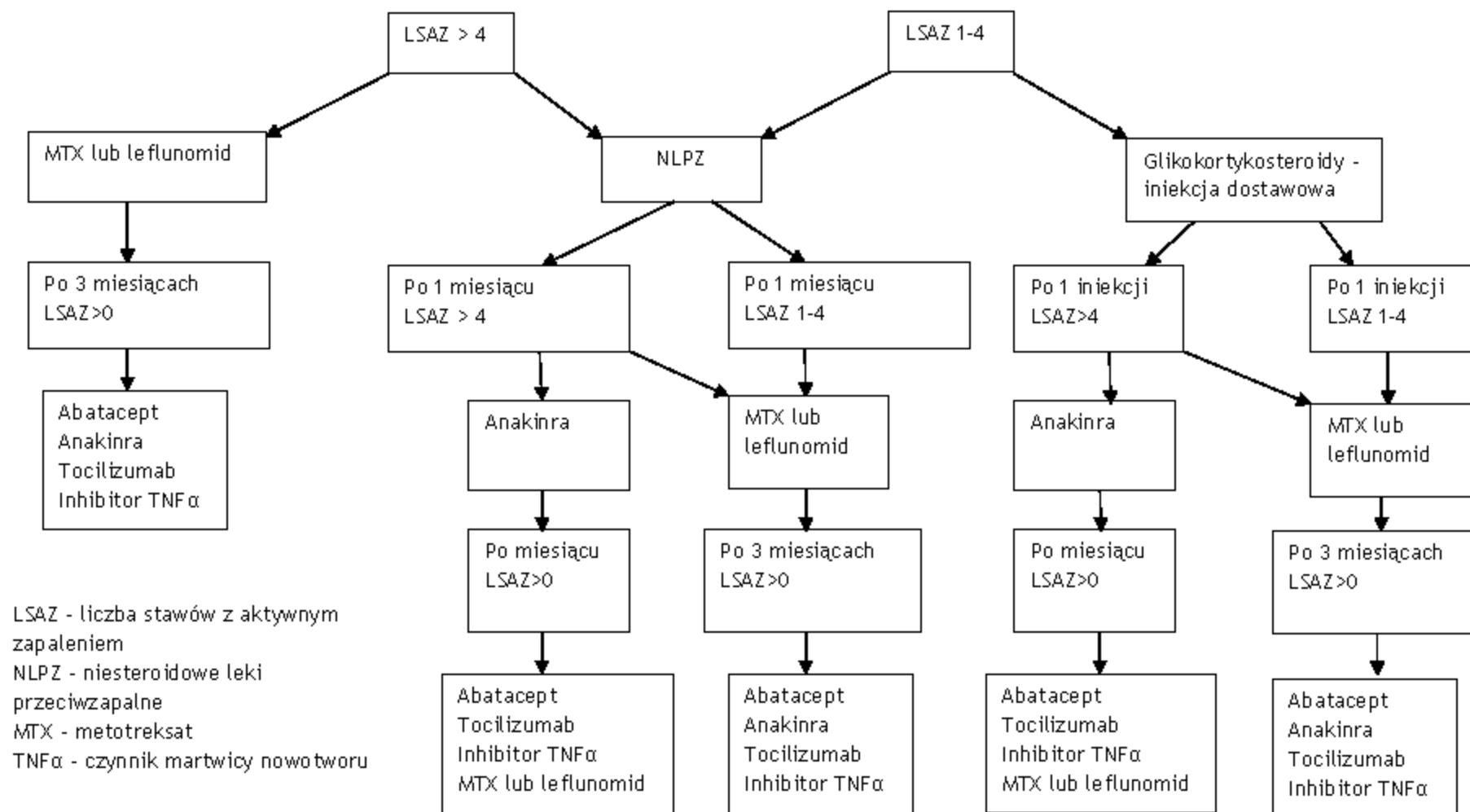
Podawanie NLPZ przez okres dłuższy niż dwa miesiące, pomimo utrzymujących się objawów jest niewłaściwe.

Ryc. 3. Rekomendacje postępowania w przypadku aktywnych objawów systemowych w uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów według American College of Rheumatology.



OL - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza
 LSAZ - liczba stawów z aktywnym zapaleniem
 NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne
 MTX - metotreksat
 TNF α - czynnik martwicy nowotworu

Ryc. 4. Rekomendacje postępowania w przypadku nieaktywnych objawów systemowych w uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów według American College of Rheumatology.



W przypadku uogólnionego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z zespołem aktywacji makrofagów zaleca się stosowanie anakinry, inhibitorów kalcyneuryny lub glikokortykosteroidów podawanych doustnie lub dożylnie. Jeżeli leczenie glikokortykosteroidami nie przyniesie efektu po 2 tygodniach, dalsze stosowanie jest niewłaściwe. Jeżeli powyższe terapie nie są skuteczne można rozważyć leczenie za pomocą kanakinumabu, inhibitorów TNF α lub dożylnych immunoglobulin. Stosowanie MTX lub leflunomidu i rituksymabu jest niewłaściwe.

2.1.5.4 Wytyczne Australijskiego Towarzystwa Lekarzy Ogólnych

Australijskie wytyczne zostały opublikowane przez The Royal Australian College of General Practitioners w 2009 roku (RACGP 2009). Autorzy bardzo dużo uwagi poświęcają roli lekarza pierwszego kontaktu oraz wczesnej diagnozie MZS. Jest to niezwykle ważne ponieważ utrzymujący się stan zapalny błony maziowej prowadzi do zniszczenia i deformacji stawu. Dlatego wczesna diagnoza pozwala na szybkie podjęcie terapii, która umożliwi normalny wzrost i rozwój dziecka. Wstępna diagnoza powinna być oparta na zebranych wywiadzie i badaniu pacjenta. Dokładny wywiad powinien obejmować m.in. okoliczności, czas trwania, czas występowania oraz dokładną lokalizację objawów. Ponadto należy wykluczyć inne choroby m.in. poinfekcyjne lub septyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie szpiku, nowotwory kości, gorączkę reumatyczną. Badanie pacjenta powinno obejmować wszystkie stawy a ponadto należy ocenić m.in. funkcjonowanie ścięgien oraz mięśni, długość nóg oraz parametry rozwoju fizycznego dziecka.

Jeżeli podejrzewa się MZS należy rozważyć wykonanie dodatkowych testów laboratoryjnych takich jak szybkość sedymentacji erytrocytów, stężenie białka C-reaktywnego, morfologia krwi, test na obecność czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych. Autorzy zalecają również wykonanie badania rentgenowskie, jednak w początkowym stadium choroby może nie być widocznych objawów.

