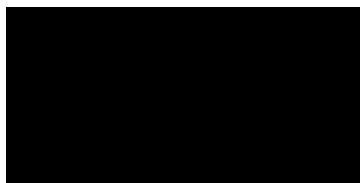





**ANAKINRA (KINERET®) STOSOWANA W LECZENIU CHOROBY  
STILLA U DOROSŁYCH, MŁODZIEŻY, DZIECI I NIEMOWLĄT  
W WIEKU 8 MIESIĘCY I STARSZYCH O MASIE CIAŁA CO  
NAJMNIEJ 10 KG**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, grudzień 2020

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

<b>Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego</b>	<b>Imię i nazwisko (inicjały)</b>	<b>Stanowisko</b>	<b>Wkład pracy</b>
			
<b>Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)</b>	Swedish Orphan Biovitrum Sp. z o.o. ul. Sienna 82 00-815 Warszawa		
<b>Konflikt interesów</b>	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIECZNIA 2012 ROKU .....	6
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	13
2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM .....	14
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	20
2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHOROBY STILLA .....	21
2.3. ROZPOZNAWANIE CHOROBY STILLA .....	25
2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE W CHOROBY STILLA.....	29
2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBY STILLA .....	37
2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W CHOROBY STILLA.....	41
2.7. WYTTCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines).....	56
3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW Z CHOROBY STILLA.....	63
4. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	64
5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	68
6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	76
7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBY STILLA.....	78
7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATOR W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	78
7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATOR W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	83
8. BIBLIOGRAFIA .....	87
9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW .....	95
10. ANEKS .....	96
10.1. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KINERET® .....	96
10.2. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ROACTEMRA® .....	107
10.3. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTTCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH” .....	121

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Wyjaśnienie
<b>ACR</b>	ang. <i>American College of Rheumatology</i> ; <i>Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne</i>
<b>ACR20/50/70</b>	Kryteria odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i> , oznaczające poprawę objawów choroby o 20%/50%/70%
<b>ACRpedi30/50/70/90</b>	Pediatriczne kryteria odpowiedzi na leczenie według <i>American College of Rheumatology</i> , oznaczające poprawę objawów choroby o 30%/50%/70%/90%
<b>AIAT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ANC</b>	ang. <i>Absolute neutrophil count</i> ; Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych
<b>anty-CCP</b>	Przeciwciała IgG przeciwko cyklicznemu peptydowi cytrulinowemu
<b>AOSD</b>	ang. <i>Adult-Onset Still's Disease</i> ; Choroba Stilla u dorosłych
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AspAT</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWMSG</b>	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CADHT</b>	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>CAPS</b>	ang. <i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes</i> ; Okresowe zespoły zależne od kriopiryny
<b>CHAQ</b>	ang. <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> ; Dziecięcy kwestionariusz oceny zdrowia
<b>COX-1</b>	Cyklooksygenaza konstytutywna
<b>COX-2</b>	Cyklooksygenaza indukowana
<b>CRP</b>	ang. <i>C-reactive protein</i> ; Białko C-reaktywne
<b>DMARD</b>	ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> ; Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
<b>EBM</b>	ang. <i>Evidence based medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
<b>EMA</b>	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków
<b>ESR</b>	ang. <i>Erythrocyte sedimentation rate</i> ; Wskaźnik opadania erytrocytów
<b>EULAR</b>	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi
<b>FMF</b>	ang. <i>Familial Mediterranean Fever</i> ; Rodzinna gorączka śródziemnomorska
<b>GGN</b>	Górna granica normy
<b>GKS</b>	Glikokortykosteroidy
<b>HAS</b>	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>HTA</b>	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena technologii medycznych
<b>ICD-10</b>	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10
<b>IL-1</b>	Interleukina-1
<b>IL-1RI</b>	Receptor interleukinowy typu I
<b>IL-6</b>	Interleukina-6
<b>G-Ba</b>	Niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>JIA</b>	ang. <i>Juvenile idiopathic arthritis</i> ;

Akronim	Wyjaśnienie
	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>LDH</b>	ang. <i>Lactate dehydrogenase</i> ; Dehydrogenaza mleczanowa
<b>MAS</b>	ang. <i>Macrophage activation syndrome</i> ; Zespół aktywacji makrofagów
<b>MDA</b>	ang. <i>Minimal Disease Activity</i> ; Minimalna Aktywność Choroby
<b>MIZS</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MSCs</b>	ang. <i>Mesenchymal stem cells</i> ; Mezenchymalne komórki macierzyste
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NF-κB</b>	ang. <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i> ; Kompleks białkowy działający jako czynnik transkrypcyjny
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>RANKL</b>	ang. <i>Receptor activator for nuclear factor κ B Ligand</i> ; Ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B
<b>RCT</b>	ang. <i>Randomized controlled trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RZS</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SAA</b>	ang. <i>Serum amyloid A</i> ; Surowicy amyloid A
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
<b>SJIA</b>	ang. <i>Systemic juvenile idiopathic arthritis</i> ; Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
<b>SMC</b>	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>TNF</b>	ang. <i>Tumor necrosis factor</i> ; Czynnik martwicy nowotworu
<b>uMIZS</b>	Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
<b>VAS</b>	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Wizualna skala analogowa

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEETNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [106]
<b>Porównanie</b>	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
<b>Refundowana technologia opcjonalna</b>	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
<b>Technologia opcjonalna</b>	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Przedstawienie problemu decyzyjnego, jak również określenie zakresu i kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowanego u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg w tym:

- w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
  - glikokortykosteroidów (GKS);
  - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD) / leku immunosupresyjnego;
  - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- w chorobie Still'a u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii:
  - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
  - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w analizowanym wskazaniu, w ramach zmodyfikowanego o kryteria włączenia dla anakinry programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

### Schemat PICO

Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) określony na potrzeby niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

**(P) populację pacjentów** (ang. *population*), którą stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze, o masie ciała co najmniej 10 kg, z chorobą Still'a, w tym:

- w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
  - glikokortykosteroidów (GKS);
  - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/ leku immunosupresyjnego;
  - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- w chorobie Still'a u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii:
  - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
  - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

**(I) interwencję wnioskowaną** (ang. *intervention*): stosowanie anakinry w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (produkt leczniczy Kineret®), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [1] oraz proponowanym programem lekowym [168],

**(C) komparatory/** refundowane technologie opcjonalne (ang. *comparison*):

- w subpopulacji z uMIZS:
  - od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS: tocilizumab;
  - od 8 miesiąca do 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD: placebo;

- od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego: tocilizumab;
- z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane) – placebo;
- w subpopulacji z AOSD z:
  - niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych): tocilizumab;
  - niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem: placebo;

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) w zakresie skuteczności klinicznej obejmują: odpowiedź na leczenie (remisja całkowita lub częściowa, brak klinicznej aktywności choroby (ang. *clinically inactive disease*, CID) lub jej minimalna aktywność (ang. *Minimal Disease Activity*, MDA), odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów ACR/ ACRPedi), ocenę redukcji objawów stawowych w tym: liczby stawów z aktywnym procesem zapalnym, tkliwych, obrzękniętych oraz z ograniczoną ruchomością, ocenę redukcji objawów układowych w tym m.in. gorączki, wysypki (ang. *rash*), powiększenia węzłów chłonnych, bólu gardła oraz hepato- i splenomegalii, redukcję markerów stanu zapalnego w tym m.in.: poziomu białka C-reaktywnego (CRP), ESR (OB., wskaźnik opadu erytrocytów), surowiczego amyloidu A (SAA), ferrytyny (frakcji wolnej i glikozylowanej), hemoglobiny oraz liczby leuko-, trombo i erytrocytów, ocenę aktywności choroby dokonaną przez lekarza lub pacjenta (rodzica/opiekuna) w 10-centymetrowej skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS), wskaźnik stanu funkcjonalnego pacjenta (np. CHAQ), konieczność stosowania dodatkowych leków w celu uzyskania remisji choroby/odpowiedzi na leczenie, ocenę możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków (GKS, DMARDs), ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (w tym nasilenia bólu); w zakresie profilu bezpieczeństwa punkty końcowe stanowi ryzyko wystąpienia poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu oraz zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

### **Wnioski dotyczące aspektów kliniczno-epidemiologicznych analizy problemu decyzyjnego**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MZIS, ang. *juvenile idiopathic arthritis*; JIA) to najczęstsza przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, występująca w wieku rozwojowym. Termin ten dotyczy heterogenicznej grupy zapaleń, które rozpoczynają się przed 16. rokiem życia, czas ich trwania wynosi co najmniej 6 tygodni, a nie posiadają innej, znanej przyczyny [2]. Jednym z typów opisywanego schorzenia jest postać układowa (ang. *systemic-onset JIA*; *sJIA*) młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), którą określa się również jako MIZS o początku uogólnionym. Jest to przebieg opisywanego schorzenia manifestujący się występowaniem objawów także poza obrębem stawów (ang. *extra-articular*) [6].

Choroba Still'a u dorosłych (ang. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD) definiowana jest jako układowy proces zapalny o podłożu autoimmunologicznym i kompleksowym charakterze i dotyka ona głównie młodych dorosłych [7], [15]. Wyróżniane są trzy postacie kliniczne choroby: jednofazowa (monocykliczna), nawracająca (policykliczna) oraz przewlekła [15].

**Obecnie AOSD oraz uMIZS uznawane są za jedną chorobę tj. chorobę Still'a. Jest to związane z ich znacznym podobieństwem pod względem objawów klinicznych, cech laboratoryjnych, sposobu odpowiedzi na leczenie oraz tła genetycznego. Główną różnicę pomiędzy opisywanymi schorzeniami stanowi jedynie wiek ich wystąpienia [158], [160]; uMIZS nazywany również młodzieńczą postacią choroby Still'a (ang. *adolescent-onset Still's disease*) [6].**



Kluczową rolę w wystąpieniu choroby Stilli odgrywają czynniki genetyczne oraz stres środowiskowy (infekcje wirusowe i bakteryjne, stres psychiczny itp.) [15], [52]. Istotne dla etiologii omawianego schorzenia są także interleukiny, ponieważ w uMIZS dochodzi do nadmiernej aktywacji genów wrodzonej odporności związanych z IL-6 oraz receptorami Toll-podobnymi IL-1R [52], [54], [55]. Aktywacja i zwiększona sekrecja cytokin prozapalnych (np. IL-18 i IL-1 $\beta$ ) obecna jest także w AOSD, gdzie zwiększające się poziomy IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-8 i IL-6 dodatkowo autokrynowo potęgują własną sekrecję, poprzez działanie na receptor IL-1 [15].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów rozpoznawane jest zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (ang. *International League Against Rheumatism*, ILAR) [2], [53]. Obejmują one: zachorowanie przed 16 r.ż., objawy kliniczne trwające minimum 6 tygodni oraz wykluczenie innych przyczyn zapalenia stawów na podstawie tzw. listy wykluczeń. Rozpoznanie bazuje także na szeregu badań oceniających: aktywność procesu zapalnego, zmiany narządowe, obecność markerów immunologicznych, jak również miejscowe zaawansowanie choroby [2]. Postać układowa MIZS diagnozowana jest z kolei w przypadku, kiedy w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby obserwuje się zapalenie lub bolesność 1 lub więcej stawów, gorączkę trwającą co najmniej 2 tygodnie oraz przynajmniej 1 z objawów, do których należą: wysypki przelotne, hepato- i/ lub splenomegalia, limfadenopatia oraz zapalenie błon surowiczych [53].

Dominującym objawem w przebiegu uMIZS jest zapalenie stawu/ów wyrażające się obrzękami, wysiękami, bolesnością oraz ograniczeniem ruchomości. Dodatkowo, chorobie mogą towarzyszyć objawy ogólne, takie jak: gorączka, hepato- i/lub splenomegalia, limfadenopatia, zajęcie układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego, a także serca i układu krążenia. Następstwem procesu zapalnego jest zniekształcenie obrysów stawów, zaburzenia ruchomości, szybko postępujące zaniki mięśni, a w konsekwencji przykurcze w stawach i niepełnosprawność. **Postać układowa MIZS charakteryzuje się złym rokowaniem wynikającym z relatywnie najcięższego przebiegu klinicznego. Powikłaniem tej postaci może być zespół hemofagocytarny lub amyloidoza, a u chorych istnieje podwyższone ryzyko zgonu [56], [70].**

Klasyfikacją wykorzystywaną w celu diagnozowania choroby Stilli u osób dorosłych jest zestaw kryteriów Yamagutchiego. Schorzenie to diagnozowane jest po wykluczeniu innych dolegliwości o podobnym przebiegu klinicznym (kryteriów wykluczających) oraz przy obecności przynajmniej pięciu kryteriów pozwalających stwierdzić chorobę Stilli, przy czym co najmniej 2 z nich muszą należeć do grupy tzw. kryteriów pierwszorzędowych [38]. Drugim ze wzorców wykorzystywanych do rozpoznania AOSD jest zespół kryteriów Fautrel [76]. Zdiagnozowanie tej choroby wymaga obecności co najmniej 4 kryteriów pierwszorzędowych lub też 3 pierwszo- i 2 drugorzędowych.

Chorobie Stilli u dorosłych towarzyszą liczne objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, do których należą: nagle wzrosty temperatury ciała, zapalenie stawów, przemijająca plamisto-grudkowa wysypka skórna i leukocytoza. Mogą również pojawiać się objawy układowe, takie jak: powiększenie wątroby, śledziony, zapalenie płuc, czy mięśnia sercowego lub osierdzia [74]. Najczęściej występującym powikłaniem choroby Stilli u osób dorosłych jest reaktywna limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis*, RHL). Do ważnych powikłań AOSD należą jednak także: tamponada serca, zespół Sjögrena, zapalenie nerek, neuropatia, zaćma, organomegalia, limfadenopatia, zapalenie serologiczne i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie osierdzia, opłucnej, mięśnia sercowego i wsierdzia, niedokrwistość hemolityczna oraz zespół aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS) [15].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą rzadką, o częstości 2,6-13,6/100 000 dzieci i chorobowości 64-113,4/100 000. Najczęściej dotyczy dzieci w wieku 1-6 lat [47], a do rzadkości należą zachorowania poniżej 6 miesiąca życia [2], [71]. Według danych amerykańskich MIZS występuje z częstością 2-20/100 000 dzieci [52], a w krajach skandynawskich i Francji, wskaźniki zachorowalności wynoszą odpowiednio 15 i 3,2 na 100 000 dzieci [62], [63]. Wśród dzieci niemieckich zachorowalność wynosi 6,6/100 000 (chorobowość 14,8/100 000), a w Wielkiej Brytanii jest to 10/100 000 osób poniżej 16 roku życia [2].

W Polsce, na obszarze województwa łódzkiego i terenie Kielc wskaźnik zachorowalności na MIZS oceniono na 6,4-7/100 000 dzieci [52]. Z kolei według danych dla populacji dzieci małopolskich zachorowalność na MIZS wynosiła 9,5/100 000 osób poniżej 16

roku życia [61]. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 7 nowych zachorowań/100 000 dzieci, choć inne źródła raportują także 2,6-20/100 000 w skali populacji (chorobowość 65-400/100 000) [2], [71]. W przeliczeniu na całość populacji dzieci (0-15 roku życia) w Polsce diagnozuje się rocznie około 440 nowych zachorowań, a przypadki zachorowania na uMIZS stanowią 4-20% wszystkich pacjentów cierpiących na MIZS [46], [52], [65]. W populacji europejskiej, zapadalność na postać układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów szacowana jest na 0,6/100 000 dzieci, przy chorobowości 5,1/100 000 [76], [100]. Postać ta diagnozowana jest najczęściej między 18 miesiącem, a 2 rokiem życia dziecka [45], [52], [61]. Według opinii ankietowanego eksperta w Polsce rocznie na uMIZS zapada około 100 osób w wieku rozwojowym, co stanowi około 5-12% wszystkich zachorowań na MIZS. Ekspert oszacował dodatkowo, iż u 60% chorych na postać układową MIZS występują aktywne objawy choroby pomimo stosowania GKS, a u 40% - mimo, iż przyjmują oni DMARDs [176].

Choroba Stilla u dorosłych dotyczy zwykle osób stosunkowo młodych, mediana wieku diagnozy to około 36 lat [16], [17], przy czym obserwowane są dwa szczyty zachorowań - 16-25 oraz 36-46 lat [39]. Dokładne statystyki dotyczące zapadalności na chorobę Stilla u osób dorosłych nie są znane, szacuje się jednak, iż jej chorobowość wynosi 1,5/100 000-1000 000 przypadków [39], a liczba zachorowań na rok, to około 1,6/1000 000 osób dorosłych [42]. We Francji na chorobę Stilla zapada 0,16/100 000 osób dorosłych, podczas gdy w Japonii wskaźnik ten wynosi 0,22 [18], [19], w populacji norweskiej natomiast, na 100 000 osób dorosłych, jest to 0,4 [20], [73]. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dla populacji polskiej [73]. Jednak według danych oszacowanych przez ankietowanego eksperta (dane ekstrapolowane) w obecnie liczba pacjentów z AOSD w Polsce wynosi około 20 osób [176].

**Uwzględniając powyższe dane epidemiologiczne, zarówno układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) jak również choroba Stilla u dorosłych (AOSD), kwalifikują się do grona chorób ultrazadkich (częstość występowania  $\leq 1$  przypadku na 50 000 osób) [83].**

Głównymi zadaniami leczenia choroby Stilla jest inicjacja i utrzymanie remisji choroby, a jego podstawowe cele obejmują: minimalizację lub eliminację aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian chorobowych w stawach, zapobieganie powikłaniom choroby, przywrócenie prawidłowej aktywności życiowej chorych, zapobieganie zaburzeniom rozwojowym u pacjentów pediatrycznych, zapobieganie niepełnosprawności chorych [56], [100].

Standardowe leczenie układowej postaci MIZS rozpoczynane jest od stosowania NPLZ, GKS lub LMPCh (DMARDs), głównie metotreksatu. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub też w skojarzeniu, w celu uzyskania większej skuteczności. **Terapia biologiczna dostępna jest wobec pacjentów z wysoką aktywnością choroby, występującą pomimo wcześniejszego stosowania leczenia standardowego i obejmuje podawanie inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab) lub IL-6 (tocilizumab) [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [100]. Część wytycznych rekomenduje w terapii II rzutu w pierwszej kolejności anakinrę i tocilizumab [85], [89], choć niektóre z wytycznych wskazują również na możliwość stosowania anakinry jako początkowego leczenia uMIZS [83], [84],[88], [90],[100].**

W leczeniu choroby Stilla u dorosłych rekomendowane jest wykorzystanie NLPZ i GKS jako leków I linii. Jeżeli u pacjenta brak jest odpowiedzi, lub też występuje oporność na te metody leczenia rekomendowane jest włączenie metotreksatu /cyklosporyny /innych LMPCh (DMARDs), a przy braku skuteczności opisanego leczenia zalecane jest stosowanie: inhibitorów TNF, inhibitora IL-6 lub IL-1 [93]. **Według wytycznych włoskich ekspertów inhibitory IL-1 zaleca się zarówno jako I, jak i kolejną linię leczenia biologicznego. Dodatkowo, w przypadku niepowodzenia leczenia jednym produktem z grupy anty-IL-1 rekomendowane jest zastosowanie terapii innym typem inhibitora IL-1 [103].**

W Polsce, w chwili obecnej, dostęp do terapii biologicznej jest znacznie ograniczony, w porównaniu do innych krajów Europy. Realizowane programy lekowe nie umożliwiają również leczenia wszystkich pacjentów, którzy nie uzyskują niskiej aktywności choroby lub remisji w trakcie terapii lekami klasycznymi. Niedostateczne, w opinii ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR), są także nakłady finansowe na hospitalizację krótkoterminową oraz brak jest świadczeń wczesnej diagnostyki reumatologicznej, ambulatoryjnej i szpitalnej. **Dostęp do skutecznej terapii pozwoliłby na zapobieganie niepełnosprawności, ale także, szczególnie w przypadku rozpoczęcia choroby we wczesnym wieku, na**

**zmniejszenie nasilenia zaburzeń wzrostu i rozwoju** [118]. Aktualnie pacjenci cierpiący na uMIZS oraz AOSD mają dostęp do terapii biologicznych w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. **Należy zaznaczyć, że wśród leków refundowanych w ramach ww. programu nie znajduje się żaden inhibitor IL-1, co jest znamienym brakiem, biorąc pod uwagę, że preparaty z tej grupy są rekomendowane przez wszystkie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej** [84], [85], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [103], [115]. Ich wysoka skuteczność wynika z faktu, że w patogenezie uMIZS dominującą rolę przypisuje się cytokinom prozapalnym, głównie IL-1 i IL-6 [15], [52], [54], [55]. **Bezpłatny dostęp do preparatów z grupy anty-IL-1, umożliwiający leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stanowi więc niezaspokojoną potrzebę pacjentów z analizowanej populacji.**

Anakinra jest lekiem, którego mechanizm działania polega na neutralizacji aktywności biologicznej interleukiny-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukiny-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 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 [1].

Zastosowanie anakinry w populacji pediatrycznej (uMIZS), jak i dorosłych pacjentów z chorobą Stilla pozwala na szybkie ustąpienie objawów ogólnoustrojowych takich jak gorączka czy wysypka oraz na obniżenie poziomu markerów zapalnych (np. CRP, OB, liczby leukocytów), a także redukcję objawów stawowych. Leczenie anakinrą w wielu przypadkach pozwala także **zmniejszyć dawkę stosowanych jednocześnie GKS**. Profil skuteczności i bezpieczeństwa anakinry u dorosłych oraz populacji pediatrycznej z chorobą Stilla jest porównywalny, a do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należą: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, podwyższenie stężenia cholesterolu we krwi oraz bóle głowy, jak również neutropenia, trombocytopenia oraz zakażenia [1].

Obecnie anakinra jest w Polsce refundowana jedynie częściowo, w ramach RTDL dla pacjentów z uMIZS, po niepowodzeniu innych terapii, co znacznie ogranicza możliwości dostępu do tej formy terapii. Nie jest ona natomiast finansowana ze środków publicznych w pozostałych subpopulacjach ujętych we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto, w grupie pacjentów od 8 miesiąca do 2 roku życia, w ramach programu lekowego, nie jest obecnie refundowany żaden lek biologiczny [100], [104].

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce oraz opinii ankietywanego eksperta, **za adekwatne komparatory dla anakinry w analizowanym wskazaniu wybrano:**

- **w subpopulacji z uMIZS:**
  - **od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS: tocilizumab;**
  - **od 8 miesiąca do 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD: placebo;**
  - **od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego: tocilizumab;**
  - **z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane): placebo;**
- **w subpopulacji z AOSD z:**
  - **niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych): tocilizumab;**
  - **niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem: placebo.**

**Rekomendacje pozytywne** w dotychczas finansowania anakinry (Kineret®) we wnioskowanym wskazaniu wydały, jak do tej pory (listopad 2020) **SMC** oraz **HAS** [133], [137]. Negatywną rekomendację dotyczącą stosowania produktu leczniczego Kineret® we wnioskowanym wskazaniu wydała z kolei AWMGS. Była ona wynikiem braku oświadczenia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [135]. Rekomendację dotyczącą stosowania anakinry w chorobie Stilla przygotowuje także NICE – jej publikacja planowana jest na luty 2021 roku [131].

**Anakinra cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jej refundacja w ramach programu lekowego ułatwi dostęp do tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej (uMZIS), jak i dorosłych pacjentów z chorobą Stilla (AOSD), pozwoli także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów. Dodatkowo według AOTMiT (dane pochodzące z dokumentu dotyczącego refundacji anakinry w ramach RDTL) terapia anakinrą w chorobie Stilla stanowi strategię zarówno znaczącą klinicznie, jak i korzystną dla pacjentów, która umożliwi także ograniczenie ekspozycji chorych na glikokortykosteroidy [100]. W odnalezionych źródłach danych oceniono również jako korzystną relację skuteczności podawania anakinry do ryzyka jej zastosowania [100], [101].**

**Uwzględniając wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa, anakinra może stanowić istotną opcję terapeutyczną dla pacjentów z analizowanych populacji.**

## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja wnioskowana, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Kineret® (anakinra, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce) stosowanego u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg w tym:

- w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
  - glikokortykosteroidów (GKS);
  - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;
  - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- w chorobie Still'a u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii:
  - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
  - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra) w analizowanym wskazaniu, w ramach włączenia anakinry do zmodyfikowanego programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)“.

Analiza problemu decyzyjnego (APD) ma na celu określenie zakresu i kierunków analitycznych odpowiadających analizowanemu zagadnieniu. Daje to możliwość wyboru najlepiej dopasowanych komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu) do porównania klinicznego oraz farmakoekonomicznego w odniesieniu do stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) w analizowanym wskazaniu, jak również pozwala określić najbardziej optymalny sposób refundacji w odniesieniu do finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Kineret® (anakinra).

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Kineret®, anakinra) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących stosowania anakinry (produkt leczniczy Kineret®) oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA - PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla ocenianej technologii lekowej (anakinra, produkt leczniczy Kineret®), stanowią dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Stilla, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; sJIA) jak również dorośli z chorobą Stilla (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*) z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną jej aktywność lub pacjenci z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) lub glikokortykosteroidami (GKS) [1].

Analizowaną populację zawężono względem zarejestrowanego wskazania dalszych linii terapii, tj. do leczenia dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym:

- postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
  - glikokortykosteroidów (GKS);
  - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;

- GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- choroby Still'a u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) pomimo stosowania terapii :
  - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/ leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
  - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia anakinrą (Kineret®) w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.33. zostało przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 1].

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia anakinrą w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.33. [168].\*

Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia anakinrą w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego	
Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)	Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	
<p>Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT.</p> <p>Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożylniej) lub <b>pacjenci od 8 miesięcy życia z masą ciała co najmniej 10 kg (do terapii anakinrą) z rozpoznaniem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MIZS o początku uogólnionym</b> (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo</li> <li>• <b>MIZS o początku uogólnionym</b> (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38oC, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.</li> </ul> <p><b>Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem lub tocilizumabem, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa</b> na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</li> </ul>	<p>Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytynibem albo baricytynibem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz <b>do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem postaci uogólnionej RZS (choroba Stilla u dorosłych; AOSD), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej</b> (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) <b>lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników złej prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z co najmniej umiarkowaną aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępach co najmniej 4 tygodni. Umiarkowaną aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wartość DAS 28 – większa niż 3,2 albo</li> <li>▪ wartość DAS – większa niż 2,4 albo</li> <li>▪ wartość SDAI – większa niż 11 lub</li> </ul> </li> <li>z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS,SDAI, tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z postacią uogólnioną (<b>choroba Stilla u dorosłych; AOSD</b>) z czynnymi objawami układowymi lub <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z RZS z wtórną amyloidozą lub</li> <li>▪ z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń,</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>z zastrzeżeniem, że do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD).</b></p>



Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia anakinrą w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego	
Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)	Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)
<ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub                             <ul style="list-style-type: none"> <li>stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</li> </ul> </li> </ul>	<p>Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) z czynnymi objawami układowymi, poddani leczeniu co najmniej dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub</li> <li>wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane.</li> </ul>
Ograniczenie liczby leków stosowanych w ramach programu	
Brak	W ramach programu lekowego u pacjentów z chorobą Stilla u dorosłych (AOSD) nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 8 leków, w tym 6 leków biologicznych, baricytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.
Określenie czasu leczenia w programie	
<p>Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p> <p>Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</p>	<p>Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p>
Dawkowanie	
<p>Adalimumab, etanercept, tocilizumab w postaci dożylniej i <b>anakinrę należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</b></p> <p>Powyższe leki należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>	<p>Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytynib, tofacytynib i <b>anakinrę należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii.</b></p> <p>Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.</p>

Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia anakiną w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego	
Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)	Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)
<p><b>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożyłnej i <b>anakinry z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.</b></b></p>	<p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib i <b>anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</b></p>
Kryteria wyłączenia z programu	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,</li> <li>• ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi;</li> </ul> </li> <li>• utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc);</li> <li>• niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) leczenia, a więc niez uzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ liczba stawów z czynnym zapaleniem;</li> <li>○ liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;</li> <li>○ ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;</li> <li>○ ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS;</li> <li>○ wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);</li> <li>○ laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).</li> </ul> </li> <li>• utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdym kolejnych 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc);             <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdym kolejnych 12 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc);</li> </ul> </li> <li>• wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</li> <li>• lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 <math>\leq 5,1</math> albo DAS <math>\leq 3,7</math>, albo SDAI <math>\leq 26</math> <b>lub nie stwierdzenie po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo <b>anakinry znacznego zmniejszenia objawów układowych;</b></b></li> <li>• <b>nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego</b> albo tofacytynibu albo baricytynibu <b>osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby</b>, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 <math>\leq 3,2</math> albo DAS <math>\leq 2,4</math>, albo SDAI <math>\leq 11</math>. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 <math>\leq 2,6</math> albo DAS <math>\leq 1,6</math>, albo SDAI <math>\leq 3,3</math> <b>lub nie stwierdzenie po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricytynibu albo <b>anakinry ustąpienia objawów układowych;</b></b></li> <li>• utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</li> <li>• wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</li> <li>• lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe.</li> </ul>

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



**Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia anakinrą w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę programu lekowego**

<b>Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)</b>	<b>Choroba Still'a u dorosłych (AOSD)</b>
substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach ( $\pm 1$ miesiąc) terapii nie jest możliwe.	

\*Ze względu na cel niniejszej analizy w tabeli przedstawiono jedynie dane odnoszące się do warunków ogólnych (tj. obowiązujących niezależnie od podawanego leku) programu lekowego B.33. (w wersji rozszerzonej o możliwość podania anakinry) oraz, w przypadku pozostałych aspektów programu, informacje odnoszące się do anakinry; EULAR – Europejska Liga Przeciwko Reumatyzmowi (ang. *European League Against Rheumatism*).

Produkt leczniczy Kineret® (anakinra), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1] jest również zarejestrowany w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) - do stosowania u dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych RZS w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem;
- zespołów gorączek okresowych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg:
  - okresowych zespołów zależnych od kriopiryny (CAPS, ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*) - u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu CAPS, w tym:
    - noworodkowej zapalnej choroby wieloukładowej (NOMID, ang. *Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease*) / przewlekłego niemowlęcego zespołu neurologiczno-skrórno-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*);
- rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF, ang. *Familial Mediterranean Fever*) Kineret® jest wskazany do stosowania w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). W razie potrzeby produkt leczniczy Kineret® należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną.

**niemniej jednak powyższe wskazania nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy.**

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

### **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MZIS, ang. *juvenile idiopathic arthritis; JIA*) to najczęstsza przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, występująca w wieku rozwojowym. Zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (ILAR, and. *International League Against Rheumatism*) choroba ta dotyczy heterogennej grupy zapaleń, które rozpoczynają się przed 16. rokiem życia, czas ich trwania wynosi co najmniej 6 tygodni, a nie posiadają one innej, znanej przyczyny [2]. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10<sup>th</sup> Revision; ICD-10*) klasyfikuje młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów pod kodem M08.0 [107]. Wyróżnia ona także 6 innych typów młodzieńczego zapalenia stawów, których szczegółowy podział przedstawia poniższa tabela [Tabela 2].

