



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Kineret (anakinra) we wskazaniu:
młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
o początku uogólnionym w ramach ratunkowego
dostępu do technologii lekowych

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.47.2019

Data ukończenia: 3 lipca 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Swedish Orphan Biovitrum AB).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniami Swedish Orphan Biovitrum AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmioty, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Swedish Orphan Biovitrum AB.

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ACR Pedi 30/50/70/90	kryteria odpowiedzi na leczenie według American College of Rheumatology Pediatric na poziomie 30/50/70/90
AE	zdarzenie niepożądane (ang. Adverse events)
ANA	anakinra
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCRD	brytyjski rejestr „Biologics for Children with Rheumatic Diseases”
CHAQ	dziecięcy kwestionariusz oceny zdrowia (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire)
CAPS	okresowe zespoły zależne od białka kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)
CHPL	charakterystyka produktu leczniczego
CID	całkowity brak objawów choroby (ang. clinically inactive disease)
CINCA	przewlekłe niemowlęce zespół neurologiczno-skróno-stawowy (ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C Reactive Protein)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ERA	MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgien
ESR	odczyn Biernackiego/wskaźnik opadania erytrocytów (ang. erythrocyte sedimentation rate)
EULAR	European League Against Rheumatism
FCAS	zespół rodzinnej zimnej pokrzywki (ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)
FDA	Federalna Agencja Leków (USA, ang. Food and Drug Administration)
FMF	rodzinna gorączka śródziemnomorska (ang. Familial Mediterranean Fever)
GIN	Guidelines International Network
GKS	glikokortykosteroidy
IAS	iniekcje dostawowe steroidów
IL-1	interleukina 1
IL-1RI	receptor interleukinowym typu I
IL-6	interleukina 6
ILAR	kryteria rozpoznania/różnicowania MIZS wg International League of Associations for Rheumatology
IS	istotne statystycznie
IVIG	wlewy immunoglobulin
JADAS-71	Ocena „71-joint juvenile arthritis disease activity score”
KAB	kanakinumab
MA	meta-analiza
MDA	minimalna aktywność choroby (ang. Minimal disease activity)
MIZS/JIA	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, (ang. juvenile idiopathic arthritis))
MTX	metatreksat

MWS	Zespół Muckle-Wellsa (ang. Muckle-Wells Syndrome)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	National Institute For Health And Clinical Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. Network meta-analysis)
nMIZS	MIZS o początku nielicznostawowym
NOMID	noworodkowa zapalna choroba wieloukładowa (ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)
ORP	Opinia Rady Przejrzystości
PLC	placebo
PGA	skala oceny - physician global assessment of disease activity
PGE	skala oceny - global evaluation of well-being
PK	punkt końcowy
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne
PReS	Paediatric Rheumatology European Association
REK	Rekomendacja Prezesa Agencji
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	surowiczy amyloid A (Serum amyloid A)
SAE	poważne zdarzenie niepożądane (ang. Serious adverse events)
SIGN	The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPR	Stanowisko Rady Przejrzystości
SR	przeгляд systematyczny (ang. Systematic review)
TNF- α	czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor α)
TOC	tocilizumab
TRAPS	zespół gorączki nawrotowej zależny od receptora czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF receptor-associated periodic syndrome)
uMIZS/sJIA	systemowe/układowe/uogólnione MIZS/ Choroba Still'a (ang. systemic juvenile idiopathic arthritis)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analog Scale)
wMIZS	MIZS o początku wielostawowym

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	12
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek o objęcie refundacją	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	16
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Wyniki.....	17
6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo	17
6.2.2. Skuteczność praktyczna	22
7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	25
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	26
9. Konkurencyjność cenowa	27
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	28
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	29
12. Piśmiennictwo	35
13. Załączniki.....	37
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	37
13.2. Diagram selekcji badań	41

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zleceń do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

14.06.2019 r., PLD.46434.2944.2019.AK

Wnioskowana technologia:

▪ Produkty lecznicze:

- Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml;

▪ Wnioskowane wskazanie:

młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym;

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN (2-miesięczna terapia anakirą)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym w populacji pediatrycznej. Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Dla MIZS o początku uogólnionym (uMIZS/ Choroba Stillà), dla populacji europejskiej (brak danych dla Polski) zapadalność wynosi 0,6/100 000 dzieci rocznie, natomiast chorobowość 5,1/100 000 dzieci rocznie.

Obraz kliniczny uMIZS charakteryzuje: aktywne zapalenie w co najmniej jednym stawie, podwyższona temperatura (39-40°C) występująca codziennie przez co najmniej 14 dni oraz przynajmniej jeden z wymienionych objawów: 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 uMIZS: z dominującymi objawami stawowymi lub układowymi.

Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ, redukując ból i zapalenie.

Leczenie chorego dziecka musi być wieloletnie oraz wielokierunkowe obejmujące farmakoterapię, rehabilitację leczniczą, wstrzyknięcia śród- i okołostawowe, leczenie operacyjne lub psychoterapię..

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

W opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję, następstwami ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Zastosowanie ocenianej technologii lekowej może uratować życie i doprowadzić do poprawy stanu zdrowia.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do opracowania Agencji włączono: 2 przeglądy systematyczne (Tarp 2015 i Otten 2013) i 1 randomizowane badanie kliniczne (Quartier 2010) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne oraz 1 prospektywne badanie (Kearsley-Fleet 2018) oceniające skuteczność praktyczną.

W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej fazy badania RCT (Quartier 2010) u 8 z 12 pacjentów (67%) z grupy anakinry (ANA) i u 1 z 12 pacjentów (8%) z grupy placebo (PLC) stwierdzono odpowiedź na leczenie. Dodatkowo wykazano wystąpienie istotnych statystycznie (IS) różnic na korzyść anakinry (ANA) względem placebo (PLC) dla następujących punktów końcowych: poziom CRP, poziom ESR i poziom SAA, liczba stawów z aktywną chorobą oraz ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą skali VAS. W trakcie fazy open-label badania, w trakcie której 10 pacjentów z grupy PLC rozpoczęło terapię ANA, odpowiedź na leczenie po 1 miesiącu od rozpoczęcia terapii biologicznej wystąpiła u 9 z 10 pacjentów leczonych w fazie zaślepionej za pomocą PLC (w publikacji Quartier 2010 nie przedstawiono innych wyników dotyczących skuteczności dla fazy open-label).

W przeglądzie systematycznym (SR) i metaanalizie (MA) Tarp 2015 w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego JIA ACR30 wszystkie leki biologiczne (ANA, kanakinumab (KAB), rilonacept i tocilizumab (TOC)) wykazały statystycznie istotną (IS) przewagę nad PLC. W ramach wykonanej także metaanalizy sieciowej (NMA) wykazano, iż nie ma różnic IS dotyczących skuteczności pomiędzy ANA, KAB i TOC w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali JIA ACR30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 4 do 12 tygodni).

W przeglądzie SR i MA Otten 2013 dla porównania pośredniego ANA vs. KAB oraz ANA vs. KAB vs. TOC, nie wykazano różnic IS w ocenie odpowiedzi na leczenie wg zmodyfikowanej skali ACR pedi 30 (na podstawie danych dla czasu terapii wynoszącego od 15 dni do 12 tygodni).

W prospektywnym badaniu skuteczności praktycznej, po roku terapii ANA u 22 pacjentów, raportowano: odpowiedź na leczenie według zmodyfikowanych kryteriów ACR Pedi 90 u 31% pacjentów; minimalną aktywność

choroby (MDA) u 49% pacjentów, natomiast całkowity brak objawów choroby (CID) u 25% pacjentów. Dodatkowo dla wszystkich ocenianych w badaniu drugorzędowych punktów końcowych (z wyjątkiem występowania objawów systemowych/ogólnych, dla którego na początku badania nie były dostępne dane wszystkich pacjentów) po rocznym leczeniu ANA wykazano istotną statystycznie poprawę względem wartości początkowych.

Bezpieczeństwo stosowania

W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej części badania RCT (Quartier 2010) raportowano 14 przypadków zdarzeń niepożądanych (AE) w grupie otrzymującej ANA i 13 w grupie PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE). Podczas fazy open-label badania (wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji fazy open-label), u 6 pacjentów stwierdzono ciężkie AEs, w tym u 4 pacjentów doszło do infekcji, a u 1 pacjenta do zapadnięcia kręgu (wszyscy ci pacjenci kontynuowali udział w badaniu), natomiast u 1 osoby, krótko po 2 miesiącu obserwacji, zdiagnozowano chorobę Crohna, w związku z czym została wykluczona z udziału w badaniu. Innymi obserwowanymi AEs były głównie nieciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia i częste infekcje. Jeden pacjent przerwał stosowanie ANA w 6. miesiącu obserwacji z powodu nagłego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy.

W przeglądzie systematycznym Tarp 2015 nie wykazano IS wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do każdego z analizowanych leków biologicznych (w tym ANA) względem PLC.

Według ChPL Kineret do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych ANA należą: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie stężenia cholesterolu. Wśród 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku po leczeniu ANA, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w związku z zakażeniem wirusem cytomegalii. Nie istnieją żadne przesłanki wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu ocenianego produktu leczniczego do obrotu wskazujące na to, że rodzaj i nasilenie zakażeń u pacjentów z chorobą Still'a (uMIZS) są inne niż u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) lub okresowymi zespołami zależnymi od białka kriopiryny (CAPS). Wśród pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku po leczeniu ANA odnotowano jeden przypadek przemijającej neutropenii. Żadna z reakcji alergicznych wśród pacjentów z uMIZS nie była poważna i żadne z działań niepożądanych związanych z alergią, nie wymagało przerwania leczenia ANA.

Po wprowadzeniu ocenianego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki: śródmiąższowej choroby płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i nadciśnienia płucnego głównie u dzieci i młodzieży z chorobą Still'a leczonych inhibitorami IL-6 i IL-1, w tym produktem Kineret. Wydaje się, że pacjenci z trisomią 21 stanowią znaczny odsetek tych przypadków.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że na podstawie rejestrów, antagoniści receptora IL-1 (do tej grupy należy ANA) są skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia, a ponadto skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków w Polsce są podobne jak w innych krajach.

Europejska Agencja ds. Leków (EMA) uznała relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Kineret u pacjentów z chorobą Still'a za pozytywną. Wskazano, iż korzystne efekty zdrowotne wykazane w badaniach z i bez grupy kontrolnej przeważają nad zidentyfikowaną potencjalnie zwiększoną częstotliwością wystąpienia toksycznych zdarzeń wątrobowych w tej grupie pacjentów.

Konkurencyjność cenowa

W przypadku dzieci poniżej 2 r.ż. w ocenianym wskazaniu nie ma aktywnego leczenia alternatywnego, natomiast u dzieci od 2 r.ż. alternatywną technologią może być kanakinumab.

W zleceniu MZ zidentyfikowano rozbieżności między wskazaną ceną 1 opakowania leku Kineret á 28 ampułkostrzykawkę, a całkowitym kosztem 2-miesięcznej terapii, w związku z tym koszt terapii anakinrą przedstawiono w 2 wariantach. Koszt 2 miesięcznej terapii anakinrą wynosi ████████ PLN netto (oszacowany na podstawie ceny 1 opakowania wskazanej w zleceniu MZ) / ████████ PLN netto (wskazany w zleceniu MZ). Natomiast koszt ten alternatywną technologią – KAB, w zależności od masy ciała pacjenta wynosi od 20,06 tys. do 200,63 tys. PLN odpowiednio dla dawki 30 mg (u dzieci z m.c. $\geq 7,5$ kg: 4 mg/kg m.c.) i 300 mg (dawka maksymalna, którą można podać).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 5-10 pacjentów (według opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję) przez 2 miesiące wyniesie: od ████████

do ████████ PLN netto (oszacowany na podstawie ceny 1 opakowania wskazanej w zleceniu MZ) lub, uwzględniając dane ze zlecenia MZ dot. całkowitego kosztu terapii, od ████████ do ████████ PLN netto.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że dla ocenianego wskazania, dla pacjentów w wieku od 8 miesiąca życia do 2 r.ż. w Polsce nie ma technologii alternatywnej. Natomiast w wieku od 2 do 18 r.ż. technologią alternatywną w ramach RDTL dla ANA we wnioskowanym wskazaniu może być KAB.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismami z dnia 14.06.2019 r., znak PLD.46434.2944.2019.AK (data wpływu do AOTMiT: 14.06.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji, na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Kineret (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (ICD-10: M08.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W dodatkowych informacjach zawartych w zleceniu podano, że pacjent jest w wieku 8 miesięcy oraz „leczenie: dexametazon, glikokortykosteroidy (dożylnie i doustnie), immunoglobuliny i metotreksat”.

Niniejszy produkt leczniczy nie był wcześniej oceniany we wnioskowanym wskazaniu, natomiast oceniano go w innych wskazaniach. W 2017 roku w Agencji oceniano produkt leczniczy Kineret w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (CHPL), we wskazaniach:

- a) inne wrodzone zespoły autozapalne:
 - o TRAPS;
 - o FMF, po nieskuteczności leczenia maksymalną tolerowaną dawką kolchicyny;
- b) poligenowe zespoły autozapalne mediowane przez IL1;
- c) amyloidoza wtórna, zależna od zmian autozapalnych.

Rada Przejrzystości uznała finansowanie ww. technologii za zasadne we wskazaniach „a” i „b”, natomiast za niezasadne we wskazaniu „c”. [ORP 40/2017 z dnia 20 lutego 2017 r.]

W 2016 roku w Agencji oceniano produkt leczniczy Kineret we wskazaniu: do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym:

- noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skórno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome);
- zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome);
- zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).

Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii medycznej za niezasadne w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową, natomiast zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii medycznej za zasadne w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w ramach programu lekowego, z wydawaniem leku do domu. W stanowisku RP wskazano również, iż podmiot upoważniony powinien zaproponować instrument dzielenia ryzyka, który pozwoli określić górną granicę wielkości finansowania tego programu przez płatnika publicznego. [SRP 102/2016 z dnia 26 września 2016 r. i REK 61/2016 z dnia 30 września 2016 r.]

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR (International League of Associations for Rheumatology) MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni.

Według klasyfikacji ILAR z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym (uMIZS/choroba Still'a), zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (nMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym (wMIZS), łuszczykowe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), niezróżnicowane zapalenie stawów. [Smolewska: Reumatologia]

Epidemiologia

MIZS jest chorobą rzadką. Według dostępnych danych w Polsce liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. [Puszczewicz 2010, PGE 2016] Dla uMIZS, w populacji europejskiej (brak danych dla Polski) zapadalność wynosi 0,6/100 000 dzieci rocznie, natomiast chorobowość 5,1/100 000 dzieci rocznie. [Thierry 2014]

Etiologia i patogenez

W przypadku MIZS do wystąpienia choroby niezbędna jest predyspozycja genetyczna i dodatkowo czynnik środowiskowy. Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, allelami HLA klasy I i II, genami kodującymi cytokiny, cząsteczkami adhezyjnymi lub też białkami przekazującymi sygnały [Rutkowska-Sak 2012]. Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się infekcje bakteryjne lub wirusowe, urazy fizyczne, a nawet psychiczne. Do czynników zakaźnych, które mogą indukować chorobę należą:

- wirusy (EBV, CMV, parwowirus B19, wirus różyczki, HBV, HCV, Coxsackie, wirus grypy, HIV),
- bakterie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, paciorkowce grupy A, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*). [Smolewska: Reumatologia]

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

Obraz kliniczny i rokowanie

U pacjentów z uMIZS obserwuje się:

- aktywne zapalenie w co najmniej jednym stawie;
- podwyższoną temperaturę (39-40°C) występującą codziennie przez co najmniej 14 dni;
- oraz przynajmniej jeden z niżej wymienionych objawów:
 - zanikającą wysypkę;
 - 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 uMIZS: z dominującymi objawami stawowymi lub układowymi. [ILAR 1997]

uMIZS to najcięższa postać MIZS, która jest przyczyną śmierci 2-4% pacjentów. U 30% dzieci już w początkowym okresie choroby występuje zapalenie osierdzia jak i mięśnia sercowego i wsierdzia. W tej postaci zapalenia stawów występuje bardzo duże ryzyko rozwoju skrobiawicy, inaczej amyloidozy. Kolejnym ciężkim i zagrażającym życiu powikłaniem jest zespół aktywacji makrofaga ZAM, czyli inaczej powikłanie zapalnych układowych chorób tkanki łącznej. Szacuje się, że występuje ono u około 13 % chorych na uMIZS i jest najczęstszym powodem

zgonów. Bardzo częstym powikłaniem jest uszkodzenie narządu wzroku w wyniku zapalenia błony naczyniowej oka. W przypadku braku odpowiedniego leczenia istnieje niebezpieczeństwo pogorszenia widzenia, aż do ślepoty. Także zaburzenia wzrostu związane są z rozwojem choroby. Podczas dużej aktywności zapalnej dzieci nie rosną prawie w ogóle lub tylko 1-2 cm na rok. [Termedia 2011]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [ChPL Kineret, zlecenie MZ]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Kineret (anakinra), 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampułkostrzykawk, EAN: 7350031440300
Kod ATC	L04AC03 (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny)
Substancja czynna	Anakinra – antagonistą ludzkich receptorów interleukiny-1, wytwarzany w komórkach <i>Escherichia coli</i> za pomocą techniki rekombinacji DNA
Wnioskowane wskazanie	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym, populacja pediatryczna po wcześniejszym leczeniu.
Dawkowanie	1 x dziennie Zalecana dawka u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę.
Droga podania	iniekcja podskórna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	2 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 α (IL-1 α) i interleukiny-1 β (IL-1 β) poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Kineret, EMA]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 marca 2002 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2007 r. EU/1/02/203/007 – opakowanie zawierające 28 ampułkostrzykawk Dopuszczenie do obrotu we wskazaniu: do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Still'a, w tym postaci uMIZS i choroby Still'a u dorosłych (AOSD, ang. Adult-Onset Still's Disease), z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami: 22 lutego 2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Produkt leczniczy Kineret dopuszczony jest do obrotu w następujących wskazaniach:</u> <ul style="list-style-type: none"> Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) - Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem; Okresowe zespoły zależne od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes) - Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu CAPS, w tym: <ul style="list-style-type: none"> noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome); zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome); zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome); Choroba Still'a - Kineret jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Still'a, w tym postaci uMIZS i choroby Still'a u dorosłych (AOSD, ang. Adult-Onset

	<p>Still's Disease), z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub glikokortykosteroidami.</p> <p>Kineret można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD, ang. disease-modifying antirheumatic drugs).</p>
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Oceniane wskazanie zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu leku Kineret – choroba Stilla.

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku przygotowywania niniejszego opracowania wystąpiono do 8 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinie od 1 z nich.

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego wg eksperta klinicznego

Skutki następstw młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym	dr n. med. Piotr Gietka – p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (Warszawa)
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Ponadto dr n. med. Piotr Gietka wskazał, że „Postać systemowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) jest wielonarządową chorobą zapalną o nieznannej etiologii, różnym przebiegu i rokowaniu. W obrazie klinicznym tych chorób dominuje heptyczna gorączka, zapalenie stawów, wysypka, organomegalia, wysokie wskaźniki stanu zapalnego i ferrytyny. Wczesne rozpoznanie i intensywne leczenie od początku choroby może zapobiec progresji choroby i możliwym powikłaniom, takim jak: zespół aktywacji makrofagów, amyloidoza, niepełnosprawność ruchowa. Lekami pierwszego wyboru są w Polsce glikokortykosteroidy, leki modyfikujące przebieg choroby. W przypadku braku poprawy istnieją bezpośrednie wskazania do leczenia biologicznego lekami biologicznymi blokującymi działanie interleukiny 1 (anakinra) i interleukiny 6 (tocilizumab). W oparciu o najnowsze doniesienia naukowe leczenie we wczesnym okresie uMIZS inhibitorami IL-1, w tym anakinrą, jest obecnie najlepszą metodą leczenia tej choroby.”

Tabela 4. Rokowanie pacjentów i konsekwencje choroby wg eksperta klinicznego

dr n. med. Piotr Gietka – p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (Warszawa)
Rokowania pacjentów
„Generalnie rokowanie co do całkowitego wyleczenia jest niepomyślne. Choroba ma przebieg przewlekły z okresami poprawy i zaostrzeń. Dzieci wymagają stałej specjalistycznej opieki lekarskiej, przewlekłej farmakoterapii, rehabilitacji”.
Najbardziej dotkliwe objawy, konsekwencje choroby
„W fazie ostrej choroby z uwagi na objawy narządowe ze strony serca czy płuc istnieje niebezpieczeństwo rozwoju niewydolności krążeniowo-oddechowej i rozwoju zespołu aktywacji makrofagów bezpośrednio zagrażającego życiu. W późniejszej fazie choroby istnieje niebezpieczeństwo pojawienia skrobiawicy wtórnej prowadzącej do niewydolności wielonarządowej. W przypadku dominujących objawów stawowych wysoce prawdopodobne jest kalectwo związane ze zmianami w narządzie ruchu.”

Tabela 5. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg eksperta klinicznego

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	dr n. med. Piotr Gietka – p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (Warszawa)
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

Dr n. med. Piotr Gietka wskazał także, że „Ze względu na ciężki przebieg choroby, możliwość rozwoju powikłań bezpośrednio zagrażających życiu dziecka, zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie choroby, a w późniejszym okresie również z uwagi na potencjalny rozwój niepełnosprawności w zakresie narządu ruchu, dostępność leczenia blokerami IL-1 w znacznym stopniu poprawi rokowanie w układowej postaci MZS.”

Tabela 6. Jakość życia pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (stan przed rozpoczęciem / po rozpoczęciu leczenia ocenianą technologią)

Ekspert/uzyskany stan		dr n. med. Piotr Gietka – p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (Warszawa)	
		stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort		
	Krańcowy ból lub dyskomfort	x	
Niepokój / przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie		

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ANA pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej: PubMed (via Medline), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24 czerwca 2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14.1. niniejszego opracowania. Strategię wyszukiwania przygotowała i zaimplementowała w ww. bazach 1 osoba.

Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym, populacja pediatryczna po wcześniejszym leczeniu.	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Kineret (anakinra)	Inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Punkty końcowe oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Typ badań	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne; • badania retrospektywne; • opisy i serie przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace poglądowe; • przeglądy niesystematyczne.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim; • publikacje dostępne w pełnym tekście. 	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • badania dostępne jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych; • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (dotyczące tylko metodyki).

*Oddzielnie wyszukiwano najwyższej jakości danych dla skuteczności eksperymentalnej oraz praktycznej. Przeglądy systematyczne uwzględniono w ramach przedstawienia dowodów dla komparatorów.

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

Do opracowania Agencji włączono: 2 przeglądy systematyczne (Tarp 2015 i Otten 2013) i 1 randomizowane badanie kliniczne (Quartier 2010) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne oraz 1 prospektywne badanie oceniające skuteczność praktyczną (Kearsley-Fleet 2018).

6.2. Wyniki

6.2.1. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

6.2.1.1. RCT

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka badania RCT włączonego do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Quartier 2010 ANAJIS trial (NCT00339157)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen, Inserm, the French Society for Inflammatory Diseases in Pediatric Rheumatology (SOFREMIP), the Association for the Development of Pediatric Rheumatology (ADRI), the French Association for Patients with Juvenile Arthritis KOURIR</p>	<p>Wieloośrodkowe (6 ośrodków), międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną, przeprowadzone w celu oceny skuteczności antagonisty receptora interleukiny 1 w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (ang. systemic-onset juvenile idiopathic arthritis, sJIA).</p> <p><u>Typ hipotezy:</u> superiority*</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> część A badania: 1 miesiąc – okres zaślepienia, część B badania: 11 miesięcy – okres bez zaślepienia (open-label).** <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ANA w dawce 2 mg/kg/d podawana podskórnie, dawka maksymalna: 100 mg; PLC. <p>W II części badania wszyscy pacjenci otrzymywali terapię anakinrą, w tej części badania dopuszczane było stosowanie kortykosteroidów.</p> <p>Terapia dożylnymi lub dostawowymi steroidami, lekami immunosupresyjnymi i DMARD musiały zostać przerwane co najmniej na 1 miesiąc lub wcześniej (w zależności od czasu ich półtrwania) przed włączeniem do badania.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek od 2 do 20 lat, zdiagnozowane uMIZS^A, czas trwania choroby > 6 miesięcy, aktywna choroba (gorączka związana z chorobą i/lub CRP > 20 mg/l i/lub wskaźnik opadania erytrocytów w pierwszej godzinie (ang. erythrocyte sedimentation rate, ESR) > 20), znacząca aktywność choroby w 1 dniu włączenia do badania, zachodzenie co najmniej 3 z następujących kryteriów, pomimo doustnego stosowania prednizonu lub prednizolonu w dawce $\geq 0,3$ mg/kg lub 10 mg/d: <ul style="list-style-type: none"> całkowita ocena aktywności choroby $\geq 20/100$, ocena wpływu choroby na ogólne samopoczucie $\geq 20/100$, wynik w kwestionariuszu Childhood Health Assessment Questionnaire $\geq 0,375/3$, liczba stawów z aktywnym zapaleniem ≥ 2, liczba stawów z nieodwracalnym ograniczeniem ruchu ≥ 2, ESR ≥ 30; brak aktywności seksualnej lub skuteczna antykoncepcja u kobiet. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia inhibitorami IL-1, jakikolwiek stan uniemożliwiający leczenie immunosupresyjne. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> anakinra: 12 placebo: 12 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> porównanie skuteczności (odpowiedzi na leczenie^B) ANA i PLC po 1 miesiącu terapii. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (ang. adverse events, AEs).

sJIA – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (ang. systemic-onset juvenile idiopathic arthritis); CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); ESR – wskaźnik opadania erytrocytów (ang. erythrocyte sedimentation rate); IL – interleukina;

* osiągnięcie "superiority" zdefiniowano jako wystąpienie min 60% różnicy między ocenianymi grupami przy jednoczesnym braku wystąpienia poprawy w grupie komparatora u więcej niż 10% chorych.

**w publikacji Quartier 2010 dla fazy open-label przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności tylko dla podgrupy pacjentów rozpoczynających w jej trakcie terapię ANA (po 1 miesiącu terapii).

^A diagnoza dokonana na podstawie kryteriów wskazanych przez International League of Associations for Rheumatology (ILAR) [Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004 ; 31 : 390 – 2.]

^B odpowiedź na leczenie określano na podstawie kryteriów ACPpedi 30 (ang. American College of Rheumatology Pediatric), zmodyfikowanych na potrzeby badania – pacjenci musieli spełnić 3 następujące warunki: odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ACRpedi 30, brak gorączki związanej z chorobą (temperatura ciała < 38°C przez ostatnie 8 dni) oraz 50% wzrost lub normalizacja poziomu CRP i ESR w porównaniu z 1. dniem badania.

Ocena jakości i ograniczenia badania włączonego do przeglądu:

Jakość badania Quartier 2010 oceniono na podstawie ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Większość ryzyk oceniono na niskie, jedynie ryzyko związane z wykonaniem i detekcją oceniono na niejasne (w publikacji nie odniesiono się do tej kwestii).