Autorzy zalecają konsultacje z reumatologiem dziecięcym jeżeli objawy utrzymują się przez cztery tygodnie. Lekarz reumatolog zastosuje dalsze leczenie.

Zalecane początkowe interwencje, które lekarz pierwszego kontaktu może zastosować to proste leki przeciwbólowe takie jak paracetamol, słabe leki opioidowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ponadto lekarz pierwszego kontaktu powinien zalecić dietę bogatą w wapń lub suplementację wapniem i witaminą D i nieobciążające ćwiczenia.

Wytyczne te są skierowane przede wszystkim do lekarzy pierwszego kontaktu, dlatego skupiają się na początkowej diagnozie i leczeniu pierwszych objawów. Wytyczne nie zawierają dalszych schematów leczenia. Wytyczne The Royal Australian College of General Practitioners dalszą diagnozę i zaawansowane leczenie pozostawiają wyspecjalizowanym lekarzom reumatologom. Brak informacji o konflikcie interesów autorów wytycznych.

2.1.5.5 Wytyczne Niemieckiego Stowarzyszenia Reumatologów Dziecięcych

Wytyczne niemieckie opublikowane przez German Society for Pediatric Rheumatology w 2012 roku (Dueckers 2012). Zalecenia z podziałem na typ MZS zawarto w Tab. 5.

Tab. 5. Wytyczne German Society for Paediatric Rheumatology z 2012 roku.

Linia leczenia	Typ MZS		
	Skąpostawowy	Wielostawowy	Uogólniony
I linia leczenia	NLPZ	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo	NLPZ + glikokortykosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie
II linia leczenia	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX	NLPZ + glikokortykosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX
III linia leczenia	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX	Przy wysokiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX + inhibitor TNF α Przy niskiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + inhibitor TNF α	NLPZ + glikokortykosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX + leki biologiczne

Wytyczne niemieckie polecają rozpoczęcie leczenia od niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów podawanych jako iniekcja dostawowa lub ogólnoustrojowo. Jeżeli takie leczenie nie przyniesie rezultatów należy dołączyć leki modyfikujące chorobę. Lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat, ale jeżeli istnieją przeciwwskazania do jego podania lub jest on nieskuteczny należy go zastąpić sulfasalazyną lub leflunomidem. Następnym krokiem, jeżeli choroba nadal utrzymuje swoją aktywność, jest podanie czynników biologicznych takich jak inhibitory TNF α , inhibitory IL-1 i IL-6. Jednak inhibitory TNF α należy podawać z rozwagą. Autorzy wytycznych wśród inhibitorów TNF α wymieniają adalimumab i etanercept. Inhibitory IL-1 (Anakinra i Kanakinumab) oraz inhibitor IL-6 (Tocilizumab) mogą być zastosowane w leczeniu wielostawowego oraz systemowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. W leczeniu wielostawowego MZS można zastosować również abatacept. Autorzy wytycznych zalecają również stosowanie fizjoterapii na każdym etapie choroby. Informacje o możliwym konflikcie interesów autorów wytycznych zostały umieszczone w publikacji.

2.1.5.6 Wytyczne Portugalskiego Stowarzyszenia Reumatologicznego oraz Portugalskiego Stowarzyszenia Pediatrików

W 2007 roku Portugalskie Stowarzyszenie Reumatologiczne (ang. *Portuguese Society of Rheumatology*) opublikowało wytyczne dotyczące zastosowania terapii biologicznych w MZS. Publikacja ta nie została uwzględniona w niniejszym przeglądzie ponieważ została wydana w języku portugalskim oraz zostały wydane dwie aktualizacje tych wytycznych.

W 2012 roku Portugalskie Stowarzyszenie Reumatologiczne oraz Portugalskie Stowarzyszenie Pediatrików (ang. *Portuguese Society of Pediatrics*) opublikowało aktualizację wytycznych z 2007 (Santos 2012). Następnie te same stowarzyszenia przygotowały w 2016 roku kolejną aktualizację wytycznych dotyczących postępowania w MZS (Santos 2016). W niniejszym podrozdziale zostanie opisana tylko aktualizacja z 2016 roku. Brak informacji o konflikcie interesów autorów wytycznych.

Autorzy schemat postępowania uzależniają od typu MZS:

- w przypadku wielostawowego MZS zaleca się rozpoczęcie terapii od metotreksatu. Dodatkowo można rozważyć zastosowanie dostawowych iniekcji glikokortykosteroidów i/lub niskich dawek systemowych glikokortykosteroidów. Jeżeli takie leczenie w ciągu trzech do sześciu miesięcy będzie skuteczne, należy kontynuować podawanie samego metotreksatu. Jeżeli nie jest skuteczne należy rozważyć zamianę metotreksatu na inny lek modyfikujący chorobę lub zastosować metotreksat w połączeniu z inhibitorem TNF α lub tocilizumabem. Jeżeli nie uzyska się remisji choroby w ciągu trzech miesięcy aktualnego leczenia należy zastosować inny inhibitor TNF α lub tocilizumab lub abatacept;
- w przypadku uogólnionego MZS zaleca się rozpoczęcie terapii od niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Dodatkowo można rozważyć zastosowanie metotreksatu i/lub glikokortykosteroidów systemowo. Jeżeli objawy systemowe utrzymują się należy dołączyć terapię inhibitorem IL-1 lub tocilizumabem. W przypadku braku kontroli choroby w ciągu miesiąca należy zastosować inhibitor IL-1 jeżeli zastosowano wcześniej tocilizumab lub tocilizumab jeżeli wcześniej zastosowano inhibitor IL-1. Jeżeli powyższe leczenie nie będzie skuteczne zaleca się zastosowanie innego inhibitora IL-1 lub inhibitora kalcyneuryny;
- w przypadku gdy zapalenie obejmuje ścięgna zaleca się rozpoczęcie terapii od niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Dodatkowo można rozważyć zastosowanie metotreksatu i/lub glikokortykosteroidów w postaci iniekcji dostawowych. Jeżeli takie leczenie w ciągu trzech do sześciu miesięcy będzie skuteczne, należy kontynuować podawanie samego metotreksatu. Jeżeli nie jest skuteczne należy kontynuować leczenie metotreksatem w połączeniu z inhibitorem TNF α ;
- w przypadku młodzieńczego tłuszczowego zapalenia stawów zaleca się rozpoczęcie terapii od niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Dodatkowo można rozważyć zastosowanie (w zależności od początkowych objawów) metotreksatu i/lub glikokortykosteroidów w postaci iniekcji dostawowych. W razie niepowodzenia takiego leczenia należy dołączyć inhibitor TNF α .