**Tabela 2. Klasyfikacja młodzieńczego zapalenia stawów wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [107].**

Kod ICD-10	Opis
<b>M08</b>	Młodzieńcze zapalenie stawów
<b>M08.0</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>M08.1</b>	Młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów
<b>M08.2</b>	<b>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym</b>
<b>M08.3</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie o początku wielostawowym (seronegatywne)
<b>M08.4</b>	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (skąpo stawowym)
<b>M08.8</b>	Inne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>M08.9</b>	Niespecyficzne młodzieńcze zapalenie stawów

Jednym z typów opisywanego schorzenia jest postać układowa (ang. *systemic-onset JIA*; ICD 10: M08.2) młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), którą określa się również jako MIZS o początku uogólnionym. Jest to przebieg choroby, w przypadku którego objawy występują także poza obrębem stawów (ang. *extra-articular*), nazywany także młodzieńczą postacią choroby Still'a (ang. *Adolescent-onset Still's disease*) [6]. Jest to forma MIZS o relatywnie najcięższym przebiegu klinicznym, wiążącym się z najpoważniejszymi następstwami choroby. Opisywana forma MIZS może także zajmować narządy wewnętrzne, prowadząc, między innymi, do zapalenia osierdzia [52].

### **Choroba Still'a u dorosłych**

Choroba Still'a u dorosłych (ang. *Adult-Onset Still's Disease*, AOSD; ICD-10: M06.1) definiowana jest jako układowy proces zapalny o podłożu autoimmunologicznym i kompleksowym charakterze i dotyka ona głównie młodych dorosłych [7], [15], [107]. Wyróżniane są trzy postaci kliniczne choroby: jednofazowa, nawracająca oraz przewlekła [15].

**Obecnie AOSD oraz uMIZS uznawane są za jedną chorobę. Jest to związane z ich znacznym podobieństwem pod względem objawów klinicznych, cech laboratoryjnych, sposobu odpowiedzi na leczenie oraz tła genetycznego. Główną różnicę pomiędzy opisywanymi schorzeniami stanowi jedynie wiek ich wystąpienia [158], [160].**

## **2.2. ETIOLOGIA I PATOGENEZA CHOROBY STILL'A**

### **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą o nieznanym etiologii, która w sprzyjających warunkach biologicznych rozwija się u osób predysponowanych genetycznie, dlatego też, oba te czynniki są konieczne do wystąpienia choroby [2]. Wskutek toczących się w organizmie procesów immunologicznych dochodzi do zmian w zakresie produkcji cytokin, cząsteczek adhezyjnych oraz białek sygnałowych. Dokładny mechanizm zmian zapalnych występujących w MIZS nie jest znany. Wiadomo jednak, iż jest on inicjowany i podtrzymywany przez reakcje immunologiczne, nadmierną aktywację

komórek NK, limfocytów T i makrofagów. Ważnym czynnikiem rozwoju reumatoidalnego procesu zapalnego jest właśnie aktywacja limfocytów T, przebiegająca z udziałem komórek prezentujących antygen. Powoduje to uwolnienie substancji biologicznie czynnych (cytokiny prozapalne oraz cząsteczki regulujące odpowiedź immunologiczną), przy obniżeniu wydzielania cytokin przeciwzapalnych. Najistotniejszą rolę w kontekście etiologii omawianej choroby pełni z kolei czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*, TNF), który stymuluje wytwarzanie innych cytokin prozapalnych (m.in. IL-1 i IL-6) oraz proteaz prowadzących do uszkodzeń chrząstki stawowej [52], [54], [55].

Podstawową zmianą patologiczną występującą w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów są nacieki zapalne w błonie maziowej. Składają się one z komórek jednojądrowych napływających z krwi obwodowej - limfocytów T, B, mikrocytów oraz makrofagów. W efekcie tego procesu błona maziowa rozrasta się i przechodzi w tkankę immunologicznie aktywną, której charakter porównywalny jest z tkanką nowotworową (odporność na apoptozę) [52], [57].

#### Etiopatogeneza młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku układowym (uMIZS)

Postać uogólniona młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów różni się etiopatogenezą od innych form tej choroby. Nieprawidłowości genów odporności wrodzonej prowadzą w tym przypadku do rozwoju schorzenia o charakterze autozapalnym, którego następstwem jest zahamowanie ekspresji genów komórek NK, limfocytów T, a także procesów biologicznych związanych z głównym układem zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*, MHC) klasy II, a co za tym idzie zaburzeniem prezentacji antygenów. **W postaci układowej MIZS dochodzi do nadmiernej aktywacji genów wrodzonej odporności związanych z IL-6 oraz receptorami Toll-podobnymi IL-1R, jak również receptorów aktywowanych proliferatorami peroksysomów typu  $\gamma$  (ang. *peroxisome proliferator-activated receptors*, PPAR).** W przebiegu opisywanej formy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów rzadko występują swoiste autoreaktywne limfocyty T i B, co potwierdza autozapalny charakter choroby. Ponadto, w aktywnej fazie choroby dochodzi do zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych, jak też niedojrzałych prekursorów komórek mielomonocytoidalnych. Znaczenie dla występowania uMIZS ma także profil białkowy, ponieważ jest on znacząco różny w aktywnej fazie choroby oraz podczas jej remisji [54], [55].

#### Czynniki ryzyka

Zakłada się, iż MIZS występuje relatywnie częściej u dzieci predysponowanych genetycznie oraz takich, które narażone są na niekorzystne czynniki zewnętrzne takie jak infekcje wirusowe, bakteryjne czy też stres [3], [5]. Czynniki zakaźne mogące indukować MIZS obejmują wirusy (EBV, CMV, parwowirus B19, wirus różyczki, HBV, HCV, *Coxsackie*, wirus grypy, HIV) oraz bakterie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borelia burgdorferi*, paciorkowce grupy A, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) [2], [70].

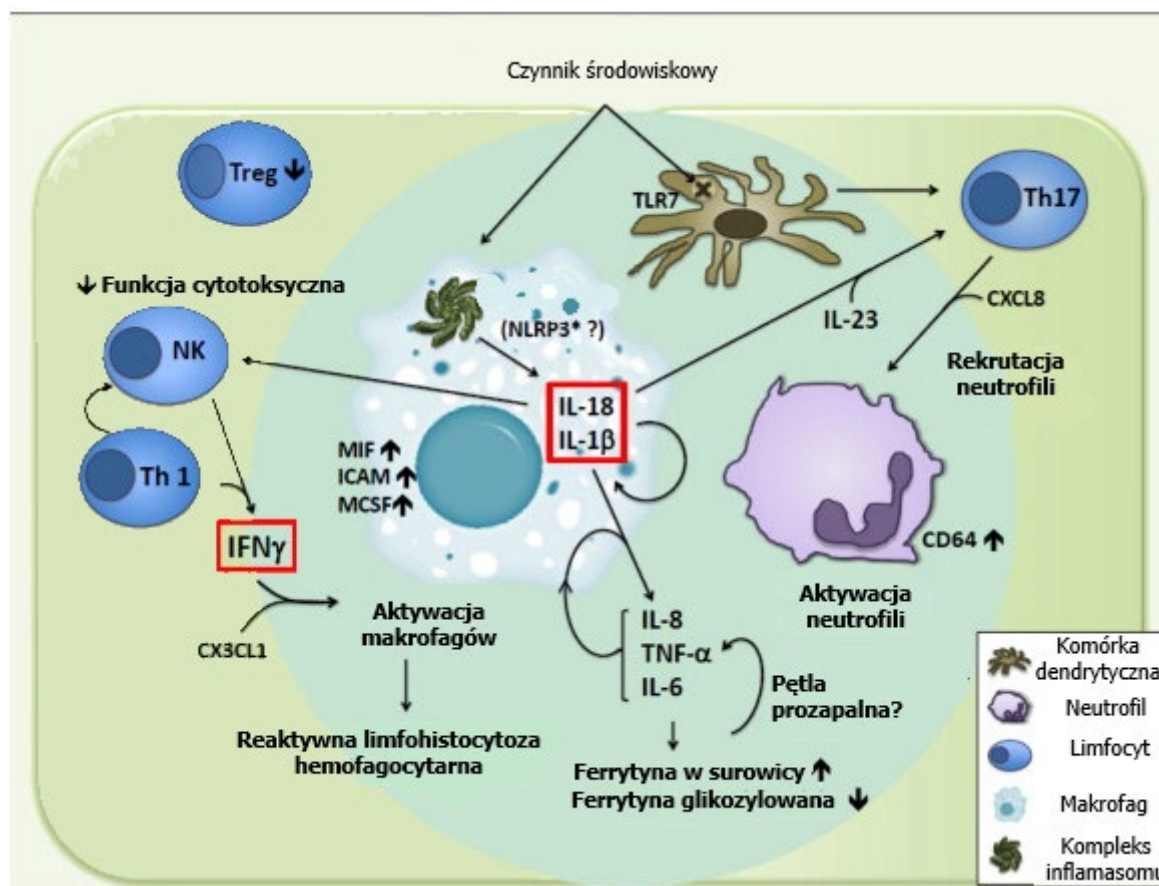
## **Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)**

### Czynniki genetyczne oraz infekcje

Choroba Stilla u dorosłych ma podłoże autoimmunologiczne, choć jej dokładna etiologia nie jest znana [7], [15]. Podobnie jak w przypadku MIZS jej wystąpienie warunkowane jest przez wiele grup czynników, w tym predyspozycje genetyczne. Wyniki badań wskazują, że występowanie choroby Stilla u dorosłych związane jest szczególnie z allelami HLA. Cierpiący na nią pacjenci, częściej niż grupa kontrolna, charakteryzują się bowiem obecnością allelu HLA-DR4 [8]. Dodatkowo, istnieje silny związek pomiędzy opisywaną chorobą, a allelami HLA-B17, B18, B35 oraz DR2 [9]. Ponadto, postać stawowa tej dolegliwości związana jest występowaniem alleli DRB1\*1501 (DR2), DRB1\*1201 (DR5) i DQB1\*0602 (DQ1), podczas kiedy u pacjentów z formą systemową częściej obserwowane są allele HLA- oraz DQB1\*0602 (DQ1) [10], [11]. Jednocześnie jednak należy zwrócić uwagę, iż w różnych badaniach, obserwowane są odmienne związki alleli HLA z opisywanym schorzeniem, dlatego też, sugeruje się także ich szeroką heterogeniczność, zwłaszcza pomiędzy grupami etnicznymi [15]. Wystąpienie choroby Stilla warunkowane może być także przez przebyte infekcje zarówno wirusowe, jak i bakteryjne, szczególnie te wywołane przez *Echovirus 7*, *Mumps*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Yersinia enterocolitica*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Brucella abortus* oraz *Borrelia burgdorferi* [12], [13], [14]. Należy podkreślić, iż dokładna rola wymienionych mikroorganizmów w zapoczątkowaniu choroby Stilla u osób dorosłych nie jest całkowicie poznana. Wyniki badań sugerują jednak, iż opisane infekcje mogą wywoływać interakcję czynników genetycznych, autoimmunologicznych oraz antygenów chorobotwórczych, która prowadzi ostatecznie do wystąpienia choroby. Ponadto, podobne działanie promujące zapoczątkowanie choroby Stilla u dorosłych opisano także w przypadku nowotworów złośliwych [15]. W szczególności dotyczyło to raka sutka oraz hematologicznych nowotworów złośliwych [23].

### Immunopatogeneza

Zgodnie z modelem patofizjologicznym dla choroby Stilla u dorosłych, sygnały niebezpieczeństwa (ścieżki molekularne związane z obecnością patogenów, lub też uszkodzeniami tkanek organizmu) docierają do rozregulowanego inflamasomu NLRP3. Ten z kolei, wywołuje aktywację i sekrecję cytokin prozapalnych takich jak IL-18 i IL-1 $\beta$ , a w konsekwencji polaryzację Th1 limfocytów CD-4. Jednocześnie, w związku z aktywacją Toll-podobnego receptora (TLR)-7, komórki dendrytyczne indukują odpowiedź Th17 i rekrutację neutrofilii. **Dodatkowo, zwiększające się poziomy IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-8 i IL-6 autokrynowo potęgują swoją własną sekrecję, poprzez działanie na receptor IL-1. IL-6 odpowiada z kolei za zwiększenie poziomu ferrytyny oraz obniżenie jej frakcji glikozylowanej w surowicy krwi. IL-8 natomiast, aktywuje odbywającą się za pośrednictwem komórek produkcję IFN $\gamma$ , zwiększającą aktywację makrofagów [15].** Opisany mechanizm przedstawiony został na poniższym rysunku [Rysunek 1].



Rysunek 1. Proponowany model patofizjologiczny dla choroby Stilla u dorosłych, przedstawiony w referencji [15].

### Czynniki ryzyka

Podobnie jak w przypadku MIZS, ryzyko wystąpienia choroby Stilla u osób dorosłych predysponowanych genetycznie, zwiększa się pod wpływem infekcji, zarówno wirusowych, jak i bakteryjnych. Choroba Stilla relatywnie częściej diagnozowana jest także u kobiet niż u mężczyzn [15]. Jest to związane między innymi z faktem, iż jednym z czynników ryzyka skorelowanych z podniesieniem prawdopodobieństwa wystąpienia lub nawrotu omawianej postaci choroby jest ciąża i połóg. Jest to konsekwencją zmian hormonalnych w organizmie kobiety, szczególnie występujących w drugim trymestrze ciąży oraz okresie poporodowym [22].



## 2.3. ROZPOZNAWANIE CHOROBY STILLA

### **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów rozpoznawane jest zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (ang. *International League Against Rheumatism*, ILAR) [2], [53], [56].

Obejmują one:

- zachorowanie przed ukończeniem 16 roku życia;
- objawy kliniczne trwające minimum 6 tygodni;
- wykluczenie innych przyczyn zapalenia stawów na podstawie tzw. listy wykluczeń obejmującej: zakaźne, reaktywne, alergiczne i toksyczne zapalenia stawów, choroby rozrostowe, inne zapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach krwi i chorobach metabolicznych, układowe niezapalne choroby tkanki łącznej, artropatie w chorobach immunologicznych, gościec psychogeny i fibromialgię.

Ponadto rozpoznanie bazuje także na szeregu badań oceniających:

- aktywność procesu zapalnego (OB – odczyn Biernackiego, poziom CRP – białko C-reaktywne, ang. *C-reactive protein*, morfologia i liczba płytek krwi);
- zmiany narządowe (obrazowanie oraz badania biochemiczne);
- obecność markerów immunologicznych (RF – czynnik reumatoidalny, ang. *reumathoid factor*, anty-CCP - przeciwciała IgG przeciwko cyklicznemu peptydowi cytrulinowemu);
- miejscowe zaawansowanie choroby (RTG i USG zajętych stawów) [2].

W zależności od objawów zaobserwowanych w ciągu pierwszych 6 miesięcy choroby, zgodnie z wytycznymi ILAR (z roku 1997), rozpoznaje się jeden z jej typów, o początku:

- układowym (uogólnionym, systemowym, ang. *systemic*) – do kryteriów rozpoznania tego przebiegu choroby zalicza się:
  - zapalenie lub bolesność 1 lub więcej stawów;
  - gorączka trwająca co najmniej 2 tygodnie;
  - co najmniej 1 z następujących objawów: wysypki przelotne (ang. *rash*), hepato- i/ lub splenomegalia, limfadenopatia, zapalenie błon surowiczych.
- nielicznostawowym (skąpostawowym, ang. *oligoarthritis*) - do kryteriów rozpoznania tego przebiegu choroby zalicza się zapalenie 1-4 stawów trwające przez pierwsze 6 miesięcy choroby, mające postać:
  - przetrwałą (ang. *persistent*) - zajęcie 1-4 stawów przez cały okres choroby;
  - rozszerzającą (ang. *extended*) – zajęcie >4 stawów po okresie pierwszych 6 miesięcy choroby;

- wielostawowym (ang. *polyarthritis*) - do kryteriów rozpoznania tego przebiegu choroby zalicza się zapalenie 5 lub więcej stawów występujące przez pierwsze 6 miesięcy choroby; postać wielostawowa może przebiegać w formie charakteryzującej się obecnością czynnika reumatoidalnego – tzw. RF(+), lub też bez jego występowania (RF(-)). Oznaczenie czynnika reumatoidalnego powinno być wykonane dwukrotnie, w odstępie co najmniej 6 miesięcy;
- łuszczykowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*) - do kryteriów rozpoznania tego przebiegu choroby zalicza się zapalenie stawu/-ów współwystępujące z łuszczyką (ang. *psoriasis*) oraz obecność 2 z wymienionych objawów: zapalenie palców (ang. *dactylitis*), łuszczyca paznokci, łuszczyca w rodzinie (1 stopień pokrewieństwa).
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. *enthesitis-related arthritis*, ERA) - do kryteriów rozpoznania tego przebiegu choroby zalicza się występowanie zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych lub też obecność zapalenia przyczepów ścięgniastych współwystępujące z 2 spośród wymienionych czynników: zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, dodatni antygen HLA-B27, płeć męska i wiek >6. roku życia, ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, autoimmunologiczne zapalenie jelit, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w rodzinie (1 stopień pokrewieństwa).
- niezróżnicowane młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. *undifferentiated arthritis*) - ten typ choroby rozpoznaje się, jeżeli zapalenie stawów nie spełnia powyższych kryteriów diagnostycznych, lub też spełnia warunki więcej niż jednego z opisanych powyżej rozpoznań [53], [56].

W celu oceny stopnia funkcjonowania i dyskomfortu u dziecka ze stwierdzonym MIZS stosuje się także kwestionariusz *Childhood Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) [52]. Ocenia on dwa aspekty:

- niepełnosprawność – zawiera 30 pytań podzielonych na 8 kategorii: ubierania się i samoobsługi, wstawiania, jedzenia, chodzenia, higieny, umiejętności manualnych, chwytności, możliwości funkcjonalnych (zajęć domowych); skala odpowiedzi jest czterostopniowa (0-3), a wskaźnik niepełnosprawności obliczany jest na podstawie średniej 8 najwyższych ocen (z każdej kategorii);
- dyskomfort – ocena nasilenia bólu dokonywana w 100-milimetrowej wizualnej skali analogowej (ang. *visual analog scale*, VAS); również na tej skali określane jest ogólne nasilenie dolegliwości związane z przebiegiem choroby.

Brak jest specyficznych markerów dla młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jednak bardzo dobrą wartością diagnostyczną charakteryzują się TNF- $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), IL-1 $\beta$  (interleukina-1) oraz IL-6 (interleukina-6) [2].

Kryteria oceny aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów obejmują [108]:

- niską aktywność choroby (konieczne jest spełnienie wszystkich kryteriów):
  - jeden lub mniej zajętych stawów;
  - wyniki badania OB oraz poziomu CRP w normie;
  - ocena aktywności choroby przez lekarza na poziomie <3 na 10 (gdzie 0 oznacza brak aktywności choroby, a 10 jej maksymalną aktywność);
  - ocena samopoczucia przez pacjenta / rodzica na poziomie <2 na 10 (gdzie 0 oznacza bardzo dobre, a 10 bardzo złe samopoczucie);
- umiarkowaną aktywność choroby (nie spełnia kryteriów niskiej oraz znacznej aktywności choroby) – spełnia 1 lub więcej kryteriów na poziomie wyższym niż odpowiedni dla niskiej aktywności choroby oraz mniej niż 3 właściwe dla jej znaczącej aktywności;
- znaczną aktywność choroby (konieczne jest spełnienie co najmniej 3 kryteriów):
  - 2 lub więcej zajętych stawów;
  - wyniki badania OB oraz poziomu CRP przynajmniej dwukrotnie przekraczające normę;
  - ocena aktywności choroby przez lekarza na poziomie  $\geq 7$  na 10 (gdzie 0 oznacza brak aktywności choroby, a 10 jej maksymalną aktywność);
  - ocena samopoczucia przez pacjenta / rodzica na poziomie  $\geq 4$  na 10 (gdzie 0 oznacza bardzo dobre, a 10 bardzo złe samopoczucie).

**Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)**

W celu diagnozowania choroby Stilla u osób dorosłych stosowany jest zestaw kryteriów Yamaguchiego, który charakteryzuje relatywnie najwyższą czułość (and. *sensitivity*) wynosząca 93,5% [38], [40], [41]. Zgodnie z omawianą klasyfikacją, choroba Stilla diagnozowana jest u osoby dorosłej po wykluczeniu innych dolegliwości o podobnym przebiegu klinicznym (kryteriów wykluczających), takich jak, między innymi, infekcje, nowotwory złośliwe lub też inne choroby autoimmunologiczne. Ponadto, u danego pacjenta obecne musi być przynajmniej pięć kryteriów pozwalających stwierdzić chorobę Stilla, przy czym co najmniej 2 z nich muszą należeć do grupy kryteriów pierwszorzędowych. Są to kryteria diagnostyczne stosowane także w Polsce [34], [74]. Zestawienie opisanych parametrów przedstawiono w poniżej tabeli [Tabela 3].

**Tabela 3. Klasyfikacja kryteriów diagnostycznych choroby Stilla u dorosłych wg Yamaguchiego [38], [40].**

Kryteria pierwszorzędowe	Kryteria drugorzędowe	Kryteria wykluczające
- gorączka powyżej 39°C, utrzymująca się dłużej niż 1 tydzień; - ból i/ lub zapalenie stawów utrzymujące się dłużej niż 2 tygodnie; - przemijająca plamisto-grudkowa wysypka skórna, o zabarwieniu łososiowym; - leukocytoza $\geq 10,000/\text{mm}^3$ z $\geq 80\%$ granulocytów.	- ból gardła; - powiększenie węzłów chłonnych występujące w ostatnim czasie; - powiększenie śledziony i wątroby; - podwyższona aktywność AspAT, AlAT i LDH w surowicy krwi; - negatywne wyniki testów wykrywających ANA oraz RF	- infekcje - nowotwór złośliwy (szczególnie chłoniak); - inne choroby reumatoidalne

ANA - przeciwciała przeciwnądrowe (ang. *antinuclear antibodies*); AspAT - Aminotransferaza asparaginianowa; AlAT - Aminotransferaza alaninowa; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (ang. *lactate dehydrogenase*); RF – czynnik reumatoidalny (ang. *rheumatoid factor*).

Drugim ze wzorców wykorzystywanych do rozpoznania choroby Stilla u osób dorosłych jest zespół kryteriów Fautrel, którego czułość i specyficzność wynoszą kolejno 80,6 i 98,5% [76]. Zdiagnozowanie choroby Stilla u dorosłego wymaga, zgodnie z omawianymi założeniami, obecności co najmniej 4 kryteriów pierwszorzędowych lub też 3 pierwszo- i 2 drugorzędowych. Obie te grupy przedstawione zostały w poniższej tabeli [Tabela 4].

**Tabela 4. Kryteria choroby wg Fautrel [74], [76].**

Kryteria pierwszorzędowe	Kryteria drugorzędowe
- nagły wzrost temperatury ciała $>39^\circ\text{C}$ ; - ostre bóle stawów; - przejściowa, rumieniowa wysypka; - ostry ból gardła; - granulocytoza $\geq 80\%$ . - glikozylowana ferrytyna $\leq 20\%$ ; - leukocytoza $\geq 10,000/\text{mm}^3$ z $\geq 80\%$ granulocytów.	- wysypka plamisto-grudkowa o kolorze łososiowym; - leukocytoza $\geq 10\,000/\mu\text{l}$ .

#### Kryteria oceny aktywności choroby Stilla u dorosłych

W ocenie aktywności AOSD wykorzystywane są kryteria opracowane przez Pouchot i wsp. [9] (czułość 92%, swoistość 93%) z modyfikacją Rau i wsp [109], [110]. Pozwalają one rozróżnić stadium aktywne oraz nieaktywne choroby i obejmują:

- obecność zapalenia stawów;
- poziom ferrytyny w surowicy krwi  $> 3000 \mu\text{g/l}$ ;
- gorączkę;
- zanikającą wysypkę;
- zapalenie gardła;
- bóle mięśni;
- zapalenie opłucnej;
- zapalenie osierdzia;
- zapalenie płuc;
- limfadenopatię;
- powiększenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;

- liczbę leukocytów > 15 000/ $\mu$ l.

Obecność każdego z wymienionych czynników daje w ocenie aktywności 1 punkt. Wynik powyżej 4 uważa się za wskazujący aktywne stadium choroby.

## **2.4. OBRAZ KLINICZNY, PRZEBIEG NATURALNY, POWIKŁANIA I ROKOWANIE W CHOROBY STILLA**

### **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

#### Objawy kliniczne

Głównym objawem MIZS jest zapalenie stawu/ów wyrażające się obrzękami, wysiękami, bolesnością oraz ograniczeniem ruchomości. Jego podstawą jest proces zapalny zapoczątkowany w błonie maziowej stawów, a następnie rozszerzający się na tkanki okołostawowe, przyczepy ścięgien i mięśni oraz pochewki ścięgien, atakujący ostatecznie także nasady kostne. Charakterystyczna dla młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów jest także tzw. sztywność poranna, którą obserwuje się relatywnie najczęściej w postaci wielostawowej (ang. *polyarthritis*) oraz nielicznostawowej (ang. *olygoarthritis*). Objawy stawowe mogą manifestować się po obu, lub też po jednej stronie ciała. Mogą one także obejmować zarówno duże, jak i mniejsze stawy, choć najczęściej dotyczą kończyn dolnych (głównie stawy kolanowe, zazwyczaj asymetrycznie), rzadziej drobne stawy rąk (zwykle symetrycznie). Wymienione objawy stawowe poprzedzone są często przykurczami zgięciowymi występującymi w tych obszarach. Zażęty chorobą, zwłaszcza w jej wczesnej fazie, może być także odcinek szyjny kręgosłupa, choć dzieje się to znacznie rzadziej niż w przypadku osób dorosłych. Zmiany stawowe mogą mieć także tzw. lokalizację złośliwą, za którą uznawane są stawy biodrowe oraz skroniowo-żuchwowe [52]. Typowe dla przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów są zaburzenia chodu np. utykanie wynikające z umiejscowienia zmian zapalnych [56].

Ponadto, w zależności od postaci klinicznej choroby, młodzieńczemu idiopatycznemu zapaleniu stawów towarzyszyć mogą objawy ogólne, takie jak: gorączka, hepato- i/ lub splenomegalia, limfadenopatia, zapalenie tęczówki, uogólniona adenopatia, powiększenie śledziony, niewyjaśniona wysypka, długotrwała gorączka, zajęcie układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego, jak również serca i układu krążenia [49].

W przypadku **postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów** w zależności od występujących objawów klinicznych wyróżnić można przebieg o przewadze stawowej lub też układowej (uogólnionej, systemowej). Najbardziej charakterystycznymi dla uMIZS są objawy takie jak

gorączka, typowa wysypka (ang. *rash*) zlokalizowana głównie w obrębie tułowia, powiększenie wątroby i śledziona oraz zapalenie błon surowiczych. Zapalenie występujące w tej postaci choroby najczęściej zlokalizowane jest w obrębie stawów biodrowych oraz nadgarstków [52]. Częstość występowania poszczególnych objawów postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 5. Częstość występowania poszczególnych objawów postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [52].**

Objawy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku układowym	Częstość występowania [%]
Gorączka	100
Typowa wysypka (ang. <i>rash</i> )	95
Hepatosplenomegalia	84
Limfadenopatia	70
Zapalenie osierdzia	35
Zapalenie opłucnej	20
Ból brzucha	10

#### Przebieg naturalny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów charakteryzuje się przebiegiem z okresami zaostrzeń oraz remisji i ma charakter przewlekły [52]. Jeżeli początek choroby miał miejsce we wczesnym wieku dziecięcym mogą wystąpić liczne zaburzenia rozwojowe, takie jak: niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca czy też tzw. ptasi profil. Rozpoznana pierwotnie postać choroby może z czasem ulegać zmianom i przechodzić w jej inne typy. Pomimo panującej w latach poprzednich opinii, iż ostatecznie MIZS ustępuje wraz z wiekiem, wiadomo obecnie, że nie dzieje się to w każdym przypadku. Po 10 latach od diagnozy, u ponad 50% pacjentów nadal występują bowiem aktywne zapalenia stawów [2].

#### Powikłania

Jednym z często występujących powikłań młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów jest zapalenie błony naczyniowej oka (ang. *uveitis*), występujące u około 1,3-10% chorych. Nielezione, może skutkować wystąpieniem jaskry, zaćmy, powstaniem blizn, a nawet utratą wzroku. Trwałe zaburzenia dotyczące narządu wzroku, będące pozostałościami po wspomnianej chorobie występują nawet u 60% pacjentów. Należy także zwrócić uwagę, iż zapalenie błony naczyniowej oka często przebiega bezobjawowo, podczas remisji głównej choroby (jest to tzw. niemy przebieg) [48], [52], [56], [61], [66].

Groźnym powikłaniem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów jest zespół aktywacji makrofagów (ang. *macrophage activation syndrome*, MAS), występujący u około 10% pacjentów z MIZS i stanowiący zagrożenie dla życia [67]. Do objawów MAS należą gorączka, drgawki, niedociśnienie,

plamica, zapalenie wątroby, powiększenie śledziony, a czasami także niewydolność wielonarządowa. W przypadku postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zespół aktywacji makrofagów wystąpić może nawet u 30-40% pacjentów [68].

Omawiana jednostka chorobowa ma także negatywny wpływ na proces wzrastania u dzieci, co wiąże się z jego retardacją, jak również znaczącą asymetrią. Dotyczy to szczególnie dzieci, u których choroba wystąpiła we wczesnym wieku, co stwarza zwykle duże trudności diagnostyczne i opóźnia rozpoznanie. Ponadto, jest to okres szczególnie predysponujący do występowania postaci układowej omawianej choroby i wczesnego wystąpienia powikłań, w szczególności właśnie o charakterze rozwojowym. Należy do nich m.in. niedorozwój zuchwy powodujący wystąpienie tzw. ptasiego profilu, zaburzenie tempa wzrastania (karłowatość reumatoidalna) oraz rozwoju kończyn, a tym samym prawidłowych proporcji ciała. Ponadto, dzieci chore na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów bardziej niż rówieśnicy narażone są na wystąpienie osteoporozy [50], [52].

Powikłania MIZS występują w jego postaci układowej relatywnie częściej niż w przypadku innych typów choroby, ze względu na jej ciężki przebieg [46]. Mogą one być obserwowane już na początkowych etapach schorzenia i obejmują przede wszystkim obecny u około 13% pacjentów, zespół aktywacji makrofagów oraz występujące u 30% dzieci, zapalenie osierdzia, mięśnia sercowego i wsierdzia [100]. Dodatkowo, jako powikłanie późne uMIZS występować może skrobiawica (amyloidozą, ang. *amyloidosis*). Wszystkie te schorzenia stanowią zagrożenie dla życia pacjenta, choć szacuje się, iż najczęstszą przyczyną zgonu chorych na układową postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów jest MAS [52],[100].

#### Związana z chorobą utrata jakości życia

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów może wiązać się ze znacznym obniżeniem jakości życia chorych [69],[100]. W następstwie procesu zapalnego dochodzi do zniekształcenia obrysów stawów, upośledzenia ich ruchomości oraz szybko postępującego zaniku mięśni i uszkodzenia struktur kostnych, chrzęstnych, więzadeł czy ścięgien, co z kolei może prowadzić do przykurczów w stawach, osłabienia lub zaniku mięśni, a w konsekwencji – niepełnosprawności [52]. Warto zwrócić uwagę, iż MIZS jest jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności o charakterze mięśniowo-szkieletowym u dzieci [64]. Następstwem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów może być więc także niezdolność do samodzielnej egzystencji oraz do pracy [69]. Dodatkowo przebieg choroby związany jest z występowaniem zaburzeń chodu, wynikających z umiejscowienia stanu zapalnego - znacznie utrudniają one poruszanie się i mają negatywny wpływ na poziom aktywności chorych. Podobne konsekwencje dotyczą także sztywności porannej. Wystąpienie powyższych zjawisk wywołuje u dzieci niechęć do poruszania się, spontanicznej zabawy, jak również kontaktów z rówieśnikami [56]. Znaczący wpływ na

jakość życia pacjenta ma także uszkodzenie narządów wewnętrznych związane z chorobą, a także zmiany w obrębie oka (konieczność częstych kontroli okulistycznych) [52].