Tabela 9. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowania	Inny
	Losowy przydział do grup	Utajnienie kodu randomizacji					
Quartier 2010	niskie	niskie	niejasne	niejasne	niskie	niskie	niskie

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia włączonego badania:

- niska liczebność porównywanych grup (po 12 pacjentów);
- do badania włączani byli pacjenci od 2 do 20 r.ż., wnioskowanie wskazanie obejmuje populację pediatryczną, w dodatkowych informacjach podano, iż oceniany pacjent ma 8 miesięcy;
- w zleceniu MZ wskazano, iż oceniany pacjent był wcześniej leczony deksametazonem, glikokortykosteroidami (dożylnie oraz doustnie), immunoglobulinami i metotreksatem, natomiast w badaniu Quartier 2010 wcześniejszą terapię metotreksatem stosowało 8 z 12 pacjentów w grupie anakinry i 11 z 12 pacjentów z grupy placebo, natomiast immunoglobuliny jeden pacjent z grupy placebo, nie wskazano, czy którykolwiek pacjent stosował wcześniej terapię deksametazonem;
- krótki okres obserwacji, część pierwsza badania (randomizowana, podwójnie zaślepiena) obejmowała 1 miesiąc obserwacji, natomiast druga część badania, podczas której wszyscy pacjenci stosowali anakinrę trwała 11 miesięcy.

Wyniki

Skuteczność

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie w 1. miesiącu obserwacji (Quartier 2010)

Odpowiedź	anakinra N=12 n (%)	placebo N=12 n (%)	Wartość p*
Pierwotny punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (zmodyfikowane kryteria ARCpedi 30) ^A	8 (67)	1 (8)	0,003 ^D
Odpowiedź uzyskana w odniesieniu do objawów uogólnionych ^A	8 (67)	1 (8)	0,003 ^D
Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30	11 (92)	7 (58)	0,059 ^D
Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30 i brak gorączki ^B	11 (92)	6 (50)	0,025 ^D
Odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30, brak gorączki i CRP < 15 mg/l ^C	10 (83)	3 (25)	0,004 ^D
Odpowiedź na leczenie zgodna ze zmodyfikowanymi kryteriami ARC pedi 50, 70 i 100 ^A			
- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 50	7 (58)	0	0,005 ^D
- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 70	5 (42)	0	0,038 ^D

- odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 100	0	0	1 ^D
Odpowiedź na poszczególne zmienne (średnia zmiana: od 1 dnia do końca 1 miesiąca obserwacji):			
CRP [%]	- 71	- 16	0,001 ^E
ESR [%]	- 64	- 18	0,002 ^E
SAA [%]	- 70	- 2	< 0,001 ^E
Liczba stawów z aktywną chorobą [%]	- 46	- 18	0,040 ^E
Liczba stawów z ograniczeniem ruchu pasywnego [%]	- 36	- 20	0,148 ^E
CHAQ [%]	- 37	- 9	0,236 ^E
Ocena aktywności choroby przez lekarza za pomocą wizualnej analogowej skali (ang. Visual Analogue Scale, VAS) (0-100 mm) [%]	- 63	- 20	0,002 ^E
Ogólna ocena za pomocą VAS (0-100 mm) dokonana przez rodzica/pacjenta [%]	- 36	- 23	0,544 ^E
Ocena bólu za pomocą VAS (0-100 mm) dokonana przez rodzica/pacjenta [%]	- 29	- 21	0,219 ^E

*w treści publikacji wskazano, iż dla pierwszorzędnego PK osiągnięto IS różnicę na korzyść ANA, natomiast zgodnie z założoną w badaniu hipotezą badawczą celem było wystąpienie min 60% różnicy między ocenianymi grupami (ANA vs. PLC) przy jednoczesnym braku wystąpienia poprawy w grupie PLC u więcej niż 10% chorych. Zgodnie z zaprezentowanymi w publikacji Quartier 2010 wynikami dla pierwszorzędnego PK różnica między ANA a PLC jest mniejsza niż 60% (ANA 67% vs PLC 8%).

^A temperatura ciała < 38°C przez ponad 7 dni, CRP i ESR w normie lub zmniejszone o co najmniej 50% (= objawy ogólnoustrojowe), a także u pacjentów osiągających pierwotny punkt końcowy: odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ACR pedi 30,50, 70 lub 100 (którykolwiek poziom został wskazany u danego pacjenta) w porównaniu do wyn ku z pierwszego dnia udziału w badaniu.

^B temperatura ciała < 38°C przez ponad 7 dni i odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30 w porównaniu do baseline.

^C temperatura ciała < 38°C przez ponad 7 dni, CRP < 15 mg/l i odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ARC pedi 30 w porównaniu do baseline.

^D test χ^2 .

^E test Manna-Whitneya.

W pierwszej części badania (faza podwójnie zaślepienia) u 8 z 12 pacjentów (67%) z grupy ANA i u 1 z 12 pacjentów (8%) z grupy PLC stwierdzono odpowiedź na leczenie po miesięcznym okresie obserwacji, różnice były istotne statystycznie na korzyść ANA. W grupie kontrolnej 2 pacjentów przerwało leczenie (w 5 i 11 dniu badania) z powodu bólu w miejscu podania, jeden z nich był jedynym pacjentem, który uzyskał odpowiedź na leczenie w pierwszym miesiącu obserwacji.

Stwierdzono istotnie statystycznie większą poprawę w grupie ANA niż w grupie PLC w odniesieniu do poziomu CRP, ESR i SAA, liczby stawów z aktywną chorobą oraz oceny aktywności choroby przez lekarza za pomocą wizualnej analogowej skali.

Do drugiej części badania (faza open-label) włączono 22 pacjentów. W trakcie fazy open-label badania, w trakcie której 10 pacjentów z grupy PLC rozpoczęło terapię ANA, odpowiedź na leczenie po 1 miesiącu od rozpoczęcia terapii biologicznej wystąpiła u 9 z 10 pacjentów leczonych wcześniej w fazie zaślepienia za pomocą PLC. Natomiast nie odniesiono się do pacjentów już wcześniej leczonych ANA.

Po 1. miesiącu obserwacji, zgodnie z protokołem badania, zmniejszono dawkę prednizonu/prednizolonu u wszystkich pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie i kontynuowali udział w badaniu (8 osób z grupy ANA) oraz u 7 pacjentów, u których stwierdzono częściową poprawę (zgodnie z decyzją badacza, 4 z grupy ANA i 3 z grupy PLC). Przy każdym wizycie dawka GKS była utrzymywana na stałym poziomie lub zmniejszona zgodnie z zaleceniami protokołu. Trzech pacjentów z grupy ANA, u których zmniejszono dawkę GKS nie uzyskało już odpowiedzi na leczenie po 2. miesiącach obserwacji. 16 pacjentów uczestniczyło w badaniu do wizyty po 12. miesiącu obserwacji. W tej grupie, spośród 7 osób odpowiadających na leczenie, u 6 zaprzestano podawania GKS, a u 5 z nich stwierdzono brak aktywności choroby.

Bezpieczeństwo

Tabela 11. Zdarzenia niepożądane (Quartier 2010)

Zdarzenia niepożądane (AEs)	Część A badania (podwójnie zaślepienia) (okres obserwacji: 1 mies.)		Część B badania (open-label) (okres obserwacji: 11 mies.) ^A
	anakinra N=12	placebo N=12	anakinra N=22

Jakiegokolwiek AEs [n (pacjentolata)]	14 (14)	13 (13)	89 (5,71)
Ciężkie AEs [n (pacjentolata)]	0 (0)	0 (0)	5 (0,33) ^B
Ból po iniekcji [n (pacjentolata)]	8 (8)	6 (6)	15 (0,99)
Rumień po podaniu [n]	3	1	6 (0,40)
Infekcje [n (pacjentolata)]	2 (2)	2 (2)	44 (2,90)
- zakażenia laryngologiczne i zapalenie krtani [n]	1	1	20
- zapalenie oskrzeli [n]	0	0	8
- pokarmowe [n]	1	1	3
- skórne [n]	0	0	4
- inne [n]	0	0	9 ^C
Wymioty, ból brzucha [n]	0	1	9
Inne AEs ^D [n (pacjentolata)]	0 (0)	2 (2)	10 (0,66)

^A 8 pacjentów wykluczono z badania między 1. a 6. miesiącem obserwacji.

^B infekcje (n=4), zapadnięcie kręgu (ang. vertebral collapse) (n=1) – tych 5 pacjentów kontynuowało udział w badaniu, zmiany skórne i związane z układem pokarmowym prowadzące do zdiagnozowania choroby Crohna (n=1)

^C ospa wietrzna (n=3), kandydoza sromu (n=2), izolowana gorączka (n=2), atypowe zapalenie płuc, infekcje układu moczowego. Żaden z tych pacjentów nie został wyłączony z badania.

^D zmiany skórne (n=5), krwimocz (n=2), ból pleców (n=2), złamanie zęba, astenia, zawroty głowy.

W trakcie trwającej 1 miesiąc zaślepionej części badania raportowano 14 przypadków zdarzeń niepożądanych (AE) w grupie otrzymującej ANA i 13 w grupie PLC. Nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE).

Podczas części B badania (okres open-label) po leczeniu anakinrą u 6 pacjentów stwierdzono ciężkie AEs, w tym u 4 pacjentów doszło do infekcji, a u 1 pacjenta do zapadnięcia kręgu (wszyscy ci pacjenci kontynuowali udział w badaniu), natomiast u 1 osoby, po 2 miesiącu obserwacji, zdiagnozowano chorobę Crohna, w związku z czym została wykluczona z dalszego udziału w badaniu. Innymi obserwowanymi AEs były głównie nieciężkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia i częste infekcje. Jeden pacjent przerwał stosowanie ANA w 6. miesiącu obserwacji z powodu nagłego wzrostu aktywności aminotransferaz w surowicy.

6.2.1.2. Przeglądy systematyczne

Przeglądy systematyczne oceniono przy pomocy narzędzia AMSTAR 2¹. Przegląd Tarp 2015 został oceniony jako umiarkowanej jakości, a przegląd Otten 2013 – jako niskiej jakości.

Tabela 12. Skuteczność i bezpieczeństwo na podstawie przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
<p>Tarp 2015</p> <p>Wszyscy autorzy zadeklarowali brak konfliktu.</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania.</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p>Przejrano bazy: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library, ostatnie wydanie), Medline via Pubmed (od 1950 r.), Embase via Ovid (od 1980 r.), ClinicalTrials.gov. do lipca 2014 r. Nie zastosowano ograniczenia na język publikacji.</p> <p>P: pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o</p>	<p>Opis wyników skuteczności i bezpieczeństwa, na tyle na ile było to możliwe, ograniczono do ocenianego leku (anakinry) oraz potencjalnego komparatora (kanakinumabu).</p> <p>W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono 5 badań równoległych (ang. parallel trials), w których analizowano anakinrę (ANA, Quartier 2011), KAB (Ruperto 2013), riloncept (Lovell 2013, Ilowite 2014) i TOC (De Benedetti 2012) oraz 2 badania typu withdrawal (badanie nad skutkami odstawienia leku) uwzględniające KAB (Ruperto 2013) i TOC (Yokota 2008). Pierwszorzędowy punkt końcowy JIA ACR30 (skuteczność i bezpieczeństwo) oceniano na podstawie badań równoległych. Czas terapii w badaniach równoległych wynosił od 4 do 12 tygodni. W badaniach typu withdrawal czas fazy open-label wynosił od 6 do 32 tygodni, a w fazie withdrawal od 12 do 88 tyg.</p> <p><u>Skuteczność:</u></p> <p>W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego JIA ACR30 wszystkie leki biologiczne (ANA, KAB, riloncept i TOC) wykazały statystycznie istotną (IS) przewagę nad placebo. Wykazano IS heterogeniczność między rozważanymi lekami biologicznymi a placebo ($\chi^2=15,65$, $p=0,001$). W metaanalizie sieciowej (NMA) wykazano, że: KAB i TOC wykazują IS wyższą skuteczność w porównaniu do rilonceptu (niskiej jakości dowody); nie ma różnic pomiędzy ANA a rilonceptem (bardzo niskiej jakości dowody); nie ma różnic pomiędzy ANA, KAB i TOC (niskiej jakości dowody).</p>