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią pacjenci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Populacja docelowa jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym preparatu Simponi® dotyczącym MZS.

Szczegółowe dane dotyczące populacji i jej liczebności zostały przedstawione w Analizie wpływu na budżet.

3 INTERWENCJA - Golimumab (Simponi®)

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące produktu leczniczego Simponi®. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Simponi®).

3.1 Charakterystyka interwencji

Nazwa międzynarodowa	Golimumab
Nazwa handlowa	Simponi®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AB06 Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α)
Postać	Bezbarwny do jasnożółtego, klarowny do lekko opalizującego roztwór do wstrzykiwań
Dawka	50 mg
Droga podania	Iniekcja podskórna
Rodzaj i wielkość opakowania, EAN	1 wstrzykiwacz 0,5 ml, 5909990717187
Wnioskowane wskazanie	Produkt Simponi® w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.
Dawkowanie	W MZS 50 mg raz w miesiącu tego samego dnia miesiąca
Mechanizm działania	Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które tworzy kompleksy z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF α) zarówno w postaci rozpuszczalnej jak i przezbłonowej, tym samym golimumab uniemożliwia wiązanie się TNF α z jego receptorami.
Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2009 r. Data rozszerzenia wskazania na MZS: 26 maja 2016 r.
Podmiot odpowiedzialny	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Simponi® został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*) w dniu 01.10.2009. Rozszerzenie wskazania o MZS nastąpiło 26.05.2016 roku.

3.1.2 Mechanizm działania

Golimumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które tworzy kompleksy z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworu alfa (TNF α) zarówno w postaci rozpuszczalnej jak i przezbłonowej, tym samym golimumab uniemożliwia wiązanie się TNF α z jego receptorami.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Simponi® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- reumatoidalne zapalenie stawów (ang. *Rheumatoid arthritis*) - w skojarzeniu z MTX u dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi chorobę w tym MTX oraz u dorosłych pacjentów z ciężkim progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX;
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. *Polyarticular juvenile idiopathic arthritis*) - w skojarzeniu z MTX u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na leczenie MTX;
- łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *Psoriatic arthritis*) - w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie była niewystarczająca. Produkt Simponi® powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby;
- spondyloartropatia osiowa (ang. *Axial spondyloarthritis*). Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. *Ankylosing spondylitis*). Produkt Simponi® jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie;
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (ang. *nr-Axial SpA, Non-radiographic axial spondyloarthritis*). Produkt Simponi® wskazany jest do leczenia osób dorosłych z ciężką, czynną postacią choroby bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego (np. podwyższone stężenie białka C-reaktywnego) i/lub wynikami badań rezonansem magnetycznym, u których nie są wskazane lub są nieskuteczne niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *Ulcerative colitis*). Produkt Simponi® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Dzieciom o masie ciała co najmniej 40 kg produkt Simponi® należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica i zakażenia oportunistyczne, umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

3.1.6 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych podawano produkt leczniczy Simponi® w pojedynczych dawkach do 10 mg/kg masy ciała i nie stwierdzono toksyczności. W przypadku przedawkowania należy obserwować czy u pacjenta występują podmiotowe lub przedmiotowe objawy działań niepożądanych oraz w razie potrzeby wdrażać odpowiednie leczenie objawowe.

3.1.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w Tab. 6 według klasyfikacji układów i narządów i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 6. Działania niepożądane golimumabu obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)
Często:	Zakażenia bakteryjne (np. zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (np. grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchowne zakażenia grzybicze, ropień
Niezbyt często:	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Rzadko:	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (np. inwazyjne zakażenia grzybicze, bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Nowotwory (na przykład rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)
Rzadko:	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkel
Nieznana:	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia
Rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna

Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał
Rzadko:	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (ogólnione), sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często:	Zaburzenia tarczycy (na przykład niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i powiększenie tarczycy)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja
Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
Rzadko:	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia (na przykład niewyraźne widzenie i obniżona ostrość wzroku), zapalenie spojówek, alergia oczna (na przykład świąd i podrażnienie)
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Arytmia, objawy choroby niedokrwiennej serca
Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca (pojawienie się lub nasilenie)
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie
Niezbyt często:	Zakrzepica (na przykład żył głębokich i aorty), zaczerwienienie skóry
Rzadko:	Objaw Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Astma i powiązane objawy (na przykład świszczący oddech oraz nadmierna aktywność oskrzeli)
Niezbyt często:	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (na przykład zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często:	Zaparcia, refluks żołądkowo-przetykowy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często:	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często:	Świąd, wysypka, łuszczyca, zapalenie skóry
Niezbyt często:	Skórne zmiany pęcherzowe, tuszczycyca (pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej tuszczycy, tuszczycy dłoniowo-podeszwowa i tuszczycy króstkowa), pokrzywka
Rzadko:	Złuszczenie skóry, zapalenie naczyń (skórne)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Zespół toczniopodobny

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Rzadko:	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często:	Gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
Rzadko:	Utrudnione gojenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Złamania kości

*Stwierdzone w przypadku innych antagonistów TNF.

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

3.1.9 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Simponi® powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, tłuszczowego zapalenia stawów, zesztynniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Pacjenci stosujący preparat Simponi® powinni być kontrolowani pod względem możliwości wystąpienia zakażeń. U pacjentów leczonych produktem Simponi® mogą wystąpić zakażenia bakteryjne (także posocznica i zapalenie płuc), mykobakteryjne (w tym gruźlica), inwazyjne zakażenia grzybicze i inne zakażenia oportunistyczne. Produktu Simponi® nie należy stosować u pacjentów z czynnymi zakażeniami. Pacjentów należy pouczyć aby unikali czynników mogących zwiększyć prawdopodobieństwo zakażenia.

Zastosowanie preparatu Simponi® powinno być poprzedzone badaniem w kierunku występowania gruźlicy. W przypadku wystąpienia czynnej gruźlicy nie należy rozpoczynać leczenia preparatem Simponi®.

Zastosowanie preparatu Simponi® powinno być poprzedzone badaniem w kierunku występowania wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV). W przypadku wystąpienia zakażenia HBV należy skonsultować się z lekarzem doświadczonym w zakresie leczenia HBV.

Występowanie nowotworów złośliwych i chorób limfoproliferacyjnych

Nie można wykluczyć wpływu inhibitorów TNF α na występowanie białaczki, chłoniaka i nowotworów złośliwych. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy należy zachować ostrożność stosując inhibitory TNF α .