Uogólniona postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, ze względu na najcięższy przebieg, stanowi szczególnie duże obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i ich rodzin. Szacuje się, iż u 50-75% dzieci cierpiących na uMIZS, choroba ta przejdzie w przyszłości w przewlekłą i trwale aktywną postać zapalenia stawów. Ponadto, u około 50% tej grupy, będzie się to w efekcie wiązało z wystąpieniem niepełnosprawności o znacznym stopniu [46]. Opisywana choroba może także upośledzać rozwój emocjonalny i fizyczny dziecka. Często, aby mogło ono kontynuować naukę w szkole, konieczne jest zapewnienie mu dodatkowego wsparcia w tej dziedzinie. Pacjenci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, a szczególnie jego postacią uogólnioną, bywają również odizolowani społecznie i mają trudności w kontaktach rówieśnikami [45]. Bardzo istotny jest też wpływ otrzymanej diagnozy i przebiegu choroby na ogólny stan emocjonalny dziecka. Często obserwowane są bowiem uczucia negatywne takie jak lęk, niepewność, smutek czy przygnębienie, będące składowymi stanu depresyjnego [51]. Ponadto, opisywana grupa, w późniejszym wieku, ma relatywnie większe trudności w poszukiwaniu pracy oraz cechuje się wyższym współczynnikiem bezrobocia od osób zdrowych [45].

#### Monitorowanie postępu choroby

Ocena stopnia poprawy klinicznej w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów dokonywana jest na podstawie skali Gianniniego [52]. Uwzględnia ona ocenę aktywności oraz przebiegu choroby wykonywaną przez rodziców dziecka, jak również lekarza. Dodatkowo, stosuje się także ocenę na podstawie kwestionariusza CHAQ [52]. Monitoruje się również liczbę zajętych stawów, uszkodzenia stawowe i pozastawowe (wskaźniki JADI-A [ang. *Juvenile Arthritis Damage Index – Articular Damage*] i JADI-E [ang. *Juvenile Arthritis Damage Index – Extraarticular Damage*] oraz punktacja Poznańskiego w RTG), uszkodzenia w tkankach około- i pozastawowych (badania obrazowe), parametry rozwoju fizycznego oraz gęstości kości, a także wskaźniki procesu zapalnego [2], [59].

Ogólna odpowiedź na leczenie określana jest z kolei na podstawie kryteriów braku aktywności choroby i remisji klinicznej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchu, oceny za pomocą kwestionariusza CHAQ, wyniku badania OB oraz liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym [2], [59].

Kryteria oceny stopnia poprawy w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów obejmują:

- ocenę całościową aktywności choroby przez lekarza;
- ocenę całościową przebiegu choroby przez rodzica;
- ocenę możliwości funkcjonalnych dziecka CHAQ;
- liczbę aktywnych chorobowo stawów;



- liczbę stawów z ograniczoną ruchomością;
- poziom OB i/lub CRP [2], [52], [59].

Poprawa oceniana jest na podstawie następujących punktów odciążenia (wg *American College of Rheumatology*):

- ACR Pedi 30: co najmniej 30% poprawa w 3 spośród 6 kryteriów, pogorszenie o >30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium;
- ACR Pedi 50: co najmniej 50% poprawa w 3 spośród 6 kryteriów, pogorszenie o 30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium;
- ACR Pedi 70: co najmniej 70% poprawa w 3 spośród 6 kryteriów, pogorszenie o 30% nie może dotyczyć więcej niż 1 kryterium [52].

Kryteria braku aktywności choroby i remisji klinicznej w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (wg Wallace'a) obejmują [59], [161]:

- brak aktywnego zapalenia błony maziowej (ang. *synovitis*);
- brak gorączki, wysypki (ang. *rash*), zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony, uogólnionej limfadenopatii;
- brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka;
- wartości OB i/lub CRP w zakresie normy;
- całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego wskazująca na nieaktywny proces chorobowy.

Choroba określana jest jako **nieaktywna**, jeżeli pacjent spełnia wszystkie powyższe kryteria. Kliniczna **remisja w trakcie leczenia** stwierdzana jest, jeżeli w ciągu 6 kolejnych miesięcy brak jest aktywności choroby w trakcie leczenia. **Kliniczna remisja bez leczenia** definiowana jest natomiast jako 12 kolejnych miesięcy braku aktywności choroby bez leczenia zapalenia stawów i błony naczyniowej oka [59], [161].

### Rokowanie

Rokowanie w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów jest dobre. U 50-70% pacjentów dochodzi do uzyskania remisji, prognoza pogarsza się jednak w przypadku dzieci cierpiących na postaci przebiegające z obecnością czynnika reumatoidalnego [49]. Ponadto, do czynników predykcyjnych złego rokowania w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów należą m.in.: przyspieszony opad erytrocytów, symetryczne i aktywne zapalenie stawów, obecność antygenu HLA-B27, płeć żeńska, zachorowanie w okresie wczesnego dzieciństwa oraz ocena CHAQ > 75 na początku choroby [52], [58]. Szacuje się także, iż 5-10% chorych nie odpowiada na leczenie konwencjonalne [2], [72].

Jednocześnie, postać układowa MIZS charakteryzuje się znacząco gorszym rokowaniem wynikającym z relatywnie najcięższego przebiegu klinicznego. W tym przebiegu choroby występuje także zwiększone ryzyko powikłań takich jak zespół hemofagocytarny, zespół aktywacji makrofagów lub amyloidozę. Dodatkowo, u chorych istnieje podwyższone ryzyko zgonu - śmiertelność w tym przebiegu omawianego schorzenia wynosi 2-4% [56], [70], [100]. Szacuje się również, iż u około 25% przypadków dzieci i młodzieży postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przejdzie w przyszłości w ciężką formę zapalenia stawów [43]. Ponadto, w uMIZS rokowanie pogarsza się także w przypadku utrzymywania się powyżej 6 miesięcy objawów uogólnionych i związanych z nimi czynników, do których należą: gorączka, wysoki poziom wskaźników procesu zapalnego, konieczność leczenia systemowego glikokortykosteroidami (GKS), zapalenie stawu biodrowego, lub występujące w obrębie kręgosłupa szyjnego, obraz radiologiczny wskazujący na uszkodzenie stawów (zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek) [52].

### **Choroba Stilli u dorosłych (AOSD)**

#### Objawy kliniczne

Choroba Stilli u dorosłych przebiega z szerokim spektrum objawów niespecyficznych, których współistnienie świadczyć może jednak o występowaniu tego właśnie schorzenia [15]. Do głównych symptomów omawianej choroby należą:

- nagłe wzrosty temperatury ciała – są one obecne u 60-100% pacjentów i występują zwykle jedno- lub dwukrotnie w trakcie dnia, w tym czasie temperatura ciała sięga zwykle powyżej 39°C [24], [25];
- bóle oraz stany zapalenia stawów – są one najczęstszym z objawów choroby Stilli u dorosłych i występują u 70-100% pacjentów, dotyczą zwykle nadgarstków, stawów kolanowych oraz obszaru kostki; objawy te początkowo mają zwykle charakter łagodny i przemijający, nasilają się jednak z czasem; w aspiracji płynu stawowego, często ujawnia się stan zapalny przebiegający z przewagą neutrofilii [15], [9];
- przemijająca plamisto-grudkowa wysypka skórna - pojawia się w obrębie tułowia oraz proksymalnych odcinków kończyn i cechuje się charakterystycznym, łososiowym kolorem, występuje u 60-80% pacjentów i zwykle współistnieje ze wspomnianymi wcześniej, nagłymi wzrostami temperatury ciała [7], [24], [26];
- ból gardła – jest jednym z wczesnych objawów choroby Stilli u osób dorosłych, występuje u około 70% pacjentów, zwykle bezpośrednio przed, lub też w trakcie pierwszego miesiąca każdego z zaostrzeń choroby [15], [27].

Do innych wymienianych w literaturze objawów choroby Stilli u dorosłych zaliczane są: bóle mięśni występujące u 45% chorych, powiększenie węzłów chłonnych obecne u około połowy pacjentów oraz

splenomegalia i hepatomegalia dotyczące, kolejno, 40% i 30% pacjentów. Do dodatkowych objawów AOSD należą także: utrata masy ciała dotycząca 27% dorosłych z chorobą Stilli, zapalenie opłucnej oraz osierdza obserwowane u, kolejno, 21% i 16% chorych oraz ból brzucha występujący u 18% z nich. U osób cierpiących na chorobę Stilli wystąpić może także nadciśnienie płucne, choć jest to objaw obserwowany relatywnie rzadko [28], [29], [30].

### Przebieg naturalny

Wyróżnia się trzy ścieżki przebiegu choroby Stilli u osób dorosłych [15], [33], [74]:

- jednofazowa (monocykliczna) – występuje u około 30% chorych; u większości z nich przestaje się obserwować objawy po około roku; cechuje się ona pojedynczym, ostrym epizodem układowym, który przemija samoistnie w okresie kilku miesięcy, do roku (mediana trwania epizodu – 9 miesięcy);
- nawracająca (policykliczna) – występuje u około 30% pacjentów; określana także przerywaną, tego typu przebieg choroby związany jest z występowaniem wielokrotnych zaostrzeń objawów o charakterze systemowym lub stawowym, pomiędzy którymi dochodzi do remisji trwającej od kilku tygodni, do kilku lat; wraz z czasem, zaostrzenia choroby mają także coraz łżejszy przebieg;
- przewlekła – relatywnie najczęstsza, dotycząca około 40% chorych; postać o trwałej aktywności, obecna zwykle wraz z zapaleniem wielostawowym; jest to typ najczęściej prowadzący do trwałej niepełnosprawności.

Chorzy zapadający na postać ostrą (monocykliczną) pomimo jej często bardzo ciężkiego przebiegu wiążącego się z bezpośrednim zagrożeniem życia, mają relatywnie lepsze późniejsze rokowanie oraz mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań. Najbardziej natomiast rokuje postać przewlekła z aktywnym zajęciem wielu stawów oraz wysypką skórą [74].

### Powikłania

Najczęściej występującym powikłaniem choroby Stilli u osób dorosłych jest reaktywna limfohistiocytoza hemofagocytarna (ang. *reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis*, RHL). Jest ona obserwowana u około 12-15% pacjentów i może stanowić zagrożenie dla życia, jak również negatywnie wpływać na rokowanie w AOSD [15].

Do ważnych powikłań choroby Stilli u dorosłych należą także zaburzenia takie jak: tamponada serca, zespół Sjögrena, zapalenie nerek, neuropatia, zaćma, organomegalia, limfadenopatia, zapalenie serologiczne i aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie osierdza, opłucnej, mięśnia sercowego i wsierdza oraz niedokrwistość hemolityczna. Bardzo poważną komplikacją wynikającą z choroby Stilli stanowi także zespół aktywacji makrofagów, który charakteryzuje się występowaniem trombocytopenii, znacząco podwyższonym poziomem ferrytyny, hipofibrynogenią, jak również podwyższonym poziomem amino-transferazy (AST) [7], [15], [34]. Ponadto, w przebiegu choroby Stilli

u dorosłych upośledzone są komórki NK (ang. *natural killer*), a ich funkcja cytotoksyczna ulega osłabieniu [15].

#### Związana z chorobą utrata jakości życia

Choroba Stilla u dorosłych może w różnym stopniu ograniczać poziom funkcjonalności pacjentów, co uzależnione jest od jej przebiegu [76]. Stany zapalne obejmujące coraz większą liczbę stawów prowadzić mogą w konsekwencji do postępującej utraty sprawności. Bardzo często w wyniku omawianego schorzenia pacjenci mają trudności z chwytaniem, łapaniem i sięganiem po przedmioty, pokonywaniem długich dystansów oraz wykonywaniem ćwiczeń fizycznych (wspinanie, bieganie, skakanie itp.) [99].

Największe ryzyko rozwinięcia trwałej niepełnosprawności dotyczy pacjentów z przewlekłą postacią choroby [76]

#### Monitorowanie postępu choroby

Monitorowanie postępów schorzenia, jak i skuteczności leczenia w chorobie Stilla u osób dorosłych odbywa się zwykle w oparciu o badania zawartości ferrytyny w surowicy krwi. Koreluje ona bowiem z poziomem aktywności choroby, co stanowi dobry wskaźnik odpowiedzi na leczenie [80]. Sugerowane jest stosowanie kombinacji badania dwóch frakcji ferrytyny - wolnej oraz glikozylowanej (ang. *glycosylated ferritin*, GF) [74].

#### Rokowanie

W chorobie Stilla u osób dorosłych przeżywalność pięcioletnia wynosi 90-95% [34], [73]. Jest to więc schorzenie o dość niskim współczynniku śmiertelności, która dodatkowo spowodowana jest głównie powikłaniami choroby głównej lub też skutkami ubocznymi długoterminowego leczenia [15]. Ponadto, relatywnie lepsze rokowania dotyczą pacjentów cierpiących na postać zlokalizowaną, niż rozсіяną omawianej choroby [33]. Prognoza u dorosłych pacjentów cierpiących na chorobę Stilla pogarsza się jednak, jeżeli wraz z początkiem choroby obserwowane jest zapalenie wielostawowe lub erozja (nadżerka) stawów, rośnie bowiem wtedy prawdopodobieństwo przejścia choroby w stan przewlekły [15]. Dotyczy to szczególnie rokowania w zakresie aspektów funkcjonalnych [15], [16]. Dodatkowo, wysoka leukocytoza ( $\geq 30,000/\text{mm}^3$ ), jak również podwyższony czas opadu erytrocytów związane są ze zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotów choroby, jak również ogólnym pogorszeniem rokowania [35], [36]. Podobna zależność, skorelowana dodatkowo z przewlekłym przebiegiem choroby, występuje także w przypadku podniesionego poziomu ferrytyny w surowicy krwi [35], [37]. Z poprawą prognozy, szczególnie w postaci monocyklicznej, związana jest natomiast wczesna diagnoza choroby Stilla, dla której często kluczowe jest badanie poziomu ferrytyny glikozylowanej [16].

## 2.5. EPIDEMIOLOGIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA STILLA

### **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) – epidemiologia na świecie i w Polsce**

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest chorobą rzadką, o zapadalności 2,6-13,6/100 000 dzieci i chorobowości wynoszącej 64-113,4/100 000. Najczęściej diagnoza ta dotyczy dzieci w wieku 1-6 lat, niezwykle rzadko zdarzają się natomiast zachorowania poniżej 6 miesiąca życia [2], [71]. Ponadto MIZS dwukrotnie częściej dotyczy dziewczynek niż chłopców [2]. Według danych amerykańskich choroba ta występuje z częstością 2-20/100 000 dzieci [52], z kolei w krajach skandynawskich i Francji, wskaźniki zachorowalności wynoszą odpowiednio 15 [62] i 3,2 na 100 000 dzieci (chorobowość: 19,8 poniżej 16. roku życia) [63]. Wśród dzieci niemieckich zachorowalność wynosi 6,6/100 000 (chorobowość 14,8/100 000), a w Wielkiej Brytanii jest to 10/100 000 osób poniżej 16 roku życia [2].

W Polsce badania epidemiologiczne dotyczące tej choroby prowadzono na obszarze województwa łódzkiego i terenie Kielc. Na ich podstawie wskaźnik zachorowalności na MIZS oceniono na 6,4-7/100 000 dzieci. Opisywana choroba częściej dotyczy dziewcząt, które zapadają na nią niemal 2 razy częściej (1,5-2:1) [52]. Według danych oszacowanych dla populacji dzieci małopolskich, z kolei zachorowalność na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów wynosiła 9,5/100 000 dzieci poniżej 16 roku życia [61]. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 7 nowych zachorowań/100 000 dzieci, choć inne źródła raportują także 2,6-20/100 000 w skali populacji (chorobowość 65-400/100 000) [2], [71]. W przeliczeniu na całość populacji dzieci (0-15 roku życia) w Polsce diagnozuje się rocznie około 440 nowych zachorowań [82].

Przypadki zachorowania na postać układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów stanowią 4-20% wszystkich pacjentów cierpiących na MIZS [46], [52], [65]. W populacji europejskiej, zapadalność szacowana jest na 0,6/100 000 dzieci, przy chorobowości 5,1/100 000 [76],[100]. Postać ta diagnozowana jest najczęściej między 18 miesiącem, a 2 rokiem życia dziecka. W przeciwieństwie do innych typów MIZS, ryzyko wystąpienia uMIZS nie jest związane z płcią [45], [52], [61]. Szacuje się, iż w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów niepowodzenie terapii konwencjonalnych następuje u 5-10% [2], [72]. Dodatkowo, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych w postaci układowej tej choroby pozwala osiągnąć brak aktywności klinicznej jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów [144]. Według opinii ankietowanego eksperta w Polsce rocznie na uMIZS zapada około 100 osób w wieku rozwojowym, co stanowi około 5-12% wszystkich zachorowań na MIZS. Ekspert oszacował dodatkowo, iż u 60% chorych na postać układową MIZS występują aktywne objawy choroby pomimo stosowania GKS, a u 40% - mimo, iż przyjmują oni DMARDs [176].

Dane epidemiologiczne odnoszące się do występowania MIZS i uMIZS w populacji polskiej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6. Dane epidemiologiczne odnoszące się do występowania MIZS i uMIZS w populacji polskiej [144], [175], [176].**

Choroba/ postać choroby		Referencja [144]	AWA dla produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) [175]	Opinia ankietywanego eksperta (Zbigniew Żuber) [176]
<b>MZIS</b>		440 osób/ rok	Liczba chorych na MIZS ogółem: 5 000 – 10 000 osób poniżej 18 roku życia	Liczba chorych na MIZS ogółem: 14 000 – 19 000 osób 800-1 000 osób/ rok
<b>uMIZS</b>	<b>Ogółem</b>	40-50 osób / rok (10% chorych z MIZS)	1 000 osób poniżej 18 roku życia (10% chorych z MIZS)	Liczba chorych na uMIZS ogółem: 700 – 2 280 <sup>§</sup> (5-12% chorych na MIZS)
	<b>Z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS</b>	15-20 osób / rok*	300 – 500 osób <sup>^</sup>	60% chorych z uMIZS
	<b>Z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania DMARDs</b>			40% chorych z uMIZS

\*chorzy u których nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie wysokimi dawkami glikokortykosteroidów i wlewami immunoglobulin, bądź terapią etanerceptem, w ramach programu lekowego; ^ osoby z postacią układową MIZS leczone anty-TNF lub tocilizumabem; §wartość obliczona przez autorów analizy w oparciu o informacje podane przez ankietywanego eksperta; MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; uMIZS – postać układowa MIZS; GKS – glikokortykosteroidy; DMARDs –leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*); AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji;

W opinii ankietywanego eksperta chorzy w wieku od 8 miesięcy do 2 lat o masie ciała powyżej 10 kg stanowią poniżej 10% pacjentów z uMIZS. U 60% z nich obserwuje się aktywne objawy choroby, pomimo stosowania GKS, a niepowodzenie terapii GKS i DMARD lub lekiem immunosupresyjnym odnotowywane jest u 40-50% [176].

### **Choroba Stilla u dorosłych (AOSD) – epidemiologia na świecie i w Polsce**

Choroba Stilla u dorosłych dotyczy zwykle osób stosunkowo młodych - mediana wieku diagnozy to około 36 lat, choć w przeszłości opisywano także przypadki zapadania na nią osób w wieku podeszłym, nawet do 83 roku życia [16], [17]. Obserwowane są dwa szczyty zachorowań przypadające na wiek 16-25 oraz 36-46 lat [39]. Opisywana postać choroby Stilla częściej dotyczy kobiet - wśród przypadków reumatologicznych stanowią one do 70% pacjentów, natomiast spośród serii przypadków chorób wewnętrznych jest to 45-53 % [16], [21], [33].

Dokładne statystyki dotyczące zapadalności na chorobę Stilla u osób dorosłych nie są znane, szacuje się jednak, iż jej chorobowość wynosi 1,5/100 000-1000 000 przypadków [39]. Według szacunków, we Francji na chorobę Stilla zapada rocznie 0,16/100 000 osób dorosłych, podczas gdy w Japonii wskaźnik ten wynosi 0,22 [18], [19], [42]. W populacji norweskiej natomiast, na 100 000 osób dorosłych, jest to 0,4 przypadku [20], [73]. Brak jest obecnie szczegółowych epidemiologicznych danych dla populacji polskiej [73].

W opinii ankietowanego eksperta klinicznego obecnie w Polsce populacja chorych z AOSD liczy około 20 osób [176].

Warto także zwrócić uwagę, iż wśród dorosłych z AOSD, skuteczność terapii glikokortykosteroidami, w zależności od badania, waha się od 38 do 76%. Na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi odpowiada natomiast zwykle 7 do 20% dorosłych pacjentów [158].

**Uwzględniając powyższe dane epidemiologiczne, zarówno układowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) jak również choroba Stilli u dorosłych (AOSD), kwalifikują się do grona chorób ultrarzadkich (częstość  $\leq 1$  przypadku na 50 000 osób) [82].**

**Dokładane oszacowanie liczebności populacji docelowej zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet (BIA).**

#### **Obciążenie społeczne i ekonomiczne chorobą Stilli**

Zestawienie pośrednich oraz bezpośrednich kosztów związanych z chorobą Stilli przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 7].

**Tabela 7. Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z chorobą Stilli [112], [113], [114].**

<b>Koszty bezpośrednie</b>	
<b>CHOROBY REUMATYCZNE (dane na rok 2013)* [112]</b>	
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	20 972 975 PLN
Rehabilitacja	18 410 022 PLN
Leczenie uzdrowiskowe	19 097 033 PLN
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	709 516 PLN
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej	3 443 480 PLN
<b>RAZEM</b>	<b>139 217 004 PLN</b>
<b>MŁODZIEŃCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW (dane na rok 2013) [112]</b>	
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	300 532 PLN
Rehabilitacja	340 449 PLN
Leczenie uzdrowiskowe	307 856 PLN
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	73 287 PLN
Świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej	473 PLN
<b>RAZEM</b>	<b>3 560 766 PLN</b>
<b>Koszty pośrednie</b>	
<b>CHOROBY REUMATYCZNE (dane na rok 2010) [112]</b>	
Świadczenie rehabilitacyjne	9 607 468,77 PLN
Rehabilitacja lecznicza	1 872 539,70 PLN
Renty z tytułu niezdolności do pracy	281 642 971,80 PLN
Renty socjalne	8 992 423,59 PLN
Absencja chorobowa	35 205 055,25 PLN

<b>Koszty bezpośrednie</b>	
<b>MŁODZIENCZE IDIOPATYCZNE ZAPALENIE STAWÓW (dane na rok 2010) [113]</b>	
<b>Świadczenie z tytułu niezdolności do pracy</b>	378 0000 PLN
<b>Absencja chorobowa</b>	260 000 PLN
<b>Zwolnienia lekarskie (średni roczny koszt ponoszony przez ZUS i pracodawców)</b>	904 PLN/osobę
<b>Inne reumatoidalne zapalenia stawów w tym CHOROBA STILLA U DOROSŁYCH (dane na rok 2012) [114]</b>	
<b>Zwolnienia lekarskie (koszty utraconej produktywności)</b>	23 145 792 PLN – PKB* 55 741 125 PLN – WDB# 17 045 298 PLN - wynagrodzenia
<b>Absencja krótkoterminowa (koszty utraconej produktywności)</b>	4 063 904 PLN – PKB* 9 786 944 PLN – WDB# 2 992 788 PLN - wynagrodzenia
<b>Absencja długoterminowa (koszty utraconej produktywności)</b>	13 732 062 PLN – PKB * 33 070 399 PLN -WDB# 10 112 727 - wynagrodzenia
<b>Absencja długoterminowa – orzeczenia bezterminowe (koszty utraconej produktywności)</b>	17 573 451 PLN – PKB * 42 321 470 PLN -WDB# 12 941 649 - wynagrodzenia

\*grupa chorób reumatycznych obejmowała: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU); \*PKB-produkt krajowy brutto, #-WDB-wartość dodana brutto.

W świetle stosunku przedstawionych kosztów bezpośrednich MIZS do całości grupy chorób reumatycznych należy podkreślić, iż chorzy z tą właśnie diagnozą stanowią jedynie niewielki odsetek tej populacji. Jest to związane prawdopodobnie z rzadkim występowaniem opisywanej choroby. Według obliczeń wykonanych na podstawie danych demograficznych przedstawionych w raporcie „Ja Pacjent” chorzy z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów stanowili jedynie 1,42% (7595 na 535 521 badanych) wszystkich pacjentów ze schorzeniami reumatoidalnymi [112]. Dodatkowo, szacuje się, iż w skali kraju potencjalna liczba chorych na MIZS to około 1000 dzieci (0,02% ludności Polski poniżej 16 roku życia), podczas kiedy, przykładowo, reumatoidalne zapalenie stawów dotyczy 95 tys.–255 tys. osób (0,25–0,66% ludności Polski) [113].

Według szacunków opracowanych na podstawie danych ZUS (Zakład Ubezpieczeń Społecznych) choroby układu kostno-mięśniowego i tkanki łącznej w roku 2012 były przyczyną 28 140 308 dni absencji chorobowej i wystawienia 2 053 192 zaświadczeń lekarskich. Te same wskaźniki na rok 2013 wyniosły z kolei 29 251 830 oraz 2 115 118. W tym, 6062 absencji oraz 465 zwolnień w roku 2012, jak również 6259 nieobecności i 535 zwolnień lekarskich w 2013 roku spowodowane było młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Analogiczne wskaźniki dla innych reumatoidalnych zapaleń stawów, gdzie zaliczana jest choroba Stilla u dorosłych, wyniosły natomiast kolejno 204 073 i 14 294 w roku 2012 oraz 356 281 i 13 733 w 2013. Należy także zwrócić uwagę na fakt, iż dane te nie obejmują dni absencji spowodowanych opieką nad dzieckiem, lub innym członkiem rodziny cierpiącym na omawiane schorzenia, co jest szczególnie znaczące w przypadku chorych na MIZS. Szacunki te są więc zaniżone w stosunku do stanu rzeczywistego [111].



Warto także zaznaczyć, iż w 2010 roku 94% wydatków ZUS związanych z chorobami reumatycznymi stanowiły właśnie wypłaty rent oraz spowodowane z absencją chorobową pracowników [112]. Szczególny przypadek stanowi tutaj MIZS. Zachorowanie w młodym wieku często wiąże się bowiem w późniejszych etapach życia z całkowitą niezdolnością do pracy zawodowej, a zatem pobieraniem przez pacjenta renty socjalnej, stanowiącej większość wydatków ZUS związanych z tym schorzeniem (około 62%) [113]. Ważnym problemem społecznym związanym z niezdolnością do pracy wśród osób ze schorzeniami układu kostno-stawowego, mięśniowego i tkanki łącznej jest także zagrożenie ubóstwem. Stan pacjentów oraz spowodowana chorobą niepełnosprawność często zmusza ich bowiem do całkowitej lub częściowej rezygnacji z pracy zawodowej, na rzecz utrzymywania się z renty. Jak z kolei wskazują szacunki opracowane na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego w 2012 roku zagrożenie ubóstwem skrajnym w grupie rencistów wynosiło nawet 12,1% [113].

Należy także podkreślić, iż schorzenia takie jak młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz choroba Stilli u dorosłych wiążą się nie tylko ze absencją, ale także z obniżoną efektywnością pracy związaną z wynikającym z objawów choroby złym samopoczuciem. Istotny jest także zróżnicowany charakter przebiegu opisywanych chorób. **Epizod zaostrzenia objawów lub też wysoka aktywność choroby wiążą się nawet z ponad 4-krotnie większymi kosztami pośrednimi, niż szacowane dla chorego w stanie remisji [111]. Ponadto, należy zwrócić uwagę, iż finansowanie ze środków publicznych dotychczasowo dostępnych leków biologicznych (biopodobnych) dedykowanych do leczenia chorób reumatycznych wiązało się z istotnymi oszczędnościami z punktu widzenia płatnika publicznego [167]. Dlatego też, dostępność skutecznych terapii pozwalających na relatywnie szybkie uzyskanie remisji, z zachowaniem możliwie największego poziomu funkcjonalności chorych jest kluczowe, nie tylko ze względu na dobro pacjentów, ale także obniżenie obciążenia ekonomicznego i społecznego.**

## 2.6. AKTUALNE POSTĘPOWANIE MEDYCZNE W CHOROBIE STILLA

Głównymi zadaniami leczenia choroby Stilli jest inicjacja i utrzymanie remisji choroby. Podstawowe cele jej leczenia obejmują zatem:

- minimalizację lub eliminację aktywności zapalnej i immunologicznej choroby,
- zatrzymanie lub spowolnienie postępu zmian chorobowych w stawach,
- zapobieganie powikłaniom choroby (osteoporoza, dysfunkcje narządów wewnętrznych i narządu wzroku, amyloidoza itp.),
- przywrócenie prawidłowej aktywności życiowej chorych,
- zapobieganie zaburzeniom rozwojowym u pacjentów pediatrycznych,
- zapobieganie niepełnosprawności chorych [56],[100].

### **Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)**

Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów uzależnione jest od przebiegu i aktywności procesu zapalnego, jak również obecności czynników złego rokowania, których występowanie jest wskazaniem do stosowania bardziej agresywnych form terapii. Ponadto, dobór właściwej strategii wymaga oceny aktywności choroby w skali JADAS (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity*). Z kolei decyzja o jej późniejszej zmianie czy modyfikacji terapii uzależniona jest od stanu klinicznego pacjenta określonego na podstawie kryteriów ACR Pediatric 30 (ACRPedi30).

