

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Produkt leczniczy Cosentyx[®]
(sekukinumab) w leczeniu chorych na
młodzieńcze idiopatyczne zapalenie
stawów z towarzyszącym zapaleniem
przyczepów ścięgniastych oraz
młodzieńcze łuszczycowe zapalenie
stawów
– analiza problemu decyzyjnego

Kraków, lipiec 2022

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. Cel i metodyka	7
2. Problem zdrowotny	8
2.1. Wnioskowane wskazanie	8
2.2. Definicja problemu zdrowotnego	8
2.3. Etiologia i patogenezę	9
2.4. Rozpoznawanie	15
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	16
2.6. Leczenie – zalecenia ogólne	19
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	20
2.7.1. Dane epidemiologiczne	20
2.7.2. Wielkość populacji docelowej	21
2.7.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne	22
2.8. Aktualne postępowanie medyczne	26
2.8.1. Praktyka kliniczna w Polsce	26
2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	29
3. Interwencja	38
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją	38
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	39
3.1.2. Wskazanie do stosowania	39
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania	40
3.1.3.1. Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu	40
3.1.3.2. Sposób podawania	41
3.1.4. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności	41
3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx®	41
4. Komparator	43
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	43
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych	47
4.2.1. Charakterystyka komparatora	47
5. Efekty zdrowotne	51
6. Rodzaj i jakość dowodów	54
7. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej	55
7.1. Analiza kliniczna	55
7.2. Analiza ekonomiczna	55
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	56
8. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego APD – PICO(S)	57

9.	Załączniki.....	59
9.1.	Opis proponowanego programu lekowego	59
9.2.	Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce 72	
10.	Piśmiennictwo.....	79
11.	Spis tabel.....	83
12.	Spis rysunków	84

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Novartis Poland Sp. z o.o.	ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Lipiec 2022	

AUTORZY – Instytut Arcana

	Koncepcja analizy Opis problemu zdrowotnego Charakterystyka interwencji i komparatorów Opracowanie schematu PICO(S) Opracowanie dokumentu
	Wytyczne praktyki klinicznej
	Przegląd badań epidemiologicznych
	Współtworzenie koncepcji merytorycznej Koordynator prac
	Współtworzenie koncepcji merytorycznej

EKSPERCI KLINICZNI

Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono konsultacje w formie badania ankietowego. W badaniu ankietowym uczestniczyło 3 czołowych ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii mających doświadczenie w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w Polsce. Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u Zleceniodawcy (Novartis Polska Sp. z o.o.). Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Novartis Polska Sp. z o.o.*
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
ABA	Abatacept
ADA	Adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CARRA	<i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance</i>
CHAQ	<i>Child Health Assessment Questionnaire</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CSA	Cyklosporyna
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
cDMARDs	Konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>conventional disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EBM	<i>Evidence-Based Medicine</i>
ERA	Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>)
ESR	Wskaźnik sedymentacji krwinek czerwonych (ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i>)
ETA	Etanercept
GKS	Glikokortykosteroidy
GOL	Golimumab
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HLA	Ludzkie antygeny leukocytarne (ang. <i>human leukocyte antigens</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IL-17A	Interleukina 17A
IL-23	Interleukina 23
ILAR	Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (ang. <i>International League Against Rheumatism</i>)
ILAR	Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (ang. <i>International League of Associations for Rheumatology</i>)
iTNF	Inhibitory TNF alfa
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
JADAS	Skala oceny aktywności MIZS (ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i>)
JAQQ	<i>Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire</i>
JCA	Młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów (ang. <i>juvenile chronic arthritis</i>)
kg	Kilogram
LEF	Leflunomid
m.c.	Masa ciała
mg	Miligram
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. <i>juvenile idiopathic arthritis, JIA</i>)
MLZS	Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>juvenile psoriatic arthritis, JPsA</i>)

MRI	Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MTX	Metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
PASI	Wskaźnik opisujący stopień nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Program Lekowy
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
QoL	Jakość życia (ang. <i>quality of life</i>)
r.ż.	Rok życia
RCT	Badanie z randomizacją, czyli z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RF	Czynnik reumatoidalny (ang. <i>reumatoid factor</i>)
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SEK	Sekukinumab
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SpA	Spondyloartropatia
SSZ	Sulfasalazyna
TNF- α	Czynnik martwicy nowotworu α (ang. <i>tumor necrosis factor A</i>)
TOC	Tocylizumab
TOF	Tofacytynib
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
wg	Według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
ww.	Wyżej wymienione

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx®.

Substancją czynną wnioskowanego produktu jest sekukinumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, zaś wnioskowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx® w leczeniu chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego bądź mają do niego przeciwwskazania.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie jest zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale ekspertów klinicznych podczas *Advisory Board*. Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA.

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Cosentyx®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Oceniana interwencja – sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia [12]. Obecnie terapia sekukinumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych: B.35 „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)”, B.36 „Leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”, B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” oraz B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” [52].

Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Novartis Polska Sp. z o.o.*

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy Cosentyx® (substancja czynna: sekukinumab; roztwór do wstrzykiwań) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

Populację docelową stanowią chorzy z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku od 6 lat, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego bądź mają do niego przeciwwskazania, spełniający kryteria włączenia do leczenia określone w projekcie programu lekowego:

- rozpoznanie postaci MIZS na podstawie kryteriów ILAR,
- zajęcie co najmniej 3 stawów i co najmniej jedno miejsce aktywnego zapalenia przyczepów ścięgniastych w momencie rozpoczęcia leczenia lub udokumentowane w historii pacjenta,
- niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja po leczeniu co najmniej jednym niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym podawanym przez co najmniej 1 miesiąc, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja po leczeniu co najmniej 1 lekiem modyfikującym przebieg choroby podawanym przez co najmniej 2 miesiące, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w załączniku 9.1. Zapisy programu lekowego zostały opracowane przy udziale ekspertów klinicznych podczas *Advisory Board*.

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to przewlekła, heterogenna grupa autoimmunologiczno-zapalnych, układowych chorób tkanki łącznej, ujawniających się w wieku dziecięcym. Objawy w postaci bólesności i obrzęku stawów, długotrwałej gorączki, nawracających wysypek skórnych czy zapalenia błon surowiczych, pozwalające na rozpoznanie choroby, występują u dziecka przez co najmniej sześć tygodni [23].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów do 1997 roku określane było jako „młodzieńcze przewlekłe zapalenie stawów” (JCA, ang. *juvenile chronic arthritis*) - określenie to było używane zgodnie z Europejską Ligą Antyreumatyczną (EULAR, ang. *European League Against Rheumatism*). Z kolei „młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów” (JRA, ang. *juvenile rheumatoid arthritis*) było praktykowane zgodnie z terminologią przyjętą przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, ang. *American College of Rheumatology*). To ujednolicenie nomenklatury oraz klasyfikacji MIZS nastąpiło dopiero w Durbanie podczas Światowego Kongresu Reumatologicznego Międzynarodowej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (ILAR, ang. *International League Against Rheumatism*). Natomiast w Edmonton w 2001 r. przeanalizowano kryteria, które służą rozpoznaniu choroby i ponownie opracowano obowiązujący do tej pory podział na podtypy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów [41, 40].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 2019 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems*; ICD-10) klasyfikuje młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów pod kodem M08.0 [37]. Wyróżnia ona także 6 innych typów młodzieńczego zapalenia stawów, których szczegółowy podział przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja młodzieńczego zapalenia stawów wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [37]

Kod ICD-10	Opis
M08	Młodzieńcze zapalenie stawów
M08.0	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
M08.1	Młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów
M08.2	Młodzieńcze zapalenie stawów o początku układowym (uogólnionym)
M08.3	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie o początku wielostawowym (seronegatywne)
M08.4	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (skąpo stawowym)
M08.8	Inne młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
M08.9	Młodzieńcze zapalenie stawów, nieokreślone (niespecyficzne)

Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, ang. *International League of Associations for Rheumatology*) wyróżniła sześć, scharakteryzowanych w tabeli poniżej, typów klinicznych MIZS. Podstawą tej klasyfikacji młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów są objawy kliniczne występujące w pierwszych 6 miesiącach choroby (liczba zajętych stawów, objawy pozastawowe, obecność czynnika reumatoidalnego).

Tabela 2. Typy MIZS

Typ MIZS
▪ Zapalenie stawów o początku uogólnionym
▪ Zapalenie stawów o początku nielicznostawowym
▪ Zapalenie stawów o początku wielostawowym seropozytywne (RF+)
▪ Zapalenie stawów o początku wielostawowym seronegatywne (RF-)
▪ Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>psoriatic juvenile idiopathic arthritis</i>)
▪ Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA, ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>)

RF: czynnik reumatoidalny (ang. *rheumatoid factor*)

Rozpatrywanymi w niniejszej analizie typami MIZS są młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS) oraz zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA).