Nie można wykluczyć wzrostu prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych inhibitorami TNF α . Większość przypadków to chłoniaki. Pozostałe to różnorodne nowotwory złośliwe w tym rzadkie, zwykle powiązane z immunosupresją.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wszystkich inhibitorów TNF α zaobserwowano zwiększone prawdopodobieństwo występowania chłoniaków w grupie stosującej interwencję niż w grupie stosującej placebo. U pacjentów leczonych produktem Simponi® zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością choroby zaobserwowano podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co utrudnia dokładną ocenę wpływu inhibitorów TNF α .

Po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych innymi inhibitorami TNF rzadko obserwowano występowanie wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego. To rzadki rodzaj chłoniaka o szybkim przebiegu i bardzo wysokiej śmiertelności. Większość przypadków to młodzież lub młodzi dorośli mężczyźni stosujący jednocześnie azatioprynę lub 6-merkaptopurynę. Stosując preparat Simponi® w połączeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną należy zachować szczególną ostrożność ponieważ nie można wykluczyć zwiększonego prawdopodobieństwa rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego.

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III produktu Simponi® w innych wskazaniach nie stwierdzono zwiększonej częstości rozwoju nowotworów złośliwych innych niż chłoniaki.

Nieznany jest wpływ golimumabu na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Pacjentów, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia tych schorzeń należy regularnie badać w tym kierunku.

Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu preparatu Simponi® u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą ponieważ stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u tej grupy pacjentów.

Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu inhibitorów TNF α u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz u palaczy papierosów ponieważ w badaniu klinicznym innego inhibitora TNF α u tej grupy pacjentów stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi.

U pacjentów przyjmujących inhibitory TNF α , w tym produkt Simponi®, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Dlatego zalecane są okresowe badania skóry u pacjentów przyjmujących inhibitory TNF α .

Zastoinowa niewydolność serca

U pacjentów przyjmujących inhibitory TNF α zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Simponi® u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA).

Przypadki neurologiczne

Stosowanie inhibitorów TNF α wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Należy zachować ostrożność stosując produkt Simponi® u pacjentów zaburzeniami demielinizacyjnymi.

Operacje chirurgiczne

Bezpieczeństwo stosowania produktu Simponi® u pacjentów wymagających zabiegów chirurgicznych lub będących po zabiegach chirurgicznych nie jest znane. Planując zabiegi chirurgiczne podczas stosowania golimumabu należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania golimumabu oraz zwiększenie ryzyka wystąpienia zakażenia.

Immunosupresja

TNF α jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną dlatego istnieje możliwość, że leczenie inhibitorami TNF α (włączając produkt Simponi®) może wpływać na zdolność obrony organizmu przed zakażeniami i nowotworami.

Niedobór TNF α wywołany leczeniem inhibitorami TNF α może uruchomić zjawiska autoimmunizacyjne. Jeśli u chorego leczonego produktem Simponi® wystąpią objawy wskazujące na zespół toczeniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem Simponi®.

Reakcje hematologiczne

Pacjentów należy pouczyć o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bladeść. U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi®.

Równoczesne podawanie inhibitorów TNF α z innymi lekami

Podawanie produktu Simponi® w skojarzeniu z anakinrą jest niezalecane. W badaniu klinicznym innego inhibitora TNF α zaobserwowano ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych płynących ze skojarzonego leczenia. Podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry z innymi inhibitorami TNF α .

Podawanie produktu Simponi® w skojarzeniu z abataceptem jest niezalecane. Nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych płynących ze skojarzonego leczenia. Ponadto zaobserwowano zwiększone ryzyko zakażeń, w tym ciężkich.

Nie zaleca się podawania produktu Simponi® równocześnie z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w tym samym wskazaniu co Simponi® ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych. Jednak ilość danych na temat takiego leczenia jest niewielka. Należy zachować szczególną ostrożność również podczas zmiany jednego leku biologicznego na inny.

Szczepienia i inne czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym

Nie należy stosować szczepionek zawierających żywe drobnoustroje podczas stosowania preparatu Simponi® ze względu na ryzyko zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Nie należy stosować innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie podczas stosowania preparatu Simponi® ze względu na ryzyko zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Reakcje alergiczne

Po wprowadzeniu preparatu Simponi® na rynek zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości ogólnoustrojowych (również reakcji anafilaktycznych) po podaniu preparatu. W przypadku wystąpienia poważnych reakcji alergicznych należy przerwać stosowanie leku i wprowadzić leczenie objawów nadwrażliwości.

Zgłaszano również przypadki reakcji nadwrażliwości u osób z nadwrażliwością na lateks, ponieważ osłonka igły jest wyprodukowana z gumy naturalnej zawierającej lateks.

Nie prowadzono badań w grupie pacjentów z zaburzeniem czynnością nerek lub wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność stosując preparat Simponi® u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

Zaleca się aby dzieci i młodzież przed rozpoczęciem stosowania preparatu Simponi® miały wykonane wszystkie zalecane szczepienia ochronne.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 roku (Obwieszczenie MZ 2017) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r. preparat leczniczy Simponi® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1050.4, blokery TNF - golimumab” w ramach trzech programów lekowych:

- B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Preparat Simponi® jest refundowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów,
- B.35. „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (LZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”,
- B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.


Szczegóły dotyczące finansowania golimumabu przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania golimumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2017).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	59099 90717 187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3 696,84	3 881,68	3 881,68

3.2.1 Warunki refundacji dla golimumabu (Simponi®)

Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Roztwór do wstrzykiwań 50 mg - 3423,00 PLN
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Rozszerzenie dostępności w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” o wskazanie stosowania golimumabu w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie.
Grupa limitowa	1050.4, blokery TNF - golimumab.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla golimumabu (Simponi®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii golimumabem w postaci iniekcji podskórnym (preparat Simponi®) ze środków publicznych w leczeniu dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.

Golimumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1050.4, blokery TNF - golimumab. W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej golimumabu.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Do chwili obecnej produkt leczniczy Simponi® nie był oceniany przez AOTMiT we wskazaniu leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Przedmiotem oceny agencji w tym wskazaniu były natomiast technologie alternatywne:

- tocilizumab,
- etanercept,
- adalimumab,
- abatacept.

Wcześniejsze oceny produktu leczniczego Simponi® we wskazaniach innych niż leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zostały przedstawione w Tab. 9.

W Tab. 10 zebrano wcześniejsze uchwały AOTMiT w sprawie technologii alternatywnych stosowanych w MZS.

Tab. 9. Wcześniejsze uchwały AOTM dotyczące finansowania golimumabu.