¹ https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

Badanie	Metodyka	Wyniki
	<p>początku uogólnionym (sJIA, ang. systemic juvenile idiopathic arthritis)</p> <p>I: leki biologiczne;</p> <p>C: placebo, csDMARD, inne leki biologiczne (niż uwzględnione w interwencji);</p> <p>O: JIA ACR30 (30% poprawa wg American College of Rheumatology Paediatric response criteria) dla skuteczności i poważnych zdarzeń niepożądanych; JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90; ocena bezpieczeństwa;</p> <p>S: badania randomizowane.</p>	<p>W NMA badań Quartier 2011, Ruperto 2013, Lovell 2013, Ilowite 2014, De Benedetti 2012 wykazano, że KAB jest związany z IS lepszą odpowiedzią wg zmodyfikowanej skali JIA ACR50 i JIA ACR70 w porównaniu do rilonaceptu; pomiędzy ANA a rilonaceptem lub KAB nie wykazano różnic IS.</p> <p>W badaniu Ruperto 2013 (typu withdrawal) wykazano, że 100 z 177 pacjentów przyjmujących KAB miało odpowiedź co najmniej w skali JIA ACR30 wraz z brakiem gorączki i w związku z tym zostali zrandomizowani do kontynuacji KAB (n=50) lub do PLC (n=50). Nawrotu aktywności choroby nie zaobserwowano u 39 (78%) pacjentów z grupy KAB i u 24 (48%) pacjentów z grupy PLC. Różnice pomiędzy grupami były istotne statystycznie: OR=3,84 (95% CI: 1,61; 9,16). Mediana czasu do nawrotu aktywności choroby w grupie KAB była dłuższa (>88 tygodni) w porównaniu do PLC (38 tygodni) (p=0,003).</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>W badaniu dotyczącym anakinry nie raportowano ciężkich zdarzeń niepożądanych (zarówno w grupie ANA, jak i PLC). Nie wykazano IS wyższego ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do każdego z analizowanych leków biologicznych względem placebo. Nie wykazano IS heterogeniczności pomiędzy analizowanymi grupami ($\chi^2=0,87$, p=0,83). Nie wykonano NMA z uwagi na ograniczenia, ponadto wskazano na brak różnic pomiędzy lekami w analizowanych ciężkich zdarzeniach niepożądanych (dowody bardzo niskiej jakości).</p> <p>NMA wykazała, że KAB i TOC IS zwiększają ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do rilonaceptu oraz, że TOC IS zwiększa ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do KAB.</p> <p>Wykazano, że KAB i TOC IS zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji w porównaniu z PLC.</p> <p>W badaniu Ruperto 2013 wykazano, że zarówno w ramieniu KAB, jak i PLC po 6 pacjentów miało ciężkie zdarzenia niepożądane (dla 11 622 pacjentodni w grupie KAB i 9 045 pacjentodni w grupie PLC). W grupie KAB leczenie przerwało 22% pacjentów, a w grupie PLC 52%. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie KAB było nieistotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy PLC: RR=0,78 (95% CI: 0,25; 2,41). W grupie KAB z powodu zdarzeń niepożądanych leczenie przerwało mniej pacjentów w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio 0% vs 12%). Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożadanymi (KAB 92% vs PLC 82%), infekcjami (58% vs 42%) i ciężkimi infekcjami (4% vs 4%), nie stanowiły istotnej różnicy pomiędzy grupami.</p> <p><u>Ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - We wszystkich badaniach raportowano wyniki wg. zmodyfikowanej skali JIA ACR30. Natomiast w poszczególnych badaniach skala ta modyfikowana była w różny sposób (np. uwzględnianie (bądź brak) w kryteriach wysypki, gorączki, dawkowania GKS). - Odpowiedzi wg zmodyfikowanych skali JIA ACR50, JIA ACR70, JIA ACR90 nie raportowano w badaniach z rilonaceptem, ani w ramieniu PLC badania z TOC. Odpowiedź wg zmodyfikowanej skali JIA ACR90 raportowano wyłącznie w badaniu z KAB.
<p>Otten 2013</p> <p>W publikacji opisano konflikty interesów autorów (m.in., granty, wynagrodzenia za konsultacje).</p> <p>Źródło finansowania: brak finansowania.</p>	<p>Przegląd systematyczny z porównaniem pośrednim (metodą Butchera). Przejrzano bazy: PubMed, Embase, Cochrane clinical trials, ClinicalTrials.gov obejmujący okres do stycznia 2012 r. Brak informacji o języku włączanych publikacji.</p> <p>P: pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (JIA, ang. juvenile idiopathic arthritis)</p> <p>I: leki biologiczne;</p> <p>C: placebo, csDMARD, inne leki biologiczne (niż uwzględnione w interwencji);</p> <p>O: skuteczność;</p> <p>S: RCT.</p>	<p>Opis wyników skuteczności i bezpieczeństwa, na tyle na ile było to możliwe, ograniczono do ocenianego leku (ANA) oraz potencjalnego komparatora (KAB). W przeglądzie systematycznym Tarp 2015 (opisanym powyżej) uwzględniono tożsame badania, ale z dłuższych okresów obserwacji i/lub pełnych tekstów publikacji.</p> <p>Do przeglądu włączano badania na pacjentach z JIA, natomiast wykonano dwa porównania: uwzględniające badania z pacjentami z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i uwzględniające badania z pacjentami z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o początku uogólnionym (sJIA). W niniejszym opracowaniu opisano wyniki uwzględniające pacjentów z sJIA. Zidentyfikowano 5 badań: Quartier 2010 (ANA vs PLC), Ruperto 2011 (KAB vs PLC), Lovell 2011 (rilonacept vs PLC), De Benedetti 2011 (TOC vs PLC), Yokota 2008 (TOC vs PLC). Do porównania wybrano trzy badania, porównujące ANA, TOC i KAB z PLC (odpowiednio: Quartier 2010, De Benedetti 2011, Ruperto 2011). Czas fazy podwójnie zaślepionej w badaniu De Benedetti 2011 wynosił 12 tyg., w badaniu Quartier 2010 – 1 miesiąc, a w badaniu Ruperto 2011 – 15 dni.</p> <p>W badaniu Quartier 2010 wykazano, że w ramieniu ANA istotnie statystycznie więcej osób osiąga odpowiedź na leczenie wg ACRpedi30 w porównaniu do grupy PLC, odpowiednio 8/12 vs 1/12 [RR=8,00 (95% CI: 1,17; 54,50)].</p> <p>W badaniu Ruperto 2011 wykazano, że w ramieniu KAB istotnie statystycznie więcej osób osiąga odpowiedź na leczenie wg ACRpedi30 w porównaniu do grupy PLC, odpowiednio 36/43 vs 4/41 [RR=8,58 (95% CI: 3,35; 21,97)].</p> <p>Dla porównania pośredniego ANA z KAB nie wykazano różnic istotnych statystycznie w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali ACRpedi30: RR=0,93 (95% CI: 0,11; 7,91), p=0,95. Wskazano, że porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy lekami (ANA, TOC i KAB) w ocenie odpowiedzi wg zmodyfikowanej skali ACRpedi30.</p> <p><u>Ograniczenia:</u></p>

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<ul style="list-style-type: none"> - Badanie Quartier 2010 było przeprowadzone na bardzo małej grupie osób (N=24) – po 12 pacjentów w każdym z ramion badania. - Niektóre dane z badań pochodziły z abstraktów konferencyjnych. - Z powodu heterogeniczności nie wszystkie odnalezione badania włączono do porównania pośredniego.

6.2.2. Skuteczność praktyczna

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka badania skuteczności praktycznej włączonego do opracowania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kearsley-Fleet 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Prospektywne badanie skuteczności praktycznej leczenia biologicznego u pacjentów z uMIZS na podstawie danych z brytyjskiego rejestru „Biologics for Children with Rheumatic Diseases (BCRD)”</p> <p>W badaniu uwzględniono dane pacjentów z okresu: 01.01.2010 r. – 31.12.2016 r. (minimum 1 rok obserwacji w ramach rejestru).</p> <p>W momencie włączenia do rejestru (rozpoczęcie leczenia lekiem biologicznym) a następnie po 6 miesiącach, po roku i dalej raz na rok, zbierano następujące dane:</p> <ul style="list-style-type: none"> - demograficzne; - charakterystykę choroby (wg 71-joint juvenile arthritis disease activity score, JADAS-71); - klasyfikację wg ILAR i aktywność choroby; - aktualne i wcześniejsze terapie (w tym biologiczne). <p>Zbierano szczegółowe dane o zmianach terapii i aktywności choroby oraz zdarzeniach niepożądanych i nowych chorobach.</p> <p>W ramach badania przeprowadzono porównania: ANA vs TOC oraz pacjenci stosujący pierwszy raz leczenie biologiczne vs pacjenci wcześniej leczeni tego typu terapiami.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <p>Dzieci i młodzież z uMIZS rozpoczynające terapię lekami biologicznymi: ANA lub TOC.</p> <p>Do rejestru włączano pacjentów rozpoczynających terapię nowym lekiem biologicznym, lecz mogli oni być leczeni innymi lekami biologicznymi wcześniej.</p> <p>Rodzice pacjentów musieli złożyć pisemną zgodę na udział w badaniu zgodnie z Deklaracją Helsińską.</p> <p>Z przyczyn logistycznych do badania włączano pacjentów w okresie do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii nowym lekiem biologicznym, jednak musieli oni dostarczyć dane wejściowe dla momentu rozpoczęcia terapii.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <p>Z badania wykluczano pacjentów z minimalną aktywnością choroby (ang. minimal disease activity, MDA) i brakiem objawów systemowych w momencie rozpoczęcia terapii biologicznej.</p> <p><u>Liczebność populacji</u></p> <p>Do badania włączono łącznie 76 pacjentów, z czego 22 stosowało ANA.</p>	<p>Po roku oceniano wystąpienie u pacjentów 3 pierwszorzędowych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpienie MDA; - wystąpienie choroby nieaktywnej klinicznie (ang. clinically inactive disease, CID); - wystąpienie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR Pedi 90. <p>Wystąpienie MDA zdefiniowano jako osiągnięcie oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wg physician global assessment of disease activity (PGA) >3,4 cm; - wg global evaluation of well-being (PGE) >2,1 cm; - maksymalnie jeden staw z aktywnym zapaleniem. <p>Wystąpienie CID zdefiniowano jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> - brak stawów z aktywnym zapaleniem; - brak objawów systemowych/ogólnych; - brak zapalenia błony naczyniowej; - PGA = 0; - normalna wartość ESR, zdefiniowana jako 20mg/mm lub mniej; <p>Wystąpienie ACR Pedi 90 zdefiniowano jako wystąpienie poprawy o 90% wśród 3 z 6 podstawowych parametrów ocenianych u pacjentów z MIZS, przy jednoczesnym pogorszeniu tylko jednego z nich o >30% (liczba stawów z aktywną chorobą, liczba stawów z ograniczoną ruchomością, PGA, PGE, dziecięcy kwestionariusz oceny zdrowia (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) dla komponentu funkcjonalnego, ESR).</p> <p>Pacjenci którzy przerwali terapię biologiczną przed upływem roku byli kwalifikowani jako nie osiągający powyższych PK, chyba że przyczyną przerwania terapii była remisja choroby i w takiej sytuacji pacjent był raportowany jakby osiągnął wszystkie pierwszorzędowe PK.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba stawów z aktywną chorobą; - liczba stawów z ograniczoną ruchomością;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			- PGA; - PGE; - CHAQ; - ESR; - JADAS-71; - przyczyna przerwania terapii (brak efektywności, remisja, zdarzenia niepożądane).

Wyniki

Kearsley-Fleet 2018 - pacjenci stosujący ANA

Do badania Kearsley-Fleet 2018 włączono 22 pacjentów rozpoczynających terapię biologiczną za pomocą ANA, w tym 15 (68%) dziewczynek i 7 (32%) chłopców, z czego 19 (86%) pacjentów stosowało ANA jako pierwszy lek biologiczny, 2 pacjentów stosowało wcześniej 1 terapię biologiczną, natomiast 1 pacjent stosował wcześniej 2 terapie biologiczne. Wcześniej stosowane terapie biologiczne: 2 x inhibitory TNF- α i 2 x inhibitory IL-6. Mediana wieku pacjentów wynosiła 6 lat (zakres 2-13), natomiast mediana czasu trwania choroby wynosiła 1 rok (zakres 0-1, informacja dostępna dla n=21 pacjentów). Syndrom aktywacji makrofagów występował u 7 pacjentów (informacja dostępna dla n=19 pacjentów). Wcześniejsze leczenie metotreksatem (MTX) było stosowane u 19 (86%) pacjentów i u takiej samej liczby było stosowane w trakcie badania jednocześnie z leczeniem biologicznym. Wcześniejsza sterydoterapia była stosowana u wszystkich pacjentów, natomiast sterydoterapia jako leczenie towarzyszące terapii biologicznej została zastosowana u 13 (59%) pacjentów.

Tabela 14. Skuteczność praktyczna dla pacjentów stosujących anakinrę z badania Kearsley-Fleet 2018 - pacjenci stosujący ANA

Punkt końcowy	Czas/Zmiana	anakinra, średnia/% (SD/n) N=22
Pierwszorzędowe punkty końcowe		
ACR Pedi 90	po roku	31%
MDA		49%
CID		25%
Drugorzędowe punkty końcowe		
występowanie objawów systemowych/ogólnych	baseline	79% (n=14)*
	po roku	27%
liczba stawów z aktywną chorobą	baseline	7,1 (2,1)
	po roku	0,8 (0,4)
	zmiana**	-6,4 (2,0) p < 0,001
liczba stawów z ograniczoną ruchomością	baseline	6,3 (2,1)
	po roku	1,1 (0,6)
	zmiana**	-5,2 (2,1) p < 0,001
PGA [0-10 cm VAS]	baseline	3,2 (0,7)
	po roku	1,1 (0,5)
	zmiana**	-2,1 (0,9) p = 0,002
PGE [0-10 cm VAS]	baseline	4,1 (0,8)
	po roku	2,0 (0,7)
	zmiana**	-2,1 (1,0) p = 0,005
CHAQ [zakres 0-3]	baseline	1,1 (0,3)

Punkt końcowy	Czas/Zmiana	anakinra, średnia/% (SD/n) N=22
	po roku	0,7 (0,2)
	zmiana**	-0,4 (0,2) p = 0,005
ESR [mm/h]	baseline	54 (10)
	po roku	11 (2)
	zmiana**	-43 (11) p < 0,001
JADAS-71	baseline	18 (2,9)
	po roku	4 (1,3)
	zmiana**	-14 (3,1) p < 0,001

* dane o objawach systemowych w momencie baseline były dostępne dla 14 chorych, ** zmiana w ciągu roku względem wartości początkowych (baseline).

Wśród pacjentów leczonych anakinrą, po roku terapii, pierwszorządowe PK osiągnięto u:

- ACR Pedi 90 – 31% pacjentów;
- MDA - 49% pacjentów;
- CID – 25% pacjentów.

We wszystkich ocenianych drugorzędowych PK (z wyjątkiem występowania objawów systemowych/ogólnych, dla którego na początku badania nie były dostępne dane dla wszystkich pacjentów) wykazano wystąpienie po roku obserwacji IS poprawy względem wartości początkowych (szczegółowe dane przedstawiono w powyższej tabeli).

Tabela 15. Skuteczność praktyczna wg ekspertów klinicznych

dr n. med. Piotr Gietka – p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (Warszawa)
„Inhibitory IL-1 obok inhibitorów IL-6 są w chwili obecnej uznane za najskuteczniejszą metodę leczenia uMIZS. Anakinra jest zarejestrowana w leczeniu uMIZS w USA i Europie (FDA, EMA).” ²

² Wskazane źródła: Tarp S, Amariyo G, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55:669.