Zgodnie z wytycznymi, dzieci ze zdiagnozowanym MIZS leczone są w Polsce za pomocą [115], [167]:

- **niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)** – podawanych w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami, doustnie, dożylnie, doodbytniczo lub miejscowo, należą do nich np. ibuprofen, naproksen oraz indometacyna; są to środki o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym i przeciwzapalnym, hamujące aktywność cyklooksygenazy konstytutywnej (COX-1) oraz indukowanej (COX-2), które są enzymami uczestniczącymi w syntezie prostaglandyn (w tym prostaglandyny E2) będących mediatorami procesu zapalnego; hamują one także aktywność NF-κB (kompleks białkowy działający jako czynnik transkrypcyjny, ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), który bierze udział w procesach immunologicznych i zapalnych, regulując transkrypcję genów cytokin prozapalnych; NLPZ działają także poprzez udział w aktywacji lipoksyn przeciwzapalnych (głównie typu A); stosowanie NLPZ wiąże się jednak z możliwością wystąpienia szeregu działań niepożądanych, takich jak: alergie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, zaburzenia funkcji wątroby i nerek oraz supresja szpiku kostnego;
- **glikokortykosteroidów (GKS)** – podawane w monoterapii lub skojarzeniu (np. z metotreksatem - MTX) doustnie, dożylnie, dostawowo (głównie w przypadku zajęcia nielicznych stawów, efekt terapeutyczny trwa co najmniej 4 miesiące, po których dopuszcza się powtórne podanie leku, choć nawet pojedyncza dawka może wywołać remisję) lub miejscowo, należą do nich np. heksacetonid triamcynolonu, predizon oraz metyloprednizolon. GSK wpływają na modyfikację odpowiedzi immunologicznej, co odbywa się poprzez regulację transkrypcji genów kodujących białka odpowiadające za procesy zapalne, genów apoptotycznych czy kodujących białka regulujące proliferację komórki; mają także wpływ na napięcie i przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, syntezę lipokortyny 1 (przyczynia się do zmniejszenia stężenia kwasu arachidonowego – prekursora mediatorów zapalenia); hamują one także wytwarzanie cytokin prozapalnych, w tym IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 czy TNF-α, oraz ekspresję cząsteczek adhezyjnych, jak również zwiększają aktywności endonukleaz i obojętnej endopeptydazy, hamują także migrację makrofagów i proliferację limfocytów T i B. Pacjentom z uMIZS glikokortykosteroidy podawane są systemowo, co pozwala na złagodzenie objawów; leczenie GKS związane jest jednak z szeregiem działań niepożądanych w postaci hamowania wzrostu, opóźniania dojrzewania płciowego, rozwoju zaćmy czy nietolerancji laktozy; dlatego też zalecane jest stosowanie jak najmniejszych dawek w możliwie

jak najkrótszym czasie; zalecana dawka steroidów wynosi do 1 mg/kg/dzień i można ją zwiększyć do 1-2 mg/kg/dobę u pacjentów z niewydolnością serca lub zapaleniem osierdzia;

- **leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs*)** - podawanych doustnie, dożylnie, domięśniowo lub podskórnym, należą do nich np. metotreksat i sulfasalazyna; leki te zmniejszają szybkość rozwoju uszkodzeń strukturalnych układu ruchu poprzez hamowanie aktywności procesów zapalnych dzięki regulacji odpowiedzi immunologicznej; początkowo LMPCh stosowane były tylko w przypadku braku odpowiedzi na terapię GKS i NLPZ; obecnie poleca się jednak ich jak najwcześniejsze włączenie, ponieważ zwiększa ono szanse remisji choroby i zapobiega trwałym uszkodzeniom w obrębie stawów; najczęściej jako lek typu LMPCh stosowany w leczeniu I linii wykorzystywany jest metotreksat (MTX), którego działanie polega na inhibicji reduktazy dihydrofolianowej prowadzącej do zmniejszenia syntezy nukleotydów purynowych i pirymidynowych, niezbędnych do syntezy i naprawy DNA oraz replikacji komórkowej; hamuje on syntezę DNA, oraz, pośrednio, RNA i białek. Niskie dawki MTX (10-25 mg/tydzień) pozwalają przywrócić osteogenną aktywność komórek szpiku kostnego, a w skojarzeniu z sulfasalazyną zmniejszyć stosunek RANKL (ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika  $\kappa$ B, ang. *Receptor Activator for Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand*) / osteoprotegryna; ponadto MTX uczestniczy w przywracaniu homeostazy komponentów macierzy pozakomórkowej kości i chrząstki, hamując syntezę i uwalnianie czynników nasilających proces zapalny (m.in. IL-1, IL-6, krążącego receptora dla IL-2). MTX zmniejsza także syntezę reaktywnych form tlenu przez granulocyty i ekspresję białek adhezyjnych na ich powierzchni oraz hamuje proliferację limfocytów i indukuje apoptozę w aktywowanych komórkach T. Omawiany lek działa także poprzez uwalnianie adenozyliny z komórek tkanki łącznej, w wyniku hamowania transformylazy 5-aminoimidazolo-4-karboksamidorybonukleotydowej, co prowadzi do zablokowania adhezji neutrofilów oraz zahamowania akumulacji leukocytów; efekty terapeutyczne MTX utrzymują się 2-3 miesiące po zastosowanej terapii, natomiast odpowiedź u większości pacjentów obserwowana jest po około 2-3 tygodniach. Do działań niepożądanych MTX należą głównie dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, jest to jednak lek na ogół dobrze tolerowany; jeśli mimo to wystąpi nietolerancja metotreksatu, zaleca się podawanie leflunomidu będącego inhibitorem syntezy pirymidyn. Alternatywnym LMPCh w terapii MIZS jest z kolei sulfasalazyna, działająca bakteriostatycznie, przeciwzapalnie i immunosupresyjnie; w porównaniu do MTX jest to jednak substancja gorzej tolerowana, jak również wykazująca niższą efektywność; jej zalecana dawka początkowa wynosi 10-20 mg/kg/dzień, a następnie poleca się stopniowe jej zwiększenie do 50 mg/kg/dobę, odpowiedź osiągnięta jest zwykle po 6-8 tygodniach leczenia. do LMPCh zalicza się także hydroksychlorochinę, cyklosporynę, azatioprynę oraz sole złota, które jednak stosowane są znacznie rzadziej, ze względu na mniejszą efektywność i większe ryzyko działań niepożądanych; leki z tej grupy podawane są zwykle w I linii terapii uMIZS;

- **leków biologicznych** - podawanych dożylnie, domięśniowo lub podskórnie, należą do nich np. etanercept, Infliksymab, adalimumab i tocilizumab; są to substancje o długim okresie półtrwania, a ich działanie oparte jest głównie na wygaszaniu aktywności czynników prozapalnych (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL6) i neutralizacji limfocytów dzięki naśladowaniu działania prawidłowych białek ludzkich; leki biologiczne wpływają także na receptory komórkowe cytokin; efekty działania omawianych substancji są najlepiej widoczne przy długotrwałej terapii; schematy dawkowania oraz mechanizmy działania poszczególnych leków biologicznych przedstawiono w tabeli [Tabela 8].

**Tabela 8. Schematy dawkowania oraz mechanizmy działania poszczególnych leków biologicznych stosowanych w MIZS [115].**

Lek	Mechanizm działania	Dawkowanie
<b>Etanercept</b>	Inhibitor TNF, rekombinowane białko fuzyjne	0,8 mg/kg/tydzień lub dwa razy w tygodniu; 0,4 mg/kg (max. 50 mg/tydzień)
<b>Infliksymab</b>	Inhibitor TNF, monoklonalne przeciwciało chimeryczne TNF	5-10 mg/kg/miesiąc (max. 200 mg/miesiąc)
<b>Adalimumab</b>	Inhibitor TNF, przeciwciało monoklonalne anty TNF	<30 kg: 20 mg/co dwa tygodnie (24 mg/m <sup>2</sup> ); >30 kg: 40 mg/co dwa tygodnie
<b>Anakinra</b>	Antagonista receptora IL-1	2-10 mg/kg/dzień (max. 200 mg/dzień)
<b>Kanakinumab</b>	Inhibitor IL-1, przeciwciało monoklonalne anty-IL-1B	<40 kg: 4-6 mg/kg/4-8 tygodni; >40 kg: 150-300 mg/dawk./4-8 tygodni
<b>Tocilizumab</b>	Antagonista receptora IL-6	<30 kg: 12 mg/kg/2-4 tygodnie; >30 kg: 8 mg/kg/2-4 tygodnie (max. dawka 400 mg)
<b>Abatacept</b>	Selektywny modulator kostymulacji limfocytów T, rozpuszczalne białko fuzyjne	10 mg/kg/4 tygodnie (max. dawka 500 mg)

IL-1 – interleukina 1; IL-6 – interleukina 6; TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*).

Większość środków stosowanych w terapii MIZS stanowią leki modyfikujące przebieg choroby, podczas gdy udział leków biologicznych to 45% [115].

Należy także podkreślić, iż obecnie brakuje w pełni skutecznej metody leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, Dlatego też, kluczowy jest dobór możliwie najskuteczniejszej strategii terapeutycznej w postaci monoterapii odpowiednim lekiem, lub też odpowiedniego wyboru ich skojarzenia [115].

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat leczenia zalecany w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [Rysunek 2].



**Rysunek 2. Schemat leczenia zalecany w postaci układuwej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów na podstawie referencji [115].**

Jako pierwszą linię leczenia w postaci układuwej MIZS podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ; ang. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID). W drugiej linii stosowane są leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) oraz glikokortykosteroidy (GKS) podawane doustnie i/lub dostawowo. LMPCh wykorzystywane są również w kolejnym rzucie leczenia, wraz z lekami biologicznymi jakimi są blokery IL-1, IL-6 oraz TNF. Blokery interleukiny 1 i 6 stosowane są także w IV linii leczenia uMIZS, w której podaje się także inne leki biologiczne [115].

### **Choroba Still'a u dorosłych (AOSD)**

Leczenie choroby Still'a ma obecnie charakter głównie objawowy [74], [80]. Początkowo u pacjentów zaleca się stosowanie:

- **niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)** - w I linii leczenia stosowany jest kwas acetylosalicylowy; skuteczność działania tej grupy leków oceniana jest jednak na 10-15% przypadków;
- **glikokortykosteroidów (GKS)** - prednizon (0,5–1 mg/kg mc./dobę) lub metyloprednizolon (10–30 mg/kg m./dobę) w dożylnych pulsach przez 3–5 dni, co 4-6 tygodni; dodatkowo, jeżeli pacjent tego wymaga, podaje się dawkę podtrzymującą przyjmowaną doustnie (4-8 mg/dobę); remisję uzyskuje się w 75-95% przypadków;
- **leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh)** – u chorych z zapaleniem wielostawowym lub aktywnymi objawami stawowymi podaje się metotreksat (10–20 mg/tydzień), często w skojarzeniu z GKS; efektem tego typu terapii jest możliwość zmniejszenia dawki lub też całkowitego odstawienia glikokortykosteroidów; MTX stosowany w AOSD wydaje się charakteryzować niższą hepatotoksycznością, niż obserwowana u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów; natomiast w przypadku objawów układowych stosowana jest cyklosporyna (2,5–5 mg/kg mc/dobę); alternatywnie, choć relatywnie rzadko, podaje się także leflunomid, azatioprynę, hydroksychlorochinę, sole złota, pencilaminę, cyklofosfamid lub chlorochinę. Terapia prowadzona jest do momentu uzyskania remisji (co udaje się w około 40% przypadków, dla całej grupy leków i 40-80%, jeżeli oceniana jest skuteczność samego metotreksatu) przez okres co najmniej 12

miesiący, choć często, głównie w przypadku przewlekłych procesów zapalnych, może ona trwać przez wiele lat [74], [80];

Jeżeli brak jest odpowiedzi na opisaną powyżej strategię leczenia podaje się immunoglobuliny w dawce 1–2g/kg mc. w ciągu 2–5 dni. Skuteczność takiego leczenia oceniana jest na 71%, ale jego ograniczeniem są wysokie koszty [74], [80].

Jeśli natomiast u chorego po stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby nie następuje poprawa, wskazana jest terapia lekami biologicznymi blokującymi cytokiny prozapalne:

- **tocilizumab** – szczególnie polecany w przypadku ciężkiego przebiegu AOSD, co związane jest z faktem, iż znacząco zwiększa się wtedy stężenie IL-6, której inhibitorem jest tocilizumab; podaje się go w dawce 8 mg/kg mc./dobę w odstępach co 4 tygodnie; objawy układowe ustępują zwykle po podaniu pierwszych dawek leku; wtedy też poprawiają się parametry laboratoryjne oraz hamowana jest destrukcja stawów [74], [80];
- **infliksymab** – podawany w dawce 3-5 mg/kg w 0,2, po raz kolejny w 6 tygodniu leczenia, a następnie co 6-8 tygodni, aż do 28 tygodnia leczenia; terapia skuteczna, choć obarczona szeregiem działań niepożądanych takich jak: nasilenie zmian skórnych, ostre reakcje związane z podaniem leku, zaostrzenie niewydolności krążenia, ostre zapalenie wątroby, infekcje, zapalenie oskrzeli oraz płuc [74], [80];
- **etanercept** – podawany w przypadku przewlekłej postaci wielostawowej; terapia pozwala uzyskać poprawę u około 20% pacjentów; do działań niepożądanych tej terapii należą jednak pogorszenie stanu klinicznego, zmiany skórne w miejscu podania leku, krwiste stolce oraz zakażenia [74], [80];
- **anakinra** – podawana w dawce 100 mg/dzień, podskórną; pozwala na zmniejszenie jednoczesnego dawkowania glikokortykosteroidów i osiągnięcie remisji; istnieje także możliwość powrotu do terapii w przypadku nawrotu choroby [74], [80].

Ważnym aspektem terapii choroby Stilla u dorosłych jest także wdrożenie i systematyczna kontynuacja rehabilitacji ruchowej, która powinna nastąpić bezpośrednio po rozpoznaniu choroby [74], [80].

### 2.6.1. INTERWENCJE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII CHOROBY STILLA

Status refundacyjny opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu choroby Stilla na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2020 roku przedstawiono w poniższej tabeli [Tabela 9].

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



**Tabela 9. Zestawienie opcji terapeutycznych stosowanych w terapii choroby Still'a (uMIZS i AOSD) wraz z analiza statusu refundacyjnego.**

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<b>NIESTEROIDOWE LEKI PRZECIWPALNE (NLPZ)</b>		
<b>Ibuprofen</b> (np. Ibuprofen Hasco®, Ibuprofen Polfarmex®, Ibuprofen-Pabi®)	<b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.  <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt	<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. stany gorączkowe różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia lub innych chorób zakaźnych). Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów ( <b>w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów</b> ).
<b>Naprosken</b> (np. Anapran®, Anapran EC®, Apo-Napro®, Nagesin Forte®, Naproxen Hasco®, Naproxen Polfarmex®)	<b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.  <b>Poziom odpłatności:</b> 50%	<b>Zarejestrowane wskazania:</b> <b>m.in.</b> reumatoidalne zapalenie stawów, <b>młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów</b> , ostre stany zapalne narządu ruchu, gorączka różnego pochodzenia.
<b>Indometacyna</b> (np. Elmetacin®, Metindol®)	Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce	
<b>GLIKOKORTYKOSTEROIDY (GKS)</b>		
<b>Prednizon</b> (Encorton®)	<b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.  <b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu.	<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, <b>młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia)</b> .
	<b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji  <b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> <1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia  <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt	
<b>Metyloprednizolon</b>	<b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby reumatyczne - krótkotrwałe leczenie wspomagające w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia w przebiegu: łuszczycowego zapalenia

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
(np. Depo-Medrol <sup>®</sup> , Medrol <sup>®</sup> , Meprelon <sup>®</sup> , Metypred <sup>®</sup> , Solu-Medrol <sup>®</sup> )	<p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt lub 50% (w zależności od formy podania)</p>	<p>stawów; reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym w <b>młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów</b> (w niektórych przypadkach może być wymagane podawanie małych dawek jako leczenie podtrzymujące); zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa; ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej; ostrego nieswoistego zapalenia pochewki ścięgna; ostrego dnawego zapalenia stawów; pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów; zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów; zapalenia nadkłykcia.</p>
<p><b>Triamcynolon</b> (np. Polcortolon<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30%.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. choroby reumatyczne - jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, <b>młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach nie poddających się innym metodom leczenia)</b>, gorączka reumatyczna, ostre i podostre zapalenie kaletki maziowej, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie nadkłykcia, nieswoiste ostre zapalenie pochewki ścięgna, ostre dnawe zapalenie stawów, zapalenie błony maziowej u pacjentów z zapaleniem kości i stawów.</p>
<b>LEKI MODYFIKUJĄCE PRZEBIEG CHOROBY (LMPCh, ang. <i>Disease-modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs</i>)</b>		
<p><b>Metotreksat</b> (np. Ebetrexat<sup>®</sup>, Metotab<sup>®</sup>, Methotrexat-Ebewe<sup>®</sup>, Trexan<sup>®</sup>, Metex<sup>®</sup>, Namaxir<sup>®</sup>, Methofill<sup>®</sup>, Metotreksat Accord<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; sarkoidoza w przypadkach inne niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc w przypadkach inne niż określone w ChPL;</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p> <p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.41).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. lek jest wskazany w leczeniu: czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów; wielostawowych postaci <b>ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (JIA), jeśli leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) okazało się nieskuteczne;</b></p>
<p><b>Leflunomid</b> (np. Arava<sup>®</sup>, Leflunomid Bluefish<sup>®</sup>, Leflunomide medac<sup>®</sup>, Leflunomide Sandoz<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów.</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Czynne reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych chorych. Aktywna postać artropatii łuszczycowej u dorosłych chorych.</p>



Terapia (przykłady produktów lecznicznych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<p><b>Sulfasalazyna</b> (np. Salazopyrin EN® Sulfasalazin Krka®)</p>	<p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem NLPZ. Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna).</p>
<p><b>Cyklosporyna</b> (np. Cycloclad®, Equoral®, Sandimmun®, Sandimmun Neoral®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30% oraz bezpłatnie dla chorych &gt;75. r.ż. we wskazaniach objętych refundacją.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których konwencjonalne metody leczenia obejmujące przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby np. niskie dawki metotreksatu okazały się niewystarczające.</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt;choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt;aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>	
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.10).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny.</p>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<p><b>Azatiopryna</b> (np. Azathioprine VIS<sup>®</sup>, Imuran<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. w monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zazwyczaj kortykosteroidami) chorobach o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: tocień rumieniowaty układowy, ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna - piodermia zgorzeliowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby. Azatioprynę stosuje się, gdy: a) choroby te są odporne na kortykosteroidy; b) kortykosteroidy są przeciwwskazane, lub c) trzeba zastosować leczenie kortykosteroidami w dawkach powodujących ciężkie działania niepożądane.</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt;nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; &lt;2&gt;<b>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</b> &lt;3&gt;stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; &lt;4&gt;sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>	
<p><b>Sole złota</b> (np. Tauredon<sup>®</sup>)</p>	<p>Niefinansowane ze środków publicznych w Polsce. Koniec dopuszczenia do obrotu</p>	
<p><b>Chlorochina</b> (Arechin<sup>®</sup>)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> [1] <b>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL;</b> [2] porfiria skórna późna.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> 30% oraz bezpłatny dla seniorów &gt;75 r.ż.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. reumatoidalne zapalenie stawów.</p>
<p><b>Hydroksychlorochina</b> (Plaquenil<sup>®</sup>)</p>	<p>Niefinansowana ze środków publicznych w Polsce. Na mocy decyzji Ministra Zdrowia wydanej w dniu 2 marca 2015 roku wydano zgodę na czasowe wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego Plaquenil<sup>®</sup> na warunkach importu docelowego leku [146].</p>	

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
<p><b>Pencilamina</b> (Cupremil®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Choroba Willsona</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu. Choroba Wilsona (zwyrodnienie soczewkowo-wątrobowe). Cystynuria. Zatrucie łożem. Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.</p>
<p><b>Cyklofosfamid</b> (Endoxan®)</p>	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Nowotwory złośliwe.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny do limitu.</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> Monoterapia lub leczenie skojarzone w: białaczce (ostrej lub przewlekłej białaczce limfoblastycznej/limfocytowej i białaczce szpikowej); chłoniaku złośliwym (ziarnicy złośliwej - chorobie Hodgkina, chłoniaku nieziarnicznym, szpiczaku mnogim); litych guzach złośliwych wywołujących lub niewywołujących przerzutów (rak jajnika, rak piersi, drobnokomórkowy rak płuc, neuroblastoma, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowany u dzieci, kostniakomięsak, ziarniak Wegenera). Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów, jako bodziec warunkujący, poprzedzający allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w ciężkiej anemii aplastycznej, ostrej białaczce szpikowej i ostrej białaczce limfoblastycznej, przewlekłej białaczce szpikowej.</p>
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji</p> <p><b>Wskazania off-label objęte refundacją:</b> &lt;1&gt;choroby autoimmunizacyjne; amyloidoza; &lt;2&gt;zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; &lt;3&gt;sarkoidoza; śródmiąższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL - z wyjątkiem idiopatycznego włóknienia płuc.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt</p>	
	<p><b>Finansowane wskazanie:</b> Katalog chemioterapii (C.13).</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	
<b>LEKI BIOLOGICZNE</b>		
<p><b>Immunoglobulina ludzka</b> (np. HyQvia®, Gammanorm®, Cuvitru®, Kiovig®)</p>	<p><b>Finansowany w ramach programów lekowych:</b></p> <p>B.17. – leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, W TYM: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 W CAŁOŚCI; D82, W TYM: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89)</p> <p>B.62. – leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9)</p> <p>B.67. - leczenie przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G 70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2)</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. leczenie substytucyjne u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) z: zespołami pierwotnego niedoboru odporności z upośledzeniem wytwarzania przeciwciał; hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (chronic lymphocytic leukaemia, CLL), u których profilaktyczne leczenie antybiotykami jest nieskuteczne lub przeciwwskazane; hipogammaglobulinemią i nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim; hipogammaglobulinemią u pacjentów w okresie przed przeszczepem i po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
	<p>B.78.- leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9) z zastosowaniem immunoglobuliny ludzkiej normalnej podawanej z rekombinowaną hialuronidazą ludzką</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	
<p><b>Etanercept</b> (np. Benepali®, Enbrel®, Erelzi®)</p>	<p><b>Finansowany w ramach programów lekowych:</b> B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) B.35. - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łzs) (ICD-10 I 40.5, M 07.1, M 07.2, M07.3) B.36.- leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) B.47. - leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 I 40.0)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. <b>młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS).</b> Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, <b>w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.</b></p> <p><b>Zgodnie z programem lekowym B.33. może być stosowany w leczeniu MIZS (w tym postaci układowej) oraz zespołu Stilla u dorosłych.</b></p>
<p><b>Infliksymab</b> (np. Flixabi®, Inflectra®, Remicade®, Remsima®, Zessly®)</p>	<p><b>Finansowany w ramach programów lekowych:</b> B.32. - leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) B.35. - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) B.36.- leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (zsk) (ICD-10 M 45) B.47. - leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) B.55. - leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> <b>m. in.</b> reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W skojarzeniu z metotreksatem w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej: u dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwrheumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), w tym metotreksatem; u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Leczenie ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. Łuszczycowe zapalenie stawów. Leczenie aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD)</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
		<p>była niewystarczająca. Infliksymab należy podawać w skojarzeniu z metotreksatem lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.</p>
<p><b>Adalimumab</b> (np. Amgevita®, Hyrimoz®, Imraldi®, Humira®)</p>	<p><b>Finansowany w ramach programów lekowych:</b>                      B.32. - leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)                      B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)                      B.35. - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łzs) (ICD-10 I 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)                      B.36.- leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kregosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)                      B.47. - leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p> <p><b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b>                      B.105. - leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H 20.0, H 30.0)</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny</p>	<p><b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. <b>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.</b></p> <p><b>Zgodnie z programem lekowym B.33. może być stosowany w leczeniu MIZS (w tym postaci układowej) oraz zespołu Still'a u dorosłych.</b></p> <p>W 2018 roku Adalimumab otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT odnośnie rozszerzenia populacji docelowej kwalifikującej się do Programu chorych na RZS z umiarkowaną aktywnością choroby.</p>
<p><b>Abatacept</b> (Orencia®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce</p>	
<p><b>Kanakinumab</b> (Ilaris®)</p>	<p>Niefinansowany ze środków publicznych w Polsce</p>	
<p><b>Tocilizumab</b> (RoActemra®)</p>	<p>Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p>	<p><b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b>                      B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o</p> <p><b>Zarejestrowane wskazania:</b>                      m.in. <b>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym - uMIZS.</b> Leczenie czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co</p>

Terapia (przykłady produktów leczniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu		
	Roztwór do wstrzykiwań podskórnych w ampułkostrzykawkach	przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).  <b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny	najmniej 2 lat, <b>u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi.</b> Lek może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.
<b>Anakinra</b> (Kineret®)	<b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b> B.86. - leczenie wrodzonych zespołów autozapalnych (ICD-10 E85, R50.9, D89.8, D89.9)  <b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny  <b>Finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) we wskazaniu:</b> młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym [69].		<b>Zarejestrowane wskazania:</b> m.in. <b>choroba Stilla.</b> Lek jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt <b>w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla u dorosłych (AOSD), 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.</b> Lek można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.
<b>Rytuksymab</b> (Blitzima®, MabThera®)	<b>Finansowany w ramach programu lekowego:</b> B.12. – Leczenie chłopaków złośliwych (ICD-10 C81, C83) B.33. – leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08). B.75. – Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M 31.3, M 31.8) Katalog chemioterapii (C.51.)  <b>Poziom odpłatności:</b> bezpłatny		<b>Zarejestrowane wskazania:</b> Dorośli: Chłoniaki nieziarnicze (ang. NHL). Leczenie wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania, w skojarzeniu z chemioterapią. Leczenie podtrzymujące chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. Monoterapia u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. Leczenie chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon). Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL). W skojarzeniu z chemioterapią u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym rytuksymabem, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). W skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



Terapia (przykłady produktów lecniczych)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	
		<p>niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARDs), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie preparatu w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. GPA) i mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. MPA). W skojarzeniu z glikokortykosteroidami do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) i mikroskopowym zapaleniem naczyń.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. oraz stron internetowych <https://indeks24.pl> oraz <http://www.sluzbazdrowia.com.pl> [104], [116], [117].

---

## **2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)**

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono polskie i światowe wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia choroby Stilla, z podziałem na wytyczne skierowane względem populacji pediatrycznej i dorosłej [Tabela 10].



Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



**Tabela 10. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia choroby Still'a, w tym młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz choroby Still'a u dorosłych (stan na: listopad 2020 rok).**

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
<b>Choroba Still'a - pacjenci pediatryczni i dorośli</b>				
[86]	Wielka Brytania	NHS England	2015	W celu uzyskania remisji choroby, zalecane są kortykosteroidy podawane dożylnie lub dostawowo. Chorzy ze znaczną aktywnością choroby powinni być leczeni metotreksatem. Terapia biologiczna zalecana jest wobec chorych z nietolerancją metotreksatu lub utrzymującą się aktywnością choroby pomimo zastosowania opisanego powyżej schematu leczenia. <b>W postaci układowej MIZS, efektywność stosowania anakinry, kanakinumabu i tocilizumabu została potwierdzona wynikami wiarygodnych badań RCT.</b> Inne leki zarejestrowane w leczeniu MIZS u dzieci (bez względu na postać choroby) to: etanercept, adalimumab, abatacept. Jedynie anakinra jest zarejestrowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych. U chorych z układową postacią MIZS i objawami zespołu aktywacji makrofagów (ang. <i>macrophage activation syndrome</i> ; MAS) anakinrą może być zastosowana przed terapią metotreksatem, jako terapia potencjalnie ratująca życie. W pozostałych przypadkach, po zastosowaniu leczenia I linii kortykosteroidami i/lub metotreksatem należy zastosować terapię biologiczną, która powinna być indywidualnie dobrana do potrzeb pacjenta (zalecane leczenie tocilizumabem lub <b>anakinrą</b> ).
<b>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - pacjenci pediatryczni</b>				
[84], [85]	Polska	Zespół Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowej w Dziedzinie Reumatologii	2013/ aktualizacja 2016	W postaci układowej MIZS z dominującymi objawami narządowymi rekomendowane są w ramach I rzutu: <b>terapia anty-IL-1, anty-IL-6</b> , metotreksat, prednizon, dożylnie immunoglobuliny, cyklosporyna A; w przypadku ciężkiego lub nawrotowego przebiegu: cyklosporyna A. Dodatkowo, rozpatrywać można leczenie chlorochiną lub hydroksychlorochiną w ramach monoterapii lub leczenia skojarzonego. Przy braku skuteczności leczenia skojarzonego lub w sytuacji zagrożenia życia, niezależnie od postaci MIZS, rekomendowany jest przeszczep komórek macierzystych. Pacjenci osiągnący wiek dorosły powinni być dalej leczeni zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami.
[115]	Polska	Dąbkowska i wsp.	2019	W postaci układowej MIZS jako leczenie I linii stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne. II linia terapii obejmuje z kolei LMPCh oraz glikokortykosteroidy podawane dostawowo bądź doustnie. Leki modyfikujące przebieg choroby stosowane są także w III linii leczenia, w skojarzeniu z inhibitorami <b>IL-1, IL-6</b> i TNFα. Wymienione blokery interleukin oraz inhibitory TNF podawane są także w ramach terapii IV linii, w której polecane są wspólnie z innymi lekami biologicznymi.
[100]	Polska	Rekomendacje eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	2019	W leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) w Polsce rekomendowane są: niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs) oraz inhibitory IL-6 (tocilizumab). Tocilizumab, w monoterapii lub terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami jest szczególnie rekomendowany przez eksperta ze względu na relatywnie najwyższą skuteczność.