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Rekomendacja prezesa AOTM nr 89/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 140/2013 oraz nr 139/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>leczenie golimumabem świądczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świądczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świądczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Uzasadnienie: Produkt leczniczy Simponi® należy do grupy inhibitorów TNFα, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNFα. Zdaniem ekspertów, Simponi® powinien być refundowany w wymienionym wskazaniu, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świądczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® (golimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świądczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Równocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świądczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, w ramach oddzielnej grupy limitowej, wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej, spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań porównujących bezpośrednio golimumab z innymi lekami tej grupy. Porównanie pośrednie nie wskazuje jednoznacznie na przewagę skuteczności golimumabu nad innymi inhibitorami TNFα obecnie finansowanymi. Prezes Agencji uważa, że golimumab powinien być refundowany w wymienionym wskazaniu, powiększając tym samym możliwość indywidualnego doboru terapii dla pacjenta.</p>
<p>Rekomendacja prezesa AOTM nr 90/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 141/2013 oraz nr 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Uzasadnienie: Produkt leczniczy Simponi® należy do grupy inhibitorów TNFα, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNFα. Zdaniem ekspertów, Simponi® powinien być refundowany w wymienionym wskazaniu, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Równocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań porównujących bezpośrednio golimumab z innymi lekami tej grupy. Porównanie pośrednie nie wskazuje jednoznacznie na przewagę skuteczności golimumabu nad innymi inhibitorami TNFα obecnie finansowanymi. Prezes Agencji uważa, że golimumab powinien być refundowany w wymienionym wskazaniu, powiększając tym samym możliwość indywidualnego doboru terapii dla pacjenta.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Rekomendacja prezesa AOTMiT nr 91/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 143/2013 oraz nr 144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p>leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Uzasadnienie: Produkt leczniczy Simponi® należy do grupy inhibitorów TNFα, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNFα. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy oraz z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia, a porównania pośrednie mogą być obciążone znaczącymi błędami i nie wskazują na wyższą skuteczność preparatu Simponi®. Rada opowiada się za zastosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNFα (etanercept, adalimumab, infliksimab) znajdujących się w I linii leczenia RZS w w/w programie lekowym.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi® w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Równocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi® w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Golimumab nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNFα. W związku z powyższym Prezes Agencji opowiada się za stosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNFα (etanercept, adalimumab, infliksimab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego.</p>

Tab. 10. Uchwały AOTM dotyczące finansowania technologii alternatywnych stosowanych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.

Dokumenty, nr i data wydania	Lek i wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMiT/AOTM
<p>Rekomendacja prezesa AOTM nr 168/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 205/2014 oraz nr 206/2014 oraz nr 207/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</p>	<p>Tocilizumab w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”</p>	<p>Rada przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”.</p> <p>Uzasadnienie: Dowody naukowe i doświadczenie kliniczne wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w uogólnionej formie MIZS. Lek jest zalecany w drugiej linii leczenia w rekomendacjach polskich i zagranicznych u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem. Refundację tej technologii popierają eksperci kliniczni, ponadto jest ona efektywna kosztowo oraz jest finansowana ze środków publicznych w krajach o podobnym PKB do Polski.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08)”.</p> <p>Uzasadnienie: Dowody naukowe wskazują na skuteczność tocilizumabu w uogólnionej formie MIZS u pacjentów, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie metotreksatem i glikokortykosteroidami. Stosowanie tocilizumabu w takich przypadkach jest rekomendowane przez polskie i zagraniczne wytyczne.</p>
<p>Rekomendacja prezesa AOTM nr 204/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 325/2014 oraz nr 326/2014 z dnia 17 listopada 2014 r.</p>	<p>Adalimumab w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® we wskazaniu: leczenie w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Rada uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.33 a nie zastępowanie go nowym, nie uwzględniającym w wyraźny sposób możliwości stosowania obu zarejestrowanych w omawianym wskazaniu leków biologicznych.</p> <p>Uzasadnienie: Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność adalimumabu względem aktywnej terapii w populacji chorych na MIZS. Wyniki porównania pośredniego nie wykazały różnicy pomiędzy skutecznością adalimumabu i etanerceptu.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® w ramach zmodyfikowanego istniejącego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawania go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: Odnaleziono dowody wskazujące na skuteczność ocenianej technologii. Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio skuteczność adalimumabu z obecnie stosowaną technologią (etanercept). Pośrednie porównanie nie wykazało istotnych różnic. Odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie inhibitorów TNFα, ale nie wyszczególniają, który konkretnie, przyjmując skuteczność adalimumabu i etanerceptu za podobną.</p>
<p>Rekomendacja prezesa AOTM nr 82/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 93/2014 oraz nr 94/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p>	<p>Abatacept w ramach programu lekowego „Leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Orencia® w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Jednocześnie Rada uznaje za zasadne dodatnie nowej substancji czynnej abataceptu (preparat Orencia®) do programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Uzasadnienie: umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem Rady nie ma jednak uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Orencia® do stosowania w ramach programu lekowego - leczenie abataceptem reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08).</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach. Dlatego nie ma uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków biologicznych zasadne jest jego włączenie do istniejącego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” obejmującego także inne leki biologiczne.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla golimumabu. W dniu 17.05.2017 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia - <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqw-ig.de/>,
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada - <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnsapsenteret.no/en/publications>.

W wyniku przeglądu odnaleziono 3 rekomendacje odnośnie finansowania ze środków publicznych golimumabu we wskazaniu MZS. Były to rekomendacje agencji szkockiej (SMC 2016), walijskiej (AWMSG 2016) oraz francuskiej (HAS 2016). Rekomendacje agencji szkockiej oraz walijskiej były negatywne ze względów formalnych. Rekomendacja francuska jest negatywna jednak komisja zaznacza, że w przyszłości możliwe jest rozszerzenie wskazań refundacyjnych preparatu Simponi® o MZS ponieważ, przy podobnej skuteczności, część pacjentów może preferować podawanie preparatu raz w miesiącu. Treść i uzasadnienie tych rekomendacji zebrano w Tab. 11.