Horneff G, Schulz AC, Klotsche J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther* 2017; 19:256.

Pardeo M, Pires Marafon D, Insalaco A, et al. Anakinra in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Single-center Experience. *J Rheumatol* 2015; 42:1523.

Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol* 2019.

European Medicines Agency. Kineret (anakinra), 2018: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000363/WC500042440.pdf (Accessed on July 10, 2018).

Vastert S., de Jager W., Noordman B.J. i wsp. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 1034–1043.

Hinze C., Gohar F., Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target. *Nature Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 290–300.

7. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Kineret do bardzo częstych ($\geq 1/10$) działań niepożądanych anakinry należą: ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie stężenia cholesterolu.

Według ChPL Kineret, wśród 15 pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku, u jednego pacjenta wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w związku z zakażeniem wirusem cytomegalii. Nie istnieją żadne przesłanki wynikające z doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wskazujące na to, że rodzaj i nasilenie zakażeń u pacjentów z chorobą Stilla są inne niż u pacjentów z RZS lub CAPS. Częstość występowania ciężkich zakażeń w badaniach dotyczących RZS z zastosowaniem zalecanej dawki (100 mg/dobę) wynosiła 1,8% u pacjentów otrzymujących Kineret i 0,7% u pacjentów otrzymujących placebo. Obserwacje prowadzone w okresie do 3 lat wykazały, że częstość występowania ciężkich zakażeń pozostawała stabilna. Najczęściej występowały zakażenia bakteryjne, takie jak zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie płuc oraz zakażenia kości i stawów. Po ustąpieniu zakażenia większość pacjentów kontynuowała udział w badaniu. U pacjentów z CAPS obserwowanych przez okres do 5 lat, częstotliwość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,1/rok. Najczęstszymi zakażeniami było zapalenie płuc oraz zapalenie żołądka i jelit. Stosowanie produktu Kineret wstrzymano tymczasowo u jednego pacjenta. Wszyscy inni pacjenci kontynuowali leczenie produktem Kineret w trakcie infekcji.

Wśród pacjentów z uMIZS pozostających pod obserwacją przez okres do 1,5 roku odnotowano jeden przypadek przemijającej neutropenii. Żadna z reakcji alergicznych wśród pacjentów z uMIZS nie była poważna i żadne z działań niepożądanych związanych z alergią, nie wymagało przerwania leczenia produktem Kineret.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, proteinozy pęcherzyków płucnych i nadciśnienia płucnego głównie u dzieci i młodzieży z chorobą Stilla leczonych inhibitorami IL-6 i IL-1, w tym produktem Kineret. Wydaje się, że pacjenci z trisomią 21 stanowią znaczny odsetek tych przypadków. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z produktem leczniczym Kineret.

W dniu 27.06.2019 r. przejrano strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Food and Drug Administration (FDA) w celu odnalezienia dodatkowych informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Kineret.

W wyniku powyższego przeszukania na stronie URPL odnaleziono komunikat z dnia 8 czerwca 2015 roku: „Anakinra, Kineret 100 mg i 100 mg/0,67 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce: skargi związane z produktem dotyczące obecności materiału stałego widocznego na powierzchni igły”. W związku z powyższym (osadem na igle – komentarz analityka Agencji) nie odnotowano występowania poważnych działań niepożądanych i nie ma doniesień wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia innych zdarzeń. Do chwili ustalenia przyczyny, pacjenci, lekarze i pielęgniarki nie powinni używać strzykawek dotkniętych tym zjawiskiem.³

Na stronie FDA odnaleziono komunikat: „Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS): January - March 2018”, zgodnie z którym FDA rozważa podjęcie kroków w związku z potencjalnym związkiem między stosowaniem leków z grupy inhibitorów IL-1 i IL-6 [Actemra (tocilizumab), Arcalyst (rilonacept), Ilaris (canakinumab), Kevzara (sarilumab), **Kineret (anakinra)**], a występowaniem: nadciśnienia płucnego, chorób śródmiąższowych płuc i proteinozy pęcherzyków płucnych.⁴

³ <http://www.urpl.gov.pl/pl/tytu%C5%82-komun%20katu-anakinra-kineret-100-mg-i-100-mg067-ml-roztw%C3%B3r-do-wstrzykiwa%C5%84-w-ampu%C5%82ko-strzykawce> (data dostępu 27.06.2019 r.)

⁴ <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system-19> (data dostępu 27.06.2019 r.)

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Kineret został zarejestrowany m.in. w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych z chorobą Still'a, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u pacjentów z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS.

EMA w swoim raporcie oceniającym wskazała, że terapia anakinrą przynosi znaczącą klinicznie i wyraźną korzyść u pacjentów z chorobą Still'a. Wskazano także znaczny efekt oszczędzania GKS. Korzystne efekty zdrowotne wykazane w badaniach z i bez grupy kontrolnej przeważają nad zidentyfikowaną potencjalnie zwiększoną częstotliwością wystąpienia toksycznych zdarzeń wątrobowych u pacjentów z chorobą Still'a. Ogólnie, relację korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania leku Kineret uznano za pozytywną [AR EMA Kineret 2018].

Tabela 16. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii wg opinii ekspertów

dr n. med. Piotr Gietka – p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (Warszawa)
<p>„Obecnie nie ma w pełni skutecznego leczenia MIZS, kluczowym jest zatem znalezienie leków lub ich kombinacji, cechujących się znaczną efektywnością terapeutyczną. Choroba nie leczona, lub nie leczona skutecznie zawsze doprowadzi do nieodwracalnych zmian czy to w zakresie narządów wewnętrznych czy stawów. Podczas leczenia biologicznego u większości chorych obserwuje się znaczącą poprawę we wszystkich parametrach klinicznych i laboratoryjnych już po pierwszym miesiącu leczenia i utrzymywanie się poprawy w kolejnych miesiącach. Poprawia się jakość życia dzieci, ustępuje ból i objawy uogólnienia choroby (m.in. gorączka), nie nawracają bądź nie pojawiają się nowe zmiany zapalne w narządzie wzroku, poprawia się ruchomość stawów, dziecko wyrównuje niedobory wzrostu, nie czuje się gorsze od rówieśników, nie opuszcza lekcji w szkole. Jednakże tylko ok. 40% pacjentów osiąga po kilku miesiącach całkowitą remisję choroby, a po odstawieniu leczenia rzadko jest ona trwała i jedynie u 10% chorych trwa dłużej niż 5 lat. Wczesne, intensywne leczenie w MIZS może zmienić przebieg choroby i zmniejszyć odległe następstwa choroby, włączając w to zapobieganie skumulowanym uszkodzeniom stawów. Przykładem jest zastosowanie terapii anti-IL-1 (w Polsce niedostępnej) w układowej postaci MIZS. W grupie pacjentów nieleczonych steroidami z nowo rozpoznanym systemowym początkiem choroby zastosowanie antagonisty receptora IL-1 pozwoliło na uzyskanie aż u 85% dzieci CID lub ACRp90 już po 3 miesiącach leczenia. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków w Polsce są podobne jak w innych krajach. Wyjątkowo obserwuje się ciężkie zdarzenia niepożądane, ponadto dobre rezultaty terapeutyczne badań rejestracyjnych z randomizacją skłoniły reumatologiczne towarzystwa naukowe w krajach całego świata do prowadzenia naukowych rejestrów bezpieczeństwa i skuteczności leków biologicznych. Z rejestrów wynika, że leki te są skuteczne i bezpieczne.”⁵</p>

Zgodnie z opinią dr n. med. Piotra Gietki „Najchytrzejszą artropatią zapalną w w wieku rozwojowym jest młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Najcięższym przebiegiem i najpoważniejszymi następstwami charakteryzuje się postać uogólniona (układowa), która stanowi ok. 10% wszystkich postaci MIZS. Dotyczy ona w jednakowym stopniu zarówno u dziewczynek jak i chłopców. Charakteryzuje się gorączką, zmianami skórными i objawami narządowymi głównie ze strony serca i płuc. Zapalenie stawów, które może początkowo być wyrażone bardzo dyskretnie, jednak w dalszym etapie choroby powoduje znaczną destrukcję narządu ruchu. Powikłaniem tej postaci choroby, obok upośledzenia funkcji narządu ruchu, może być skrobiawica, ciężkie infekcje lub potencjalnie zagrażające życiu powikłanie – zespół aktywacji makrofagów. Celem leczenia MIZS jest zapobieganie bólowi i uszkodzeniu stawów mogących prowadzić do niepełnosprawności. Powinno być ono kompleksowe i obejmować farmakoterapię dostosowaną do postaci choroby i stopnia jej aktywności, rehabilitację narządu ruchu oraz w wybranych przypadkach – interwencję chirurgiczną. Mimo, że ostatnie dwie dekady to okres znaczącego postępu w leczeniu MIZS, włączając w to możliwość stosowania leków biologicznych wciąż znaczna część pacjentów wchodzi w dorosłe życie z aktywną chorobą, a to oznacza zwiększenie grona młodych ludzi, którzy rozpoczynają dorosłe życie z pozycji osoby niepełnosprawnej z wszystkimi tego stanu rzeczy konsekwencjami. W mojej ocenie wprowadzenie do leczenia anakinry umożliwi skuteczną walkę z układową postacią MIZS, w znacznym stopniu ograniczając możliwość rozwoju groźnych dla życia powikłań tej choroby jak i zmniejszy ryzyko pojawienia się niepełnosprawności w zakresie układu ruchu.”

⁵ Wskazane źródła: Vastert S., de Jager W., Noordman B.J. I wsp. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 1034–1043

Beukelmann T., Patkar N.M., Saag K.G. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 465–482.

Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. i wsp. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 2499–2512.

G.Tiller1, J. Buckle, R. Allen1 i wsp. Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: one year outcomes of an inception cohort of Australian children. *Pediatric Rheumatology* (2018) 16:69.

9. Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, uznano, iż w przypadku dzieci w wieku poniżej 2 r.ż. nie ma aktywnego leczenia alternatywnego, natomiast u dzieci od 2 r.ż. alternatywną technologią we wnioskowanym wskazaniu może być KAB (patrz rozdz. 12. niniejszego opracowania). Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (27.06.2019 r.) substancja ta jest w Polsce nierefundowana.

Poniżej przedstawiono koszty leczenia ocenianą technologią i alternatywną technologią lekową. Koszt i dawkowanie dla ANA przyjęto zgodnie z danymi wskazanymi w zleceniu MZ. Koszt KAB oszacowano na podstawie danych odnalezionych na słowackiej stronie internetowej (<https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/ilaris-150-mg-ml-iniekcny-roztok-535342.html>, data dostępu: 02.07.2019 r.), kurs Euro zaczerpnięto ze strony Narodowego Banku Polskiego (dane z dnia 02.07.2019 r.). Dawkowanie KAB określono na podstawie danych z ChPL Ilaris.

Wyliczenia przeprowadzono dla 2 miesięcznej terapii, co jest zgodne z przedmiotowym zleceniem MZ.

Tabela 17. Dane kosztowe dla technologii ocenianej i alternatywnej

Parametry	Kineret (anakinra)		Ilaris (kanakinumab)	
	na podstawie danych ze zlecenia MZ dot. kosztu 1 opakowania (netto)	na podstawie danych ze zlecenia MZ dot. całkowitego kosztu terapii (netto)		
Dawkowanie	1 ampułkostrzykawka (100 mg/0,67 ml) dziennie		minimalna dawka: 30 mg (u dzieci z m.c. \geq 7,5 kg: 4 mg/kg m.c.), podawane co 4 tyg.	maksymalna dawka: 300 mg, podawane co 4 tyg.
Postać leku, zawartość opakowania	roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka zawiera 100 mg anakinry w 0,67 ml x 28		proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fio ka zawiera 150 mg kanakinumabu x	
Cena leku za opakowanie [PLN]	██████	██████	50 157,77 ^A	
Koszt 2 miesięcznej terapii [PLN]	██████	██████	20 063,11 ^B	200 631,10

^A cena leku w Euro: 11 827,99€

^B koszt 2 miesięcznej terapii oszacowano na podstawie ilości leku podawanej pacjentowi, w przypadku uwzględnienia kosztu fiolek wydawanych pacjentowi i umożliwiających przyjmowanie leku w warunkach domowych, koszty 2 miesięcznego leczenia kanakinumabem będą wyższe.

Cena produktu Kineret (100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, opakowanie á 28 ampułkostrzykawek) we wcześniejszej ocenie tego leku w Agencji, w innym wskazaniu (patrz rozdz. 3. Niniejszego opracowania), wynosiła ██████ PLN (koszt 2 miesięcznej terapii to: ██████ PLN).

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby anakinrę przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) wynosi:

- 5-10 dzieci – wg dr n. med. Piotra Gietki (p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji, Warszawa). Ekspert wskazał, że liczba dzieci rocznie hospitalizowanych w Narodowym Instytucie Geriatrii Reumatologii i Rehabilitacji wynosi 5-10. W związku z brakiem innych wiarygodnych danych na potrzeby niniejszego opracowania przyjęto, że jest to liczebność populacji docelowej.

W zleceniu MZ wskazano, iż planowany czas terapii wynosi 2 miesiące, podczas których zostaną zużyte 2 opakowania każde po 28 ampułkostrzykawk.

W zleceniu MZ zidentyfikowano rozbieżności między wskazaną ceną 1 opakowania leku Kineret a 28 ampułkostrzykawk, a całkowitym kosztem 2-miesięcznej terapii, w związku z tym koszt terapii anakinrą przedstawiono w 2 wariantach. W pierwszym wykorzystano dane ze zlecenia MZ dotyczące kosztu 1 opakowania a 28 ampułkostrzykawk produktu leczniczego Kineret, zgodnie z którym koszt 2-miesięcznej terapii wynosi ██████ netto, a koszt leczenia populacji docelowej (5-10 osób) od ██████ do ██████ netto. W drugim wariantcie zastosowano cenę anakinry ze zlecenia MZ dotyczącą całkowitego kosztu terapii, zgodnie z którą koszt 2-miesięcznej terapii wynosi ██████ netto, a koszt leczenia populacji docelowej (5-10 osób) od ██████ PLN netto.