2.3. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza MIZS jest złożona i dotychczas nie została w pełni poznana. Na inicjację procesu zapalnego, leżącego u podstaw omawianej patologii, mają wpływ zarówno predyspozycje genetyczne, jak i niekorzystne oddziaływania czynników środowiskowych, w tym stresu czy infekcji [23].

Czynniki genetyczne

Częstsza zapadalność na MIZS w rodzinach, w których choroba już występowała potwierdza, że wystąpienie choroby jest uwarunkowane genetycznie. Wykazano, że u rodzeństwa dzieci chorych na MIZS, artropatia może się rozwinąć 15–30-krotnie częściej. Należy tym niemniej wskazać, że omawiane schorzenie nie jest chorobą przekazywaną genetycznie, jednakże do jej ujawnienia przyczyniają się antygeny głównego układu zgodności tkankowej (MHC, ang. *major histocompatibility complex*) u ludzi, tzw. kompleksu HLA (ang. *human leukocyte antigen*) [23]. Geny układu HLA położone są na krótszym ramieniu chromosomu szóstego, a ich produkty regulują procesy wiązania i prezentacji antygenów limfocytom T. Zaobserwowano silną asocjację pomiędzy występowaniem u pacjentów określonych alleli HLA, czyli poszczególnych wersji danego genu, a rozwojem określonych typów artropatii. Uważa się także, że pewne zestawy cząsteczek antygenowych HLA przeciwdziałają autoagresji oraz zmianom destrukcyjnym w układzie ruchu, hamując ujawnienie się artropatii. Na rysunku poniżej przedstawiono zależności pomiędzy typem MIZS a różnymi genami układu HLA [23, 41, 40, 81].

Rysunek 1 Zależności pomiędzy typem MIZS a różnymi genami układu HLA [23, 41, 40]



Źródło: Dąbkowska 2019 [23]

Na zwiększone ryzyko wystąpienia chorób o podłożu autoimmunologicznym, w tym MIZS, wpływa także polimorfizm genów, niepowiązanych z układem HLA, których produkty wpływają na przebieg nabytej odpowiedzi immunologicznej. Do produktów tych należą cytokiny i ich receptory, peptydy sygnałowe inicjujące bądź blokujące reakcje odpornościowe czy białka receptorowe dla limfocytów. Szczególne znaczenie w powyższym procesie przypisuje się zaburzeniom strukturalnym w regionie TRAF1/C5 w obrębie chromosomu 9, co skutkuje zaburzeniem przekazywania TNF- α – zależnego oraz zmianom w układzie dopełniacza [23, 41, 40, 81].

Czynniki środowiskowe

Do dotychczas zidentyfikowanych czynników środowiskowych mających wpływ na rozwój MIZS u dzieci zalicza się [41]:

- czynniki infekcyjne;
- okołoporodowe (ekspozycja na nikotynę podczas życia płodowego, poród >42 tygodnia ciąży);
- szczepienia (żywa atenuowana szczepionka przeciw różyczce);
- stres.

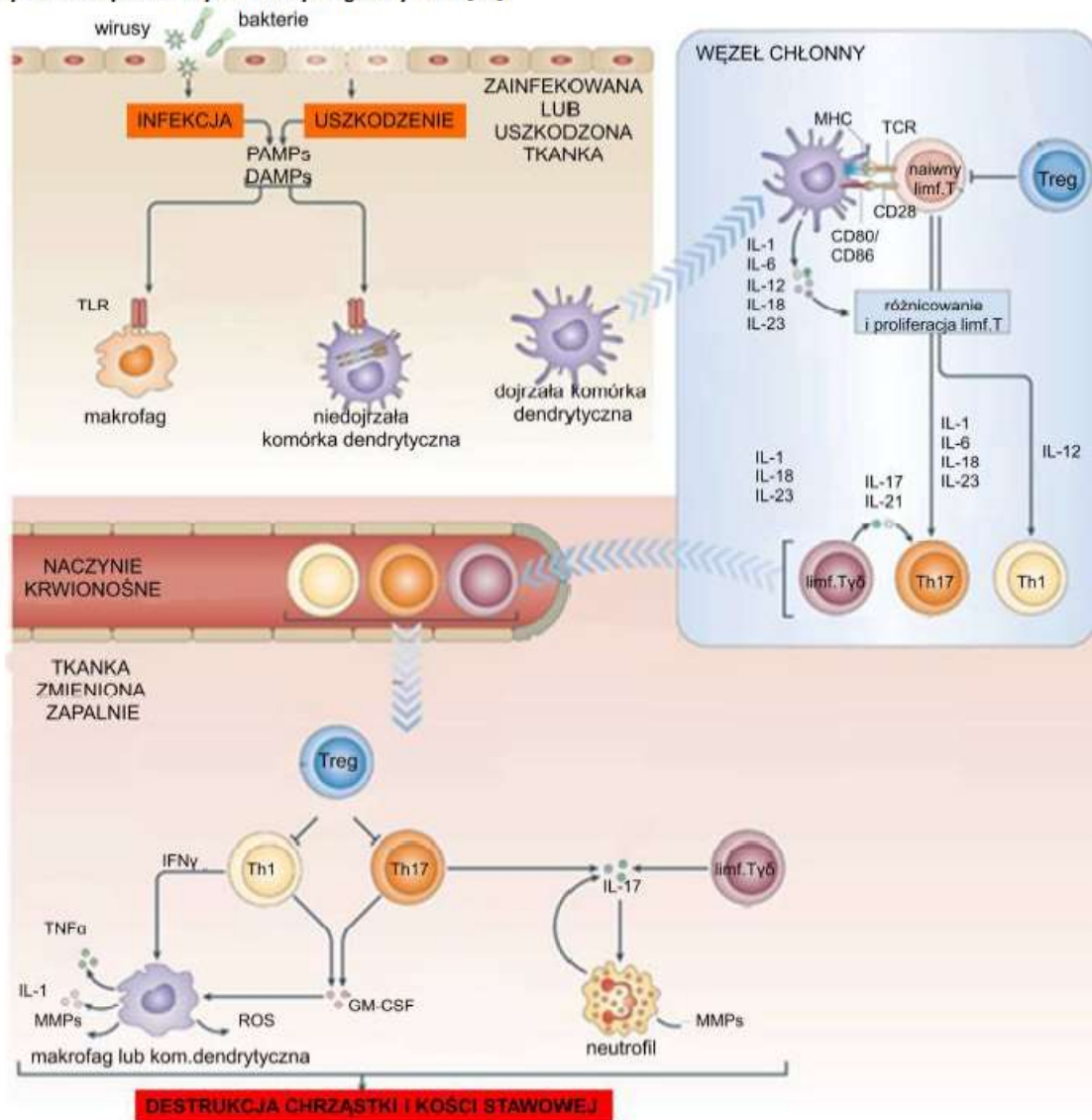
Wśród czynników infekcyjnych, mających znaczący udział w ujawnieniu się artropatii lub zaostrzających chorobę, należy wymienić parwowirusa B19, wirusy: grypy A, Epsteina Barr, różyczki czy nagminne zapalenie przyusznic oraz bakterie: paciorkowce grupy A, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis* czy *Borrelia burgdorferi*. Ryzyko zachorowania na MIZS zwiększają szczególnie, wymagające hospitalizacji, infekcje dróg oddechowych, przewodu pokarmowego czy skóry, występujące u dzieci do pierwszego roku życia [23, 81].