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[87]	Stany Zjednoczone	<i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)</i>	2012	<p>Autorzy zaleceń przedstawili 4 strategie leczenia pacjentów z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), przez pierwszych 9 miesięcy terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• strategia 1. – korygowane dawki kortykosteroidów, w przypadku nieskuteczności, po 3 miesiącach możliwość zastosowania jednej z 3 pozostałych strategii leczenia,             <ul style="list-style-type: none"> <li>• strategia 2. – korygowane dawki metotreksatu i/lub kortykosteroidów, w przypadku nieskuteczności, po 3 miesiącach możliwość zastosowania jednej z 2 strategii leczenia z wykorzystaniem terapii biologicznej (<b>anakinra lub tocilizumab</b>),</li> <li>• strategia 3. – korygowane dawki <b>anakinry opcjonalnie z glikokortykosteroidami, w przypadku nieskuteczności</b>, po 3 miesiącach możliwość zastosowania strategii leczenia z wykorzystaniem tocilizumabu lub dodanie metotreksatu do terapii,</li> <li>• strategia 4. – korygowane dawki tocilizumabu opcjonalnie z glikokortykosteroidami, w przypadku nieskuteczności, po 3 miesiącach możliwość zastosowania strategii leczenia z wykorzystaniem anakinry lub dodanie metotreksatu do terapii.</li> </ul> </li> </ul>
[88]	Stany Zjednoczone	<i>American College of Rheumatology (ACR)</i>	2013	<p><b>W pierwszej linii leczenia pacjentów z postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i czynnymi objawami układowymi należy rozważyć stosowanie anakinry</b>, monoterapię kortykosteroidami lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi – NLPZ (w zależności od stopnia aktywności choroby oraz liczby zajętych stawów).</p> <p>Jeżeli aktywność choroby utrzymuje się w okresie 1 tygodnia od podania anakinry zaleca się podawanie kanakinumabu, tocilizumabu, MTX, leflunomidu lub inhibitora TNF-<math>\alpha</math>. Przy chorobie utrzymującej się w stanie aktywnym przez 2 tygodnie po zastosowaniu kortykosteroidów należy natomiast wziąć pod uwagę terapię <b>anakinrą</b>, kanakinumabem, tocilizumabem, metotreksatem lub też leflunomidem. Z kolei w przypadku dalszej aktywności choroby po miesiącu stosowania NLPZ proponowane jest leczenie <b>anakinrą</b>, monoterapią kortykosteroidami lub też podawanie tocilizumabu albo kanakinumabu.</p> <p>Jako III linia leczenia rekomendowane jest podawanie kanakinumabu, tocilizumabu, metotreksatu, inhibitora TNF-<math>\alpha</math> lub też leflunomidu, jeżeli w ciągu miesiąca po wcześniejszym leczeniu anakinrą utrzymuje się aktywność choroby. Jeśli natomiast schorzenie pozostaje aktywne po 2 tygodniach monoterapii kortykosteroidami zaleca się stosowanie anakinry, kanakinumabu, tocilizumabu, metotreksatu, inhibitora TNF-<math>\alpha</math> lub też leflunomidu,</p>
[89]	Kanada	<i>Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association</i>	2016	<p>Zalecenia dotyczą leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów bez względu na postać choroby.</p> <p>W terapii młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów stosowane są NLPZ, kortykosteroidy, leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs) oraz leki biologiczne. Pomimo, iż w wytycznych nie podano odrębnych rekomendacji dla postaci układowej MIZS, podkreślono, że w uMIZS mogą być stosowane: tocilizumab (w I linii), kanakinumab (u chorych w wieku 2 lat lub starszych i z czynnymi objawami układowymi) oraz <b>anakinra (u chorych nieodpowiadających na ogólnoustrojowo podawane kortykosteroidy z czynnymi objawami układowymi lub nieodpowiadających na metotreksat, z aktywnym zapaleniem stawów).</b></p>

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[90]	Niemcy	<i>German Society for Pediatric Rheumatology (GKJR)</i>	2012	<p>W leczeniu postaci układowej MIZS, zalecane jest stosowanie w pierwszej kolejności NLPZ i kortykosteroidów, do których może zostać następnie dodane leczenie z zastosowaniem DMARDs (metotreksat), a w dalszej kolejności włączone leczenie terapią biologiczną (<b>anakinra lub tocilizumab</b>, w przypadku oporności na wcześniejsze schematy terapii; poziom dowodów II; stopień rekomendacji IA).</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I – Dane pochodzące z przynajmniej 1 prawidłowo zaprojektowanego badania RCT,            II - Dowody uzyskane z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji lub z dobrze zaprojektowanych badań kochortowych lub analitycznych badań kliniczno-kontrolnych, najlepiej z więcej niż jednego ośrodka/ grupy/ serii czasowej z interwencją lub bez. Szczególnie ważne wyniki w badaniach bez grup kontrolnych również uznawano za tego typu dowód.            III – Opinie ekspertów bazujące na danych klinicznych, opracowania opisowe lub raporty z paneli eksperckich.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A - Istnieją mocne dowody na poparcie zalecenia przeprowadzenia danej interwencji.            B - Istnieją akceptowalne dowody na poparcie zalecenia przeprowadzenia danej interwencji.            C - Istnieją słabe dowody dotyczące korzyści lub zagrożenia związanego z zastosowaniem danej interwencji; zalecenia mogą opierać się na innych podstawach.            D - Istnieją akceptowalne dowody na poparcie zalecenia, aby interwencja nie była wykorzystywana.            E - Istnieją mocne dowody na poparcie zalecenia, aby interwencja nie była wykorzystywana.</p>
[91]	Niemcy	<i>PRO-KIND podkomitet German Society for Pediatric Rheumatology (GKJR)</i>	2018	<p>W leczeniu postaci układowej MIZS, zalecane jest stosowanie w pierwszej kolejności kortykosteroidów lub alternatywnie <b>anakinry</b> (również w monoterapii) [zgodność: 100%, poziom dowodów i stopień rekomendacji: IIA]. W przypadku utrzymującej się lub nawracającej ogólnoustrojowej aktywności choroby rekomendowane jest wprowadzenie terapii biologicznej [blokada IL-1 (anakinra, kanakinumab) lub IL-6 (tocilizumab)], szczególnie w przypadku wcześniejszego leczenia jedynie z zastosowaniem kortykosteroidów lub oporności na tą formę terapii [zgodność 100%; poziom dowodów i stopień rekomendacji: IA/IIA].</p> <p>Ocena <u>poziomu dowodów i stopni rekomendacji</u> bazowała na klasyfikacji <i>Oxford Centre for Evidence-based Medicine</i>,</p>
[92]	Australia	<i>Royal Australian College of General Practitioners (RACGP)</i>	2009	<p>Zalecenia dotyczą leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów bez względu na postać choroby. W pierwszej kolejności stosowane są leki przeciwbólowe (stopień rekomendacji: C, D) i NLPZ (stopień rekomendacji: B), a w dalszej kolejności kortykosteroidy, DMARDs (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna lub hydroksychlorochina) oraz leczenie biologiczne.</p> <p><u>Stopień rekomendacji:</u></p> <p>A: Doskonałe dowody – uzyskane dane mogą być przełożone bezpośrednio na praktykę kliniczną.</p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p>B: Dobre dowody - uzyskane dane mogą być przełożone bezpośrednio na praktykę kliniczną w większości sytuacji.</p> <p>C: Częściowe dowody - zebrane dane stanowią wsparcie dla zaleceń, ale należy zachować ostrożność w ich przeniesieniu na praktykę kliniczną.</p> <p>D: Słabe dowody - zalecenia należy stosować w praktyce klinicznej z ostrożnością.</p>
[93]	Portugalia	<i>Pediatric Rheumatology Working Group of the Portuguese Society of Rheumatology and the Rheumatology Section of the Portuguese Society of Pediatrics</i>	2016	<p>W leczeniu postaci układowej MIZS, zalecane jest stosowanie w pierwszej kolejności systemowo podawanych kortykosteroidów, NLPZ +/- metotreksatu. W przypadku utrzymujących się objawów układowych pomimo zastosowanego leczenia, rekomendowane jest włączenie terapii inhibitorem IL-1 (<b>anakinra</b> lub kanakinumab) lub IL-6 (tocilizumab) [poziom dowodów: IB].</p> <p>Brak informacji o zastosowanej metodzie oceny <u>poziomu dowodów</u>.</p>
[102]	Europa	<i>Paediatric Rheumatology European Association</i>	2018	<p>Zarówno cel terapeutyczny, jak i samo leczenie powinno być opracowywane indywidualnie dla każdego pacjenta. W wytycznych nie przedstawiono szczegółowych opcji terapeutycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu.</p>
<b>Choroba Stilla u dorosłych</b>				
[94]	Japonia	<b>Komitet działający przy japońskim Ministerstwie Zdrowia</b>	2018	<p>Leczenie choroby Stilla u dorosłych w pierwszej kolejności powinno obejmować stosowanie NLPZ i glikokortykosteroidów (silna rekomendacja), w przypadku niewłaściwej odpowiedzi na glikokortykosteroidy lub wystąpienie oporności na tą formę leczenia można włączyć do terapii metotreksat (silna rekomendacja)/ cyklosporynę (słaba rekomendacja) /inne DMARDs (słaba rekomendacja). W przypadku braku skuteczności opisanego leczenia zalecane jest stosowanie: inhibitorów TNF (słaba rekomendacja), inhibitora IL-6 (słaba rekomendacja) lub <b>inhibitorów IL-1</b> (słaba rekomendacja). Dodatkowo, sugeruje się także wykorzystanie abataceptu oraz rituksymabu jako form alternatywnego leczenia biologicznego (słaba rekomendacja).</p> <p>W przypadku chorych, u których choroba Stilla jest formą młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów utrzymującą się w wieku dorosłym, sugerowane jest stosowanie: metyloprednizolonu/ cyklosporyny (słaba rekomendacja) lub leków biologicznych (tocilizumab lub kanakinumab; silna rekomendacja).</p> <p>Etanercept i abatacept są ponadto sugerowane jako jedna z opcji leczenia aktywnego zapalenia stawów bez współistniejących objawów ogólnoustrojowych, które wykazuje oporność na konwencjonalne leczenie (słaba rekomendacja).</p> <p style="text-align: center;"><u>Siła dowodów/ rekomendacji:</u></p> <p>Siła dowodów/ rekomendacji określana była wstępnie przez analityków prowadzących przeszukanie źródeł literaturowych oraz ekstrakcję danych zgodnie z metodami zaproponowanymi przez Minds jako: A (dowody mocne), B (dowody umiarkowane), C (dowody słabe) i D (dowody bardzo słabe).</p>

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				Następnie, członkowie panelu ekspertów zdecydowali o ogólnym poziomie dowodów/ rekomendacji dla każdego zalecenia (tj. A -mocne, B-umiarkowane, C-słabe i D- bardzo słabe. Siła dowodów/ rekomendacji oparta była na ocenie stosunku korzyści i zagrożeń związanych z daną interwencją. Pod uwagę brano także aspekty ekonomiczne. Decyzje panelu ekspertów podejmowane były przy wykorzystaniu zmodyfikowanej metody Delphi, przy czym do uzyskania konsensusu konieczna była zgoda 70% członków panelu.
[103], [160]	Włochy	Panel ekspertów w dziedzinie reumatologii i przegląd literatury.	2019	Terapia z wykorzystaniem inhibitorów IL-1 ( <b>anakinra</b> , kanakinumab) jest rekomendowana jako terapia biologiczna pierwszej, jak i kolejnych linii leczenia, szczególnie wśród pacjentów z objawami układowymi. Ponadto, w przypadku braku odpowiedzi na terapię jednym typem anty-IL-1 zalecane jest jej kontynuowanie innym lekiem z tej grupy – brak odpowiedzi na pierwszy z nich nie wyklucza powodzenia terapeutycznego innego. Ponadto, bazując także na danych dotyczących chorych z uMIZS, <b>uznaje się, iż działaniem korzystnym, podnoszącym prawdopodobieństwo powodzenia terapii jest wczesne rozpoczęcie leczenia anty-IL-1.</b>
[95]*	Świat	Przegląd oparty o zasady EBM	2018	Celem opracowania była ocena stosowania leków biologicznych w terapii odpornej na standardowe leczenie choroby Still'a u dorosłych. W oparciu o przeprowadzony przegląd medycznych baz danych zidentyfikowano badania, w których 422 pacjentów było leczonych terapią biologiczną. Wyniki przeglądu wskazują, że wobec pacjentów z oporną na standardowe leczenie chorobą Still'a u dorosłych, najlepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie anakinry lub tocilizumabu.

\*z uwagi na zidentyfikowanie tylko dwóch wytycznych dotyczących leczenia choroby Still'a u dorosłych, zdecydowano również o uwzględnieniu wyników najbardziej aktualnego (2018 rok) przeglądu opartego na zasadach EBM w analizowanym wskazaniu. DMARDs – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*), EBM - medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. *evidence based medicine*), IL-1 – interleukina 1, IL-6 – interleukina 6, MIZS - młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, RCT – randomizowane badanie kliniczne, TNF – czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*), uMIZS – postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

## **Podsumowanie rekomendacji wytycznych praktyki klinicznej**

### **Postać układowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS)**

Standardowe leczenie układowej postaci MIZS rozpoczynane jest od stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NPLZ), glikokortykosteroidów (GKS) lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs), w których zakresie stosowany jest głównie metotreksat. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub też w skojarzeniu, w celu uzyskania większej skuteczności. **Terapia biologiczna dostępna jest natomiast wobec pacjentów z wysoką aktywnością choroby, występującą pomimo wcześniejszego stosowania leczenia standardowego i obejmuje stosowanie inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab) lub inhibitorów IL-6 (tocilizumab) [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [100]. Część wytycznych rekomenduje w terapii II rzutu w pierwszej kolejności anakinrę i tocilizumab [85], [89]. Niektóre z wytycznych wskazują również na możliwość stosowania anakinry w ramach początkowego leczenia MIZS [83], [84], [90],[100].**

Ponadto, zgodnie z opracowaniem polskim dotyczącym leczenia MIZS, leczenie postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów rozpoczynane jest od niesteroidowych leków przeciwzapalnych. II linia terapii obejmuje z kolei LMPCh oraz glikokortykosteroidy podawane dostawowo oraz doustnie. **Leki modyfikujące przebieg choroby stosowane są także w III linii leczenia, jako terapia podawana w skojarzeniu z inhibitorami IL-1, IL-6 i TNF $\alpha$  (m.in. tocilizumab).** Wymienione blokery interleukin oraz inhibitory TNF $\alpha$  polecane są także do stosowania w ramach terapii IV linii, w której mogą być wykorzystywane wspólnie z innymi lekami biologicznymi [115].

### **Choroba Still'a u dorosłych (AOSD)**

Zidentyfikowano dwa opracowania dotyczące wytycznych leczenia choroby Still'a u dorosłych. W wytycznych japońskich rekomendowane jest wykorzystanie NPLZ i GKS jako leków I linii. Jeżeli u pacjenta brak jest odpowiedzi, lub też występuje oporność na te metody leczenia rekomendowane jest włączenie metotreksatu/ cyklosporyny/ innych DMARDs, a przy braku skuteczności opisanego leczenia zalecane jest stosowanie: inhibitorów TNF, inhibitora IL-6 lub **inhibitorów IL-1** [93]. Według wytycznych włoskich ekspertów, inhibitory IL-1 zaleca się z kolei zarówno jako pierwszą, jak i kolejną linię leczenia biologicznego. **Dodatkowo, w przypadku niepowodzenia leczenia jednym anty-IL-1 rekomendowane jest zastosowanie terapii innym typem inhibitora IL-1** [103], [160]. Przegląd systematyczny oparty na zasadach EBM (medycyna oparta na dowodach naukowych; ang. *evidence based medicine*) pochodzący z 2018 roku, potwierdza, że wobec pacjentów z oporną na standardowe leczenie chorobą Still'a u dorosłych, **najlepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie anakinry lub tocilizumabu** [94].

### 3. NIEZASPOKOJONE POTRZEBY PACJENÓW Z CHOROBA STILLA

W Polsce, w chwili obecnej, dostęp do terapii biologicznych (w tym antagonistów interleukiny) jest jednym znacznie ograniczony, w porównaniu do innych krajów Europy. Szacuje się przykładowo (dane opublikowane w roku 2019), iż dostęp do innowacyjnych terapii w Polsce miało jedynie około 10% chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (niezależnie od postaci choroby) oraz 1,5% pacjentów z RZS (według definicji zawartej w programie lekowym B.33. AOSD kwalifikowane jest jako postać układowa RZS). Jak wspomniano, jest to istotnie mniejszy odsetek pacjentów, w porównaniu do innych krajów europejskich, w których już w roku 2010 leki biologiczne otrzymywało 5-30% chorych na RZS, podczas gdy w ostatnich latach jest to już od 15% do 75% chorych w, odpowiednio, Wielkiej Brytanii i Irlandii. Obecnie realizowane programy lekowe nie umożliwiają również leczenia wszystkich pacjentów, którzy nie uzyskują niskiej aktywności choroby lub remisji w trakcie terapii lekami klasycznymi. Problem stanowi także kwestia czasu leczenia w ramach wspomnianych programów – powinna być ona pozostawiona do decyzji lekarza w zależności od stanu zdrowia pacjenta i rokowania [118], [167]. Ponadto, kryteria włączenia do realizowanych w Polsce programów lekowych często są istotnie zawężone względem rekomendacji towarzystw naukowych, charakterystyk produktów leczniczych, czy dostępnych produktów, co dodatkowo ogranicza dostęp chorych do odpowiednich form terapii [167].

Dostęp do skutecznej terapii wywołującej również szybką odpowiedź na leczenie jest niezwykle istotny przede wszystkim ze względu na konieczność zapobiegania długotrwałym skutkom chorób reumatycznych, takich jak choroba Stilli. Obejmują one nie tylko trwałą niepełnosprawność i znaczące pogorszenie jakości życia, ale także, szczególnie w przypadku rozpoczęcia choroby w bardzo wczesnym wieku, poważne zaburzenia wzrostu i rozwoju [118]. Aktualnie pacjenci cierpiący na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku układowym oraz dorośli z chorobą Stilli mają dostęp do terapii biologicznych w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. **Należy zaznaczyć, że wśród leków refundowanych w ramach ww. programu nie znajduje się żaden inhibitor IL-1, co jest znamiennym brakiem, biorąc pod uwagę, że preparaty z tej grupy są rekomendowane przez wszystkie najnowsze wytyczne praktyki klinicznej** [84], [85], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [103], [115]. Wysoka skuteczność inhibitorów IL-1 wynika z faktu, że w patogenezie uMIZS dominującą rolę przypisuje się cytokinom prozapalnym, głównie IL-1 i IL-6 [15], [52], [54], [55]. Bezpłatny dostęp do preparatów z grupy anty-IL-1, umożliwiający leczenie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej stanowi więc niezaspokojoną potrzebę pacjentów z analizowanej populacji.

Warto również zwrócić uwagę, iż zgodnie z zaleceniami włoskimi, odnoszącymi się do leczenia choroby Stilla u dorosłych, w przypadku braku odpowiedzi na terapię jednym typem inhibitora interleukiny nie wyklucza powodzenia terapeutycznego innego leku z analogicznej grupy [103], [160]. Dlatego też dostęp do możliwie najszerszej gamy leków biologicznych jest kluczowy dla optymalizacji terapii pacjentów z chorobą Stilla.

**Warto również podkreślić, iż ze względu na liczne działania niepożądane** wiążące się z zarówno z krótko- jak i długoterminowym stosowaniem ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów (tj. zaburzenia snu, zwiększone ryzyko infekcji, osteoporozy i złamań, choroby zakrzepowo-zatorowej, nadciśnienia, otyłości centralnej, cukrzycy, zaćmy, jak również wystąpienia zaburzeń lękowych i depresji) **istotna jest możliwość doboru terapii pozwalającej na ograniczenie ekspozycji chorych na GKS, a zatem umożliwiającej obniżenie częstości zastosowania lub też całkowitą rezygnację z leków z tej grupy** [100], [101], [166].

Należy także zwrócić uwagę, iż wytyczne praktyki klinicznej zalecają indywidualne dostosowanie strategii terapeutycznej, zarówno w przypadku dzieci, jak i osób dorosłych z chorobą Stilla [86], [102]. Dlatego też, kluczowa jest dostępność możliwie dużej liczby opcji terapeutycznych, pozwalających na indywidualizację leczenia.

Ponadto, personalizacja i dostęp do różnorodnych form terapii są kluczowe, ze względu na fakt, iż w przypadku chorób reumatycznych (w tym uMIZS i AOSD), zbyt późne lub niewłaściwie dobrane leczenie prowadzić może do poważnego, często nieodwracalnego, upośledzenia sprawności. To z kolei, nierzadko wiąże się z wykluczeniem społecznym, w tym również zawodowym, które dodatkowo wpływać mogą negatywnie na samopoczucie pacjentów [167].

#### **4. INTERWENCJA WNISKOWANA**

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie anakinry (produkt leczniczy Kineret®) u dorosłych młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Stilla, w tym:

- postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
  - glikokortykosteroidów (GKS);
  - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/leku immunosupresyjnego;
  - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);



- chorobą Stilla u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) stosowania terapii:
  - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/ leków immunosupresyjnych/antymalarycznych);
  - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

W dniu 8 marca 2002 roku Komisja Europejska przyznała pozwolenie na dopuszczenie produktu Kineret® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 marca 2007) [96], [100]. Kineret® początkowo wskazany był do stosowania u osób dorosłych w terapii skojarzonej z metotreksatem w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na monoterapię metotreksatem [1]. W grudniu 2012 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaaprobowała anakinrę do stosowania w leczeniu zespołu CINCA/NOMID, natomiast we wrześniu 2013 roku Europejska Agencja Leków (EMA) wydała decyzję o dopuszczeniu anakinry do stosowania w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg, z okresowymi zespołami zależnymi od kriopiryny (ang. *Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes*, CAPS) [97], [98]. W dniu 22 lutego 2018 roku z kolei Kineret® dopuszczony został 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 Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; SJIA) i choroby Stilla u dorosłych (ang. *Adult-Onset Stills 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) glikokortykosteroidami (GKS) [100]. **Według tego raportu terapia anakinrą w chorobie Stilla stanowi strategię zarówno znaczącą klinicznie, jak i korzystną dla pacjentów, która umożliwi ograniczenie ekspozycji chorych na glikokortykosteroidy.** W odnalezionych źródłach danych oceniono również jako korzystną relację skuteczności podawania anakinry do ryzyka związanego z jej przyjmowaniem [100], [101]. Dodatkowo, w opinii z dnia 8 lipca 2019 roku Rada Przejrzystości przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji uznała za zasadne finansowanie ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych leku Kineret® (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym [69].

### **Mechanizm działania anakinry**

Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) oraz 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Dzieje się to w efekcie kompetycyjnego hamowania wiązania z receptorem interleukinowym typu I (IL-1RI). Interleukina-1 (IL-1) jest cytokiną odgrywającą kluczową rolę w reakcji zapalnej, pośredniczy ona

bowiem w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, co dotyczy także istotnych faz procesu zapalnego w obrębie błony maziowej [1].

### **Dawkowanie anakinry w analizowanym wskazaniu**

#### Choroba Stilla:

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. Odpowiedź na leczenie należy ocenić po upływie 1 miesiąca. W przypadku utrzymywania się objawów układowych u dzieci można dostosować dawkę lub lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć dalsze leczenie produktem leczniczym Kineret®. Brak jest przesłanek o konieczności dostosowywania dawki u osób w wieku podeszłym (>65 r.ż.) cierpiących na chorobę Stilla.

U dzieci o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę, u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej należy podawać 100 mg na dobę. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg mc./dobę. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kineret® u dzieci poniżej 8 miesiąca życia.

Kineret® powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30–59 ml/min.). U pacjentów z ciężką (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) oraz schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie zleconej dawki produktu leczniczego Kineret® co drugi dzień. Kineret można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*) [1].

### **Skuteczność anakinry- w leczeniu choroby Stilla**

**Tabela 11. Skuteczność anakinry na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra) [1].**

Typ badania	Pacjenci	Podstawowe informacje o przebiegu badania	Najważniejsze wyniki
Randomizowane +otwarta faza przedłużona	Pacjenci z uMIZS (N=24)	Ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kineret® w porównaniu do placebo (faza RCT) Kineret® podawany przez okres 1 roku (otwarta faza przedłużona).	W wyniku trwającej 1 miesiąc fazy zaślepionej 8 z 12 pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Kineret® uzyskało poziom odpowiedzi wynoszący ACRpedi30 (w porównaniu do 1 z 12 pacjentów w grupie placebo). W tym samym punkcie czasowym, 7 z 12 pacjentów w grupie leczonej produktem leczniczym Kineret® sklasyfikowano na

Typ badania	Pacjenci	Podstawowe informacje o przebiegu badania	Najważniejsze wyniki
			<p>poziomie odpowiedzi ACRpedi50 i 5 z 12 pacjentów na poziomie ACRpedi70 (brak było chorych z analogicznym poziomem odpowiedzi w grupie placebo).</p> <p>16 pacjentów ukończyło przeprowadzaną następnie fazę otwartą badania.</p> <p>Wśród 7 wykazujących odpowiedź w miesiącu 12, 6 przerwało leczenie GKS i u 5 z nich choroba miała status nieaktywnej.</p>
Prospektywne, obserwacyjne, kohortowe	Pacjenci z nowo rozpoznany uMIZS, po niepowodzeniu NLPZ (N=20)	Kineret® stosowany jako początkowe leczenie po braku odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne, ale przed zastosowaniem LMPCh, ogólnoustrojowych kortykosteroidów lub innych leków biologicznych.	<p>Leczenie produktem leczniczym Kineret® prowadziło do unormowania temperatury ciała u 18 z 20 pacjentów.</p> <p>Stan chorych kontrolowano po upływie 1 roku. U 18 z 20 pacjentów obserwowano co najmniej odpowiedź ACRpedi70, natomiast u 17 z 20 pacjentów odnotowano odpowiedź ACRpedi 90 oraz brak aktywności choroby.</p>
Randomizowane, otwarte	Pacjenci z zależną od GKS, oporną chorobą Stilli u dorosłych (N=22)	<p>Ocena bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kineret® w porównaniu do LMPCh</p> <p>Okres badania wynosił 24 tygodnie.</p>	<p>W tygodniu 24., u 6 z 12 pacjentów otrzymujących anakinrę obserwowano remisję (w porównaniu do 2 z 10 pacjentów w grupie LMPCh).</p> <p>Podczas otwartego przedłużenia badania w przypadku braku poprawy w ciągu 24 tygodni możliwa była zmiana lub dodatkowe leczenie porównywanym lekiem. 17 pacjentów ukończyło otwarte przedłużenie badania (tydzień 52) i w tym punkcie czasowym remisję obserwowano u 7 z 14 pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Kineret® (w porównaniu do 2 z 3 pacjentów w grupie LMPCh).</p>
Randomizowane, podwójnie zaślepienie	Pacjenci z wielostawową postacią MIZS (N=86; zakres wieku=2-17 lat)	Anakinra w dawce 1 mg/kg/dobę, podawana podskórnie, do dawki maksymalnej wynoszącej 100 mg.	<p>50 pacjentów, u których po 12-tygodniowej, otwartej fazie wstępnej zaobserwowano odpowiedź kliniczną zrandomizowano do grupy otrzymującej produkt Kineret® (N=25) lub placebo (N=25), podawane codziennie przez kolejnych 16 tygodni. Podgrupa tych pacjentów kontynuowała terapię produktem Kineret® w fazie otwartej do 1 roku w badaniu przedłużonym.</p> <p>Profil zdarzeń niepożądanych był podobny do obserwowanego u dorosłych pacjentów z RZS. Dane z badania są niewystarczające do wykazania skuteczności i dlatego nie zaleca się stosowania produktu Kineret® u dzieci z MIZS.</p>

MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomised controlled trial*); LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Dodatkowe opublikowane dane, przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret®, dotyczące choroby Stilli wskazują, iż anakinra pozwala na szybkie ustąpienie objawów ogólnoustrojowych takich jak gorączka, wysypka czy zwiększenie stężenia substancji ostrej fazy. Zastosowanie terapii anakinrą w wielu przypadkach umożliwiło także zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów [1].

Profil skuteczności i bezpieczeństwa anakinry u dorosłych oraz populacji pediatrycznej z chorobą Stilla jest porównywalny. Należy jednak zwrócić uwagę, iż Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Kineret® w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w MIZS [1].

Szczegółowe informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra) przedstawiono w Aneksie do niniejszego opracowania.

Podsumowując, **anakinra cechuje się wysoką skutecznością i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jej refundacja w ramach włączenia do programu lekowego B.33. ułatwi dostęp do tej terapii zarówno w przypadku populacji pediatrycznej (uMZIS), jak i dorosłych pacjentów z chorobą Stilla. Pozwoli ona także odpowiedzieć na niezaspokojone potrzeby pacjentów.**

Wprowadzenie inhibitorów IL-1 do terapii choroby Stilla w znacznym stopniu **poprawi rokowanie w układowej postaci MIZS**, co zostało podkreślone w opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT w opracowaniu dotyczącym finansowania produktu leczniczego Kineret® ze środków publicznych [100].

Od niedawna anakinra w leczeniu postaci układowej MIZS finansowana jest także w Polsce ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [69], [119]. Uzyskanie takiego typu refundacji możliwe jest jednak wyłącznie w przypadku, jeżeli dana technologia lekowa podana ma być w celu ratowania życia lub zdrowia pacjenta oraz jeśli równocześnie zostały już wyczerpane inne, możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Uzyskanie zgody na finansowanie w ramach RDTL wymaga zatem pozytywnego zaopiniowania szeregu dokumentów oraz wniosków. Ponadto, zarówno lekarze, jak i sami pacjenci często nie posiadają informacji i wiedzy koniecznych do wystąpienia z takim wnioskiem, dlatego też nie decydują się na to, lub też robią to niechętnie. Wszystkie te czynniki znacząco utrudniają praktyczny dostęp do finansowania anakinry w leczeniu uMIZS ze środków publicznych, pomimo iż, potencjalnie, jest ono możliwe [147].

## **5. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU**

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [105], na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W

rozważaniach należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji. Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być m.in.: wykaz świadczeń gwarantowanych, analiza rynku sprzedaży leków, wytyczne praktyki klinicznej, konsultacje z ekspertami klinicznymi oraz rejestry. Dodatkowo, zgodnie z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [106].

Produkt leczniczy Kineret® (anakinra) wskazany jest w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych, o masie ciała co najmniej 10 kg, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla 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 (GKS) [1].

Wnioskowaną populację pacjentów zawężono względem zarejestrowanego wskazania do chorych dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Stilla, w tym:

w tym:

- w postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS), z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania:
  - glikokortykosteroidów (GKS);
  - GKS i leku modyfikującego przebieg choroby (DMARD)/ leku immunosupresyjnego;
  - GKS lub GKS i DMARD oraz: dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane);
- chorobą Stilla u dorosłych (AOSD; ang. *Adult-onset Still's Disease*) z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) stosowania terapii:
  - GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/ antymalarycznych);
  - GKS i DMARDs oraz: dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem.

### **Opcje terapeutyczne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Standardowe leczenie układowej postaci MIZS rozpoczyna się od stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NPLZ), glikokortykosteroidów (GKS) lub leków modyfikujących przebieg choroby (DMARDs; głównie metotreksat). Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub też w skojarzeniu, w celu uzyskania większej skuteczności. **Terapia biologiczna dostępna jest natomiast wobec pacjentów z wysoką aktywnością choroby, występującą pomimo wcześniejszego stosowania leczenia standardowego i obejmuje stosowanie inhibitorów IL-1 (anakinra, kanakinumab) lub inhibitorów IL-6 (tocilizumab) [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [100]. Część wytycznych rekomenduje w terapii II rzutu w pierwszej kolejności anakinrę i tocilizumab [85], [89]. Niektóre z rekomendacji wskazują również na możliwość stosowania anakinry w ramach początkowego leczenia uMIZS [83], [84], [90], [100].**

Zgodnie z opracowaniem polskim dotyczącym leczenia MIZS, terapię w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów rozpoczyna się od niesteroidowych leków przeciwzapalnych. II linia terapii obejmuje z kolei DMARDs oraz glikokortykosteroidy podawane dostawowo oraz doustnie. **Leki modyfikujące przebieg choroby stosowane są także w III linii leczenia, jako terapia podawana w skojarzeniu z inhibitorami IL-1, IL-6 i TNF $\alpha$  (m.in. tocilizumab). Wymienione blokery interleukin oraz inhibitory TNF $\alpha$  polecane są także do stosowania w ramach terapii IV linii, w której mogą być wykorzystywane wspólnie z innymi lekami biologicznymi [115]. Ponadto, przy niepowodzeniu innych terapii, w sytuacji zagrożenia życia, w polskich wytycznych klinicznych rekomenduje się przeprowadzenie przeszczepu komórek macierzystych [84], [85].**

W chorobie Still'a u dorosłych, w I linii leczenia rekomendowane jest wykorzystanie NPLZ i GKS. Jeżeli u pacjenta brak jest odpowiedzi, lub też występuje oporność na te metody leczenia rekomendowane jest włączenie metotreksatu/ cyklosporyny/ innych DMARDs, a przy braku skuteczności opisanego leczenia zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF, inhibitora IL-6 lub **inhibitorów IL-1** [93]. Według wytycznych włoskich ekspertów, inhibitory IL-1 zaleca się z kolei zarówno jako pierwszą, jak i kolejną linię leczenia biologicznego. **Dodatkowo, w przypadku niepowodzenia leczenia jednym anty-IL-1 rekomendowane jest zastosowanie terapii kolejnym lekiem z tej grupy [103], [160].** Przegląd systematyczny oparty na zasadach EBM (medycyna oparta na dowodach naukowych; ang. *evidence based medicine*), pochodzący z 2018 roku, potwierdza, że wobec pacjentów z oporną na standardowe leczenie chorobą Still'a u dorosłych, **najlepszą opcją terapeutyczną jest zastosowanie anakinry lub tocilizumabu [94].**

### **Opcje terapeutyczne refundowane i stosowane w Polsce w analizowanym wskazaniu**

#### a) NLPZ i GSK

Biorąc pod uwagę, że w analizowanym wskazaniu NLPZ stosuje się jako leczenie objawowe, zazwyczaj przed lub równocześnie ze stosowaniem GSK czy DMARDs (większość NLPZ jest dostępna bez recepty), zostały one wykluczone z grona potencjalnych komparatorów. Zapisy programu lekowego, w ramach którego proponowane jest wprowadzenie analizowanej interwencji przewidują, że anakinra będzie stosowana u pacjentów z chorobą Still'a, z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu glikokortykosteroidami (GSK) i/ lub DMARDs, lub dwoma inhibitorami TNF- $\alpha$  i tocilizumabem bądź samym tocilizumabem (uMIZS)/ dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem (AOSD) co oznacza, że glikokortykosterydy również nie stanowią komparatora dla wnioskowanej interwencji.

#### b) DMARDs

Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby stosowane są w analizowanych wskazaniach równocześnie z GSK i/ lub lekami biologicznymi, jak również przed włączeniem do strategii terapeutycznej leków biologicznych. DMARDs (w tym metotreksat, sulfasalazyna, azatiopryna, chlorochina oraz cyklosporyna) wymieniane są również w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” jako opcje terapeutyczne możliwe do stosowania wraz z lekami biologicznymi (w tym, w ramach wnioskowanych modyfikacji, w terapii skojarzonej z anakinrą) [168]. Stąd też zostały one odrzucone z grona potencjalnych komparatorów.