Tab. 11. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatu Simponi® we wskazaniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium, 2016	<p>SMC wydało negatywną rekomendację w sprawie stosowania golimumabu w połączeniu z metotreksatem u dzieci, których masa ciała przekracza 40 kg chorych na MZS, które uzyskały niewystarczającą odpowiedź na leczenie metotreksatem.</p> <p>Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył do SMC dokumentacji dotyczącej stosowania golimumabu w wymienionym wskazaniu. W związku z tym SMC nie może rekomendować stosowania golimumabu w wymienionym wskazaniu.</p>
All Wales Medicines Strategy Group 2016	<p>AWMSC wydało negatywną rekomendację w sprawie stosowania golimumabu w połączeniu z metotreksatem u dzieci, których masa ciała przekracza 40 kg chorych na MZS, które uzyskały niewystarczającą odpowiedź na leczenie metotreksatem.</p> <p>Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie przedłożył do AWMSC dokumentacji dotyczącej stosowania golimumabu w wymienionym wskazaniu. W związku z tym AWMSC nie może rekomendować stosowania golimumabu w wymienionym wskazaniu.</p>
Haute Autorité de santé, 2016	<p>HAS wydało negatywną rekomendację w sprawie finansowania golimumabu w połączeniu z metotreksatem przekracza 40 kg chorych na MZS, które uzyskały niewystarczającą odpowiedź na leczenie metotreksatem.</p> <p>Uzasadnienie: Podmiot odpowiedzialny nie wnioskuje o wpisanie na listę refundacyjną preparatu SIMPONI w analizowanym wskazaniu i zaznacza, że preparaty te nie są refundowane (także w instytucjach publicznych typu przychodnie, szpitale itp.) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.</p> <p>Tymczasem, Komisja przyjęła następujące stanowisko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dane kliniczne uzasadniające wskazanie w reumatologii pediatricznej są obciążone błędami metodologicznymi, co jednak nie jest równoznaczne z automatycznym założeniem niewystarczającej wartości terapeutycznej (SMR) w przedmiotowym wskazaniu; • decyzja podmiotu odpowiedzialnego pozbawia dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX, możliwości podawania leczenia poprzez wstrzykiwanie preparatu raz na miesiąc, zamiast wstrzykiwań raz na tydzień (ENBREL) lub co dwa tygodnie (HUMIRA). <p>W związku z tym Komisja (HAS) nalega, by podmiot odpowiedzialny podjął odpowiednie działania tak, by ocena przedmiotowego wskazania była możliwa przed kolejnym odnowieniem decyzji refundacyjnych dla preparatu SIMPONI.</p>

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu leczenia MZS i dostępne w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” są: adalimumab, tocilizumab i etanercept (Obwieszczenie MZ 2017). Szczegółowe dane dotyczące tych preparatów zebrano w Tab. 12.

Tab. 12. Leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” (Obwieszczenie MZ 2017).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena za sztukę	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Nr załącznika*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fiol. + 2 strz.	5909990005031	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 363,63	4363,63	B.33.; B.32.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 363,63	4363,63	B.35.; B.36.; B.33.; B.47.; B.32.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00	3 146,85	3 146,85	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00	3 146,85	3 146,85	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80	3 146,85	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80	3 146,85	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 998,00	2 097,90	1 573,43	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,20	839,16	629,37	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1 404,00	1 474,20	1 474,20	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266	1106.0, Tocilizumab	2 808,00	2 948,40	2 948,40	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273	1106.0, Tocilizumab	561,60	589,68	589,68	B.33.	bezpłatny	0

*Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji

4 KOMPARATOR

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną (Rozporządzenie MZ 2012). Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję) (Wytyczne HTA 2016). Zgodnie z powyższym, jako komparator dla golimumabu wybrano trzy refundowane ze środków publicznych technologie opcjonalne, stosowane w tym samym stanie klinicznym:

- adalimumab,
- etanercept,
- tocilizumab.

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie preparatu Simponi® to leczenie dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.

W wytycznych klinicznych w leczeniu przypadków, w których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem, zaleca się zastosowanie biologicznych substancji immunosupresyjnych takich jak inhibitory TNF α oraz inhibitory IL-1 lub IL-6.

W Polsce w przypadku leczenia dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie stosuje się leczenie w ramach programu lekowego biologicznymi substancjami immunosupresyjnymi: adalimumabem, etanerceptem lub tocilizumabem w połączeniu z lekiem modyfikującym przebieg choroby np. metotreksatem, który jest lekiem pierwszego wyboru.

Adalimumab, etanercept oraz tocilizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Golimumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby stosowaną w tej samej linii leczenia oraz w tym samym programie lekowym technologią alternatywną dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu.

Inne technologie stosowane w leczeniu MZS takie jak glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne czy leki modyfikujące przebieg choroby nie mogą być komparatorem dla golimumabu ponieważ są stosowane na wcześniejszym etapie leczenia. Inhibitory TNF α , w tym golimumab, są stosowane dopiero gdy uzyskana odpowiedź na wcześniejsze leczenie jest niewystarczająca.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jako komparator dla ocenianej technologii wybrano adalimumab, etanercept oraz tocilizumab.

4.2 Charakterystyka komparatorów

4.2.1 Adalimumab

Opis adalimumabu na podstawie ChPL Humira® (ChPL Humira®).

Nazwa międzynarodowa	Adalimumab
Nazwa handlowa	Humira®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AB04 (Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α)).
Postać	Przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań.
Dawka	40 mg
Droga podania	Iniekcja podskórna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	08.09.2003
Podmiot odpowiedzialny	AbbVie Ltd Maidenhead SL6 4UB Wielka Brytania
Wskazania	Produkt leczniczy Humira® jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalnym zapaleniu stawów, • Młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, • Osiowej spondyloartropatii, • Łuszczycowym zapaleniu stawów, • Łuszczycy, • Łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży, • Ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych (<i>Hidradenitis Suppurativa</i>, HS), • Chorobie Leśniowskiego-Crohna, również u dzieci i młodzieży, • Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, • Zapaleniu błony naczyniowej oka

4.2.1.1 Dawkowanie w MIZS

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka produktu Humira® dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do 12 lat, wynosi 24 mg/m² pc., do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 2 do <4 lat) oraz do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 4 do 12 lat) podawanego co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała. U pacjentów w wieku od 13 lat stosuje się dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień niezależnie od powierzchni ciała.

4.2.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

4.2.1.3 Działania niepożądane

Produkt Humira® badano podczas różnych badań klinicznych w większości zarejestrowanych wskazań u 9506 pacjentów. Typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były na ogół podobne do obserwowanych u dorosłych pacjentów.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Wśród ciężkich działań niepożądanych wymienia się zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne takie jak pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, zaburzenia demielinizacyjne ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczeniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Leki z grupy inhibitorów TNF, takie jak Humira®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem preparatu Humira® obserwowano występowanie ciężkich zakażeń (w tym posocznicy, zakażeń oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji HBV oraz różnych nowotworów złośliwych m.in. białaczka, chłoniak i chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy.

4.2.1.4 Przedawkowanie

Nie zaobserwowano w czasie badań klinicznych toksyczności wynikającej z przedawkowania. Najwyższa podawana wielokrotnie dawka wynosiła 10mg/kg masy ciała, czyli około 15 razy więcej niż zalecana dawka.