Udział czynników infekcyjnych w etiopatogenezie MIZS potwierdza fakt obecności we krwi pacjentów przeciwciał rozpoznających białka bakteryjne szoku cieplnego czy też lipidu A bakterii Gram-ujemnych. Przypuszcza się, że fragmenty bakteryjnych peptydoglikanów są transportowane do stawu poprzez makrofagi i komórki dendrytyczne indukując kolejne ogniwa łańcucha procesu zapalnego. Wspólnie wymienione czynniki zakłócają prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego, w konsekwencji prowadząc do hipersekcji cytokin prozapalnych, w tym – czynnika martwicy nowotworu α (TNF- α , ang. *tumor necrosis factor*) oraz interleukiny 1 (IL – interleukin), czy IL-6, przez makrofagi, komórki dendrytyczne oraz limfocyty T. Te ostatnie komórki, aktywowane przez antygen, migrują z krwi do błony maziowej stawów, inicjując napływ do tych regionów tkankowych kolejnych komórek zapalnych. W efekcie dochodzi do przewlekłego stanu zapalnego toczącego się pierwotnie w obrębie błony maziowej stawów, a następnie rozszerzającego się na tkanki okołostawowe, przyczepy ścięgien i mięśnie. Spośród wymienionych związków o charakterze prozapalnym, głównym czynnikiem prowadzącym do rozwoju MIZS jest TNF- α . Czynnikiem ten, syntetyzowany głównie przez monocyty i makrofagi, uczestniczy niemal we wszystkich etapach odpowiedzi zapalnej. I tak, dowiedziono, że TNF- α wzmacnia naciekanie tkanek przez leukocyty, aktywuje komórki układu odporności wrodzonej oraz indukuje wytwarzanie IL-1, IL-6 i innych mediatorów zapalenia, jak również czynników wzrostu. Ponadto, zapoczątkowuje odpowiedź nabytą poprzez pobudzanie dojrzewania komórek dendrytycznych, a współdziałając z innymi cytokinami stymuluje proliferację i różnicowanie limfocytów B, T i komórek cytotoksycznych. Omawiany czynnik zdolny jest także do podtrzymywania odpowiedzi zapalnej w obrębie stawów, co zachodzi poprzez aktywację makrofagów, synowocytów o typie fibroblastów, jak również stymulację syntezy innych prozapalnych cytokin. Znany jest także jego wpływ na przemiany kataboliczne komponentów macierzy pozakomórkowej struktur kostno-stawowych, zachodzący zarówno poprzez aktywowanie enzymów degradujących je, w tym metaloproteinaz, jak i wzmacnianie resorpcji kości, poprzez promowanie aktywności osteoklastów, przy udziale – syntetyzowanej przez aktywowane limfocyty T – cytokiny RANKL (ang. *receptor activator of NF- κ B ligand*) [23, 81].

Pod wpływem działania czynników środowiskowych u dzieci z genetycznie uwarunkowaną podatnością dochodzi do aktywacji układu immunologicznego i rozwoju procesu zapalnego w stawach (postać wielostawowa i nielicznostawowa) lub uogólnionego (postać systemowa). W odpowiedzi na działanie czynnika wywołującego (najczęściej antygeny bakterii lub wirusów) uruchamiane są mechanizmy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (Rysunek 2). Komórki tego układu rozpoznają charakterystyczne struktury patogenów (PAMPs) lub uszkodzonych własnych tkanek (DAMPs), m.in. agrekan, fibryliny, MMP3, białka szoku termicznego czy rodzinę białek S100. Antygeny te są rozpoznawane przy pomocy receptorów PRR, głównie receptorów aktywujących komórki z rodzin TLR, które pełnią szczególną rolę w indukowaniu i ukierunkowywaniu nabytej odpowiedzi immunologicznej. Ponadto PAMPs i DAMPs są rozpoznawane przez przeciwciała naturalne, co powoduje aktywację układu dopełniacza drogą klasyczną [41].

Aktywowane komórki związane z odpornością wrodzoną wytwarzają chemokiny, cytokiny, biorące udział w odpowiedzi zapalnej, a niektóre komórki (komórki dendrytyczne, monocyty/makrofagi) prezentują antygeny limfocytom T, inicjując odpowiedź nabytą. Z kolei limfocyty podtrzymują lub wygaszają czynność komórek zapalnych, odpowiednio przez wytwarzane cytokiny (np. IFN- γ , IL-17) lub aktywność supresyjną regulatorowych limfocytów T (Treg). Komórki odporności wrodzonej naciekające błonę maziową otrzymują liczne sygnały, dostarczane m.in. przez składniki dopełniacza, cytokiny, ligandy PRR, bezpośredni kontakt z komórkami aktywowanymi i mikrocząsteczkami, wskutek czego komórki te są utrzymywane w stanie ciągłej aktywacji i w sposób przewlekły wytwarzają różne czynniki prozapalne i enzymy degradujące tkankę łączną. Złożone oddziaływania pomiędzy komórkami odporności wrodzonej i nabytej tworzą „błędne koło” napędzające odpowiedź zapalno-destrukcyjną. Taki stan prowadzi do stopniowego i nieodwracalnego zniszczenia struktur stawowych [41].

Rysunek 2 Uproszczony schemat patogenezy MIZS [41]



Źródło: Kaminiarczyk-Pyzałka 2013 [41]

W badaniach prowadzonych w ostatnich latach wykazano znaczące różnice kliniczno-laboratoryjne i immunologiczne pomiędzy postaciami MIZS, co wskazuje na odrębną patogenezę podtypów choroby.

Postacie o początku nieliczno- i wielostawowym są typowymi przedstawicielami chorób autoimmunologicznych. Dominują w nich nieprawidłowości nabytej odpowiedzi immunologicznej. Autoantygeny chrząstki stawowej aktywują autoreaktywne limfocyty T, w tym Th1 i Th17, produkujące prozapalne IFN-γ i IL-17. Z drugiej strony hamowane są komórki T regulatorowe o działaniu supresyjnym. Nierównowaga między autoreaktywnymi komórkami Th1/Th17 a komórkami T regulatorowymi prowadzi do załamania się tolerancji w stosunku do autoantygenów i w konsekwencji do uruchomienia mechanizmów nabytej odpowiedzi immunologicznej. Wynikiem tych interakcji jest indukcja wydzielania czynników prozapalnych (TNF-α, IL-1, IL-6) i rozwój miejscowego stanu zapalnego. W postaci systemowej MIZS dominują zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w tym nadmierna aktywacja genów związanych z interleukiną 6, receptorami Toll-podobnymi/IL-1R i ze szlakiem przekazywania sygnału z udziałem receptorów aktywowanych proliferatorami peroksydomów typu gamma (PPARγ). Zahamowana jest ekspresja genów komórek NK, limfocytów T oraz

procesów biologicznych związanych z układem zgodności tkankowej, w tym prezentacji antygenów. Brak kontroli nad alternatywną drogą wydzielania wewnątrzkomórkowego prowadzi do nadmiernej aktywacji makrofagów, monocytów i neutrofilów, które uwalniają w niekontrolowany sposób białka prozapalne (IL-1, IL-6, IL-18, białko S100) wywołując uogólnioną reakcję zapalną. Dodatkowo u chorych na postać systemową MIZS rzadko stwierdza się autoreaktywne limfocyty. W związku z powyższymi ten typ choroby zalicza się do chorób autozapalnych [41].

Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów charakteryzuje się autoreaktywnymi limfocytami T swoistymi dla antygenów i wysokimi mianami autoprzeciwciał i zazwyczaj wykazuje silny związek z allelami MHC klasy II. Rozkład immunologicznej samotolerancji obejmuje allele MHC klasy II, co sugeruje kluczową rolę limfocytów T pomocniczych (Th) CD4+. Uważa się, że stan zapalny jest konsekwencją zaburzenia równowagi między prozapalnymi Th1/Th17 a przeciwzapalnymi regulatorowymi komórkami T (Treg). Spadek liczby komórek Treg jest odwrotnie skorelowany ze wzrostem populacji komórek Th17 i wynika z różnicowania naiwnych komórek T pod wpływem IL1 β . Różnicowanie naiwnych limfocytów T do limfocytów Th powoduje wytwarzanie prozapalnej cytokiny IL17, która może indukować produkcję IL6, MMP1 i 3, IL8 (chemoatraktant neutrofilów) przez synowiocyty, co w konsekwencji prowadzi do zniszczenia stawów [82].

Patogeneza ERA jest napędzana przez prezentację za pośrednictwem HLA-B27 artretycznego peptydu po aktywacji komórek T i wydzielaniu IL23 i IL17. Zapalenie ściany jelita zwykle towarzyszące ERA jest napędzane przez komórki $\gamma\delta$ T, wrodzone komórki limfoidalne typu 3 lub Th17 oraz produkcję IL17 i IL23. Zapalenie przyczepów ścięgniastych jest wywoływane przez powtarzającą się stymulację stresem biomechanicznym, w wyniku której dochodzi do mikrourazów i uwalniania fibronektyny, hialuronianu i innych składników molekularnych z uszkodzonej tkanki łącznej, co może bezpośrednio aktywować makrofagi maziówkowe, komórki zrębu i produkcję IL23 w celu utworzenia pętli dodatniego sprzężenia zwrotnego. Co ciekawe, patogeneza łuszczycowego MIZS o późnym początku przypomina ERA z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i zapaleniem ściany jelita. Łuszczycowe MIZS o wczesnym początku charakteryzuje się zaangażowaniem adaptacyjnych mechanizmów immunologicznych w rozwój zapalenia palców [82].

W tabeli poniżej przedstawiono różnice w patogenezie poszczególnych podtypów MIZS.