Wśród leków z tej grupy w Polsce finansowany ze środków publicznych jest także cyklofosfamid. W praktyce klinicznej unika się jednakże jego stosowania, w szczególności u osób niepełnoletnich. Jest to związane przede wszystkim z poważnymi działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem cyklofosfamidu. Do najbardziej istotnych z nich zalicza się zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz silnie toksyczne działanie na pęcherz moczowy. Dlatego też, jest to opcja terapeutyczna podawana jedynie w przypadkach nagłych/ związanych z bezpośrednim zagrożeniem życia pacjenta [169].

#### c) Leki biologiczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 roku [104], w Polsce chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz dorośli z chorobą Still'a leczeni są w ramach programu lekowego B.33.: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach którego finansowane jest leczenie lekami

biologicznymi w skojarzeniu z metotreksatem lub w przypadku jego nietolerancji z innym lekiem modyfikującym przebieg choroby (DMARDs)/ immunosupresyjnym.

W części dotyczącej MIZS, do leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego B.33 kwalifikują się pacjenci od 2. roku życia z:

- MIZS o początku uogólnionym z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo
- MIZS o początku uogólnionym z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskórnej), podawanym przez co najmniej 3 miesiące albo, w przypadku nietolerancji metotreksatu, innym lekiem modyfikującym przebieg choroby/ lekiem immunosupresyjnym, podawanym w obowiązującej dawce przez co najmniej 3 miesiące.

**Refundowane wskazanie dla tocilizumabu pokrywa się w wysokim stopniu ze wskazaniem wnioskowanym dla anakinry; stąd lek ten będzie stanowił komparator dla analizowanej interwencji zarówno w grupie chorych z uMIZS po niepowodzeniu GSK jak i w grupie chorych po niepowodzeniu zarówno GSK jak i DMARDs.**

Niemniej jednak tocilizumab refundowany jest w populacji chorych w wieku co najmniej 2 lat; podczas gdy anakinrę można stosować już od 8 miesiąca życia (w przypadku niemowląt o masie ciała wynoszącej co najmniej 10 kg). Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz charakterystyki produktów leczniczych dla poszczególnych DMARDs (metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu itp.), są one przeciwwskazane do stosowania u dzieci poniżej 2 lub 3 roku życia stąd nie mogą stanowić komparatora w analizowanym wskazaniu [148], [149], [150]. Należy także zwrócić uwagę, iż brak opcji terapeutycznych stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu, w subpopulacji pacjentów od 8 miesiąca do 2 roku życia podkreślony został także w dokumencie wydanym w roku 2019 przez AOTMiT [100]. **W związku z brakiem alternatywnej opcji farmakologicznej dla anakinry w populacji pacjentów w wieku od 8 miesięcy do 2 lat, za odpowiedni komparator uznano placebo.**

Do leczenia inhibitorem czynnika martwicy nowotworu (TNF) tj. adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem bądź baricytynibem, tofacytynibem lub tocilizumabem w ramach programu lekowego B.33



kwalifikowani są także pacjenci z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) z postacią uogólnioną (zespół Stilla u dorosłych), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/ lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR (ang. *European League Against Rheumatism*), z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) [104].

Należy podkreślić, że inhibitory TNF jak również tofacitinib, baricytinib, rytuksymab refundowane w ramach programu lekowego B.33 nie są zarejestrowane w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą Stilla, jak również wobec chorych z układową postacią MIZS [2], [116], [117], [143], [151], [152]. Jedynie tocilizumab wskazany jest w leczeniu czynnej postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na NLPZ i GKS [143], a wytyczne zalecają kontynuację jego stosowania w przypadku gdy objawy utrzymują się w wieku dorosłym przechodząc w formę choroby Stilla u dorosłych [93]. Ponadto tocilizumab jako jedyny lek biologiczny refundowany w programie B.33 należy do inhibitorów interleukiny (IL-6), podobnie jak anakinra (inhibitor IL-1), co ma szczególne znaczenie w patogenezie choroby Stilla.

Dodatkowo, inhibitory interleukin (tj. anakinra i tocilizumab) rekomendowane są przez wytyczne kliniczne wobec pacjentów z wysoką aktywnością choroby, występującą pomimo wcześniejszego stosowania leczenia standardowego [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [100]. Są to rekomendacje leczenia uMIZS, jednak ze względu na fakt, iż choroba ta uznawana jest za postać młodzieńczą choroby Stilla zostały one wzięte pod uwagę w procesie wyboru komparatora w populacji chorych z AOSD. Anakinra i tocilizumab wymieniane są także jako opcje preferowane do zastosowania w leczeniu chorych z AOSD zgodnie z informacjami podanymi w przeglądzie literatury opartym o zasady EBM [95].

Także ankietowany ekspert (prof. Zbigniew Żuber) wskazał tocilizumab jako najodpowiedniejszy komparator dla anakinry w populacji pacjentów z AOSD, u których występują aktywne objawy choroby pomimo leczenia co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi [176]. W związku z powyższym, **tocilizumab został uznany za najodpowiedniejszy komparator dla anakinry u dorosłych pacjentów z chorobą Stilla u których wystąpiło niepowodzenie terapii GSK i lekami modyfikującymi przebieg choroby.**

W populacji chorych z uMIZS z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego

tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane) oraz pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem, zgodnie z proponowanymi modyfikacjami programu lekowego B.33. anakinra miałyby być zastosowana w ramach ostatniej linii leczenia, tj. po niepowodzeniu/braku możliwości zastosowania innych leków z pr. B.33 [168]. Dlatego też leki, po których mogłaby zostać zastosowana anakinra tj. inhibitory TNF- $\alpha$  i tocilizumab oraz sam tocilizumab (uMIZS), jak również inhibitory TNF $\alpha$ , rytuksymab, tofacitinib oraz baricitinib (AOSD) zostały wykluczone z grona potencjalnych komparatorów w omawianej subpopulacji.

W polskich wytycznych klinicznych [84], [85], w ramach leczenia ciężkiej i nawrotowej postaci uMIZS oraz w przypadku zagrożenia życia chorego, z wyłączeniem wymienionych powyżej interwencji (tj. strategii, na które brak było odpowiedzi/ są one przeciwwskazane w omawianej subpopulacji) rekomendowane jest zastosowanie następujących opcji terapeutycznych:

- talidomid - substancja ta nie jest obecnie w Polsce refundowana; dodatkowo, brak jest dowodów na jej wykorzystanie w leczeniu postaci układowej MIZS, co podkreślone zostało także w dokumencie AOTMiT dotyczącym tego schorzenia [100]; ponadto, należy zwrócić uwagę, iż zastosowanie talidomidu, szczególnie przez dłuższy okres czasu, wiązać się może z działaniem neurotoksycznym (szczególnie występowaniem neuropatii obwodowej), szczególnie niekorzystnym w okresie rozwoju [170]; **stąd też talidomid wykluczony został z grona potencjalnych komparatorów;**
- przeszczep komórek macierzystych szpiku – jest to opcja niebędąca technologią lekową [100]; w chorobach reumatologicznych i ortopedycznych wykorzystuje się multipotencjalne mezenchymalne komórki macierzyste/ zrębu (ang. *mesenchymal stem/ stromal cells*, MSCs) o silnych właściwościach przeciwzapalnych i immunomodulujących, a także, nadal analizowanej, potencjalnej zdolności różnicowania w otaczające tkanki gospodarza (np. tkankę kostną lub chrzęstną) [171], [173]; źródło MSCs stanowi przede wszystkim szpik kostny, ewentualnie tkanka tłuszczowa, a proces ich pobrania i przygotowania do wykorzystania terapeutycznego jest, jak zwrócono uwagę w dokumencie wydanym w roku 2019 przez AOTMiT, procesem wysoce kosztownym i czasochłonnym oraz wymagającym ścisłych, skomplikowanych regulacji prawnych i nadzoru; wnioskować zatem można, iż nie jest to procedura często stosowana w praktyce klinicznej w Polsce [171]; niską częstość zastosowania przeszczepów MSCs wśród chorych z uMIZS i AOSD uzasadniać, a tym samym potwierdzać, może także fakt, iż schorzenia autoimmunizacyjne wiążą się z istotnie wyższym ryzykiem powikłań po przeprowadzeniu tej procedury, w porównaniu do np. białaczek lub chłoniaków, co wynika, przede wszystkim, większej złożoności chorób autoimmunologicznych, a także ich oddziaływania na wiele narządów i układów jednocześnie; jest to więc bardzo istotny

aspekt, mający szczególne znaczenie w przypadku uMIZS i AOSD, ze względu na ich układowy przebieg [172]; należy także podkreślić, iż ilość komórek macierzystych w tkankach, które mogą stanowić ich źródło maleje wraz z wiekiem, dlatego też, biorąc pod uwagę przewlekły charakter uMIZS i AOSD, może to nie być opcja terapeutyczna właściwa dla całości analizowanej subpopulacji [171]; ponadto MSCs podawane są bezpośrednio do zajętego procesem zapalnym stawu, ich działanie jest więc miejscowe, nie zaś, jak w przypadku anakinry – ogólnoustrojowe [173], [174]; co więcej w polskich wytycznych z 2016 roku opcja przeszczepu komórek macierzystych jest wskazana w sytuacji braku skuteczności skojarzonego leczenia oraz zagrożenia życia – a więc w niezwykle wąskiej populacji pacjentów, ponadto pacjenci w stanie zagrożenia życia nie stanowią rozpatrywanej populacji; dodatkowo przeszczepu komórek macierzystych nie uznano za odpowiedni komparator w dokumencie dotyczącym refundacji anakinry w ramach Ratunkowego dostępu do technologii lekowych [100]; **stąd też przeszczep komórek macierzystych szpiku wykluczony został z grona potencjalnych komparatorów.**

Należy dodatkowo podkreślić, iż żadna z powyższych opcji terapeutycznych (tj. talidomid oraz przeszczep komórek macierzystych szpiku) nie została wymieniona przez eksperta ankietowanego przez AOTMiT jako stosowana obecnie w Polsce w leczeniu postaci układowej MIZS lub też jako strategia najskuteczniejsza w tym zakresie [100].

Biorąc pod uwagę opisane powyżej aspekty **za najodpowiedniejszy komparator w subpopulacjach chorych z uMIZS z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane) oraz pacjentów z chorobą Stilli u dorosłych z niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem uznano placebo.**

**Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, stanowisk ekspertów, opcji refundowanych i stosowanych w praktyce w analizowanym wskazaniu w Polsce, za adekwatne komparatory dla anakinry w analizowanym wskazaniu wybrano:**

- **w subpopulacji z uMIZS:**
  - **od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS: tocilizumab;**
  - **od 8 miesiąca do 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD: placebo;**

- **od 2 roku życia z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego: tocilizumab;**
- **z aktywnymi objawami choroby pomimo stosowania GKS lub GKS i DMARD/leku immunosupresyjnego oraz dwóch inhibitorów TNF- $\alpha$  i tocilizumabu bądź samego tocilizumabu (w przypadku pacjentów, u których zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane): placebo;**
- **w subpopulacji z AOSD z:**
  - **niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych): tocilizumab;**
  - **niepowodzeniem (czynnymi objawami układowymi) leczenia pomimo stosowania terapii GKS i DMARDs (co najmniej dwóch DMARDs/leków immunosupresyjnych/antymalarycznych) oraz dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ , rytuksymabem, tofacitinibem oraz baricitinibem: placebo.**

**Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej – takie same, wskazane powyżej komparatory zostaną uwzględnione w obu analizach.**

## **6. EFEKTY ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)**

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia u dorosłych młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Stillą, w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; SJIA), poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - odpowiedź na leczenie (remisja choroby) – remisja całkowita lub częściowa, brak klinicznej aktywności choroby (ang. *clinically inactive disease*, CID) lub jej minimalna aktywność (ang. *Minimal Disease Activity*, MDA), odpowiedź na leczenie oceniana na podstawie kryteriów ACR/ACRPedi;
  - ocena redukcji objawów stawowych w tym: liczby stawów z aktywnym procesem zapalnym, tkliwych, obrzękniętych oraz z ograniczoną ruchomością;
  - ocena redukcji objawów układowych w tym m.in. gorączki, wysypki (ang. *rash*), powiększenia węzłów chłonnych, bólu gardła oraz hepato- i splenomegalii;
  - redukcja markerów stanu zapalnego w tym m.in.: poziomu białka C-reaktywnego (CRP), ESR (OB., wskaźnik opadu erytrocytów), surowiczego amyloidu A (SAA), ferrytyny (frakcji wolnej i glikozylowanej), hemoglobiny oraz liczby leukocytów, trombocytów i erytrocytów;

- ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza lub pacjenta (rodzica/opiekuna) w 10-centymetrowej skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*, VAS);
- wskaźnik stanu funkcjonalnego pacjenta (np. CHAQ);
- konieczność stosowania dodatkowych leków w celu uzyskania remisji choroby/odpowiedzi na leczenie;
- ocena możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków (GKS, DMARDs);
- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (w tym nasilenia bólu);
- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych (w tym zdarzeń/działań niepożądanych ogółem, ciężkich i poważnych),
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych ogółem,
  - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu,
  - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

W chorobie Stilli stosowanych jest wiele definicji odpowiedzi na leczenie, co utrudnia porównanie wyników w różnych badaniach klinicznych. Ze względu na objawy choroby Stilli, w definicjach odpowiedzi na leczenie często łączy się kryteria wykorzystywane dla innych form zapalenia stawów (np. ACR, ACRpedi) wraz z kryteriami związanymi z ustąpieniem objawów układowych, charakterystycznymi dla choroby Stilli. U pacjentów pediatrycznych często wykorzystywany jest brak klinicznej aktywności choroby (CID). Pojęcie to definiowane jest się jako brak aktywnego zapalenia stawów, objawów ogólnoustrojowych, zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowy ESR (OB.) i ogólna ocena lekarza wskazująca na brak aktywności choroby. Alternatywnie stosowane są także kryteria ACRpedi, przy czym ACRpedi50 jest najistotniejsze klinicznie. U dorosłych z kolei, ocena odpowiedzi na leczenie oparta jest na kryteriach ACR opracowanych dla reumatoidalnego zapalenia stawów lub też zdefiniowana jakościowo jako całkowita lub częściowa, w zależności od pełnego ustąpienia wszelkich objawów zapalnych choroby lub utrzymywania się tylko jednego lub dwóch z nich [163].

Poziomy CRP oraz ESR stanowią surogatowe punkty końcowe. Są one jednak ściśle związane z istotnymi klinicznie punktami końcowymi – ich wartości zawierające się w granicach normy należą do kryteriów świadczących o braku aktywności choroby [85]. Podobnie, poziom ferrytyny oraz jej frakcji glikozylowanej zawarte w surowicy krwi skorelowane są z aktywnością choroby Stilli. Zawartość ferrytyny w surowicy zmniejsza się bowiem znacząco w okresie remisji choroby [80].

Istotnym punktem surogatowym jest także poziom surowiczego amyloidu A (SAA), którego podwyższenie jest konsekwencją przewlekłych zapaleń przebiegających z wytwarzaniem białek ostrej fazy (tj. wysoki poziom SAA wskazuje na toczący się w organizmie proces zapalny). Synteza białek ostrej

6. Efekty zdrowotne (oceniane punkty końcowe)

7. Analiza rekomendacji finansowych dla technologii medycznych stosowanych w leczeniu pacjentów z chorobą Still'a

7.1. Oceniana interwencja wnioskowana i komparator w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub Rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji



fazy stymulowana jest przez interleukinę 6 (IL-6), czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ) oraz interleukinę 1 (IL-1), które pełnią kluczową rolę w etiologii choroby Still'a [152].

Surogatowy punkt końcowy stanowi także możliwość obniżenia dawki stosowanych wcześniej GKS. Jest to istotne ze względu na skutki uboczne długotrwałego stosowania tych leków. Obejmują m. in. wrzody oraz krwawienie z przewodu pokarmowego, obniżenie stopnia mineralizacji i gęstości kości (podwyższone ryzyko wystąpienia osteoporozy), zwiększone ryzyko chorób serca, infekcji, obniżenie grubości skóry, jak również spowolnienie gojenia ran i podatność na powstawanie krwiaków podskórnych [162], [163]. Zatem, redukcja dawki przyjmowanych dodatkowo GKS może pozwolić na obniżenie obciążenia organizmu pacjenta stosowaną terapią.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej analizowanej interwencji.

## **7. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBA STILLA**

### **7.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATOR W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI**

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (anakinry) oraz komparatora - tocilizumabu w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Still'a w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; SJIA) oraz u dorosłych z chorobą Still'a (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*), z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu wcześniejszymi terapiami (GKS, DMARDs czy lekami biologicznymi).

Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



**Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana (anakinra) oraz komparator (tocilizumab) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. leczenia choroby Stilla u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg (listopad 2020).**

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
<b>Anakinra (Kineret®) [Interwencja wnioskowana]</b>	Brak opinii [120]	<p><u>W opinii nr 208/2019 z dnia 8 lipca 2019 r.:</u></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kineret® (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: <b>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym</b> [69].</p>	<p><u>W opinii nr 52/2019 z dnia 11 lipca 2019 r.:</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Kineret® (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawka á 100 mg/0,67 ml, we wskazaniu: <b>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym (ICD10: M08.2)</b>, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych [119].</p>
<b>Tocilizumab (RoActemra®) [komparator]</b>	Brak opinii [120]	<p><u>W opinii nr 109-111/2012 z dnia 30 października 2012 r.:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: <b>„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”</b>. Jednocześnie Rada <b>pozytywnie opiniuje</b> finansowanie produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu <b>„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”</b>, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka [121].</p> <p><u>W opinii nr 205-207-111/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), w ramach programu lekowego <b>„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”</b>, w ramach odrębnej grupy limitowej (1106.0, Tocilizumab) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Wśród kryteriów włączenia do programu lekowego należy rozważyć uwzględnienie realizacji programu szczepień – warunek ten ma związek z wyższym ryzykiem zakażeń w trakcie leczenia tocilizumabem. Rada i jest</p>	<p><u>W rekomendacji nr 99-101/2012 z dnia 30 października 2012 r.:</u></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach programu lekowego <b>„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”</b>. Jednocześnie, <b>przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości</b>, Prezes Agencji uważa za <b>zasadne</b> finansowanie produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu <b>„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”</b>, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego [122].</p> <p><u>W rekomendacji nr 168/2014 z dnia 7 lipca 2014 r.</u></p> <p>Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), w ramach programu lekowego <b>„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10 M08)”</b>. Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego <b>„Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”</b>, w ramach grupy limitowej (1106.0, Tocilizumab) i <b>wydawanie go pacjentom bezpłatnie</b>. Należy</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>zdania, że <b>koszt terapii nie powinien być wyższy niż koszty terapii z zastosowaniem przeciwciał anty-TNF</b> [155].</p> <p><u>W opinii nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.</u></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uważa za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „<b>Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)</b>”. Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „<b>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)</b>”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku. Rada <b>sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie</b>. Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający [123].</p> <p><u>W opinii nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r.</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa <b>za niezasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” we wnioskowanym kształcie. Ponadto, RP <b>za niezasadne</b> uznaje stosowanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. sulfasalazyną [156].</p> <p><u>W opinii nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku:</u></p> <p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) we wskazaniu: <b>leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o</b></p>	<p>zwrócić uwagę na potrzebę uwzględnienia programu szczepień w związku z wyższym ryzykiem zakażeń w trakcie leczenia tocilizumabem [154].</p> <p><u>W rekomendacji nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.</u></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) we wskazaniu: <b>w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06)”</b>. Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „<b>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)</b>”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku [124].</p> <p><u>W rekomendacji nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017r.:</u></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) w ramach programu lekowego „<b>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)</b>” [126].</p> <p><u>W rekomendacji nr 85/2019 z dnia 14 października 2019 r.:</u></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: RoActemra® (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml; RoActemra® (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; RoActemra® (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml; RoActemra® (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” <b>pod warunkiem</b> wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie rocznego pułapu maksymalnych wydatków płatnika publicznego, odpowiadającego kosztowi terapii populacji ograniczonej do pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma</p>



Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg. Analiza problemu decyzyjnego.



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p><b>przebiegu agresywnym (ICD-10 - M 05, M 06, M 08)”,</b> w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego - konieczność modyfikacji wymagają kryteria wyłączenia z programu w zakresie dotyczącym sekwencyjnego leczenia inhibitorami TNF alfa i tocilizumabu [125].</p> <p><u>W opinii nr 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku:</u> Rada Przejrzystości uznaje <b>za zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: RoActemra® (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml, kod EAN: 5909990678273; RoActemra® (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml, kod EAN: 590999067825;; RoActemra® (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml, kod EAN: 5909990678266; RoActemra® (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, kod EAN 5902768001075, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, <b>pod warunkiem obniżenia kosztów leku [158].</b></p>	<p>lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi [158].</p>

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili pozytywne opinie dotyczące finansowania anakinry (Kineret®) w leczeniu postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) [69], [119].

Tocilizumab (RoActemra®) w roku 2012 uzyskał negatywne opinie RP oraz Prezesa AOTMiT w sprawie finansowania w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem” jednocześnie jednak uzyskując pozytywne rekomendacje tych organów w kwestii refundacji w ramach rozszerzenia już finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Opinia ta dotyczyła chorych na RZS (II lub dalsza linia leczenia biologicznego) [121], [122]. W roku 2014 Rada Przejrzystości uznała także za zasadne finansowanie leczenia tocilizumabem w programie lekowym „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”, w ramach odrębnej grupy limitowej (1106.0, Tocilizumab). Rada Przejrzystości zasugerowała również rozszerzenie warunków włączenia do wspomnianego programu lekowego o obowiązek realizacji programu szczepień, co związane było ze zwiększeniem ryzyka zakażeń występującym podczas leczenia tocilizumabem. Dodatkowo, według Rady Przejrzystości koszt terapii nie powinien być wyższy niż koszty terapii z zastosowaniem przeciwciał anti-TNF [155]. Opinie te zostały poparte rekomendacją Prezesa AOTMiT [154]. Podobnie, zgodnie z pozytywną opinią Rady Przejrzystości i rekomendacją Prezesa AOTMiT, w roku 2014 wspomniany istniejący już program lekowy rozszerzony został o postać podskórną produktu leczniczego RoActemra®. Wiązało się to jednak także z uzyskaniem opinii negatywnej w sprawie refundacji tego leku w ramach programu „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06)” [123], [124]. Tocilizumab został jednak negatywnie zaopiniowany przez Radę Przejrzystości w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” [156]. W roku 2017 Rada Przejrzystości pozytywnie zaopiniowała finansowanie tocilizumabu (RoActemra®) w ramach leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 - M 05, M 06, M 08)”, zgłaszając jednak uwagi dotyczące kryteriów wykluczenia z programu. Pozytywna opinia Rady Przejrzystości poparta została rekomendacją Prezesa AOTMiT [125], [126]. W roku 2019 produkt leczniczy RoActemra® uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT i został zarekomendowany do objęcia refundacją w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztów leku [158]. Należy jednak zwrócić uwagę,

iz według Prezesa Agencji warunkiem realizacji przedstawionych rekomendacji jest wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka [158].

Jak do tej pory (listopad 2020) żaden z organów AOTMiT nie wydał opinii odnoszącej się do zastosowania anakinry w leczeniu choroby Still'a u dorosłych.

## 7.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA I KOMPARATOR W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla anakinry (interwencji wnioskowanej) i tocilizumabu (komparatora) w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Still'a w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; SJIA) oraz u dorosłych z chorobą Still'a (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*), z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu wcześniejszymi terapiami (GKS, DMARDs czy lekami biologicznymi). Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej [Tabela 13].

**Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (anakinra) i komparator (tocilizumab), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg (listopad 2020).**

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [127]	-
	tocilizumab [komparator]	<b>Rekomendacja pozytywna</b> w leczeniu uMIZS PBAC podkreśla, iż ze względu na stosunkowo większe od placebo ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w celu utrzymania satysfakcjonującego profilu bezpieczeństwa tocilizumabu konieczne jest podawanie go pod kontrolą lekarza i w warunkach szpitalnych. PBAC zaakceptował także, że tocilizumab nie jest gorszy (ang. <i>non-inferior</i> ) pod względem skuteczności w porównaniu z etanerceptem i adalimumabem. W dokumencie zwrócono także uwagę na konieczność wydzielenia specyficznych programów finansowania leczenia poszczególnych postaci MIZS (układowa i wielostawowa) [128].	Listopad 2011
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [129]	-
	tocilizumab [komparator]	<b>Rekomendacja pozytywna</b> CDEC (ang. <i>Canadian Drug Expert Committee</i> ) zarekomendowało finansowanie tocilizumabu w leczeniu uMIZS u pacjentów w wieku lat 2 oraz starszych z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ i systemowe GKS (z	Lipiec 2012

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		MTX lub w monoterapii), z powodu nietolerancji lub braku skuteczności [130].	
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	Rekomendacja dla anakinry w leczeniu choroby Still'a w trakcie opracowania (ID1463) [131].	Planowana publikacja – 24 luty 2021
	tocilizumab [komparator]	<b>Rekomendacja pozytywna/negatywna</b> NICE zaleca tocilizumab jako możliwą metodę leczenia dzieci (po 2 roku życia) i młodzieży z uMIZS po niepowodzeniu leczeniem NLPZ, kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i MTX. NICE <b>nie zaleca</b> podawania tocilizumabu dzieciom i młodzieży, u których występuje odpowiedź na leczenie metotreksatem lub którzy nie byli jeszcze leczeni tym środkiem [132].	Grudzień 2011 (aktualizacja – marzec 2015)
Scottish Medicines Consortium (SMC)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	<b>Rekomendacja pozytywna</b> SMC zaleca stosowanie anakinry w leczeniu dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała 10 kg lub większej do leczenia choroby Still'a, uMIZS i AOSD, z aktywnymi cechami układowymi o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby lub u pacjentów z ciągłą aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub systemowymi GKS. Anakinra może być podawana w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i LMPCh [133].	Październik 2018
	tocilizumab [komparator]	<b>Rekomendacja pozytywna</b> SMC rekomenduje tocilizumab w leczeniu aktywnego uMIZS u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, którzy nie zareagowali odpowiednio na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. Tocilizumab można podawać w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX lub gdy leczenie nim jest nieodpowiednie) lub w skojarzeniu z MTX [134].	Luty 2012
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	<b>Rekomendacja negatywna</b> AWMSG nie zatwierdziło anakinry (Kineret®) do stosowania w ramach NHS Wales u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała 10 kg lub większej do leczenia choroby Still'a, w tym uMIZS i AOSD, z aktywnymi cechami ogólnoustrojowymi o umiarkowanej do wysokiej aktywności choroby lub u pacjentów z ciągłą aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS, ze względu na brak oświadczenia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [135].	Lipiec 2018
	tocilizumab [komparator]	<b>Rekomendacja negatywna</b> AWMSG nie zatwierdziło tocilizumabu (RoActemra®) do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu uMIZS u pacjentów w wieku od 1 roku do <2 lat, którzy nie zareagowali w odpowiedni sposób na wcześniejsze leczenie NLPZ i ogólnoustrojowymi kortykosteroidami ze względu na brak oświadczenia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [136].	Luty 2019
Haute Autorité de Santé (HAS)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	<b>Rekomendacja pozytywna</b> Wydano opinię Rady Przejrzystości przy HAS, według której Kineret® posiada wysoką rzeczywistą korzyść kliniczną, nie zapewnia jednak klinicznej wartości dodanej w strategii leczenia AOSD i uMIZS. Pomimo to, został on zatwierdzony do refundacji w leczeniu szpitalnym oraz aptekach pozaszpitalnych [137].	Marzec 2019
	tocilizumab [komparator]	<b>Rekomendacja pozytywna</b> HAS zarekomendowało stosowanie tocilizumabu (RoActemra®) u dzieci od 2 roku życia w leczeniu uMIZS po niepowodzeniu terapii NLPZ i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. RoActemra® może być stosowana w	Maj 2012 (podtrzymanie decyzji - maj 2016)

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		monoterapii (w przypadku nietolerancji lub braku możliwości stosowania MTX) lub w skojarzeniu z MTX [138].  <b>Rekomendacja pozytywna</b> HAS zarekomendowało stosowanie tocilizumabu (RoActemra®) u dzieci od 1 roku życia w leczeniu uMIZS po niepowodzeniu terapii NLPZ i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. RoActemra® może być stosowana w monoterapii (w przypadku nietolerancji lub braku możliwości stosowania MTX) lub w skojarzeniu z MTX [138].	Kwiecień 2019
		<b>Rekomendacja pozytywna</b> HAS zarekomendowało finansowanie ze środków publicznych tocilizumabu (RoActemra®) w leczeniu czynnego układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi oraz w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (PJIA) u pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie metotreksatem [165].	Lipiec 2020
Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-Ba)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [139]	-
	tocilizumab [komparator]	Brak rekomendacji [140]	-
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	anakinra [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [141]	-
	tocilizumab [komparator]	Brak rekomendacji [142]	-

Rekomendacje pozytywne w sprawie anakinry (Kineret®) w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Still'a w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; sJIA) oraz u dorosłych z chorobą Still'a (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*), z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu glikokortykosteroidami (GSK) i/lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs; pl. LMPCh) wydały, jak do tej pory (listopad 2020) SMC oraz HAS [133], [137]. Negatywną rekomendację dotyczącą stosowania produktu leczniczego Kineret® we wnioskowanym wskazaniu wydała z kolei AWMSG i była ona wynikiem braku oświadczenia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [135]. Rekomendację dotyczącą stosowania anakinry w chorobie Still'a przygotowuje także NICE – jej publikacja planowana jest na luty 2021 roku [131]

W przypadku komparatora (tocilizumabu) pozytywne rekomendacje finansowe, dotyczące zastosowania w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg ze zdiagnozowaną chorobą Still'a w tym postacią układową młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS; ang. *systemic juvenile idiopathic arthritis*; sJIA) oraz u dorosłych z chorobą Still'a (AOSD, ang. *Adult-Onset Still's Disease*), z utrzymującą się aktywnością

choroby po leczeniu glikokortykosteroidami (GSK) i/lub lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs; pl. LMPCh) wydały PBAC, CADTH, HAS oraz SMC [128], [130], [134], [138], [165]. Należy podkreślić, iż w opinii HAS stosowanie tocilizumabu zalecane jest także u dzieci już od 1 roku życia [138]. Negatywną opinię dotyczącą stosowania tocilizumabu we wnioskowanym wskazaniu wydała z kolei AWMSG, co spowodowane było brakiem oświadczenia posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu [135]. W opinii NICE natomiast, stosowanie tocilizumabu w leczeniu uMIZS rekomendowane jest jedynie u dzieci i młodzieży po niepowodzeniu leczeniem NLPZ, kortykosteroidami ogólnoustrojowymi i MTX. Nie należy natomiast podawać go chorym nieleczonym wcześniej MTX oraz tym, u których występuje odpowiedź na terapię tym środkiem [132].