4.2.1.5 Mechanizm działania

Adalimumab wiąże się z TNF uniemożliwiając mu interakcję z receptorami, co za tym idzie moduluje odpowiedzi biologiczne związane z TNF.

4.2.2 Etanercept

Opis etanerceptu na podstawie ChPL Enbrel® (ChPL Enbrel®).

Nazwa międzynarodowa	Etanercept
Nazwa handlowa	Enbrel®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AB01 (Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α))
Postać	Biały proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Dawka	25 mg
Droga podania	Iniekcja podskórna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	03.02.2000
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
Wskazania	Produkt leczniczy Enbrel® jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalnym zapaleniu stawów, • Młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, • Osiowej spondyloartropatii, • Łuszczykowym zapaleniu stawów, • Łuszczycy zwyczajnej (plackowatej), również u dzieci i młodzieży. • Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK), • Osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych.

4.2.2.1 Dawkowanie w MIZS

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 - 4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu.

4.2.2.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy, czynne zakażenie w tym przewlekłe lub miejscowe.

4.2.2.3 Działania niepożądane

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

Leki z grupy inhibitorów TNF, takie jak Enbrel®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. Podczas stosowania produktu Enbrel® zgłaszano zagrażające życiu infekcje i sepsę oraz różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz chłoniak. Wśród ciężkich działań niepożądanych wymienia się również reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne takie jak pancytopenia,

niedokrwistość aplastyczna, zespoły demielinizacyjne ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych i zapalenia naczyń.

4.2.2.4 Przedawkowanie

Nie zaobserwowano w czasie badań klinicznych toksyczności wynikającej z przedawkowania.

4.2.2.5 Mechanizm działania

Mechanizm działania etanerceptu polega na hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej.

4.2.3 Tocilizumab

Opis tocilizumabu na podstawie ChPL RoActemra® (ChPL RoActemra®).

Nazwa międzynarodowa	Tocilizumab
Nazwa handlowa	RoActemra®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AC07 (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin)
Postać	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Produkt ma postać przezroczystego do opalizującego roztworu, w kolorze od bezbarwnego do białoczystego.
Dawka	80 mg, 200 mg, 400 mg.
Droga podania	Iniekcja podskórna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16.01.2009
Podmiot odpowiedzialny	Roche Registration Limited 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Wielka Brytania
Wskazania	Produkt leczniczy Enbrel® jest wskazany w: <ul style="list-style-type: none"> • Reumatoidalnym zapaleniu stawów, • Młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.

4.2.3.1 Dawkowanie w MIZS

Zalecana dawka u pacjentów z wielostawowym MIZS powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg.

4.2.3.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub czynne, ciężkie zakażenia.

4.2.3.3 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w populacji u dzieci i młodzieży z rozpoznaniem wielostawowego MIZS i uogólnionego MIZS było podobne do obserwowanych u chorych na

reumatoidalne zapalenie stawów. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymienia się zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenia nosa i gardła, ból głowy, nudności, biegunkę, reakcje związane z infuzją (wysypka, pokrzywka, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, ból stawów i głowy). Ponadto obserwowano zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych takie jak neutropenia, zmniejszenie płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych.

4.2.3.4 Przedawkowanie

Dostępne dane dotyczące przedawkowania tocilizumabu są ograniczone. W jednym przypadku przypadkowego przedawkowania nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych przy dawce 40 mg/kg masy ciała.

U zdrowych ochotników otrzymujących pojedynczą dawkę w wysokości do 28 mg/kg mc. nie zaobserwowano ciężkich działań niepożądanych, aczkolwiek wystąpiła neutropenia wymagająca zmniejszenia dawki preparatu.

Nie odnotowano przypadku przedawkowania w populacji dzieci i młodzieży.

4.2.3.5 Mechanizm działania

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Tym samym hamuje przekazywanie sygnałów przez IL-6. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

5 EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej (Wytyczne HTA 2016). Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

w ocenie skuteczności:

- odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź JIA ACR30/50/70/90,
- średnia procentowa zmiana poszczególnych składowych odpowiedzi JIA ACR:
 - liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów,
 - liczby stawów z ograniczeniem ruchomości,
 - ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza,
 - ogólnej oceny dobrostanu przez pacjenta/rodzica,
 - oceny funkcjonowania fizycznego wg skali CHAQ-DI,
 - oceny markerów stanu zapalnego,
- odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby,
- czas do zaostrzenia choroby,
- odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby,
- odsetek pacjentów z remisją choroby,

w ocenie bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu,
- zakażenia i ciężkie zakażenia,
- pozostałe zdarzenia niepożądane.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych, a także badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym badań obserwacyjnych i dużych badań post-marketingowych).

6 RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 13) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 13. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie <i>pretest/posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie <i>posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

7 PODSUMOWANIE

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa, efektywności kosztowej oraz przyszłego wpływu na budżet płatnika refundacji stosowania terapii golimumabem w postaci roztworu do wstrzykiwań (preparat Simponi®) w leczeniu dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Powyższa ocena zostanie dokonana w porównaniu z innymi lekami biologicznymi dostępnymi w leczeniu MZS tj. adalimumabem, etanerceptem oraz tocilizumabem.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii golimumabem (preparat Simponi®) we wskazaniu leczenia dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym MZS u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność preparatu Simponi® w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.4, blokery TNF - golimumab”. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej rozszerzeniu uległoby wskazanie do stosowania preparatu Simponi® w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Rozszerzenie polegałoby na dodaniu golimumabu do substancji możliwych do zastosowania w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów w wyżej wymienionym programie lekowym.

Refundacja preparatu Simponi® pozwoliłaby na bardziej indywidualne dobieranie terapii dla poszczególnych pacjentów.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICOS.

Pacjenci	Dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX
Interwencja	Golimumab
Komparator	Leki dostępne w ramach programu lekowego B.33 (podawane z metotreksatem lub bez): <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab, • etanercept, • tocilizumab.
Miary efektów	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź JIA ACR30/50/70/90 • średnia procentowa zmiana poszczególnych składowych odpowiedzi JIA ACR: <ul style="list-style-type: none"> • liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów • liczby stawów z ograniczeniem ruchomości • ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza • ogólnej oceny dobrostanu przez pacjenta/rodzica • oceny funkcjonowania fizycznego wg skali CHAQ-DI • oceny markerów stanu zapalnego • odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby • czas do zaostrzenia choroby • odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby • odsetek pacjentów z remisją choroby <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, • zakażenia i ciężkie zakażenia, • pozostałe zdarzenia niepożądane.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania wtórne. <p>Oraz w ocenie skuteczności praktycznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania obserwacyjne.