Tabela 18. Dane kosztowe dla ocenianej technologii

Populacja	Koszt anakinry [PLN]	
	na podstawie danych ze zlecenia MZ dot. kosztu 1 opakowania (netto)	na podstawie danych ze zlecenia MZ dot. całkowitego kosztu terapii (netto)
na 1 pacjenta za 2 miesiące terapii*	██████	██████
na 5-10 pacjentów za 2 miesiące terapii*	██████████████	██████████████
na 1 pacjenta za 3 miesiące terapii	██████	██████
na 5-10 pacjentów za 3 miesiące terapii	██████████████	██████████████
na 1 pacjenta za roczną [#] terapię	██████	██████
na 5-10 pacjentów za 3 miesiące terapii	██████████████	██████████████

* planowany okres terapii wskazany we wniosku dołączonym do zlecenia MZ.

[#] założono, że rok to 52 tygodnie.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z objęciem refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów czy czasu, przez który będzie stosowane przedmiotowe leczenie.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących postępowania terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, w dniu 24.06.2019 r. przeszukano następujące strony internetowe:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- European League Against Rheumatism (EULAR) <https://www.eular.org/>;
- Paediatric Rheumatology European Association (PReS) <https://www.pres.eu/>;
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR) <http://www.ilar.org/>;
- American College of Rheumatology (ACR) <https://www.rheumatology.org/>;
- National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>;
- Guidelines International Network (GIN) <https://www.g-i-n.net/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <https://www.sign.ac.uk/>;
- Trip database <https://www.tripdatabase.com/>.

Ww. wytycznych klinicznych poszukiwano także w trakcie przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych, opisanego w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne: 2 polskie z 2016 i 2013 roku, obie opracowane na podstawie amerykańskich wytycznych z 2011 roku, europejskie z 2018 roku oraz amerykańskie z 2013 roku, które są aktualizacją wcześniejszych wytycznych z 2011 roku, szczególnie w zakresie uMIZS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z uMIZS

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
Rutkowska 2016 (Polska) <i>Źródło finansowania: nie podano</i>	<p><u>Strategie terapeutyczne w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów</u></p> <p><u>Postać układowa z dominującymi objawami narządowymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki I rzutu: anty-IL-1, anty-IL-6, metotreksat (MTX), prednizon, cyklosporyna; • ciężki lub nawrotowy przebieg: cyklosporyna. <p><u>Postać układowa z dominującymi objawami stawowymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki I rzutu, w zależności od liczby zajętych stawów: <ul style="list-style-type: none"> - zajęte nieliczne stawy: iniekcje dostawowe steroidów (IAS) ± NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku; - wiele zajętych stawów: MTX ± IAS ± NLPZ; • ciężki lub nawrotowy przebieg: inhibitory TNF, anty-IL-6, możliwa konieczność podania innego leku modyfikującego przebieg choroby (sulfasalazylna, cyklosporyna, azatiopryna) ± IAS ± prednizon. <p><u>Wszystkie postaci MIZS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym; • przeszczep komórek macierzystych szpiku – w każdej postaci choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia. <p>Ponadto, w wytycznych wskazano, iż w przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby (czynnikami złej prognozy w MIZS są: zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego; zapalenie stawu nadgarstkowego lub skokowego; utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy; radiologiczne cechy uszkodzenia stawów; obecność RF lub przeciwciał ACPA; utrzymujące się przez 6 miesięcy objawy układowej choroby; gorączka; konieczność leczenia systemowego glikokortykosteroidami).</p> <p><i>Metodologia: wytyczne opracowano w oparciu o wytyczne ACR z 2011 r., zalecenia dostosowano do warunków polskich.</i></p>
ZEKK 2013 (Polska) <i>Źródło finansowania: bd; autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i>	<p><u>Strategie leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</u></p> <p>Wczesne rozpoznanie oraz agresywne leczenie zmniejszają lub eliminują aktywność choroby oraz spowalniają postęp zmian destrukcyjnych w narządzie ruchu.</p> <p>W leczeniu postaci układowej wykorzystuje się właściwości leków neutralizujących IL-6 i IL-1.</p> <p><u>Postać układowa z dominującymi objawami narządowymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki I rzutu: anty-IL-1, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, cyklosporyna; • ciężki lub nawrotowy przebieg: cyklosporyna, talidomid (lek niezarejestrowany), przeszczep komórek macierzystych szpiku. <p><u>Postać układowa z dominującymi objawami stawowymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • leki I rzutu, w zależności od liczby zajętych stawów:

	<p>- zajęte nieliczne stawy: IAS ± NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku;</p> <p>- wiele zajętych stawów: MTX ± IAS ± NLPZ;</p> <p>• ciężki lub nawrotowy przebieg: inhibitory TNF, anty-IL-6, możliwa konieczność podania innego leku modyfikującego przebieg choroby (sulfasalazylna, cyklosporyna, azatiopryna) ± IAS ± prednizon.</p> <p><u>Wszystkie postaci MIZS</u></p> <p>• chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym;</p> <p>• przeszczep komórek macierzystych szpiku – w każdej postaci choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia.</p> <p>Wskazano, iż w przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby.</p> <p>W wytycznych wskazano, iż udowodniono znacznie wolniejszą progresję choroby w przypadkach, w których wcześniej rozpoczęto intensywne leczenie immunosupresyjne lekami modyfikującymi przebieg choroby, zwłaszcza MTX, a w przypadku bardzo dużej aktywności choroby – lekami biologicznymi. W chwili opracowywania rekomendacji obowiązujące w Polsce programy lekowe Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dla MIZS obejmowały refundacją 2 leki biologiczne: etanercept od 4. roku życia (rejestracja leku od 2. roku życia dla postaci wielostawowej choroby) i adalimumab od 13. roku życia (rejestracja od 2. roku życia dla postaci wielostawowej choroby) (<i>komentarz analityka Agencji: zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 27.06.2019 r. w ramach programu lekowego B.33. adalimumab i etanercept finansowane są w leczeniu innych postaci MIZS niż wskazana we wniosku MZ</i>).</p> <p>W Polsce, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, można stosować te leki także w innych postaciach MIZS m.in. w postaci przetrwałej ponad 6 miesięcy mimo leczenia MTX oraz w innych uzasadnionych przypadkach. Są to wskazania pozarejestrowane dla tych leków. W Polsce do leczenia MIZS zarejestrowany jest jeszcze, nieujęty w programach lekowych: TOC od 2 r.ż. dla postaci układowej (<i>komentarz analityka Agencji: zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 27.06.2019 r. TOC jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.33.</i>).</p> <p>Zaleca się, by po osiągnięciu przez pacjenta 18 r.ż. uzupełnić (ewentualnie zweryfikować) rozpoznanie na podstawie kryteriów rozpoznania poszczególnych jednostek chorobowych stosowanych u dorosłych. Chorego należy dalej leczyć zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami oraz stosować do oceny aktywności choroby zasady przyjęte dla dorosłych. U pozostałych chorych, którzy nie spełniają kryteriów rozpoznania jednostek występujących u osób dorosłych, zaleca się pozostawienie dotychczasowego rozpoznania i leczenia. Takie postępowanie daje reumatologom dorosłych możliwość leczenia tych chorych większą liczbą leków biologicznych.</p> <p><i>Metodologia: zmodyfikowane, dostosowane do warunków polskich wytyczne ACR z 2011 r.</i></p>
<p>PReS 2018 (Europa)</p> <p><i>Źródło finansowania: grant otrzymany od AbbVie, autorzy wskazali źródła własnych grantów</i></p>	<p><u>Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</u></p> <p><u>Rekomendacje:</u></p> <p>• Cel terapeutyczny i metody leczenia powinny być ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta (odsetek poparcia przez ekspertów: 100%; poziom dowodów: 5; siła rekomendacji: D).</p> <p><i>Metodologia: przegląd systematyczny publikacji, konsensus ekspertów.</i></p> <p><i>Poziom dowodów: bd</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: bd</i></p>
<p>ACR 2013 (aktualizacja wytycznych z 2011 r.) (USA)</p> <p><i>Źródło finansowania: autorzy wskazali źródła finansowania własnej działalności</i></p>	<p><u>Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</u></p> <p>W leczeniu układowej postaci MIZS główną rolę pełnią interleukina-1 (IL-1) i IL-6.</p> <p><u>Postać układowa z aktywnymi cechami układowymi (ang. active systemic features) i różnymi stopniami zapalenia błony maziowej</u></p> <p>Pacjenci mogą otrzymywać ogólnoustrojową terapię GKS jednocześnie z innym leczeniem.</p> <p>W przypadku, gdy będzie odpowiedź na leczenie ze strony cech układowych (ale nie MIZS) należy zastosować schemat leczenia dotyczący postaci układowej bez aktywnych cechami układowych i różnymi stopniami aktywnego zapalenia błony maziowej.</p> <p>Terapia początkowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anakinra – jest rekomendowana niezależnie od liczby stawów z aktywnym zapaleniem (ang. active joint count, AJC) lub u pacjentów z AJC < 0 (poziom: C); • monoterapia układowymi GKS (doustne lub dożylnie) – rekomendowane jako jedna z opcji terapeutycznych, przez maksymalnie 2 tygodnie (poziom: C). Kontynuacja terapii przez ≥ 1 miesiąc u pacjentów z aktywną chorobą jest nieodpowiednia (poziom: D). Nie określono minimalnego okresu terapii; • NLPZ w monoterapii – są rekomendowane u pacjentów wcześniej nieleczonych, niezależnie od AJC (poziom: D). Terapia ta jest nieodpowiednia dla pacjentów z AJC > 0 (poziom: D). Kontynuacja terapii przez ponad miesiąc u pacjentów z aktywną chorobą jest nieodpowiednia (poziom: D). Nie określono minimalnego okresu terapii; <p>Kontynuacja leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • abatacept – jest rekomendowany tylko u pacjentów z AJC > 4, po sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC (poziom: D). Natomiast terapia abataceptem jest niepewna u pacjentów z AJC wynoszącym 0 i po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC, u pacjentów z AJC > 0 i < 4 i po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC lub niepowodzeniu DMARD w skojarzeniu z IL-1 lub z TOC, a także u pacjentów AJC > 4 i po niepowodzeniu DMARD w skojarzeniu inhibitorów IL-1 lub z TOC;

- **ANA** – jest rekomendowana u pacjentów po niepowodzeniu monoterapii GKS (poziom: A) lub monoterapii NLPZ (poziom: C);
- inh bitor kalcyneuryny – jest rekomendowany u pacjentów z AJC równym 0 i po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC (poziom: C). Natomiast terapia inh bitorem kalcyneuryny jest niepewna u pacjentów z AJC > 0 i po niepowodzeniu inhibitorów IL-1 lub TOC, u pacjentów z AJC równym 0 i po niepowodzeniu inhibitorów IL-1 i TOC lub po niepowodzeniu różnych DMARD w skojarzeniu z inhibitorem IL-1 lub z TOC;
- **KAB** – jest rekomendowany u pacjentów po zastosowaniu monoterapii GKS (poziom: A), po terapii MTX lub leflunomidem (poziom: A), ANA (poziom: B), TOC (poziom: C) lub po monoterapii NLPZ (poziom: C), niezależnie od AJC;
- monoterapia GKS – jest rekomendowana po niepowodzeniu monoterapii NLPZ (poziom: C), a także jako terapia adjuwantowa na każdym etapie leczenia (poziom: D);
- śródstawowe iniekcje GKS – są rekomendowane jako terapia adjuwantowa w każdym czasie (poziom: C);
- MTX lub leflunomid – są rekomendowane u pacjentów z AJC > 0 i po zastosowaniu monoterapii GKS (poziom: C), inhibitorów IL-1 (poziom: D) lub TOC (poziom: D). Natomiast u pacjentów z ACJ wynoszącym 0 stosowanie MTX lub leflunomidu jest nieodpowiednie (poziom: D);
- inh bityry TNF α – są rekomendowane u pacjentów z ACJ > 4 i po niepowodzeniu inhibitorów IL-1 lub TOC (poziom: C), u pacjentów z ACJ > 0 i niepowodzeniu sekwencyjnej terapii inh bitorami IL-1 i TOC (poziom: C). Terapia inh bitorami TNF α jest niepewna u pacjentów z ACJ wynoszącym 0 i po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC lub niepowodzeniu terapii DMARD w skojarzeniu z inhibitorami IL-1 lub z TOC lub niepowodzeniu terapii inh bitorami IL-1 lub TOC;
- TOC – jest rekomendowany po niepowodzeniu leczenia GKS w monoterapii (poziom: A), MTX lub leflunomidu (poziom: B), ANA (poziom: B) lub NLPZ w monoterapii, niezależnie od AJC.

Niepewne lub nieodpowiednie opcje terapeutyczne:

- IVIG – są nieodpowiednią opcją terapeutyczną;
- niebiologiczne złożone terapie DMARD (MTX + leflunomid i/lub inhibitor kalcyneuryny) stanowią niepewną opcję terapeutyczną;
- rilonacept – nie jest odpowiedni jako terapia początkowa, niezależnie od ACJ (poziom: D), natomiast stanowi niepewną terapię w przypadku kontynuacji leczenia po niepowodzeniu innych opcji terapeutycznych;
- rytuksymab – terapia ta jest nieodpowiednia u pacjentów z AJC wynoszącym 0, u pacjentów z AJC < 4 (poziom: D), u pacjentów z ACJ > 4 (poziom: D). Terapia rytuksymabem jest niepewna u pacjentów z AJC < 4 i po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC, a także u pacjentów z ACJ > 4 i po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii inh bitorami IL-1 i TOC lub niepowodzeniu DMARD stosowanych w skojarzeniu z inh bitorami IL-1 lub TOC.