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka produktu leczniczego Kineret®
- [2] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Raport nr : AOTMiT-BOR-434-7/2015. 2015.
- [3] Lato-Karjakin, E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Laboratorium Immunologiczne*. 2018; 4:18-23 [abstrakt]. <http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.baztech-8b465bdb-1f57-4ddb-8a51-0f3a7a5bac22>. (listopad 2020).
- [4] Prahalad S, Glass DN. Is juvenile rheumatoid arthritis/juvenile idiopathic arthritis different from rheumatoid arthritis?. *Arthritis Res*. 2002; 4(Suppl 3):303–310. doi: 10.1186/ar594.
- [5] Hinks A, Cobb J, Marion MC I wsp. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*. 2013; 45(6):664–669. doi:10.1038/ng.2614.
- [6] Luthi F, Zufferey P, Hofer MF, So AK. Adolescent-onset Still's disease": characteristics and outcome in comparison with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; 20(3):427-30 [abstrakt].
- [7] Mavragani CP, Spyridakis EG, Koutsilieris M. Adult-onset Still's disease: from pathophysiology to targeted therapies. *International Journal of Inflammation*. 2012; 2012:1-10.
- [8] Wouters JMGW, Reekers P, Van de Putte LBA. Adult-onset Still's disease. Disease course and HLA associations. *Arthritis and Rheum*. 1986; 29(3):415–418.
- [9] Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F i wsp. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine*. 1991;70(2):118-136.
- [10] Fujii T, Nojima T, Yasuoka H. i wsp. Cytokine and immunogenetic profiles in Japanese patients with adult Still's disease. Association with chronic articular disease. *Rheumatology*. 2001. 40(12):1398–1404.
- [11] Joung CI, Jun JB, Chung WT I wsp. Association between the HLA-DRB1 gene and clinical features of systemic sclerosis in Korea. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(1):39-43.
- [12] Perez C., Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32(6):105-106.
- [13] Escudero FJ, Len Ó, Falcó V, De Sevilla TF I wsp. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(6):490-490.
- [14] Eftimiou P, Georgy, S. Pathogenesis and management of adult-onset Still's disease. W: *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders. 2006:144-152.
- [15] Gerfaud-Valentin M. M, Jamilloux Y, Iwaz J I wsp. Adult-onset Still's disease. *Autoimmun Rev*. 2014;3 (7):708–722.
- [16] Gerfaud-Valentin M, Maucourt-Boulch D, Hot A i wsp. Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine*. 2014;93(2).
- [17] Ichiki M, Shishido M, Nishiyama S. Two cases of adult onset of Still's disease in the elderly. *Jpn J Geriatr*. 1992; 29:960-964 [abstrakt].
- [18] Magadur-Joly G, Billaud E, Barrier JH i wsp. Epidemiology of adult Still's disease: estimate of the incidence by a retrospective study in west France. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:587-590.
- [19] Wakai K, Ohta A, Tamakoshi Y i wsp. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan *J Epidemiol*. 1997;7:221-225.
- [20] Evensen KJ, Nossent HC. Epidemiology and outcome of adult-onset Still's disease in Northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2006;36:48-51.
- [21] Chen PD, Yu SL, Chen S. i wsp. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol*. 2012;31:175-181.
- [22] Gerfaud-Valentin M, Hot A, Huissoud I i wsp., Adult-onset Still's disease and pregnancy: about ten cases and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2013;34(6):867-871.

- [23] Loizon E, Ly KH, Vidal-Cathala E. Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review. *Rev Med Interne*. 2014;35:60-64 [abstrakt].
- [24] Crispin JC, Martínez-Baños D, Alcocer-Varela J. Adult-onset Still disease as the cause of fever of unknown origin. *Medicine*. 2005;84(6):331-337.
- [25] Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:632-638.
- [26] Bagnari V, Colina M, Ciancio M i wsp. Adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2010;30: 855-862.
- [27] Nguyen KH, Weisman MH. Severe sore throat as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J Rheumatol*. 1997;24:592-597 [abstrakt].
- [28] Sato H, Yokoe I, Nishio S i wsp. A case of adult onset Still's disease complicated with cryptogenic organizing pneumonia. *Intern Med*. 2011;50:247-251.
- [29] Ghosal A., Pal RB, Das SK i wsp. An unusual presentation of adult onset Still's disease. *Med J Malaysia*. 2012;67:532-533.
- [30] Campos M, Schioppa E. Pulmonary arterial hypertension in adult-onset Still's disease: rapid response to anakinra. *Case Rep Rheumatol*. 2012;2012:537-613.
- [31] Kim YJ, Koo BS, KIM, YG i wsp. Clinical features and prognosis in 82 patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;32:28-33.
- [32] Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Henry T i wsp. Treatment of adult-onset Still's disease: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:33.
- [33] Agha-Abbaslou M, Bensaci AM, Dike O i wsp. Adult-onset Still's disease: still a serious health problem (a case report and literature review). *Am J Case Rep*. 2017;18:119.
- [34] Szczekliki A., Gajewski P. *Interna Szczekliki 2017*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna. 2017:1794. ISBN 978-83-7430-517-4.
- [35] Kong XD, Xu D, Zhang Y. Clinical features and prognosis in adult-onset Still's disease: a study of 104 cases. *Clin Rheumatol*; 2010; 29:1015-1019.
- [36] Kim HA, Sung JM, Suh CH. Therapeutic responses and prognosis in adult-onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2012;32:1291-1298.
- [37] Lee SW, Park YB, Song JS i wsp. The mid-range of the adjusted level of ferritin can predict the chronic course in patients with adult onset Still's disease. *J Rheumatol*. 2009;36:156-162.
- [38] Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T i wsp. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-30 [abstrakt].
- [39] Owilia MB, Mehrpoor G. Adult-onset Still's disease: A review. *Indian J Med Sci*. 2009; 63(5):207-21.
- [40] Kumar S, Kunhiraman DS, Rajam L. Application of the Yamaguchi criteria for classification of "suspected" systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10(1):40-46.
- [41] Jiang L, Wang Z, Dai X, Jin X: Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult-onset Still's disease in a Chinese population. *J Rheumatol*. 2011;38(4):741-746.
- [42] Akkara Veetil BM, Yee AH, Warrington KJ, i wsp. Aseptic meningitis in adult onset Still's disease. *Rheumatol Int*. 2012;32(12):4031-4034.
- [43] Singh-Grewal D, Schneider R, Bayer N i wsp. Predictors of disease course and remission in systemic juvenile idiopathic arthritis: significance of early clinical and laboratory features. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1595-1601.
- [44] <https://www.roche.com/dam/jcr:ea240d66-3555-4a37-86d0-35eb703ea46c/en/med-ra-sjia.pdf.pdf>. październik 2019.
- [45] Woo, P. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:1.
- [46] Roche. Background Information. Systemic juvenile idiopathic arthritis. 2011.
- [47] <https://www.niams.nih.gov/health-topics/juvenile-arthritis#1>. (listopad 2020)..
- [48] <https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=1057&language=English>. (listopad 2020)..
- [49] <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/juvenile-idiopathic-arthritis/juvenile-idiopathic-arthritis-jia>. (listopad 2020).



- [50] Burnham JM, Shults J, Dubner SE i wsp. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis & Rheum.* 2008;58(8):2518-2527.
- [51] Kosmala A, Korobowicz A, Olesińska E. Psychologiczne aspekty funkcjonowania dziewcząt z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. *Przegląd Pediatryczny.* 2004;34(1):26-31.
- [52] Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. *Pediatrics po dyplomie.* 2012;16(2):23-32.
- [53] Petty RE, Southwood TR, Manners P i wsp.. ILAR classification of JIA secondo revision, Edmonton. 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-392.
- [54] Ling XB, Park JL. Plasma profiles in active soJIA. Biomarkers and biological implications. *Proteomics.* 2010;10:4415-4430.
- [55] Hinze C. Immature cell populations and an erythropoiesis gene expression signature in soJIA: implications for pathogenesis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R123.
- [56] Smolewska E, Żuber Z. Aktualne cele, możliwości i perspektywy leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów w Polsce i na świecie. *Forum Reumatologiczne.* 2016;2(1):14-20.
- [57] Kontny E, Maśliński W. Patogeneza RZS. *Reumatologia* 2010/2011; Nowe trendy. *Termedia* 2011:15-33.
- [58] Hyrich KL, Lal SD, Foster HE, et al. Disease activity and disability in children with juvenile idiopathic arthritis one year following presentation to pediatric rheumatology. Results from the CAPS. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:116-122.
- [59] Ringold S, Wallace CA: Measuring clinical response and remission in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:471-476.
- [60] Angeles-Han ST, Yeh S, Vogler LB. Updates on the risk markers and outcomes of severe juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Int J Clin Rheumatol.* 2013;8(1).
- [61] Żuber Z, Kania U, Król-Zdechlikiewicz A i wsp. Analysis of Clinical Symptoms and Laboratory Profiles in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis in Malopolska Region (Poland) in the Years 2007-2010. *Clinical Science.* 2014;7(1):56-61.
- [62] Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A i wsp. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol.* 2003;30:2275-82.
- [63] Danner S, Sordet C, Terzic J, i wsp. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol.* 2006;33:1377- 81.
- [64] Scott C, Brice N. Juvenile idiopathic arthritis—an update on its diagnosis and management. *S Afr Med J.* 2015;105:1077.
- [65] Basra HAS, Humphries PD. Juvenile idiopathic arthritis: what is the utility of ultrasound? *Br J Radiol.* 2017;90.
- [66] Aoust L, Rossi-Semerano L, Koné-Paul I, et al. Time to diagnosis in juvenile idiopathic arthritis: a French perspective. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:43.
- [67] Ahn SS, Yoo BW, Jung SM, et al. In-hospital mortality in febrile lupus patients based on 2016 EULAR/ACR/PRINTO classification criteria for macrophage activation syndrome. *Sem Arthritis Rheum.* 2017;47:216-221.
- [68] Yokota S, Mori M, Imagawa T, et al. Proposal for juvenile idiopathic arthritis guidance on diagnosis and treatment for primary care pediatricians and nonpediatric rheumatologists (2007). *Mod Rheumatol.* 2007;17:353-363.
- [69] Rada Przejrzystości działająca przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Opinia Rady Przejrzystości nr 208/2019 z dnia 8 lipca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Kineret® (anakinra) we wskazaniu: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym. 2019.
- [70] Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M i wsp. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów W: *Reumatologia wieku rozwojowego.* 2012;50(2):142-161.
- [71] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 23/2018.
- [72] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją lek Humira (adalimumab) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4331.1.2018.
- [73] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją lek Olumiant (baricytynib) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). Analiza weryfikacyjna. Nr OT.4331.7.2018.

- [74] Leszczynski P, Pawlak-Buś K, Szafranski T. Choroba Stilla u dorosłych jako przyczyna gorączki o niejasnej etiologii. *Postępy Nauk Medycznych*. 2012;25(2).
- [75] Ogólnopolskie Stowarzyszenie Młodych z Chorobami Tkanki Łącznej. *Ja pacjent. Perspektywa Pacjentów na Stan Opieki Reumatologicznej w Polsce*. 2017.
- [76] Fautrel B, Zing E, Golmard JL i wsp. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine*. 2002;81(3):194–200.
- [77] Cush JJ, Medsger Jr, TA, Christy WC i wsp. Adult-onset still's disease. *Arthritis & Rheum*. 1987;30(2):186-194.
- [78] Sampalis JS, Esdaile JM., Medsger Jr, TA i wsp. A controlled study of the long-term prognosis of adult Still's disease. *Am J Med*. 1995;98(4):384-388.
- [79] Eftimiou P, Moorthy LN, Mavragani CP i wsp. Adult onset Still's disease and autoinflammation. *International Journal of Inflammation*. 2012;2012:1-4.
- [80] Lonc M, Wadowski A. Choroba Stilla u 17-letniej pacjentki — opis przypadku. *Forum Reumatol*. 2016;2(3):142-145.
- [81] Scottish Medicines Consortium (SMC). Anakinra 100mg/0.67mL solution for injection in pre-filled syringe (Kineret®). SMC No. (754/12). (listopad 2020)..
- [82] <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?archiwum,198>. (listopad 2020).
- [83] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [84] Rutkowska-Sak L, Majdan M, Tłustochowicz M i wsp. Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatri do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych). *Reumatologia*. 2013; 51(4): 259-264.
- [85] Rutkowska-Sak L, Gietka P. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Reumatologia*. 2016; supl. 1: 76-79.
- [86] Clinical Commissioning Policy Statement: Biologic Therapies for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). NHS England E03X04. 2015.
- [87] DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T i wsp. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(7):1001-1010.
- [88] Ringold S, Weiss PF, 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 Oct;65(10):2499-2512.
- [89] Cellucci T, Guzman J, Petty RE i wsp. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *J Rheumatol*. 2016 Oct;43(10):1773-1776.
- [90] Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M i wsp.. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2012;142: 176–193
- [91] Hinze CH, Holzinger D, Lainka E4 i wsp. Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Jan 22;16(1):7.
- [92] Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners. Sierpień 2009.
- [93] Santos MJ, Conde M, Mourão AF i wsp. 2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Acta Reumatol Port*. 2016;41(3):194-212.
- [94] Mimura T, Kondo Y, Ohta A i wsp. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still's disease. *Mod Rheumatol*. 2018;9:1-22.
- [95] Zhou S, Qiao J, Bai J1 i wsp. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;24;14:167-171.
- [96] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Kineret® (anakinra).

- [97] FDA. Kineret® (anakinra) for injection, for subcutaneous use.
- [98] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation). Kineret® (anakinra). 2013.
- [99] [https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease\\_Disability.php?lng=PL&data\\_id=5525&Typ=Pat&diseaseType=Pat&from=righMenu](https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Disability.php?lng=PL&data_id=5525&Typ=Pat&diseaseType=Pat&from=righMenu). (grudzień 2020).
- [100] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Kineret® (anakinra) we wskazaniu; młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku uogólnionym. Opracowanie w sprawie finansowania ze środków publicznych. Nr OT.422.47.2019.
- [101] CHMP extension of indication variation assessment repost. Invented name: Kineret®. International non-proprietary name: anakinra. Procedure No. EMEA/H/C/00363/II/0056. Luty 2018.
- [102] Ravelli A, Consolaro A, Horneff G i wsp. Paediatric Rheumatology European Association. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018;77:819-828.
- [103] Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A i wsp. THU0569 management of adult-onset still's disease (AOSD) with il-1 inhibitors: evidence-and consensus-based statements by a panel of italian experts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:575-576 [abstrakt].
- [104] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r>. (grudzień 2020).
- [105] Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>, (listopad 2020).
- [106] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isip.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20120000388&type=2>. (listopad 2020).
- [107] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/C51-C58>. (listopad 2020).
- [108] Kelly A, Ramanan AV. The principles of pharmacological treatment of juvenile idiopathic arthritis. *J Paediatr Child Health*. 2011;21(12):563–568.
- [109] Rau M, Schiller M, Krienke S i wsp. Clinical Manifestations but not Cytokine Profiles Differentiate Adult-onset Still's Disease and Sepsis. *J Rheum*. 2010;37(11):2369–2376.
- [110] Mueller RB, Sheriff A. Scoring Adult-onset Still's Disease. *J Rheum*. 2010;37(11):2203–2204.
- [111] Kwiatkowska B, Raciborski F, Maślińska M i wsp. Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych – ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian. 2014.
- [112] Raport Ja Pacjent. 2014.
- [113] Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie — ocena kosztów pośrednich w Polsce. 2014.
- [114] Malinowski K, Kawalec P. Koszty utraconej produktywności pacjentów z zapalnymi schorzeniami stawów w Polsce. *Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu*. 2016;3(48):327-344.
- [115] Dąbkowska K, Wojdas M, Winsz-Szczotka K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. *Farm Pol*. 2019;75(1):34-43.
- [116] <http://www.sluzbazdrowia.com.pl/leki.php>. (grudzień 2020)
- [117] <https://indeks24.pl>. (grudzień 2020)
- [118] Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 26.02.2019 r. dot. dostępności pacjentów z chorobami reumatycznymi do leczenia biologicznego. 2019. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko,275>. (listopad 2020).
- [119] Opinia nr 52/2019 z dnia 11 lipca 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Kineret® (anakinra), roztwór do iniekcji, ampułkostrzykawką 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. 2019.
- [120] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMIT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/>. (listopad 2020).
- [121] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) EAN 5909990678273, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06). 2012.; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678259, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).2012; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).2012.
- [122] Rekomendacja nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, EAN 5909990678273, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.2012; Rekomendacja nr 100/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiołka 20 ml, EAN 5909990678266, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.2012.; Rekomendacja nr 101/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fiołka 10 ml, EAN 5909990678259 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”. 2012.
- [123] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra® (tocilizumab) (EAN: 5902768001075) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.2014.
- [124] Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz., w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.2014.
- [125] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku RoActembra (tocilizumab) kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 - M 05, M 06, M 08)”.2017.
- [126] Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra®, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampulko-strzykawki w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.2017.
- [127] <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#JKL>. (listopad 2020).
- [128] <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2011-11/pbac-psd-tocilizumab-nov11>. (listopad 2020).
- [129] [https://www.cadth.ca/search?keywords=anakinra&sort=&amount\\_per\\_page=10&email\\_address=&page=1](https://www.cadth.ca/search?keywords=anakinra&sort=&amount_per_page=10&email_address=&page=1). (listopad 2020).
- [130] <https://www.cadth.ca/tocilizumab-26.październik> 2019.
- [131] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10392>. (listopad 2020).
- [132] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta238>. (listopad 2020).

- [133] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/anakinra-kineret-fullsubmission-smc2104/>. (listopad 2020).
- [134] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-fullsubmission-75412/>. (listopad 2020).
- [135] <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3734>. (listopad 2020).
- [136] <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2662>. (listopad 2020).
- [137] [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2912136/fr/kineret-anakinra-immunosuppresseur](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2912136/fr/kineret-anakinra-immunosuppresseur). (listopad 2020).
- [138] [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2982795/fr/roactemra](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982795/fr/roactemra). (listopad 2020).
- [139] <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=anakinra>. (listopad 2020).
- [140] <https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=tocilizumab>. (listopad 2020).
- [141] <https://www.sbu.se/en/search/?q=anakinra&s=relevans&ps=10&pdf=false&view=Classic>. (listopad 2020).
- [142] <https://www.sbu.se/en/search/?q=tocilizumab&s=relevans&ps=10&pdf=false&view=Classic>. (listopad 2020).
- [143] Charakterystyka Produktu leczniczego RoActemra®
- [144] <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?archiwum,198>, (listopad 2020).
- [145] Sura A, Failing C, Sturza J i wsp. Patient characteristics associated with response to NSAID monotherapy in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheum*, 2018;16(1).
- [146] <https://www.gov.pl/web/gov/szukaj/?scope=zdrowie&query=plaquenil>. (listopad 2019).
- [147] Wystąpienie do Ministra Zdrowia w sprawie ratunkowego dostępu do technologii lekowych. [https://www.rpo.gov.pl/sites/default/files/Wyst%C4%85pienie%20do%20Ministra%20Zdrowia%20w%20sprawie%20ratunkowego%20dost%C4%99pu%20do%20technologii%20lekowych%2C%2010.08.2018%20\\_0.pdf](https://www.rpo.gov.pl/sites/default/files/Wyst%C4%85pienie%20do%20Ministra%20Zdrowia%20w%20sprawie%20ratunkowego%20dost%C4%99pu%20do%20technologii%20lekowych%2C%2010.08.2018%20_0.pdf). (listopad 2020).
- [148] [http://leki.urpl.gov.pl/files/26\\_MethotrexatEbewe.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf). (grudzień 2020)
- [149] [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Salazopyrin\\_EN\\_tabl\\_dojeit\\_500mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojeit_500mg.pdf). (grudzień 2020)
- [150] [http://leki.urpl.gov.pl/files/30\\_LeflunomideSandoz\\_20.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/30_LeflunomideSandoz_20.pdf). (grudzień 2020)
- [151] [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx\\_136870\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170213136870/anx_136870_pl.pdf). (grudzień 2020)
- [152] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf). (grudzień 2020)
- [153] Więsik-Szewczyk E. Amyloidoza AA—przyczyny, diagnostyka, opcje terapeutyczne. *Hematologia*. 2019;9(3):173-180.
- [154] Rekomendacja nr 168/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08).2014.
- [155] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 205/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (kod EAN: 5909990678259) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”. 2014; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 206/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (kod EAN: 5909990678266) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”. 2014; Stanowisko Rady Przejrzystości nr 207/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (kod EAN: 5909990678273) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”.2014.
- [156] Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certozlizmab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. 2015.
- [157] Rekomendacja nr 85/2019 z dnia 14 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml; RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.2019.

- [158] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. 2019.
- [159] Riera E, Olive A, Navarez J i wps. Adult onset Still's disease: review of 41 cases. Clin Exp Rheumatol. 2011;29:2: 331.
- [160] Colafrancesco S, Manara M, Bortoluzzi A, i wsp. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. Arthritis Res Ther. 2019 Dec 11;21(1):275.
- [161] Wallace CA, Ruperto N, Giannini E i wsp. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2004;31(11):2290-4.
- [162] <https://medshadow.org/long-term-effects-of-corticosteroids/#>. (listopad 2020).
- [163] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimidib N i wsp. Long-term side effects of glucocorticoids. Expert Opinion on Drug Safety. 2016;15(4):457-465.
- [164] Vastert SJ, Jamilloux Y, Quartier P i wsp. Anakinra in children and adults with Still's disease. Rheumatology, 2019;58(Supplement\_6):vi9-vi22.
- [165] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18653\\_ROACTEMRA\\_PIS\\_EI\\_AvisDef\\_CT18653.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18653_ROACTEMRA_PIS_EI_AvisDef_CT18653.pdf). (listopad 2020).
- [166] <https://www.mp.pl/pacjent/pochp/lekiileczenie/54239,glikokortykosteroidy-doustne>. (listopad 2020).
- [167] Stajszczyk M, Władysiek M, Rutkowski J. Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. CEESTAHC / Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Kraków, 2020.
- [168] Program lekowy B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” z uwzględnieniem modyfikacji proponowanych przez Zamawiającego.
- [169] Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan® (cyklofosfamid). [http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan\\_50\\_drazetki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Endoxan_50_drazetki.pdf) (grudzień 2020).
- [170] Alpigiani MG, Haupt M, Calcagno A i wsp. Thalidomide: efficacy and side effects in juvenile idiopathic arthritis (JIA). Pediatric Rheumatology. 2008;6(1), 1-1. <https://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/1546-0096-6-S1-P70>. (grudzień 2020).
- [171] AOTMiT. Określenie zakresu wskazań do zastosowania czynników wzrostu pochodzenia autogenicznego oraz czynników wzrostu z komórek macierzystych. 2019.[https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/057/RPT/2019.11.14\\_ws.431.10.2019\\_raport\\_czynnikiwzrost.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/057/RPT/2019.11.14_ws.431.10.2019_raport_czynnikiwzrost.pdf). (grudzień 2020).
- [172] <https://euroimmun.pl/blog/transplantacja-komerek-macierzystych-w-chorobach-autoimmunizacyjnych/>. (grudzień 2020).
- [173] <https://biotechnologia.pl/biotech-tv/Prof-nadzw-dr-hab-n-med-zbigniew-zuber-prezentuje-innowacyjne-i-niestandardowe-metody-leczenia-chorob-reumatycznych,17631>. (grudzień 2020).
- [174] <https://tacyjakja.pl/przeszczep-komerek-macierzystych-w-leczeniu-mizs/>. (grudzień 2020).
- [175] [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/106/AWA/106\\_AWA\\_OT\\_4351\\_16\\_2014\\_RoActerma\\_MIZS\\_2014.06.27.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/106/AWA/106_AWA_OT_4351_16_2014_RoActerma_MIZS_2014.06.27.pdf). (grudzień 2020).
- [176] Ankieta wypełniona przez eksperta klinicznego dotycząca aspektów epidemiologicznych oraz aktualnego postępowania w leczeniu choroby Still'a.

## 9. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

### Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia anakinrą w ramach proponowanych przez Wnioskodawcę modyfikacji programu lekowego B.33. [168].*	16
Tabela 2. Klasyfikacja młodzieńczego zapalenia stawów wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [107].	21
Tabela 3. Klasyfikacja kryteriów diagnostycznych choroby Stilli u dorosłych wg Yamaguchiego [38], [40].	28
Tabela 4. Kryteria choroby wg Fautrel [74], [76].	28
Tabela 5. Częstość występowania poszczególnych objawów postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [52].	30
Tabela 6. Dane epidemiologiczne odnoszące się do występowania MIZS i uMIZS w populacji polskiej [144], [175], [176].	38
Tabela 7. Koszty bezpośrednie i pośrednie związane z chorobą Stilli [112], [113], [114].	39
Tabela 8. Schematy dawkowania oraz mechanizmy działania poszczególnych leków biologicznych stosowanych w MIZS [115].	44
Tabela 9. Zestawienie opcji terapeutycznych stosowanych w terapii choroby Stilli (uMIZS i AOSD) wraz z analiza statusu refundacyjnego.	47
Tabela 10. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia choroby Stilli, w tym młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz choroby Stilli u dorosłych (stan na: listopad 2020 rok).	57
Tabela 11. Skuteczność anakinry na podstawie informacji zawartych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra) [1].	66
Tabela 12. Oceniana interwencja wnioskowana (anakinra) oraz komparator (tocilizumab) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczących wnioskowanego wskazania tj. leczenia choroby Stilli u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg (listopad 2020).	79
Tabela 13. Oceniana interwencja wnioskowana (anakinra) i komparator (tocilizumab), w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących wnioskowanego wskazania – leczenie choroby Stilli u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg (listopad 2020).	83
Tabela 14. Dostosowanie dawkowania produktu leczniczego RoActemra® w nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych.	109
Tabela 15. Dostosowanie dawki produktu leczniczego RoActemra® u pacjentów z małą bezwzględną wartością granulocytów obojętnochłonnych.	110
Tabela 16. Dostosowanie dawki produktu leczniczego RoActemra® u pacjentów z małą liczbą płytek krwi.	110

### Spis rysunków

Rysunek 1. Proponowany model patofizjologiczny dla choroby Stilli u dorosłych, przedstawiony w referencji [15].	24
Rysunek 2. Schemat leczenia zalecany w postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów na podstawie referencji [116].	45

## 10. ANEKS

### 10.1. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO KINERET®

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Kineret® (anakinra) firmy *Swedish Orphan Biovitrum AB* [1].

Kineret® (anakinra) 100 mg/0,67 ml płyn do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce (150 mg/ml).

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC03.

Mechanizm działania: Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) i interleukiny-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 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.

Postać farmaceutyczna:

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny roztwór do wstrzykiwań o kolorze od bezbarwnego do białego, który może zawierać właściwe dla produktu, półprzezroczyste lub białe bezkształtne cząstki.

Wskazania:

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.

Zespoły gorączek okresowych

Kineret® jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących autozapalnych zespołów gorączek okresowych u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg:

- 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:
  - 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*)

- o Zespołu Muckle-Wellsa (MWS, ang. Muckle-Wells Syndrome)
- o Zespołu rodzinnej zimnej pokrzywki (FCAS, ang. *Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*)

Rodzinna gorączka śródziemnomorska (FMF, ang. *Familial Mediterranean Fever*)

Kineret® jest wskazany do stosowania w leczeniu rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej (FMF). W razie potrzeby produkt leczniczy Kineret należy podawać w skojarzeniu z kolchicyną.

#### Choroba Stilla

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 Stilla, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) i choroby Stilla 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.

Kineret® można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD, ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*).

#### Dawkowanie i sposób podania:

Leczenie produktem leczniczym Kineret® powinno być wdrożone i nadzorowane przez lekarza specjalistę, doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu RZS, CAPS oraz choroby Stilla.

#### Dawkowanie

RZS:

Dorośli

Zalecana dawka produktu Kineret® to 100 mg podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Dawkę należy podawać codziennie, w przybliżeniu o tej samej porze dnia.

CAPS: dorośli, młodzież, dzieci i niemowlęta w wieku 8 miesięcy i starsze o masie ciała co najmniej 10 kg.

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa w przypadku wszystkich podtypów CAPS to 1-2 mg/kg mc./dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiedź na leczenie przejawia się głównie zmniejszeniem takich objawów klinicznych, jak gorączka, wysypka, ból stawów i ból głowy, a także markerów zapalenia w surowicy (stężenia CRP/SAA) lub częstości występowania nawrotów.

Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o łagodnym nasileniu (FCAS, łagodna postać MWS) Pacjenci są zwykle dobrze kontrolowani dzięki utrzymaniu zalecanej dawki początkowej (1 do 2 mg/kg mc./dobę).

Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim nasileniu (MWS i NOMID/CINCA) Zwiększenie dawki może być konieczne w ciągu 1-2 miesięcy, w zależności od reakcji terapeutycznej. Dawka podtrzymująca w przypadku CAPS o ciężkim przebiegu wynosi zazwyczaj 3 do 4 mg/kg mc./dobę, można ją zwiększyć do maksymalnie 8 mg/kg mc./dobę.

Dodatkowo do oceny objawów klinicznych i markerów zapalnych w ciężkim przebiegu CAPS, zaleca się ocenę zapalenia OUN, w tym ucha wewnętrznego (MRI lub TK, nakłucie lędźwiowe i badanie audiologiczne) i oczu (badania okulistyczne) po pierwszych 3 miesiącach terapii, a następnie co 6 miesięcy do momentu ustalenia skutecznej dawki terapeutycznej. Po uzyskaniu dobrej kontroli klinicznej okresowe badania OUN i okulistyczne można wykonywać raz do roku.

#### FMF

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 w zalecanej dawce wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę.

#### Choroba Stilla

Zalecana dawka u pacjentów o masie ciała 50kg lub większej to 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U pacjentów o masie ciała poniżej 50kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę.

Odpowiedź na leczenie należy ocenić po upływie 1 miesiąca. W przypadku utrzymywania się objawów układowych u dzieci można dostosować dawkę lub lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć dalsze leczenie produktem leczniczym Kineret®.

#### Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

RZS: dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dawkowanie i sposób podawania są takie same, jak w przypadku osób dorosłych w wieku od 18 do 64 lat.

CAPS: dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Nie oczekuje się konieczności dostosowania dawki.

Choroba Stilla: dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Nie oczekuje się konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież (< 18 lat)

Nie ma dostępnych danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 8 miesięcy.

RZS: nie określono skuteczności produktu leczniczego Kineret® u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z RZS (MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów).

CAPS: dawkowanie i sposób podawania u dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała powyżej 10kg są takie same jak u dorosłych pacjentów z CAPS. Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała (mc.).

FMF: u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała w zalecanej dawce wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę, u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej należy podawać 100 mg na dobę. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4 mg/kg mc./dobę.

Dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Kineret u dzieci z FMF w wieku poniżej 2 lat są ograniczone

Choroba Stilla: u dzieci o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę, u pacjentów o masie ciała 50 kg lub większej należy podawać 100mg na dobę. U dzieci wykazujących niewystarczającą odpowiedź, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 4mg/kg mc./dobę.

Zaburzenia czynności wątroby.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha). Kineret® należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku pacjentów z nieznaczną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 60–89 ml/min.) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Należy zachować należyłą ostrożność stosując Kineret® u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–59 ml/min.). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie złezonej dawki produktu leczniczego Kineret® co drugi dzień.

### Sposób podawania

Kineret® jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym.

Kineret® jest dostarczany w postaci gotowej do użycia w ampułkostrzykawkach z podziałką. Ampułkostrzykawka z podziałką umożliwia podawanie dawek od 20 do 100mg. Ponieważ dawka minimalna wynosi 20 mg, ampułkostrzykawka nie nadaje się do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 10kg. Ampułkostrzykawki nie należy wstrząsać.

W celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia zaleca się zmianę miejsca kolejnych zastrzyków. Schłodzenie miejsca iniekcji, ogrzanie płynu do wstrzykiwań do temperatury pokojowej, zastosowanie zimnych kompresów (przed i po wstrzyknięciu) i zastosowanie miejscowych glikokortykosteroidów oraz leków przeciwhistaminowych po wstrzyknięciu może złagodzić przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji w miejscu podania.

### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub białka otrzymywane z *E. coli*.

Leczenia produktem Kineret® nie należy rozpoczynać u pacjentów z neutropenią (bezwzględna liczba neutrofilów ANC <1,5 x 10<sup>9</sup>/l) .