Tabela 3. Różnice w patogenezie podtypów MIZS [82]

Parametr	Nielczonostawowe	Wielostawowe	ERA	MIZS	Systemowe
Rodzaj choroby	Autoimmunologiczny	Autoimmunologiczny	Autoimmunologiczny	MIZS o wczesnym początku - autoimmunologiczny, natomiast MIZS o późnym początku - autozapalne	Autozapalne
Układ odpornościowy głównie zaangażowany w patogenezę	Adaptacyjny układ odpornościowy	Adaptacyjny układ odpornościowy	Adaptacyjny układ odpornościowy	- Adaptacyjny układ odpornościowy we wczesnym początku MIZS - Wrodzona odpowiedź immunologiczna w MIZS o późnym początku	Wrodzony układ odpornościowy
Asocjacja genów	MHC class II	MHC class II	HLA-B27	HLA-B/C, HLAB, IL28, IL23R, TNF1, TRAF3IP3, REL HLA-B27 w późnym MIZS	TNF, IL6, IL10, MIF, IL1
Przeciwciała	ANA	- ANA - RF, anti-CCP, anti-MCV – dla RF+	ANA może być w niektórych przypadkach dodatni	ANA we wczesnym początku MIZS	-
Dominujące komórki efektorowe	CD4+, CD8+ limfocyty T, neutrofile	CD4+, CD8+ limfocyty T	γδT-komórki, Th17 komórki	Podzbioru komórek Th1 i Th17, makrofagi	Monocyty, makrofagi, neutrofile
Kluczowy moment w patogenezie	Brak równowagi między komórkami zapalnymi Th1/Th17 i Treg	Brak równowagi między prozapalnymi Th1/Th17 i Treg	HLA-B27 zaangażowany w prezentację niezidentyfikowanego peptydu artretycznego powoduje aktywację komórek T i indukcję stresu retikulum endoplazmatycznego	- Aktywacja autozapalna w kompleksie maziowo-entezowym - Procesy autoimmunologiczne w tkankach pozastawowych	Nieprawidłowa aktywacja fagocytów prowadzi do nadmiernego wydzielania cytokin prozapalnych
Główne cytokiny prozapalne	TNFα, IL17, IFNγ	TNFα, IL17, IL33, IFNγ	TNFα, IL17, IL23	IL17, IL23	IL1, IL6, IL18, IL37, LRG i ADA2
Główne cele leczenia	Hamowanie proliferacji limfocytów T, rzadko konieczna jest terapia anti-TNFα	Hamowanie proliferacji komórek T, blokowanie TNFα	Blokowanie TNFα	Hamowanie proliferacji komórek T, blokowanie TNFα	Blokada szlaku sygnalizacyjnego IL1 i IL6

ANA: przeciwciała przeciwiądrowe (ang. *antinuclear antibodies*); anti-MCV: przeciwciała przeciwko zmutowanej cytrulinowanej wimentynie (ang. *antibodies against mutated citrullinated vimentin*); anti-CCP: antycykliczny cytrulinowany peptyd (ang. *anti-cyclic citrullinated peptide*); IL: interleukina (ang. *interleukin*); MIF: czynnik hamujący migrację makrofagów (ang. *macrophage migration inhibitory factor*); RF: czynnik reumatoidalny (ang. *rheumatoid factor*); TNF: czynnik martwicy nowotworów (ang. *tumour necrosis factor*)

2.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie MIZS ze względu na złożoną etiopatogenezę, heterogenność objawów klinicznych oraz brak charakterystycznych objawów schorzenia jest procesem złożonym. Z tego względu poszukuje się biomarkerów, tj. wskaźników biologicznych, których jakościowa i ilościowa ocena pozwoliłaby na szybkie potwierdzenie rozpoznania artropatii z następowym wdrożeniem właściwej terapii. Zastosowanie skutecznego leczenia, poprzedzone dokładną diagnostyką choroby, może – poprzez kontrolę procesu zapalnego i łagodzenie bólu – chronić przed trwałym uszkodzeniem stawów i umożliwić pacjentowi prawidłowe funkcjonowanie [23].

Aktualnie brak jest charakterystycznego biomarkera pozwalającego na jednoznaczne rozpoznanie MIZS oraz monitorowanie skuteczności jego leczenia. Należy wskazać, że idealnym biomarkerem powinien być związek mierzalny standaryzowanymi, zwalidowanymi, powszechnie dostępnymi metodami, obdarzony odpowiednią czułością i swoistością, którego wartości stężeń w materiale biologicznym odzwierciedlałyby dysfunkcję układu kostno-stawowego już we wczesnych fazach schorzenia [23].

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów rozpoznawane jest zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (ILAR). Kryteria rozpoznania obejmują [23, 70, 85]:

- 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.

Wyniki laboratoryjnych badań diagnostycznych, w tym – hematologicznych, biochemicznych, mikrobiologicznych, mimo iż nie stanowią jednoznacznego potwierdzenia rozpoznania, są pomocne w klasyfikowaniu pacjentów do poszczególnych postaci MIZS, wykluczaniu u nich innych chorób przebiegających z zapaleniem stawów, w ocenie aktywności choroby, ocenie zmian w obrębie narządów wewnętrznych, jak też i w monitorowaniu przebiegu choroby i jej leczenia [23].

Wśród badań laboratoryjnych wymienia się głównie [23]:

- podstawowe badania hematologiczne,
- badania biochemiczne,
- badania serologiczne – w tym czynnik reumatoidalny (RF, ang. *reumathoid factor*), przeciwciała przeciwjądrowe czy przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi.

Dodatkową funkcję w diagnostyce MIZS pełnią badania obrazowe. Zaliczamy do nich [23]:

- badania radiologiczne, głównie klatki piersiowej i stawów,
- badania ultrasonograficzne, głównie jamy brzusznej i stawów,
- rezonans magnetyczny,
- badania scyntygraficzne kości.

Powyższe metody pozwalają na wykluczenie złamań, przerostu czy dysplazji kości.

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Z uwagi na niejednorodność obrazu klinicznego choroby, obserwowanego w czasie 6 pierwszych tygodni trwania choroby oraz odmienności w wynikach laboratoryjnych badań diagnostycznych, Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, ang. *International League of Associations for Rheumatology*), wyróżniła sześć, scharakteryzowanych w tabeli poniżej, typów klinicznych MIZS [23].

Tabela 4. Obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS [23]

Typ MIZS	Objawy zawarte w definicji wg ILAR	Charakterystyka objawów zawartych w definicji ILAR i objawów towarzyszących
Zapalenie stawów o początku uogólnionym	Zapalenie jednego lub więcej stawów z towarzyszącą gorączką trwającą co najmniej 2 tygodnie (codziennie przez co najmniej 3 kolejne dni) oraz występowanie co najmniej jednego z wymienionych objawów: ▪ nawracające wysypki skórne, ▪ uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, ▪ powiększenie wątroby i/lub śledziony, ▪ zapalenie błony surowiczej	▪ symetryczne zapalenie stawów (najczęściej stawy biodrowe, nadgarstkowe, odcinek szyjny kręgosłupa), bóle stawów i tkiwość mięśni; ▪ gorączka wynosząca co najmniej 39°C pojawiająca się jedno- lub dwukrotnie w ciągu dnia, z towarzyszącymi dreszczami; ▪ wysypka o barwie łososiowej zlokalizowana na tułowie i twarzy towarzysząca gorączce, ustępująca wraz z obniżeniem temperatury ciała; ▪ zapalenie osierdzia przebiegające z dusznością i bólem w klatce piersiowej, rzadziej zapalenie opłucnej lub otrzewnej
Zapalenie stawów o początku nielicznostawowym	▪ postać przetrwała - zapalenie obejmujące mniej niż 4 stawy (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby); ▪ postać rozszerzająca się - zapalenie obejmujące więcej niż 4 stawy (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby)	▪ zapalenie dużych stawów, tj. kolanowego, łokciowego, skokowego, niesymetryczne wraz z obrzękiem i zaburzeniem ruchomości; ▪ rzadkie stany podgorączkowe
Zapalenie stawów o początku wielostawowym RF(+)	▪ Zapalenie obejmujące 5 lub więcej stawów (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby)	▪ symetryczne zapalenie stawów rąk oraz stóp; ▪ deformacje struktur stawowych pod postacią „palców butonierkowych” lub „tabędzich szyjek” wynikające z przykurczu lub przeprostu stawów palców; ▪ guzki reumatoidalne zlokalizowane na przedramieniu lub rękach; ▪ zmiany pozastawowe: zapalenie naczyń skóry, gorączka, krwawienia z przewodu pokarmowego, nefropatia, zawał serca, wady zastawkowe
Zapalenie stawów o początku wielostawowym RF(-)	▪ Zapalenie obejmujące 5 lub więcej stawów (w pierwszych 6 miesiącach trwania choroby)	▪ asymetryczne zapalenie stawów z towarzyszącym bólem i obrzękiem, najczęściej dotyczące stawu kolanowego, nadgarstka, łokciowego, skokowego; ▪ zapalenie błony maziowej stawów; ▪ przykurcz zgięciowy, sztywność stawów; ▪ objawy pozastawowe: osłabienie, stany podgorączkowe, utraty masy ciała
Tłuszczycowe zapalenie stawów	Zapalenie stawów z towarzyszącą tłuszczycą lub zapalenie stawów wraz z obecnością co najmniej dwóch towarzyszących objawów: ▪ zapalenie palców (dactylitis), ▪ onycholiza (zmiany tłuszczycowe na paznokciach), ▪ występowanie tłuszczycy u krewnego pierwszego stopnia	▪ zapalenie stawów kolanowych, skokowych, palców rąk, śródstopia, biodrowych, krzyżowo-biodrowych; ▪ zapalenie palców rąk oraz stóp pod postacią „palców kielbaskowatych”; ▪ zmiany skórne pod postacią tłuszczycy pospolitej zlokalizowane najczęściej na paznokciach w formie bruzd, zażółceń lub zagłębień („objaw naparstka”); ▪ objawy pozastawowe: zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawkowe, choroba śródmiąższowa płuc