Postać układowa bez aktywnych cechami układowych i różnymi stopniami aktywnego zapalenia błony maziowej

Terapia początkowa:

- śródstawowe iniekcje GKS – są rekomendowane u pacjentów z AJC \leq 4 (poziom C). Stanowią jedyną opcję u pacjentów z AJC > 4. Użyteczność powtarzanych dostawowych iniekcji jako jedynej terapii w zaatakowanym stawie lub stawach;
- MTX lub leflunomid – są rekomendowane u pacjentów z AJC > 4 (poziom C);
- NLPZ w monoterapii – rekomendowane u pacjentów wcześniej nieleczonych, z AJC > 0, terapia powinna trwać przez maksymalnie 1 miesiąc (poziom: D). Kontynuacja monoterapii NLPZ u pacjentów z nadal aktywną chorobą przez dłuższy okres niż 2 miesiące jest postępowaniem nieodpowiednim (poziom D). Nie wskazano minimalnego okresu terapii.

Kontynuacja leczenia:

- abatacept – jest rekomendowany u pacjentów z AJC > 0, po leczeniu MTX lub leflunomidem (poziom: B), ANA (poziom D) lub TOC (poziom: D);
- **ANA – jest rekomendowana u pacjentów z AJC > 4, po niepowodzeniu leczenia wstrzyknięciami dostawowymi lub NLPZ w monoterapii (poziom: B). Terapia anakinrą jest również zalecana u pacjentów z AJC > 0, po niepowodzeniu leczenia MTX lub leflunomidem (poziom: B);**
- **KAB** – jest rekomendowana u pacjentów z AJC > 4, po niepowodzeniu leczenia DMARD z ANA lub TOC (poziom: B), DMARD z inhibitorami TNF α (poziom: B) lub abataceptem (poziom: C);
- MTX lub leflunomid – jest rekomendowany u pacjentów z AJC > 0, po niepowodzeniu terapii wstrzyknięciami dostawowymi (poziom: C), NLPZ w monoterapii (poziom: C), inhibitorami IL-1 (poziom: D) lub TOC (poziom: D);
- inh bityry TNF α – są rekomendowane u pacjentów z AJC > 0, po niepowodzeniu terapii MTX lub leflunomidem (poziom: C), ANA (poziom: C) lub TOC (poziom: D);
- TOC – jest rekomendowany u pacjentów z AJC > 0, po niepowodzeniu leczenia anakinrą (poziom: B) lub MTX lub leflunomidem (poziom: B).

Niepewne lub nieodpowiednie opcje terapeutyczne:

- niebiologiczne DMARD (MTX + leflunimid i/lub inh bitor kalcyneuryny) – zastosowanie niepewne,
- rilonacept – zastosowanie niepewne,
- stosowanie rytuksymabu u pacjentów z AJC \leq 4 jest nieodpowiednie (poziom: D); stosowanie u pacjentów, którzy stosowali sekwencyjnie IL-1 i TOC lub DMARD w połączeniu z IL-1 lub TOC jest niepewne. Podawanie rytuksymabu pacjentom z AJC > 4 jest nieodpowiednie (poziom: D), a u pacjentów, którzy stosowali sekwencyjnie IL-1 i TOC lub DMARD w połączeniu z IL-1 lub TOC jest niepewne.

Postać układowa z zespołem aktywacji makrofaga (ang. macrophage activation syndrome, MAS)

Wskazano, iż wymienione opcje terapeutyczne nie muszą się wzajemnie wykluczać, w niektórych sytuacjach właściwym jest rozpoczęcie terapii więcej niż jednym lekiem. Terapia skojarzona ANA, inhibitorem kalcyneuryny i układowych GKS nie była specjalnie ukierunkowana.

Terapia początkowa:

- anakinra – rekomendowana jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów z MAS (poziom: C),
- inh bitor kalcyneuryny – rekomendowany jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów z MAS (poziom: C),
- monoterapia układowymi GC (doustne lub dożylne) – rekomendowane jako jedna z opcji terapeutycznych u pacjentów z MAS (poziom: C). Kontynuacja stosowania monoterapii GC \geq 2 tygodni jest nieodpowiednie (poziom: D).

Niepewne lub nieodpowiednie opcje terapeutyczne:

- abatacept – terapia nieodpowiednia (poziom: D);
- KAB – terapia niepewna, natomiast u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniejszej terapii lub po monoterapii GKS lub monoterapii kalcyneuryną terapia jest nieodpowiednia (poziom: D);
- IVIG – terapia nieodpowiednia (poziom: D), a u pacjentów, którzy stosowali inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z anakinrą – terapia jest niepewna;
- MTX lub leflunimid – terapia nieodpowiednia (poziom: D);
- rilonacept – terapia niepewna;
- rytuksymab terapia nieodpowiednia (poziom: D);
- inhibitory TNF α – terapia nieodpowiednia (poziom: D), a u pacjentów, którzy stosowali inhibitor kalcyneuryny w skojarzeniu z anakinrą – terapia jest niepewna;
- TOC – terapia jest niepewna.

Metodologia: przegląd systematyczny publikacji, konsensus ekspertów

Poziom dowodów: A – badania randomizowane; B – badania nierandomizowane, w tym retrospektywne badania kohortowe; C – badania bez grupy kontrolnej, w tym serie przypadków; D – opinie ekspertów.

Skróty: ANA – anakinra, TOC – tocilizumab, IL – interleukina; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; ACR – American College of Rheumatology; AJC – liczba stawów z aktywnym zapaleniem (ang. active joint count); MAS - zespół aktywacji makrofaga (ang. macrophage activation syndrome); MTX – metotreksat; IVIG – dożylne podawane immunoglobuliny; TNF α – czynnik martwicy guza (ang. tumor necrosis factor); GKS – glukokortykoidy; DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby reumatycznej (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)

W obu polskich wytycznych w leczeniu ciężkiego lub nawrotowego przebiegu postaci układowej MIZS zaleca się stosowanie: cyklosporyny, inhibitorów TNF, anty-IL-6, a w jednych wytycznych dodatkowo: talidomidu i przeszczepienia komórek macierzystych. Wskazano także na możliwość podania innego leku modyfikującego przebieg choroby (sulfasalazyny, cyklosporyny, azatiopryny), terapię tę można skojarzyć z podaniem dostawowych iniekcji steroidów.

Ponadto w polskich wytycznych wskazano, iż we wszystkich postaciach MIZS można zastosować chlorochinę lub hydroksychlorochinę, jednakże nie określono, w ramach której linii leczenia.

Wytyczne amerykańskie wskazują, iż w ramach kontynuacji leczenia układowej postaci MIZS rekomendowane jest stosowanie:

- abataceptu – po sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC, po leczeniu MTX lub leflunomidem, ANA lub TOC,
- **ANA – po niepowodzeniu monoterapii GKS leczenia wstrzyknięciami dostawowymi lub NLPZ w monoterapii, MTX lub leflunomidem,**
- inhibitorów kalcyneuryny – po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii IL-1 i TOC,
- kanakinumabu – po zastosowaniu monoterapii GSK, po terapii MTX lub leflunomidem, ANA, TOC lub po monoterapii NLPZ, a także po niepowodzeniu leczenia DMARD z ANA lub TOC, DMARD z inhibitorami TNF α lub abataceptem,
- monoterapii GSK – po niepowodzeniu monoterapii NLPZ,
- MTX lub leflunomidu – po zastosowaniu monoterapii GSK, inhibitorów IL-1 lub TOC, a także po niepowodzeniu terapii wstrzyknięciami dostawowymi, NLPZ w monoterapii,
- inhibitorów TNF α – po niepowodzeniu inhibitorów IL-1 lub TOC, po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii inhibitorami IL-1 i TOC oraz po niepowodzeniu terapii MTX lub leflunomidem, ANA,
- TOC po niepowodzeniu leczenia GSK w monoterapii, MTX lub leflunomidem, ANA lub NLPZ w monoterapii.

W wytycznych europejskich nie przedstawiono schematów leczenia MIZS.

Tabela 20. Technologie alternatywne według eksperta klinicznego

Technologie alternatywne	dr n. med. Piotr Gietka – p.o. Kierownika Kliniki i Polikliniki Reumatologii Wieku Rozwojowego w Narodowym Instytucie Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji (Warszawa)
obecnie stosowane w Polsce	„Obecnie w Polsce w leczeniu postaci układowej MIZS stosowane są następujące leki: niesterydowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, leki modyfikujące, inhibitory IL-6 (tocilizumab).”
najtańsza	„Obecnie najtańszą formą leczenia uMIZS jest systemowe podawanie glikokortykosteroidów (GKS).”
najsukuteczniejsza	„Wśród leków stosowanych i zarejestrowanych w Polsce w leczeniu uMIZS o najwyższej skuteczności jest inhibitor interleukiny 6 (IL-6) tocilizumab w monoterapii lub w terapii skojarzonej z GKS. W odróżnieniu od innych postaci MIZS, w patogenezie uMIZS dominuje komponent autozapalny, a dominującą rolę w patogenezie tej postaci MIZS odgrywają cytokiny prozapalne, głównie interleukina 1 (IL-1) i IL-6. Tym cytokinom przypisuje się udział w rozwoju objawów uogólnionych, zaburzeń hematopoezy i erytropoezy. Nadmierne wytwarzanie cytokin zapalnych sprzyja rozwojowi zespołu aktywacji makrofagów, powikłania stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia. To tłumaczy wysoką skuteczność leków biologicznych neutralizujących IL-1 i IL-6 w układowej postaci MIZS.” ⁶
rekomendowane w wytycznych klinicznych	

Według eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, w Polsce w ocenianej populacji chorych aktualnie stosuje się NLPZ, GKS, leki modyfikujące oraz inhibitory IL-6 (TOC). Za najtańszą technologię ekspert uznał systemowe podawanie GKS. Natomiast najskuteczniejszym, a zarazem rekomendowanym leczeniem w ocenianym wskazaniu jest inhibitor interleukiny 6 (TOC) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z GKS.

Istnienie alternatywnych technologii możliwych do zastosowania w danym wskazaniu

W odnalezionych wytycznych klinicznych wskazano szereg substancji, które można zastosować w leczeniu uMIZS:

- Abatacept, który nie jest aktualnie refundowany (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r), natomiast który nie jest zarejestrowany do stosowania w uMIZS (ChPL), w związku z czym nie może zostać uznany za komparator w ramach RDTL;
- inhibitory kalcyneuryny: rekomendowane jest stosowanie ich po niepowodzeniu sekwencyjnej terapii inhibitorami IL-1 i TOC, w związku z czym nie można ich stosować przed użyciem ANA (inhibitor IL-1) i w związku z czym nie mogą zostać uznane za komparator w ramach RDTL;
- inhibitory TNF: które zgodnie z zapisami programu lekowego B.33 mogą zostać zastosowane w populacji docelowej zgodnie z zapisem: „w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną” (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r.) i w związku z czym nie mogą zostać uznane za komparator w ramach RDTL;
- TOC: który jest aktualnie refundowany u pacjentów (chorzy wcześniej leczeni nieskutecznie GKS i MTX) z uMIZS w wieku od 2 roku życia, jednakże: „w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną” (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r.) i w związku z czym nie mogą zostać uznane za komparator w ramach RDTL;
- leki modyfikujące przebieg choroby (sulfasalazyny, cyklosporyny, azatiopryny): u osób powyżej 2 r.ż. są finansowane ze środków publicznych w chorobach autoimmunologicznych (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r.), jednocześnie brak dla nich dowodów na stosowanie u pacjentów poniżej 1 r.ż. (ChPL), a ponadto sulfasalazyna jest przeciwwskazana do stosowania u dzieci poniżej 2 r.ż. (ChPL) i w związku z powyższym nie mogą zostać uznane za komparator w ramach RDTL;

⁶ Wskazane źródła: Rutkowska-Sak L. i wsp. (red.) Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, nie tylko nowości. Termedia, Poznań 2014;89-112

Z. Żuber, L. Rutkowska-Sak, W. Smolewska i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów(MIZS) o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii. Reumatologia 2013;51,5:328-331

Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, et al. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Five-Year Follow-up study. Arthritis Rheumatology 2019;71(7):1163-1173

- GKS: były stosowane u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ, w związku z czym nie mogą zostać uznane za komparator w ramach RDTL;
- MTX: był stosowany u pacjenta, którego dotyczy zlecenie MZ, w związku z czym nie może zostać uznany za komparator w ramach RDTL;
- leflunomid: finansowany (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r.) w ramach wskazań off-label w chorobach autoimmunologicznych i jednocześnie brak dowodów na stosowanie u pacjentów poniżej 2 r.ż. (ChPL), w związku z czym nie może zostać uznany za komparator w ramach RDTL;
- talidomid: brak dowodów na stosowanie u pacjentów z MIZS (ChPL), w związku z czym nie może zostać uznany za komparator w ramach RDTL;
- KAB: brak dowodów na stosowanie u pacjentów poniżej 2 r.ż., natomiast jest zarejestrowany do stosowania w uMIZS u pacjentów powyżej 2 r.ż. (ChPL) i nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych (zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27.06.2019 r.), w związku z czym może zostać uznany za komparator w ramach RDTL;

Wskazany w wytycznych przeszczep komórek macierzystych szpiku nie jest technologią lekową.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne, można stwierdzić, że dla ocenianego wskazania, dla pacjentów w wieku od 8 miesiąca życia do 2 r.ż. w Polsce nie ma technologii alternatywnej. Natomiast w grupie w wieku od 2 do 18 r.ż. technologią alternatywną dla ANA we wnioskowanym wskazaniu może być KAB.