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne, w tym reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy, zgłaszano niezbyt często. W większości przypadków były to wysypki plamisto-grudkowe lub pokrzywkowe. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji alergicznych należy przerwać podawanie produktu Kineret i rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych obserwowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Stanu tego nie wiązano z podmiotowymi i przedmiotowymi objawami uszkodzenia komórek wątroby, z wyjątkiem jednego pacjenta z uMIZS, u którego wystąpiło ciężkie zapalenie wątroby w wyniku zakażenia

wirusem cytomegalii. Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki występowania zdarzeń dotyczących wątroby, które nie wpływały na czynność wątroby. Większość pacjentów leczono z powodu choroby Stilla lub występowały u nich czynniki predysponujące, np. zwiększona aktywność aminotransferaz w wywiadzie. Ponadto, podczas leczenia produktem Kineret u pacjentów z chorobą Stilla zgłaszano przypadki niezakaźnego zapalenia wątroby, z pojedynczymi przypadkami ostrej niewydolności wątroby. U pacjentów z chorobą Stilla zdarzenia dotyczące wątroby występują najczęściej w ciągu pierwszego miesiąca leczenia produktem leczniczym Kineret®. Należy rozważyć przeprowadzanie rutynowych badań stężenia enzymów wątrobowych podczas pierwszego miesiąca leczenia, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami predysponującymi lub u których występują objawy zaburzenia czynności wątroby. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Kineret u pacjentów z AspAT/AlAT  $\geq 1,5$  x górnej granicy normy.

#### Ciężkie zakażenia

Stosowanie produktu Kineret® wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania ciężkich zakażeń (1,8%) w porównaniu z placebo (0,7%) u pacjentów z RZS. U niewielkiej liczby pacjentów z astmą oskrzelową częstość występowania ciężkich zakażeń była większa u pacjentów przyjmujących Kineret® (4,5%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0%). Infekcje te występowały głównie w obrębie układu oddechowego. Nie badano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu Kineret® u pacjentów z przewlekłymi i ciężkimi zakażeniami. Leczenia produktem Kineret® nie należy rozpoczynać u pacjentów z czynnymi zakażeniami. U pacjentów z RZS leczenie produktem Kineret® należy przerwać w razie wystąpienia ciężkiej infekcji. U pacjentów z CAPS lub FMF leczonych produktem Kineret® istnieje ryzyko nawrotu choroby po przerwaniu terapii produktem Kineret. Terapię produktem Kineret można również kontynuować w trakcie ciężkiego zakażenia, prowadząc ściśle monitorowanie pacjenta. 6 Zespół aktywacji makrofagów (ang. MAS) jest znanym, zagrażającym życiu schorzeniem, które może wystąpić u pacjentów z chorobą Stilla. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia MAS należy bezzwłocznie rozpocząć ocenę i odpowiednie leczenie. Lekarze powinni zwracać uwagę na objawy zakażenia lub na zaostrzenie choroby Stilla, ponieważ są to znane czynniki sygnalizujące MAS. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące tego czy pacjenci z chorobą Stilla mogą kontynuować leczenie produktem leczniczym Kineret® w trakcie ciężkiego zakażenia. W przypadku kontynuacji leczenia produktem leczniczym Kineret® w trakcie ciężkiego zakażenia wymagane jest ściśle monitorowanie pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka zaostrzenia choroby. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki MAS u pacjentów z chorobą Stilla leczonych produktem leczniczym Kineret®. U pacjentów z chorobą Stilla istnieje podwyższone ryzyko spontanicznego wystąpienia MAS. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego między produktem leczniczym Kineret® a MAS. Lekarze powinni zachować ostrożność, podając Kineret pacjentom, u których występowały nawracające zakażenia lub schorzenia towarzyszące, w których zwiększa się ryzyko zakażeń. Bezpieczeństwo stosowania produktu Kineret u pacjentów z utajoną gruźlicą jest nieznanne. Istnieją doniesienia o gruźlicy u pacjentów

otrzymujących kilka biologicznych terapii przeciwzapalnych. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret® pacjentów należy poddać badaniom przesiewowym w kierunku gruźlicy utajonej. Należy także uwzględnić dostępne wytyczne medyczne. Inne terapie przeciwreumatyczne wiązano z nawrotem zapalenia wątroby typu B. Dlatego, przed rozpoczęciem leczenia produktem Kineret należy przeprowadzić badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby zgodnie z opublikowanymi wytycznymi.

#### Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy jest eliminowany na drodze przesączania kłębuszkowego, a następnie metabolizmu kanalikowego. W związku z tym klirens osoczowy produktu leczniczego Kineret® zmniejsza się wraz ze zmniejszającą się czynnością nerek.

W przypadku pacjentów z nieznaczną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 60 do 89 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Należy zachować należyłą ostrożność, stosując produkt leczniczy Kineret® u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 30 do 59 ml/min). U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub ze schyłkową niewydolnością nerek, w tym u pacjentów dializowanych, należy rozważyć podawanie zleconej dawki produktu leczniczego Kineret® co drugi dzień.

#### Neutropenia

W badaniach dotyczących RZS prowadzonych z kontrolą placebo produkt Kineret® był często związany z neutropenią ( $ANC < 1,5 \times 10^9 /l$ ). U pacjentów z CAPS i chorobą Stilla obserwowano przypadki neutropenii. Aby uzyskać dalsze informacje o neutropenii.

U pacjentów z CAPS i chorobą Stilla obserwowano przypadki neutropenii. Aby uzyskać dalsze informacje o neutropenii. U pacjentów z neutropenią ( $ANC < 1,5 \times 10^9 /l$ ) nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą produktu Kineret®. Zaleca się, by przed rozpoczęciem stosowania produktu Kineret® oznaczyć liczbę neutrofilów, a po rozpoczęciu terapii monitorować liczbę neutrofilów raz na miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie raz na kwartał. U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia ( $ANC < 1,5 \times 10^9 /l$ ), należy przerwać podawanie produktu Kineret® i ściśle monitorować bezwzględną liczbę neutrofilów. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Kineret® u pacjentów z neutropenią.

#### Zdarzenia dotyczące płuc

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®.

#### Immunosupresja

Wpływ leczenia produktem Kineret® na istniejące nowotwory złośliwe nie był badany. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Kineret® u pacjentów, u których rozpoznano wcześniej chorobę nowotworową.

#### Nowotwory złośliwe

U pacjentów z RZS ryzyko wystąpienia chłoniaków może wzrosnąć średnio 2–3-krotnie. W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących Kineret częstość występowania chłoniaków była większa niż w populacji ogólnej. Częstość ta była zgodna z częstością zanotowaną u pacjentów z RZS.

W badaniach klinicznych bezwzględna częstość występowania nowotworów złośliwych w grupie pacjentów otrzymujących Kineret® i w grupie pacjentów otrzymujących placebo była taka sama i nie odbiegała od częstości występowania w populacji ogólnej. Co więcej, całkowita częstość występowania nowotworów złośliwych nie wzrosła w ciągu 3 lat stosowania produktu Kineret®.

#### Szczepienia

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 126 pacjentów, w którym jednocześnie podano Kineret® i szczepionkę zawierającą toksoidy, tężcowy i błoniczy, nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi immunologicznej polegającej na wytworzeniu przeciwciał przeciw tężcowym pomiędzy grupami przyjmującymi Kineret® i placebo. Brak danych dotyczących wpływu szczepionek zawierających inne inaktywowane antygeny u pacjentów otrzymujących Kineret®. Brak danych dotyczących zarówno wpływu szczepień szczepionkami zawierającymi żywe organizmy, jak i wpływu wtórnych dróg przenoszenia zakażenia przez szczepionki zawierające żywe organizmy u pacjentów otrzymujących Kineret®. W związku z tym szczepionek zawierających żywe mikroorganizmy nie należy stosować jednocześnie z produktem Kineret®.

#### Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)

W badaniach klinicznych uczestniczyło w sumie 752 pacjentów z RZS w wieku powyżej 65 lat, w tym 163 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności między pacjentami należącymi do tych grup, a pacjentami z młodszych grup wiekowych. Doświadczenie dotyczące leczenia starszych pacjentów z CAPS, FMF i chorobą Stilli jest ograniczone. Z uwagi na z reguły większą częstość występowania zakażeń w populacji osób starszych, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

#### Jednoczesne stosowanie produktu Kineret® i antagonistów TNF- $\alpha$

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie produktu Kineret® i etanerceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkich infekcji i neutropenii, w porównaniu z monoterapią etanerceptem u pacjentów z RZS. Nie stwierdzono, by wspomniane leczenie skojarzone wiązało się z dodatkowymi korzyściami klinicznymi.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kineret z etanerceptem, ani innymi lekami z grupy antagonistów TNF- $\alpha$ .

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 100 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji produktu Kineret® z innymi produktami leczniczymi. Podczas badań klinicznych nie obserwowano interakcji pomiędzy produktem Kineret i innymi produktami leczniczymi, w tym niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, glikokortykosteroidami, ani lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease modifying antirheumatic medicinal products – DMARD).

#### Jednoczesne stosowanie produktu Kineret i antagonistów TNF- $\alpha$

W badaniu klinicznym prowadzonym w grupie pacjentów z RZS otrzymujących Kineret i etanercept w trakcie leczenia metotreksatem zaobserwowano większą częstość występowania ciężkich zakażeń (7%) i neutropenii, niż u pacjentów otrzymujących etanercept w monoterapii i wyższą niż we wcześniejszych badaniach, w których stosowano jedynie Kineret.

Nie wykazano dodatkowych korzyści klinicznych związanych z jednoczesnym stosowaniem produktów Kineret® i etanercept. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Kineret® z etanerceptem oraz z innymi antagonistami TNF- $\alpha$

#### Substraty cytochromu P450

Tworzenie enzymów CYP450 jest hamowane przez podwyższone stężenia cytokin (np. IL-1) w trakcie przewlekłego zapalenia. Dlatego też można oczekiwać, że w przypadku takich antagonistów receptora IL-1 jak anakinra, tworzenie enzymów CYP450 może zostać znormalizowane w trakcie terapii. Jest to istotne klinicznie w przypadku substratów CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfaryna i fenytoina). Przed rozpoczęciem lub zakończeniem terapii produktem Kineret u pacjentów, przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze należy rozważyć terapeutyczne monitorowanie działania lub stężenia tych produktów. Może wystąpić konieczność modyfikacji dawki produktu leczniczego.

#### Wpływ na płodność i ciążę

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania anakinry u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na



reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania anakinry w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy anakinra/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Kineret® należy przerwać karmienie piersią.

#### Działania niepożądane

Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego Kineret® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

#### Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych nie zaobserwowano występowania toksyczności powodującej konieczność zmniejszenia dawki. W badaniach dotyczących posocznicy 1015 pacjentom dożylnie podawano Kineret® w dawkach do 2 mg/kg/godz. przez 72 godziny (~35-krotność dawki zalecanej w przypadku RZS). Profil zdarzeń niepożądanych występujących podczas wymienionych badań nie wykazywał ogólnych różnic w stosunku do profilu obserwowanego w badaniach dotyczących reumatoidalnego zapalenia stawów.

#### Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Jeżeli Kineret® jest stosowany ambulatoryjnie, można go wyjąć z lodówki na 12 godzin i przechować w temperaturze nie wyższej niż 25°C, pod warunkiem, że nie został przekroczony termin ważności. Jeżeli termin ważności kończy się, produktu nie wolno ponownie wkładać do lodówki a nieużyty produkt musi zostać usunięty.

#### Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do wstrzykiwań 0,67 ml w ampułkostrzykawce z podziałką (szkło typu I) z gumowym korkiem (guma bromobutylenowa) i z igłą o rozmiarze 29.

Ampułkostrzykawka posiada zewnętrzną sztywną osłonkę na igłę z tworzywa sztucznego, zamocowaną do wewnętrznej osłony igły. Żaden z komponentów strzykawki lub osłonki igły nie jest wytworzony z naturalnego lateksu. Opakowania po 1, 7 i 28 ampułkostrzykawek (opakowanie zbiorcze zawierające 4 opakowania po 7 ampułkostrzykawek). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kineret® ma postać jałowego roztworu, bez dodatku środków konserwujących. Wyłącznie do użytku jednorazowego. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odczekać, aż ampułkostrzykawka osiągnie

temperaturę pokojową. Przed podaniem sprawdzić czy roztwór nie zawiera widocznych drobin i nie jest przebarwiony. Do wstrzyknięcia nadają się wyłącznie klarowne roztwory o zabarwieniu od bezbarwnego do białego, które mogą zawierać właściwe dla produktu, półprzezroczyste lub białe bezkształtne cząstki. Obecność tych cząstek nie wpływa na jakość produktu.

Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do użytku jednorazowego. Niewykorzystany produkt leczniczy należy wyrzucić. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Sztokholm

Szwecja

#### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/02/203/005 – opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę

EU/1/02/203/006 – opakowanie zawierające 7 ampułkostrzykawk

EU/1/02/203/007 – opakowanie zawierające 28 ampułkostrzykawk

#### Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 marca 2002

Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 marca 2007.

#### Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu

Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania - 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.

#### Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

#### **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji,

dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem nowego wskazania do stosowania produktu leczniczego Kineret® u pacjentów z chorobą Still'a w każdym Państwie Członkowskim, podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi organami krajowymi treść i format programu edukacyjnego, w tym media komunikacyjne, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu. Główne cele programu to zapewnienie informacji na temat sposobu podawania, zwrócenie uwagi na potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu aktywacji makrofagów (MAS, ang. *macrophage activation syndrome*) i potencjalne ryzyko ciężkich zakażeń. Podmiot odpowiedzialny zagwarantuje, że w każdym Państwie Członkowskim, w którym Kineret® został wprowadzony do obrotu wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego i pacjenci i (lub) opiekunowie, którzy zamierzają przepisywać lub stosować produkt leczniczy Kineret® otrzymają poniższy pakiet edukacyjny:

- Materiały edukacyjne dla lekarzy.
- Pakiet informacyjny dla pacjentów i opiekunów.

### **10.2. CHARAKTRYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO ROACTEMRA®**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra® (tocilizumab) firmy Roche Registration Limited [143].

RoActemra® 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

RoActemra 20 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Dane dla obu form podano łącznie, za wyjątkiem sytuacji, w których występowały pomiędzy nimi różnice.

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07.

#### Mechanizm działania:

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

#### Postać farmaceutyczna:

- Roztwór do wstrzykiwań (zastrzyk). Bezbarwny lub lekko żółtawy roztwór.
- Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat). Produkt ma postać przezroczystego do opalizującego roztworu, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.

#### Wskazania:

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

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

Produkt RoActemra® może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Wykazano, że produkt RoActemra® zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.

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

Produkt leczniczy RoActemra® jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat.

#### Dawkowanie i sposób podania:

Leczenie powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym, wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lub zespołu uwalniania cytokin (CRS). Wszyscy pacjenci leczeni produktem RoActemra® powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

- Lek w formie wstrzyknięcia podskórnego

Należy ocenić możliwość samodzielnego, podskórnego podawania leku przez pacjenta i poinformować go, by skontaktował się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki, jeśli występują u niego objawy reakcji alergicznej. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej, powinien on bezzwłocznie skorzystać z pomocy lekarza.

#### Dawkowanie

- Lek w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Chorzy na RZS Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie.

Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.

W badaniach klinicznych nie oceniano dawek powyżej 1,2 g.

- Lek w formie wstrzyknięcia podskórnego

Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórnym raz w tygodniu. Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące zmiany podawania produktu RoActemra® z formy farmaceutycznej dożylną na podskórną w stałej dawce. Podawanie leku należy kontynuować w odstępach cotygodniowych. Pacjenci, u których zmieniono sposób podawania z dożylnego na podskórny, muszą przyjąć pierwszą, podawaną podskórnym dawkę zamiast zaplanowanej dawki dożylną pod kontrolą lekarza.

Nieprawidłowe aktywności enzymów wątrobowych

**Tabela 14. Dostosowanie dawkowania produktu leczniczego RoActemra® w nieprawidłowej aktywności enzymów wątrobowych.**

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
<b>&gt; 1 do 3 x górna granica normy (GGN)</b>	Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe. W przypadku utrzymywania się zwiększonych wartości w tym zakresie należy zmniejszyć dawkę produktu RoActemra® do 4 mg/kg mc. lub przejściowo przerwać jego podawanie do czasu powrotu do prawidłowych wartości aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).  W przypadkach, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala, można ponownie podać produkt RoActemra® w dawce 4 mg/kg mc. lub 8 mg/kg mc.

<b>&gt; 3 do 5 x GGN (potwierdzone w kolejnych oznaczeniach)</b>	Przejdźciowo przerwać podawanie produktu RoActemra® do czasu, gdy wartości osiągną poziom < 3 x GGN i postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej dla > 1 do 3 x GGN. W przypadku utrzymywania się podwyższonych wartości > 3 x GGN należy przerwać podawanie produktu RoActemra®.  Należy zmodyfikować dawkę podawanego równolegle MTX w przypadkach, gdy jest to właściwe
<b>&gt; 5 x GGN</b>	Przerwanie podawania produktu RoActemra®  Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Mała bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. *absolute neutrophil count*, ANC)

Nie zaleca się rozpoczynać leczenia u pacjentów nieleczonych wcześniej produktem RoActemra® z bezwzględną liczbą granulocytów obojętnochłonnych (ANC) poniżej  $2 \times 10^9 / l$ .

**Tabela 15. Dostosowanie dawki produktu leczniczego RoActemra® u pacjentów z małą bezwzględną wartością granulocytów obojętnochłonnych.**

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
<b>ANC &gt; 1</b>	Utrzymanie dotychczasowej dawki
<b>ANC 0,5 do 1</b>	Przejdźciowo przerwanie podawania produktu RoActemra® Gdy wartość ANC wzrośnie $> 1 \times 10^9 / l$ , należy wznowić podawanie produktu RoActemra® w dawce 4 mg/kg mc., którą następnie można zwiększyć do 8 mg/kg mc. w przypadku, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala
<b>ANC &lt; 0,5</b>	Przerwanie podawania produktu RoActemra®  Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Mała liczba płytek krwi

**Tabela 16. Dostosowanie dawki produktu leczniczego RoActemra® u pacjentów z małą liczbą płytek krwi.**

Wartość laboratoryjna	Zalecane postępowanie
<b>50 do 100</b>	Przejdźciowo przerwanie podawania produktu RoActemra® Gdy liczba płytek krwi wzrośnie $> 100 \times 10^3 / \mu l$ , należy wznowić podawanie produktu RoActemra w dawce 4 mg/kg mc., którą następnie można zwiększyć do 8 mg/kg mc. w przypadku, gdy stan kliniczny pacjenta na to pozwala.
<b>&lt; 50</b>	Przerwanie podawania produktu RoActemra®  Decyzja o przerwaniu podawania tocilizumabu u pacjenta w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych powinna opierać się na badaniu lekarskim danego pacjenta.

Lek w formie wstrzyknięcia podskórnego

Pominięta dawka

Jeśli pacjent pominie dawkę produktu RoActemra® podawanego cotygodniowo podskórnym w ciągu 7 dni od zaplanowanego dnia podania dawki, należy go pouczyć o konieczności przyjęcia leku w kolejnym zaplanowanym dniu. Jeśli pacjent pominie dawkę leku RoActemra® podawanego podskórnym co drugi tydzień w ciągu 7 dni od dnia zaplanowanej dawki, należy go pouczyć o konieczności natychmiastowego przyjęcia pominiętej dawki i przyjęcia kolejnej dawki leku w kolejnym planowanym dniu.

Lek w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Zespół uwalniania cytokin (CRS) (dorośli oraz dzieci i młodzież)

Zalecana dawka w leczeniu CRS jest podawana w 60-minutowym wlewie dożylnym i wynosi 8 mg/kg u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg lub 12 mg/kg u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg.

Produkt leczniczy RoActemra może być podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami. Przy braku klinicznej poprawy w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów CRS po podaniu pierwszej dawki, można podać maksymalnie 3 dodatkowe dawki produktu leczniczego RoActemra. Odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. Dawki przekraczające 800 mg na wlew nie są zalecane u pacjentów z CRS.

Pacjenci z ciężkim lub zagrażającym życiu CRS mają często cytopenie lub charakteryzują się podwyższoną aktywnością AlAT lub AspAT z powodu zasadniczego procesu nowotworowego, przebytej chemioterapii limfodeplecyjnej lub CRS.

#### Szczególne grupy pacjentów

Lek w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Dzieci

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

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

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

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

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

#### Chorzy na wMIZS

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

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

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

Nie przeprowadzono badań nad zmniejszeniem dawki tocilizumabu w związku z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych u pacjentów z wMIZS. Dostępne dane sugerują, że poprawa stanu klinicznego jest obserwowana w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia produktem RoActemra. W przypadku pacjentów niewykazujących w tym okresie żadnej poprawy należy jeszcze raz dokładnie rozważyć kontynuację leczenia.

Obie formy leku

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Osoby z niewydolnością nerek



Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym upośledzeniem czynności nerek. Stosowanie produktu RoActemra® nie było badane u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek.

Osoby z niewydolnością/zaburzoną czynnością wątroby

Produkt RoActemra® nie został przebadany w grupie pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Z tego względu podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Lek w formie wstrzyknięcia podskórnego

Dzieci

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku RoActemra® w postaci podawanej podskórnie u dzieci od momentu narodzin do ukończenia 18. roku życia. Brak dostępnych danych.

#### Sposób podawania

Lek w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Po rozcieńczeniu produkt RoActemra należy podawać chorym na RZS, uMIZS, wMIZS i CRS we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.

Chorzy na RZS, uMIZS, wMIZS i CRS o masie ciała  $\geq 30$  kg

Produkt RoActemra należy rozcieńczyć do objętości 100 mL za pomocą jałowego, apirogenego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9 %) z zachowaniem zasad aseptyki. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem.

Chorzy na uMIZS, wMIZS i CRS o masie ciała  $< 30$  kg

Produkt RoActemra należy rozcieńczyć do końcowej objętości 50 mL za pomocą jałowego, apirogenego roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) z zachowaniem zasad aseptyki.

Lek w formie wstrzyknięcia podskórnego

RoActemra® jest przeznaczona do stosowania podskórnego. Po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra®, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Cała zawartość (0,9 ml) ampułkostrzykawki musi być podana w iniekcji podskórnej. Zalecane obszary wstrzykiwania (brzuch, udo i górna część ramienia) należy zmieniać, a zastrzyku nigdy nie należy wykonywać w znamiona, blizny lub obszary, gdzie skóra jest wrażliwa, zasiniona, zaczerwieniona, twarda lub uszkodzona.

#### Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynne, ciężkie zakażenia:

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt RoActemra®, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra® u pacjentów z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu RoActemra® należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem RoActemra® u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami bądź z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc), które mogą predysponować do zakażeń. Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych na RZS, uMIZS lub wMIZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C-reaktywne (CRP), granulocyty obojętne oraz dolegliwości i objawy zakażenia. Pacjentów należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Chorzy na RZS przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra® podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą powinni zostać przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra® poddani standardowej terapii przeciwprątkowej. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności. Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się w czasie leczenia produktem RoActemra® lub po jego zakończeniu objawów wskazujących na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z tocilizumabem nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu RoActemra® u chorych na RZS. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego. 39 Reakcje nadwrażliwości Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku ze stosowaniem produktu RoActemra. Takie reakcje mogą mieć cięższy przebieg i potencjalnie kończyć się zgonem w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego leczenia tocilizumabem, nawet w przypadku zastosowania premedykacji z użyciem leków steroidowych i przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości podawanie produktu RoActemra należy natychmiast przerwać, rozpocząć odpowiednie leczenie i zrezygnować ze stosowania tocilizumabu.

#### Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby

W trakcie leczenia produktem RoActemra®, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby. Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem RoActemra® zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra® podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat-MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie innych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra® u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub asparaginianowej (AspAT) > 1,5 x GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra® pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT przekraczającą > 5 x GGN. U chorych na RZS aktywność AlAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. Zalecenia dotyczące modyfikacji dawki w oparciu o aktywności transaminaz. W przypadkach zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT > 3–5 x GGN należy przerwać leczenie lekiem RoActemra.

#### Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi. Istnieje zwiększone ryzyko

wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF. U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) jest niższa od  $2 \times 10^9$  /l. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra® u pacjentów, u których występuje niska liczba płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej  $100 \times 10^3$  / $\mu$ l). Nie zaleca się kontynuacji leczenia w przypadku pacjentów z  $ANC < 50 \times 10^3$  / $\mu$ l.

Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu RoActemra® dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń. U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej. Zalecenia dotyczące zmiany dawkowania w oparciu o bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (ANC) i liczbę płytek krwi.

#### Parametry gospodarki lipidowej

U chorych leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz trójglicerydów. U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów. U chorych na RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonywać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra®. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

#### Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu RoActemra® do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

#### Nowotwór złośliwy

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko występowania nowotworów złośliwych.

#### Szczepienia ochronne

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości podczas leczenia produktem RoActemra®. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem RoActemra® i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw

pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® u wszystkich pacjentów uzupełnić wszystkie ewentualne braki w realizacji programu immunizacji, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra® powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych. Ryzyko sercowo-naczyniowe U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

#### Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

#### Leczenie skojarzone z inhibitorami TNF

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu RoActemra® w skojarzeniu z inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi u chorych na RZS. Nie zaleca się podawania leku RoActemra® w skojarzeniu z innymi lekami biologicznymi.

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera 1,17 mmola (lub 26,55 mg) sodu w maksymalnej dawce wynoszącej 1200 mg. Informację tę należy wziąć pod uwagę w przypadku podawania produktu pacjentom na diecie ograniczającej spożywanie sodu. Dawki poniżej 1025 mg produktu RoActemra zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg), czyli uznaje się je za „wolne od sodu”.

#### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa handlowa podawanego produktu powinna zostać jasno zapisana (lub określona) w dokumentacji pacjenta.

#### Dzieci i młodzież

Pacjenci z uMIZS Zespół aktywacji makrofagów (ZAM) jest ciężkim schorzeniem zagrażającym życiu, które może wystąpić u chorych na uMIZS. W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania tocilizumabu u pacjentów w czasie epizodu czynnego zespołu aktywacji makrofagów.

#### Wpływ na płodność i ciążę:

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem RoActemra® i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

### Ciąża

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących stosowania produktu RoActemra® u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały zwiększone ryzyko spontanicznego wystąpienia poronienia, śmierci zarodka lub płodu przy podawaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Lek RoActemra® nie powinien być stosowany w czasie ciąży, z wyjątkiem sytuacji, gdy jego podawanie jest bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tocilizumab przenika do mleka kobiecego. Nie badano u zwierząt przenikania tocilizumabu do mleka. Decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuacji lub przerwaniu podawania leku RoActemra® należy podejmować, mając na uwadze korzyści dla dziecka karmionego piersią oraz korzyści leczenia lekiem RoActemra® dla pacjentki.

### Płodność

Dostępne dane niekliniczne nie wskazują na wpływ terapii tocilizumabem na płodność.

Działania niepożądane: Działania niepożądane dotyczące zastosowania produktu leczniczego RoActemra® zostały szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. k.

### Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

Roche Registration Limited  
6 Falcon Way  
Shire Park  
Welwyn Garden City  
AL7 1TW Wielka Brytania

### Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:

Lek w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

EU/1/08/492/001

EU/1/08/492/002

EU/1/08/492/003

EU/1/08/492/004

EU/1/08/492/005

EU/1/08/492/006

Lek w formie roztworu do wstrzyknięcia podskórnego

EU/1/08/492/007

EU/1/08/492/008

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i data przedłużenia pozwolenia: 16 stycznia 2009 (lek w formie koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji – data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013).

Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu

Okresowy raport o bezpieczeństwie Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

61.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot Odpowiedzialny (MAH) musi dostarczyć zestaw materiałów edukacyjnych odnoszących się do wskazań RZS, uMIZS i wMIZS, wszystkim lekarzom, po których spodziewane jest przepisywanie/używanie produktu RoActemra, zawierający elementy wymienione poniżej:

- Zestaw informacji dla lekarza
- Zestaw informacji dla pielęgniarki
- Zestaw informacji dla pacjenta

Przed dystrybucją materiałów edukacyjnych Państwo Członkowskie jest zobligowane do ustalenia zawartości i formatu materiałów edukacyjnych oraz planu dotyczącego ich komunikacji z kompetentnymi narodowymi władzami.

Zestaw informacji dla lekarza powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Charakterystykę produktu leczniczego
- Obliczenie dawki (chorzy na RZS, uMIZS i i wMIZS), przygotowanie infuzji i częstość podawania infuzji • Ryzyko ciężkich zakażeń
  - Produktu nie należy podawać pacjentom z czynnym zakażeniem lub jeśli podejrzewa się występowanie zakażenia
  - Produkt może osłabiać dolegliwości i objawy ostrego zakażenia opóźniając rozpoznanie
- Ciężkie reakcje związane z wstrzyknięciem/infuzją i postępowanie w przypadku ich wystąpienia
- Ciężkie reakcje nadwrażliwości i postępowanie w przypadku ich wystąpienia
- Ryzyko perforacji żołądkowo-jelitowych, szczególnie u pacjentów z zapaleniem uchyłków lub wrzodami jelitowymi w wywiadzie
- Zgłaszanie ciężkich działań niepożądanych
- Zestaw informacji dla pacjenta (przekazywany pacjentowi przez wykwalifikowany personel medyczny)
- Rozpoznawanie zespołu aktywacji makrofagów u chorych na uMIZS
- Zalecenia dotyczące konieczności przerwania leczenia u pacjentów z uMIZS i wMIZS.

Zestaw informacji dla pielęgniarki powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Zapobieganie błędom medycznym i reakcjom związanym z wstrzyknięciem/infuzją
  - Przygotowanie wstrzyknięcia/infuzji
  - Częstość podawania infuzji
- Obserwacja pacjenta pod względem występowania reakcji związanych z wstrzyknięciem/infuzją
- Zgłaszanie ciężkich działań niepożądanych

Zestaw informacji dla pacjenta powinien uwzględniać następujące kluczowe elementy:

- Ulotkę dla pacjenta (z instrukcją użytkowania postaci podskórnych)
- Kartę ostrzegawczą dla pacjenta
  - dla przedstawienia ryzyka rozwoju zakażeń, których przebieg w przypadku braku leczenia może być ciężki. Oprócz tego mogą się pojawić ponownie niektóre wcześniejsze zakażenia.
  - dla przedstawienia ryzyka wystąpienia u pacjentów przyjmujących produkt RoActemra powikłania uchyłkowatości jelit, którego przebieg przy braku leczenia może być poważny
  - dla przedstawienia ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych.



### 10.3. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

#### Dane podstawowe

<b>Tytuł analizy problemu decyzyjnego :</b>	Anakinra (Kineret®) stosowana w leczeniu choroby Still'a u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg
<b>Autorzy analizy problemu decyzyjnego:</b>	[REDACTED]
<b>Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):</b>	16.12.2020

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział / rozdziały, w których podano te informacje)
<b>1. Informacje wstępne</b>	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str.2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b>	
<b>2.1. Problem zdrowotny</b>	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego</b>	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2
<b>2.1.2. Etiologia i patogenezę</b>	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2
<b>2.1.3. Rozpoznawanie</b>	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3
<b>2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie</b>	

<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4
<b>2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą</b>	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5
<b>2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne</b>	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 2.7
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1
<b>2.2. Wybór populacji docelowej</b>	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz.2
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz.2
<b>2.3. Interwencja</b>	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 4 i 9.1
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 4 i 9.1
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania</i>	Tak, rozdz. 9.1

<i>technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1 i 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 4
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 4 i 9.1
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 4 i 9.1
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 7.2
<b>2.4. Komparatory</b>	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 3
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wykaz świadczeń gwarantowanych,</b></li> <li>• <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i></li> <li>• <b>wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi,</b></li> <li>• <i>rejstry?</i></li> </ul>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 5
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 5
<b>2.5. Efekty zdrowotne</b>	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 2 i 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 6
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 6

*Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?*

Tak, rozdz. 6