Typ MIZS	Objawy zawarte w definicji wg ILAR	Charakterystyka objawów zawartych w definicji ILAR i objawów towarzyszących
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapalenie stawów wraz z obecnością co najmniej dwóch towarzyszących objawów: ▪ ból stawów krzyżowo-biodrowych lub zapalny ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej trwający obecnie lub stwierdzony w przeszłości, ▪ obecność antygenu HLA-B27, ▪ początek zapalenia stawów u chłopców po 6 roku życia, ▪ ostre zapalenie błony naczyniowej oka, ▪ występowanie u krewnego pierwszego stopnia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit, objaw Reitera lub ostre zapalenie błony naczyniowej oka	▪ zapalenie przyczepów ścięgien obejmujące połączenie ścięgna Achillesa z kością piętową, rozciągnięto podeszwowe, śródstopie, przyczepy ścięgna miednicy lub kręgosłupa lędźwiowego z towarzyszącym obrzękiem i tkliwością; ▪ zapalenie stawów dotyczące głównie bioder lub innych stawów dolnej części ciała

Poniżej wyszczególniono obraz kliniczny wnioskowanych podtypów MIZS [41].

➤ Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS):

Najczęściej stan zapalny dotyczy dużych stawów obwodowych, które zajęte są asymetrycznie. U większości pacjentów zapalenie stawów o wiele lat wyprzedza pojawienie się typowych dla łuszczycy zmian skórnych. W takim przypadku rozpoznanie tej postaci MIZS mogą potwierdzić towarzyszące zmianom zapalnym w stawach: dactylitis (zapalenie palców), zmiany łuszczycowe na paznokciach („objaw naparstka”) lub łuszczycy u krewnego I stopnia. Wskaźniki laboratoryjne ostrego procesu zapalnego są zmienne w zależności od aktywności choroby. W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić:

- grzybicę,
- twardzinę,
- inne postacie MIZS.

➤ Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA):

Dotyczy około 10-15% pacjentów z MIZS. Jest to jedyna postać choroby, która częściej występuje u chłopców. Podstawą rozpoznania jest współwystępowanie zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgien. W przypadku izolowanego zapalenia stawów lub zapalenia przyczepów ścięgien diagnozę potwierdzają poniższe objawy (co najmniej 2):

- bolesność stawów krzyżowo-biodrowych lub zapalny ból okolicy lędźwiowo-krzyżowej (aktualnie lub w wywiadzie),
- obecność antygenu zgodności tkankowej HLA-B27 (występuje u 30-40% pacjentów z tą postacią),
- początek choroby u chłopców > 6 r.ż.,
- ostre zapalenie błony naczyniowej oka (z bólem i zaczerwienieniem),
- występowanie w rodzinie (krewni I stopnia): zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych z zapalną chorobą jelit lub ostrego zapalenia naczyń.

Przebieg naturalny

Przebieg młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów ma charakter przewlekły z okresami zaostrzeń i remisji [85]. Obraz choroby jest niejednorodny. Niezależnie od postaci cechą charakterystyczną MIZS jest zajęcie procesem zapalnym stawów, co klinicznie objawia się obrzękiem, bolesnością i ograniczeniem ruchomości. W MIZS proces zapalny prowadzi do znacznego zniszczenia struktur stawowych, dochodzi do zwężenia szpar stawowych, nadżerek na powierzchniach stawowych, zahamowania wzrostu kości, osteoporozy okołostawowej czy zrośnięcia się ze sobą powierzchni stawowych (ankylozy). U wielu pacjentów proces zapalny przybiera formę procesu miejscowego – przy objawach klinicznych zajęcia jednego, dwóch stawów występuje brak podwyższenia lub mierne podwyższenie wykładników laboratoryjnych zapalenia. Istnieje jednak grupa pacjentów, u których od początku obserwuje się uogólniony i bardzo agresywny przebieg procesu chorobowego, w którym może dojść do zahamowania wzrostu dziecka lub zajęcia narządów wewnętrznych. Ponadto MIZS niesie ze sobą ryzyko objęcia procesem zapalnym błony naczyniowej oka (zwłaszcza w postaci nielicznostawowej) oraz występowania zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca, niedorozwój żuchwy), które prowadzą do trwałego kalectwa [41, 40].

Powikłania

Następstwem procesu zapalnego stawów jest faza destrukcyjna prowadząca do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności. W najmłodszej grupie wiekowej istnieje większa tendencja do uogólnienia procesu chorobowego oraz wczesnego wystąpienia powikłań w postaci zaburzeń tempa wzrastania (karłowatość reumatoidalna) poszczególnych kończyn oraz zmian rozwojowych, na przykład w przypadku zajęcia stawów skroniowo-żuchwowych dochodzi do niedorozwoju żuchwy – stąd tak zwany „ptasi profil” [70].

Do poważnych powikłań należy zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*) stwierdzane u około 10–20% dzieci chorujących na MIZS, najczęściej w nielicznostawowej postaci MIZS, często o tak zwanym niemyim przebiegu klinicznym. Zauważalnym objawem może być niewielki zez lub zmiana sposobu pisanania, rysowania. Groźnym powikłaniem, chociaż coraz rzadziej obecnie spotykanym, może być amyloidoza [41, 70].

- Młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS): W niektórych przypadkach (głównie u chłopców) po stosunkowo łagodnym początku, przebieg choroby może stać się bardzo gwałtowny. Powikłania, które mogą wystąpić to:
 - kalectwo spowodowane uszkodzeniem narządu ruchu,
 - erythrodermia,
 - amyloidoza,
 - zapalenie aorty,
 - zapalenie śródmiąższowe płuc,
 - zapalenie kości.
- Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA): Tej postaci choroby towarzyszy ryzyko wystąpienia kalectwa z powodu utrwalonych zmian w narządzie wzroku, rozwoju zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa lub rozwoju spondyloartropatii. Powikłaniem choroby może być zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki mitralnej i amyloidoza [41].

Rokowanie

Ważnym elementem oceny przebiegu MIZS i zarazem wyboru strategii leczenia jest uwzględnienie czynników predykcyjnych złego rokowania, do których należą [85]:

- przyspieszony OB;
- symetryczne i aktywne zapalenie stawów;
- RF, anty-CCP, antygen HLA-B27;
- płeć żeńska;
- początek choroby we wczesnym dzieciństwie;
- kwestionariusz *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ) > 0,75 na początku choroby.

W postaci MIZS o początku uogólnionym do czynników złego rokowania zalicza się utrzymywanie się przez 6 miesięcy objawów choroby układowej, w tym – gorączki czy wysokich wartości wskaźników ostrej fazy, a ponadto zajęcie procesem zapalnym stawu biodrowego, szczególnie ze zmianami radiologicznymi w postaci zwężenia szpary stawowej czy nadżerek, a także destrukcja stawu krzyżowo-biodrowego. W postaci wielostawowej MIZS czynnikami złej prognozy są zmiany zapalne stawów biodrowych, kręgosłupa szyjnego, obecność we krwi RF oraz przeciwciał anty-CCP, a także radiologicznie zdefiniowane dysfunkcje stawów w postaci zwężenia szpar stawowych i nadżerek kostnych. Natomiast w postaci nielicznostawowej MIZS do grupy omawianych czynników zalicza się zapalenie stawu biodrowego, kręgosłupa szyjnego, stawu skokowego lub nadgarstkowego, utrzymujące się podwyższone wartości laboratoryjnych wskaźników ostrej fazy, a w badaniu radiologicznym – obecność zwężenia szpar stawowych czy nadżerek kostnych [23].

MŁZS i ERA:

Dzieci z ERA i MŁZS z przedłużoną ekspozycją na glikokortykosteroidy są bardziej narażone na zachorowalność w krajach rozwijających się w porównaniu z krajami rozwiniętymi [21]. Rokowanie w chorobie jest znacznie gorsze u pacjentów z ERA lub MŁZS z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub zapaleniem entez [62, 61]. Badania wykazały również, że gorączka i atopia są istotnymi wskaźnikami złego stanu zdrowia pacjentów z ERA [28, 29], podczas gdy nadwaga została uznana za istotny predyktor większej niepełnosprawności u pacjentów z MŁZS [65].