8 ANEKS

8.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 22.08.2017 Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2017
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 4
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

SPIS TABEL

Tab. 1. Rodzaje młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.	11
Tab. 2. Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów - zapadalność i chorobowość na świecie (Thierry 2014).	14
Tab. 3. Zalecenia zespołu ekspertów przy konsultancie krajowym w dziedzinie reumatologii z 2013 roku.	16
Tab. 4. Typy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów wyróżnione w wytycznych American College of Rheumatology w 2011 roku.	18
Tab. 5. Wytyczne German Society for Paediatric Rheumatology z 2012 roku.	27
Tab. 6. Działania niepożądane golimumabu obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.	31
Tab. 7. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania golimumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2017).	36
Tab. 8. Wnioskowany sposób finansowania.	37
Tab. 9. Wcześniejsze uchwały AOTM dotyczące finansowania golimumabu.	39
Tab. 10. Uchwały AOTM dotyczące finansowania technologii alternatywnych stosowanych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.	41
Tab. 11. Rekomendacje innych agencji HTA w sprawie finansowania ze środków publicznych preparatu Simponi® we wskazaniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.	43
Tab. 12. Leki finansowane w Polsce w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” (Obwieszczenie MZ 2017).	44
Tab. 13. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	52
Tab. 14. Kontekst kliniczny analizy wg schematu PICOS.	54

SPIS RYCIN

Ryc. 1. Rekomendacje postępowania w przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obejmującego nie więcej niż cztery stawy według American College of Rheumatology.	21
Ryc. 2. Rekomendacje postępowania w przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obejmującego nie mniej niż pięć stawów według American College of Rheumatology.	22
Ryc. 3. Rekomendacje postępowania w przypadku aktywnych objawów systemowych w uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów według American College of Rheumatology.	24
Ryc. 4. Rekomendacje postępowania w przypadku nieaktywnych objawów systemowych w uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów według American College of Rheumatology.	25

PIŚMIENNICTWO

- Arthritis Research UK 2017** Arthritis Research UK. What are the Different Types of JIA? <http://www.arthritisresearchuk.org/arthritis-information/conditions/juvenile-idiopathic-arthritis/different-types.aspx> [dostęp 04.05.2017]
- AWMSG 2016** <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1324> [dostęp: 17.05.2017]
- Barts 2016** Barts S, et al. Long-Term Health-Related Quality of Life in German Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis in Comparison to German General Population. *PLoS ONE*, 2016; 11:4.
- Beukelman 2011** Beukelman T, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. *Arthritis Care & Research*, 2011; 63:4, 465-482.
- ChPL Enbrel®** Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel®: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf [dostęp: 18.05.2017]
- ChPL Humira®** Charakterystyka produktu leczniczego Humira®: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [dostęp: 18.05.2017]
- ChPL RoActemra®** Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra®: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf [dostęp: 18.05.2017]
- ChPL Simponi®** Charakterystyka produktu leczniczego Simponi®: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf [dostęp 15.05.2017]
- Dueckers 2012** Dueckers G, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Immunology*, 2012; 142, 176-193.
- HAS 2016** http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15690_SIMPONI_PIS_EI_NON_DEMANDEE_AvisPostObs_CT15690.pdf [dostęp: 17.05.2017]
- Have man 2014** Haverman L, et al. Health related quality of life and parental perceptions of child vulnerability among parents of a child with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. *Pediatric Rheumatology*, 2014; 12: 34.
- Kwiatkowska 2014** Kwiatkowska B et al. Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych - ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian. Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Warszawa, 2014.
- Łaszewska 2014** Łaszewska A, et al. Przewlekłe choroby zapalne. www.dane-i-analazy.pl, Kraków 2014. http://www.konstruktywni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne_update.pdf [dostęp: 09.05.2017]
- Minden 2004** Minden K, et al. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2004; 63:7, 836-842.
- NICE 2015** Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. Technology app-praisal guidance. NICE 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta373/resources/abatacept-adalimumab-etanercept-and-tocilizumab-for-treating-juvenile-idiopathic-arthritis-pdf-82602787560901> [dostęp:04.05.2017]
- Oberle 2014** Oberle EJ, Harris JG, Verbsky JW. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis - epidemiology and management approaches. *Clinical Epidemiology*, 2014; 6, 379-393.

- Obwieszczenie MZ 2017** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
- Petty 2016** Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of pediatric rheumatology, seventh edition. Elsevier 2016.
- RACGP 2009** Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners, 2009.
- Ringold 2009** Ringold S, Wallace CA, Rivara FP. Health-related quality of life, physical function, fatigue and disease activity in children with established Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. The Journal of Rheumatology, 2009; 36: 6, 1330-1336.
- Ringold 2013** Ringold S, et al. Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis & Rheumatism, 2013; 65: 10, 2499-2512.
- Romicka 2010** Romicka AM, Rostopowicz-Denisiewicz K. Zarys reumatologii wieku rozwojowego. Katowice 2010, Elamed.
- Rozporządzenie MZ 2012** 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.
- Rutkowska-Sak 2009** Rutkowska-Sak L, et al. 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.
- Rutkowska-Sak 2013** Rutkowska-Sak L, et al. 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.
- Rutkowska-Sak 2014** Rutkowska-Sak L, Wiland P. Rozdział „Ocena aktywności przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów” w Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - nie tylko nowości, Wydawnictwo Termedia 2014. <https://www.termedia.pl/f/f/b85154224608cfc8c564c4e821f66aee.pdf> [dostęp: 12.05.2017]
- Rutkowska-Sak 2014** Rutkowska-Sak L et al. Reumatologia wieku rozwojowego. Reumatologia, 2012; 50, 2: 142-161.
- Santos 2012** Santos MJ, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis - December 2011 update. Acta Reumatol Port. 2012; 37: 48-68.
- Santos 2016** Santos MJ, et al. 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.
- Shenoi 2017** Shenoi S. Juvenile Idiopathic Arthritis - changing times, changing terms, changing treatments. Pediatrics in review, 2017; 38; 221.
- SMC 2016** https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simponi_Non_Sub_FINAL_Sept_2016_for_website.pdf [dostęp 17.05.2017]
- Spiegel 2015** Spiegel L, Kristensen KD, Herlin T. Juvenile idiopathic arthritis characteristics: etiology and pathophysiology. Seminars in Orthodontics, 2015; 21, 2, 77-83.
- Thierry 2014** Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine, 2014; 81, 112-117.

Wytyczne HTA 2016 Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.