Skuteczność i bezpieczeństwo technologii alternatywnej opisana została na podstawie przeglądów systematycznych w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Kearsley-Fleet 2018	Kearsley-Fleet L., et al.: Short-term outcomes in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with either tocilizumab or anakinra. <i>Rheumatology (United Kingdom)</i> , 58(1): 94-102.
Otten 2013	Otten M. H., et al.: Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. <i>Ann.Rheum.Dis.</i> 2013; 72(11): 1806-1812.
Quartier 2011	Quartier P., et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). <i>Ann Rheum Dis</i> 2011; 70: 747-754.
Tarp 2015	Tarp S., et al.: Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> , 74: 391-392.

Rekomendacje kliniczne

ARC 2013	Ringold S., et al.: 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. <i>Arthritis Rheum</i> 2013; Vol. 65; No 10: 2499-2512.
PReS 2018	Ravelli A., et al.: Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. <i>Ann Rheum Dis</i> 2018; 77: 819–828.
Rutkowska 2016	Rutkowska-Sak L., Gietka P.: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 76–79.
ZEKK 2013	Rutkowska-Sak L., i in.: 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). <i>Reumatologia</i> 2013; 51, 4: 259-264.

Pozostałe publikacje

AR EMA Kineret 2018	CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Kineret. International non-proprietary name: anakinra. Procedure No. EMEA/H/C/000363/II/0056; 22 February 2018 r.
ChPL Kineret	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.06.2019 r.)
ILAR 1997	
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
ORP 40/2017	Opinia Rady Przejrzystości nr 40/2017 z dnia 20 lutego 2017 roku w sprawie objęcia refundacją Kineret (anakinra) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.
PGE 2016	Rutkowska-Sak L., Gietka P., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. <i>Reumatologia</i> 2016 supp 1: 76-79.
Puszczewicz 2010	Puszczewicz M. (red.), Wielka Interna Reumatologia, Smolewska E., Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, Medical Tribune Polska, Warszawa, 2010, str. 89-96.

- REK 61/2016 Rekomendacja nr 61/2016 z dnia 30 września 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Kineret, anakinra, 100 mg/0,67 ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 28 ampółkostrzykawek, do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes), w tym: Noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease)/ przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skróno-stawowego (CINCA, ang. Chronic Infantile Neurological, Cutaneous, Articular Syndrome), Zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome), Zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. Familial Cold Autoinflammatory Syndrome).
- Romicka:
Reumatologia
kliniczna 2 I. Zimmermann-Górska, Reumatologia kliniczna tom 2, PZWL, Warszawa 2008.
- Rutkowska-Sak
2012 L. Rutkowska-Sak, Reumatologia wieku rozwojowego, Reumatologia 2012; 50, 2: 142-161.
- Smolewska:
Reumatologia E. Smolewska, Wielka interna Reumatologia, Medical Tribune, 2016.
- SRP 102/2016 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2016 z dnia 26 września 2016 roku w sprawie oceny leku Kineret (anakinra), kod EAN: 7350031440300, w leczeniu okresowych zespołów zależnych od kriopiryny.
- 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.
- Żuber 2011 Żuber Z., Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego, Reumatologia 2011;49,1:10-15.

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2019 r.)

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
#51	Search (((("Child"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR ((child* OR children) OR infant*)) AND (((((((("Arthritis, Juvenile"[Mesh]) AND (((systemic) AND onset) OR systemic))) OR (((disease) OR syndrome) AND ((Still* OR Stiel))) OR ((chauffard) AND ((disease) OR syndrome))) OR (((((((systemic) AND onset) OR systemic) AND juvenile) AND ((idiopathic) OR rheumatoid)) AND arthritis)) OR ((juvenile) AND ((Still* OR Stiel) AND ((disease) OR syndrome))) OR ((systemic) AND JIA))) AND (((("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) OR (((kineret) OR anakinra) OR IL-1Ra) OR IL 1Ra)) OR (((recombinant) AND ((interleukin) AND 1) AND receptor)) AND (((blocking) AND agent) OR blocker) OR antagonist)) OR (((((interleukin) AND 1) AND receptor) AND antagonist) AND protein)) OR (((urine) OR ((urine) AND derived))) AND (((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND inhibitor) OR (((((((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND febrile) AND inhibitor))) Filters: Humans	111
#50	Search (((("Child"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR ((child* OR children) OR infant*)) AND (((((((("Arthritis, Juvenile"[Mesh]) AND (((systemic) AND onset) OR systemic))) OR (((disease) OR syndrome) AND ((Still* OR Stiel))) OR ((chauffard) AND ((disease) OR syndrome))) OR (((((((systemic) AND onset) OR systemic) AND juvenile) AND ((idiopathic) OR rheumatoid)) AND arthritis)) OR ((juvenile) AND ((Still* OR Stiel) AND ((disease) OR syndrome))) OR ((systemic) AND JIA))) AND (((("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) OR (((kineret) OR anakinra) OR IL-1Ra) OR IL 1Ra)) OR (((recombinant) AND ((interleukin) AND 1) AND receptor)) AND (((blocking) AND agent) OR blocker) OR antagonist)) OR (((((interleukin) AND 1) AND receptor) AND antagonist) AND protein)) OR (((urine) OR ((urine) AND derived))) AND (((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND inhibitor) OR (((((((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND febrile) AND inhibitor)))	137
#49	Search (((("Child"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR ((child* OR children) OR infant*))	3093919
#48	Search ((child* OR children) OR infant*	3093919
#47	Search ("Child"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]	2380689
#36	Search (((((((("Arthritis, Juvenile"[Mesh]) AND (((systemic) AND onset) OR systemic))) OR (((disease) OR syndrome) AND ((Still* OR Stiel))) OR ((chauffard) AND ((disease) OR syndrome))) OR (((((((systemic) AND onset) OR systemic) AND juvenile) AND ((idiopathic) OR rheumatoid)) AND arthritis)) OR ((juvenile) AND ((Still* OR Stiel) AND ((disease) OR syndrome))) OR ((systemic) AND JIA))) AND (((("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) OR (((kineret) OR anakinra) OR IL-1Ra) OR IL 1Ra)) OR (((recombinant) AND ((interleukin) AND 1) AND receptor)) AND (((blocking) AND agent) OR blocker) OR antagonist)) OR (((((interleukin) AND 1) AND receptor) AND antagonist) AND protein)) OR (((urine) OR ((urine) AND derived))) AND (((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND inhibitor) OR (((((((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND febrile) AND inhibitor)))	463
#35	Search (((((((("Arthritis, Juvenile"[Mesh]) AND (((systemic) AND onset) OR systemic))) OR (((disease) OR syndrome) AND ((Still* OR Stiel))) OR ((chauffard) AND ((disease) OR syndrome))) OR (((((((systemic) AND onset) OR systemic) AND juvenile) AND ((idiopathic) OR rheumatoid)) AND arthritis)) OR ((juvenile) AND ((Still* OR Stiel) AND ((disease) OR syndrome))) OR ((systemic) AND JIA)	182429
#34	Search ("Arthritis, Juvenile"[Mesh]) AND (((systemic) AND onset) OR systemic)	2183
#33	Search (systemic) AND JIA	1530
#32	Search ((juvenile) AND ((Still* OR Stiel) AND ((disease) OR syndrome)	1537
#31	Search (((((((systemic) AND onset) OR systemic) AND juvenile) AND ((idiopathic) OR rheumatoid)) AND arthritis	2668
#30	Search (((systemic) AND onset) OR systemic	474306
#29	Search systemic	474306
#28	Search (systemic) AND onset	20207
#27	Search (idiopathic) OR rheumatoid	255774
#26	Search arthritis	320670
#25	Search juvenile	81569

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
#24	Search (chauffard) AND ((disease) OR syndrome)	68
#23	Search (((disease) OR syndrome)) AND ((Still*) OR Stiel)	178995
#22	Search (Still*) OR Stiel	688629
#21	Search (disease) OR syndrome	5033133
#20	Search "Arthritis, Juvenile"[Mesh]	9977
#19	Search (((("Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]) OR (((kineret) OR anakinra) OR IL-1Ra) OR IL 1Ra)) OR (((recombinant) AND (((interleukin) AND 1) AND receptor)) AND (((blocking) AND agent) OR blocker) OR antagonist))) OR ((((((interleukin) AND 1) AND receptor)) AND antagonist) AND protein)) OR (((((urine) OR ((urine) AND derived))) AND (((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND inhibitor)) OR ((((((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND febrile) AND inhibitor)	12929
#18	Search ((((((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND febrile) AND inhibitor	165
#17	Search (((((urine) OR ((urine) AND derived))) AND (((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1)) AND inh bitor	72
#16	Search (urine) OR ((urine) AND derived)	351661
#15	Search (urine) AND derived	7941
#14	Search urine	351661
#13	Search (((IL1) OR IL-1) OR IL-1) OR interleukin 1) OR interleukin-1	85565
#12	Search inhibitor	625074
#11	Search (((((interleukin) AND 1) AND receptor)) AND antagonist) AND protein	10576
#10	Search ((recombinant) AND (((interleukin) AND 1) AND receptor)) AND (((blocking) AND agent) OR blocker) OR antagonist)	1628
#9	Search (((blocking) AND agent) OR blocker) OR antagonist	280112
#8	Search (blocking) AND agent	11182
#7	Search recombinant	475134
#5	Search ((interleukin) AND 1) AND receptor	61836
#4	Search (((kineret) OR anakinra) OR IL-1Ra) OR IL 1Ra	8464
#3	Search "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh]	4891

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 24.06.2019 r.)

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
1	exp anakinra/	1626
2	kineret.ab,kw,ti.	160
3	anakinra.ab,kw,ti.	3253
4	recombinant interleukin 1 receptor antagonist.ab,kw,ti.	112
5	recombinant interleukin 1 receptor blocker.ab,kw,ti.	0
6	recombinant interleukin 1 receptor blocking agent.ab,kw,ti.	0
7	interleukin 1 receptor antagonist protein.ab,kw,ti.	153
8	IL1 febrile inh bitor.ab,kw,ti.	0
9	IL-1Ra.ab,kw,ti.	7076
10	IL 1Ra.ab,kw,ti.	7076
11	urine-derived IL1 inh bitor.ab,kw,ti.	0

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
12	urine derived IL1 inhibitor.ab,kw,ti.	0
13	urine IL-1 inhibitor.ab,kw,ti.	0
14	urine IL 1 inhibitor.ab,kw,ti.	0
15	urine interleukin 1 inhibitor.ab,kw,ti.	0
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	10987
17	exp systemic juvenile idiopathic arthritis/	1051
18	"Still*".ab,kw,ti.	870441
19	disease.ab,kw,ti.	3786737
20	syndrome.ab,kw,ti.	1028040
21	Stiel.ab,kw,ti.	3
22	18 or 21	870444
23	19 or 20	4519975
24	22 and 23	223731
25	chauffard.ab,kw,ti.	9
26	23 and 25	8
27	systemic.ab,kw,ti.	578634
28	systemic-onset.ab,kw,ti.	1053
29	systemic onset.ab,kw,ti.	1053
30	27 or 28 or 29	578634
31	idiopathic.ab,kw,ti.	147572
32	rheumatoid.ab,kw,ti.	140924
33	31 or 32	284729
34	juvenile.ab,kw,ti.	74895
35	arthritis.ab,kw,ti.	217678
36	30 and 33 and 34 and 35	4676
37	24 and 34	1786
38	JIA.ab,kw,ti.	8341
39	30 and 38	2555
40	17 or 24 or 26 or 36 or 37 or 39	228267
41	16 and 40	900
42	children.ab,kw,ti.	1080219
43	"child*".ab,kw,ti.	1442930
44	exp child/ or exp juvenile/ or infant/ or toddler/	2759686
45	42 or 43 or 44	3118561
46	41 and 45	345
47	46 and „human” [Subjects]	338

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 24.06.2019 r.)

Nr	Wyszukiwanie	Wynik
1	MeSH descriptor: [Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein] explode all trees	252
2	(kineret):ti,ab,kw OR (anakinra):ti,ab,kw OR (IL-1Ra):ti,ab,kw OR (IL 1Ra):ti,ab,kw	769
3	(interleukin 1):ti,ab,kw AND (receptor):ti,ab,kw	2888
4	(blocking):ti,ab,kw AND (agent):ti,ab,kw	6727
5	(antagonist):ti,ab,kw OR (blocker):ti,ab,kw	30807
6	#4 OR #5	34613
7	(recombinant):ti,ab,kw	18305
8	#7 AND #3 AND #6	182
9	(antagonist):ti,ab,kw AND (protein):ti,ab,kw	1670
10	#3 AND #9	462
11	(urine):ti,ab,kw OR (urine derived):ti,ab,kw OR (urine-derived):ti,ab,kw	37187
12	(IL1):ti,ab,kw OR (IL-1):ti,ab,kw OR (interleukin 1):ti,ab,kw	14717
13	(inhibitor):ti,ab,kw	49077
14	#11 AND #12 AND #13	47
15	(febrile):ti,ab,kw	6493
16	#12 AND #15 AND #13	7
17	#1 OR #2 OR #8 OR #10 OR #14 OR #16	1026
18	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees	251
19	(systemic):ti,ab,kw OR (systemic onset):ti,ab,kw OR (systemic-onset):ti,ab,kw	43621
20	#18 AND #19	49
21	(disease):ti,ab,kw OR (syndrome):ti,ab,kw	385438
22	(Still*):ti,ab,kw OR (Stiel):ti,ab,kw	37087
23	#22 AND #21	13374
24	(Chauffard):ti,ab,kw	0
25	#24 AND #21	0
26	(idiopathic):ti,ab,kw OR (rheumatoid):ti,ab,kw	23865
27	(juvenile):ti,ab,kw	3082
28	(arthritis):ti,ab,kw	20076
29	#19 AND #27 AND #26 AND #28	236
30	#27 AND #23	71
31	(JIA):ti,ab,kw	550
32	#19 AND #31	141
33	#20 OR #23 OR #25 OR #29 OR #30 OR #32	13600
34	#17 AND #33	38

13.2. Diagram selekcji badań