2.6. Leczenie – zalecenia ogólne

Stan zapalny leżący u podstaw rozwoju MIZS, w swoim agresywnym przebiegu, szybko może prowadzić do znacznych zmian strukturalno-funkcjonalnych w układzie kostno-stawowym. Wprowadzenie skutecznej farmakoterapii zabezpieczającej pacjenta przed rozwojem niepełnosprawności jest więc istotne. Stąd też leczenie, będące kombinacją metod farmakologicznych jak również technik nefarmakologicznych, zawsze ma na celu eliminację lub minimalizację aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, a tym samym niedopuszczenie do rozwoju powikłań, w tym – dysfunkcji narządów wewnętrznych czy narządu wzroku [23].

Zastosowanie u chorego właściwej terapii wymaga oceny aktywności choroby, najczęściej z wykorzystaniem, scharakteryzowanej poniżej, tzw. skali JADAS (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*).

Tabela 5. Ocena aktywności MIZS z użyciem wskaźnika JADAS [23]

Wskaźniki JADAS	
1.	Całkowita ocena aktywności choroby przez lekarza mierzona na 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS, ang. <i>visual analog scale</i>), gdzie 0 = brak aktywności, a 10 = maksymalna aktywność.
2.	Całkowita ocena dobrego samopoczucia według dziecka lub rodzica mierzona na 10-centymetrowej skali VAS, gdzie 0 = bardzo dobre samopoczucie, a 10 = bardzo złe samopoczucie.
3.	Liczba stawów aktywnych, w których stwierdza się obrzęk; jeśli nie jest obecny, liczy się dodatkowo stawy z ograniczeniem ruchomości i wzmożonym uciepleniem, bólem lub tkliwością; ocenia się 71, 27 lub 10 stawów (JADAS71, JADAS27, JADAS10).
4.	Wartość ESR, sformatowana do skali 0–10.

JADAS oblicza się jako sumę punktów z 4 powyższych zmiennych. Całkowite wyniki wynoszą odpowiednio: 0–101, 0–57 lub 0–40 dla poszczególnych wskaźników, tj. JADAS71, JADAS27 czy JADAS10.

Wprowadzenie u chorego modyfikacji stosowanego sposobu leczenia wymaga natomiast oceny stanu klinicznego pacjenta, dokonywanego z użyciem ACR Pediatric 30 (ang. *American College of Rheumatology Pediatric 30*), tj. skali, której charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Kryteria poprawy stanu klinicznego pacjenta ACR Pediatric [23]

ACR Pediatric
1. Liczba stawów z czynnym zapaleniem.
2. Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości.
3. Ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS.
4. Ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS.
5. Ocena niepełnosprawności z użyciem kwestionariusza CHAQ (<i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i>).
6. Wartość CRP lub ESR (OB).

Wytyczne dotyczące farmakoterapii dzieci z MIZS obejmują stosowanie:

- niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),
- glikokortykosteroidów (GKS),
- konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (cDMARDs),
- leków biologicznych.

Szczegółowy opis rekomendowanych oraz dostępnych opcji terapeutycznych w analizowanej populacji pacjentów zamieszczono w rozdziale 2.8.

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.7.1. Dane epidemiologiczne

Rozpowszechnienie (chorobowość) jest definiowane jako liczba osób żyjących, u których występuje określony problem zdrowotny. Zapadalność natomiast jest definiowana jako proporcja nowych, tzn. nowo zdiagnozowanych przypadków w określonym czasie, np. w ciągu miesiąca lub roku. Szacując zapadalność zwykle również wyraża się ją procentowo jako proporcję liczebności populacji, której dotyczy analiza.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów to przewlekła, heterogenna grupa autoimmunologicznych i autozapalnych, układowych chorób tkanki łącznej, ujawniających się w wieku dziecięcym. Objawy w postaci bólesności i obrzęku stawów, długotrwałej gorączki, nawracających wysypek skórnych czy zapalenia błon surowiczych, pozwalające na rozpoznanie choroby, występują u dziecka przez co najmniej 6 tygodni [23].

MIZS jest najczęściej rozpoznawaną przewlekłą artropatią dzieci i młodzieży, która ujawnia się częściej u dziewczynek niż u chłopców. Wyjątek stanowi postać choroby przebiegająca z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), która około trzy razy częściej rozpoznawana jest u chłopców. Predyspozycja występowania u dziewczynek wynika prawdopodobnie z pobudzającego wpływu estrogenów na układ immunologiczny, którego hiperaktywność leży u podstaw rozwoju MIZS. Zachorowalność na MIZS zależy również od uwarunkowań etnicznych, środowiskowych oraz klimatycznych [23].

Dane epidemiologiczne dotyczące występowania MIZS są niejednorodne i często odmienne, jednak przyjmuje się, że częstość występowania omawianej artropatii waha się od około 4 do 14 zachorowań na 100 tysięcy dzieci ogólnoswiatowej populacji (brak jest danych specyficznych dla Polski) [23]. Występujące różnice w danych

epidemiologicznych wynikają prawdopodobnie z niejednorodnych definicji i kryteriów rozpoznania artropatii stosowanych w różnych rejonach świata oraz ekspozycji dzieci predysponowanych genetycznie na odmienne wpływy czynników środowiskowych [23].

W tabeli poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane dotyczące zapadalności na MIZS dla czterech krajów europejskich (Dania, Hiszpania, Polska, Wielka Brytania) oraz Stanów Zjednoczonych.

Tabela 7. Dane dotyczące zapadalności na MIZS

Kraj	Okres badania	Zapadalność	Źródło danych
Polska	b.d.	5-6/100 tys. dzieci	Dąbkowska 2019 [23]
Wielka Brytania	2000-2018	5,6/100 tys. osób (do 16 r.ż.)	Costello 2022 [22]
Hiszpania	2004-2006	7/100 tys. dzieci	Modesto 2010 [45]
Stany Zjednoczone	1996-2009	12/100 tys. osobo-lat (do 15 r.ż. włącznie)	Harrold 2013 [31]
Dania	1992-2002	24/100 tys. osobo-lat (do 16 r.ż.)	Cardoso 2021 [9]

Z powyższych danych wynika, że zapadalność na MIZS waha się w granicach od 5-24/100 000 dzieci. Obliczona średnia zapadalność z powyższych wartości wynosi ok. 12/100 000 dzieci.¹

Istnieją znaczne różnice w danych epidemiologicznych dotyczących postaci ERA i MŁZS, które można przypisać różnicom w kryteriach diagnostycznych stosowanych w dużych badaniach populacyjnych [21]. Rozbieżności te mogą również wynikać z różnic w częstości występowania i rozpowszechnieniu MŁZS wśród różnych grup etnicznych. W obserwacyjnym badaniu kohortowym Consolaro 2019 [21], do którego włączono 9 081 pacjentów z JIA ze 130 ośrodków na całym świecie, pogrupowanych w osiem obszarów geograficznych odnotowano, że najwyższy odsetek ERA i MŁZS w ogólnej populacji MIZS występuje odpowiednio w Azji Południowo-Wschodniej i Ameryce Północnej.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania ERA i MŁZS, które zostały zidentyfikowane dla czterech krajów europejskich (w tym Polski) oraz Stanów Zjednoczonych. Szczegółowe informacje znajdują się w kalkulatorze dołączonym do analizy wpływu na budżet [24].

Tabela 8. Częstość występowania ERA i MŁZS wśród chorych z MIZS

Publikacja	Kraj	Populacja (N)	ERA	MŁZS
Canovas 2020 [8]	Wielka Brytania, Stany Zjednoczone, Austria	3 216	8%	6%
Jones 2020 [39]	Wielka Brytania	297	6%	4%
Listing 2018 [42]	Niemcy	953	10%	4%
Milatz 2019 [44]	Niemcy	5 879	18%	6%
Shoop 2021 [67]	Wielka Brytania	1 184	6%	7%
Žuber 2015 [84]	Polska	461	13%	2%
	Razem	11 990	13%	6%

Na podstawie powyższych danych częstość występowania ERA waha się w granicach od 6-18%, natomiast MŁZS 2-7%. Obliczona średnia częstość występowania ERA i MŁZS ważona liczebnością populacji w zidentyfikowanych badaniach wynosi odpowiednio 13% oraz 6%.

2.7.2. Wielkość populacji docelowej

W tabeli poniżej zestawiono oszacowanie liczebności populacji:

¹ $(5,5+7+12+24)/4 = 12,13$ – ze względu na fakt, że dane z publikacji Costello 2022 i Dąbkowska 2019 są podobne w obliczeniach wykorzystano tylko wartość z publikacji Dąbkowska 2019, która jest źródłem z populacji polskiej. Średnia bez pominięcia żadnego ze źródeł danych wynosi 10,82.

- obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (tj. populacji wyznaczonej w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Cosentyx® [12]);
- docelowej, wskazanej we wniosku;
- w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Tabela 9. Zestawienie oszacowań liczebności populacji

Parametr	Liczba pacjentów
Obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	11 099
Docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	
W której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 995

Szczegółowe dane dotyczące kalkulacji zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [24].

2.7.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów może wiązać się ze znacznym obniżeniem jakości życia chorych [30, 33, 79]. W następstwie procesu zapalnego stawów dochodzi do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności [85]. Charakterystycznym objawem dla MIZS jest sztywność poranna, która występuje najczęściej w postaci wielostawowej i wieloczłonowej. Pojawienie się objawów chorobowych wiąże się także ze zmianą zachowania dziecka, obserwowana jest niechęć do poruszania się, do spontanicznej zabawy oraz kontaktów z innymi dziećmi [70].

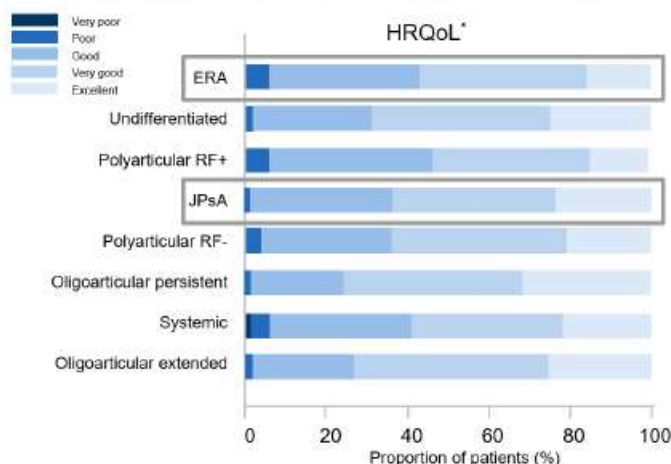
Narzędziem specyficznym, stosowanym w reumatologii w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów (MIZS) jest *Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire* (JAQQ). Kwestionariusz służy do oceny jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) dzieci między 2. a 18. rokiem życia (w przypadku dziecka poniżej 9. r.ż. na pytania odpowiada opiekun). Kwestionariusz JAQQ składa się z 74 pytań i skali oceny bólu VAS (0–100). Pytania zawarte na 7-stopniowej skali Likerta określają 4 główne domeny funkcjonowania: duże funkcje motoryczne, małe funkcje motoryczne, funkcjonowanie psychospołeczne i objawy ogólnoustrojowe. Im wyższa jest punktacja, tym gorsza ocena jakości życia w subiektywnej ocenie dziecka/opiekuna [68].

ERA i MŁZS to przewlekłe choroby reumatyczne wieku dziecięcego, objawiające się niejednorodnymi objawami klinicznymi i chorobami współistniejącymi, skutkującymi bólem, upośledzeniem wzrostu i rozwoju, pogorszeniem sprawności fizycznej i obniżonym HRQoL.

W kilku badaniach wykazano, że dzieci z MIZS mają gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, ang. *health related quality of life*) w porównaniu z dziećmi zdrowymi i dziećmi z innymi chorobami przewlekłymi [30, 33, 79]. Niewiele jest jednak badań, które opisują HRQoL pacjentów z ERA i MŁZS [77].

Badanie retrospektywne Weiss 2012 [77], w którym porównano obciążenie humanistyczne między postaciami MIZS wykazało, że pacjenci z ERA i MŁZS mają tendencję do zgłaszania niższych wyników HRQoL w porównaniu do pacjentów z innymi postaciami MIZS.

Rysunek 3 Zgłaszana HRQoL u pacjentów z MIZS, w tym ERA i MŁZS, na podstawie pięciostopniowej skali odpowiedzi [77]



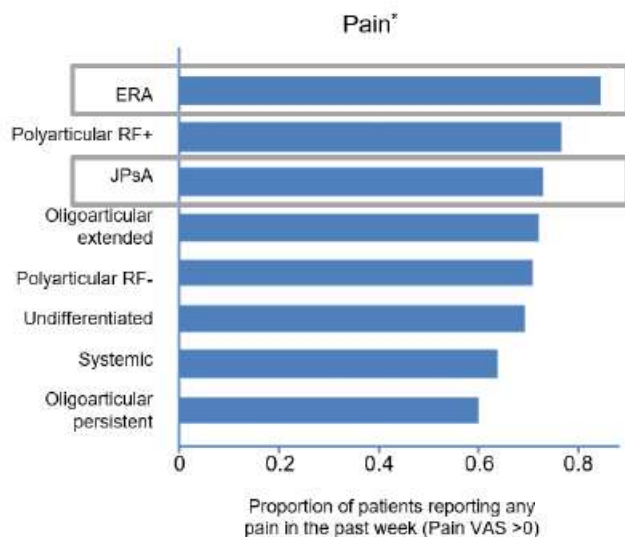
*HRQoL pacjent/rodzic poproszony o ocenę stanu zdrowia na pięciostopniowej skali odpowiedzi

Skróty: ERA: zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. *enthesitis-related arthritis*); JIA: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. *juvenile idiopathic arthritis*); JPsA: młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *juvenile psoriatic arthritis*); RF: czynnik reumatoidalny (ang. *rheumatoid factor*)

Źródło: Weiss 2012 [77], materiały od Zleceniodawcy [43]

Pacjenci z ERA i MŁZS mają również tendencję do zgłaszania silniejszego bólu w porównaniu z większością innych kategorii MIZS (Weiss 2012 [77]).

Rysunek 4 Odsetek pacjentów z MIZS, w tym ERA i MŁZS, zgłaszających ból w wizualnej skali analogowej [77]

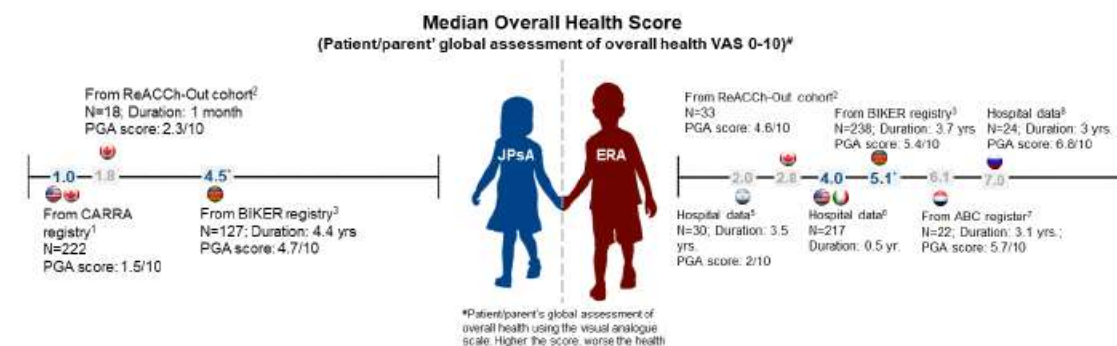


*Ból VAS (0-10); wyższa punktacja oznacza większe natężenie bólu

Źródło: Weiss 2012 [77], materiały od Zleceniodawcy [43]

Wyższą medianę ogólnego wyniku zdrowotnego odnotowano u pacjentów z ERA (wyniki w zakresie od 2,0 do 7,0) w porównaniu z MŁZS (zakres od 1,0 do 4,5), gdzie wyższa wartość wskazuje na gorsze wyniki (Rysunek 5) (Oen 2010 [53], Otten 2011 [54], Viswanath 2011 [76], Guo 2015a [28], Guo 2015b [29], Windschall 2015 [80], Russo 2017 [64], Zisman 2017 [83], Samad 2018 [65], Weiss 2018 [78]).

Rysunek 5 Globalna ocena stanu zdrowia ogólnego za pomocą wizualnej skali analogowej dla pacjentów z ERA i MŁZS



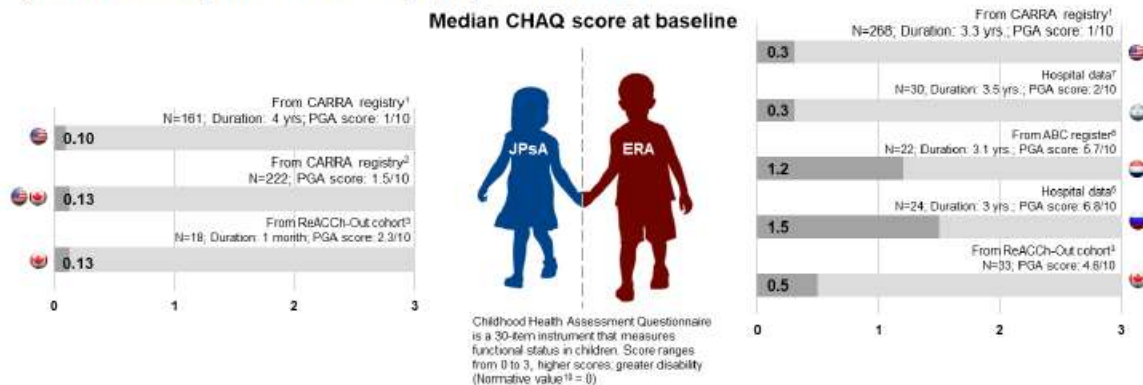
¹Zisman 2017 ²Weiss 2012 ³Samad 2018 ⁴Russo 2017 ⁵Weiss 2018 ⁶Viswanath 2011 ⁷Otten 2011 ⁸Guo 2015 ⁹Guo 2015

Skróty: ABC: Arthritis and Biologicals in Children; BIKER: Biologika in der Kinderreumatologie; CARRA: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Duration: czas od diagnozy; zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. *enthesitis-related arthritis*); JPsA: młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *juvenile psoriatic arthritis*); PGA: Physician's global assessment of disease activity; ReACCh-out: Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing outcomes; VAS: wizualna skala analogowa (ang. *visual analog scale*); yrs: rok

Źródła: Oen 2010 [53], Otten 2011 [54], Viswanath 2011 [76], Guo 2015a [28], Guo 2015b [29], Windschall 2015 [80], Russo 2017 [64], Zisman 2017 [83], Samad 2018 [65], Weiss 2018 [78]: materiały od Zleceniodawcy [43]

Stwierdzono również, że niepełnosprawność funkcjonalna jest bardziej wyraźna u pacjentów z ERA w porównaniu z pacjentami z MŁZS (Rysunek 6) (Oen 2010 [53], Otten 2011 [54], Windschall 2015 [80], Alexeeva 2017 [2], Russo 2017 [64], Zisman 2017 [83]).

Rysunek 6 Mediana punktów w skali CHAQ u pacjentów z ERA i MŁZS



¹Weiss 2012 ²Zisman 2017 ³Oen 2010 ⁴Alexeeva 2017 ⁵Otten 2011 ⁶Russo 2017

Kwestionariusz CHAQ jest 30-itemowym narzędziem do pomiaru stanu funkcjonalnego u dzieci. Punkcja waha się od 0 do 3, wyższa punktacja oznacza większą niepełnosprawność (wartość normatywna¹⁰ = 0).

Skróty: ABC: Arthritis and Biologicals in Children; BIKER: Biologika in der Kinderreumatologie; CARRA: Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire; Duration: czas od diagnozy; zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ang. *enthesitis-related arthritis*); JPsA: młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *juvenile psoriatic arthritis*); PGA: Physician's global assessment of disease activity; ReACCh-out: Research in Arthritis in Canadian Children emphasizing outcomes; yrs: rok

Źródła: Oen 2010 [53], Otten 2011 [54], Windschall 2015 [80], Alexeeva 2017 [2], Russo 2017 [64], Zisman 2017 [83]: materiały od Zleceniodawcy [43]

Pacjenci z ERA i MŁZS są bardziej narażeni na cierpienie z powodu złego stanu zdrowia emocjonalnego i psychicznego w wyniku dużego obciążenia objawami, których często doświadczają [55]. Pacjenci z MŁZS zgłaszali depresję, lęk i stres jako konsekwencję życia z fizycznymi ograniczeniami, znacznym bólem, zmienionym obrazem ciała, obniżoną akceptacją społeczną i niepewnością dotyczącą przyszłości [55]. Pacjenci z MŁZS są 2,4 razy

bardziej narażeni na depresję w porównaniu z populacją ogólną [6]. Istnieją dowody na to, że objawy depresji i lęku mają większy wpływ na jakość życia w porównaniu z innymi cechami choroby, w tym liczbą aktywnych stawów, bólem i czynnikami demograficznymi [27, 73]. Członkowie rodzin pacjentów z MIZS również doświadczają wysokiego poziomu lęku i depresji, co może mieć negatywny wpływ na zdrowie psychiczne ich dziecka i objawy bólowe związane z czynnikami MIZS [27].

Przeprowadzone badania wykazały, że dzieci z MIZS zgłaszają większą liczbę nieobecności w szkole w porównaniu do dzieci zdrowych [5, 20]. Uczniowie z MIZS, którzy byli w stanie chodzić do szkoły, byli ponad trzykrotnie bardziej narażeni na nieobecność w porównaniu do dzieci zdrowych (odpowiednio 63% vs. 20%) [5]. Dzieci z MIZS mogą również doświadczać trudności fizycznych w szkole, w tym trudności z pisaniem, korzystaniem z siłowni i siedzeniem przez dłuższy czas [20]. Wykazano, że dzieci z ERA mają najniższy udział w wychowaniu fizycznym w porównaniu z innymi podtypami MIZS [50]. Częste nieobecności w szkole i brak zaangażowania w zajęcia szkolne mogą ograniczać szanse dzieci na nawiązywanie przyjaźni i mogą znacząco przyczynić się do negatywnych wyników w nauce [5, 20].

Ponadto wspomnieć należy o istotnym aspekcie ekonomicznego obciążenia chorobą. Chorzy z MIZS obciążeni są także wysokimi kosztami związanymi z chorobą. Konieczność częstych wizyt lekarskich generuje koszty związane z ewentualną absencją w pracy chorych lub w przypadku dzieci – ich opiekunów. Badania wskazują, iż pomimo dobrego poziomu wykształcenia w grupie chorych na MIZS znaczny odsetek chorych pozostaje bezrobotny. Wśród tej grupy chorych bezrobocie powoduje nie tylko obciążenie ekonomiczne pojedynczych jednostek z MIZS, ale także społeczeństwa, które musi zapewnić wsparcie finansowe tym osobom [71].

Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce nie zmienia się istotnie od wielu lat i pozostaje jednym z najniższych w Europie. Wg danych opublikowanych w 2020 r. dostęp do innowacyjnego leczenia miało w Polsce ok. 14% chorych z MIZS [51]. Pomimo poprawy rokowania dzięki innowacyjnym terapiom w MIZS i możliwości zmniejszenia niekorzystnych następstw choroby, wciąż znaczna część pacjentów wchodzi w dorosłe życie z aktywną chorobą, a to oznacza zwiększenie grona młodych ludzi, którzy rozpoczynają dorosłe życie z pozycji osoby niepełnosprawnej z wszystkimi tego stanu rzeczy konsekwencjami [51, 71].

Aktualny program lekowy B.33 dotyczący leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów nie zawiera refundowanych opcji terapeutycznych dla postaci ERA i MŁZS. Adalimumab, etanercept i tofacytynib są zarejestrowane do zastosowania w odpowiednio: ERA, ERA/MŁZS (od 12 r.ż.) i MŁZS, nie są jednak finansowane w tych podgrupach chorych (a tofacytynib w żadnej grupie chorych z MIZS). W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną [52]. Zatem pacjenci z MIZS (postać ERA i MŁZS) mogą zostać objęci leczeniem biologicznym niestandardowo, tj. tylko w określonych sytuacjach po uzyskaniu indywidualnej zgody.

Dla pacjentów z ERA i MŁZS liczba możliwych do zastosowania terapii jest zatem znacznie ograniczona poprzez zapisy wynikające z programu lekowego B.33, czyli brak standardowej refundacji w Polsce leków biologicznych we wnioskowanych podgrupach pacjentów. Powyższe wskazuje na występującą w Polsce niezaspokojoną potrzebę medyczną (*unmet need*) pacjentów z ERA oraz MŁZS.

Reasumując, poprawa dostępu do usług zdrowotnych i skutecznych leków stosowanych w terapii MIZS w omawianej grupie chorych powinna stanowić kluczowy aspekt mający na celu zaspokojenie potrzeb zdrowotnych ocenianej populacji pacjentów. Refundacja sekukinumabu w ramach proponowanego programu lekowego obejmującego chorych z MIZS (postać ERA i MŁZS) adresuje właśnie tę istniejącą niezaspokojoną potrzebę medyczną.

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

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

2.8.1. Praktyka kliniczna w Polsce

Leczenie MIZS ma na celu eliminację lub minimalizację aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, a tym samym niedopuszczenie do rozwoju powikłań, w tym – dysfunkcji narządów wewnętrznych czy narządu wzroku. Wytyczne dotyczące farmakoterapii dzieci z MIZS obejmują stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów (GKS), klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (cDMARDs) oraz leków biologicznych [23].

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę zidentyfikowanych polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MIZS.

Tabela 10. Zestawienie zidentyfikowanych polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MIZS

Organizacja, kraj, referencja, rok	Zalecane leki/ substancje
Dąbkowska i wsp. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne, Polska, 2019 [23]	Wytyczne dotyczące farmakoterapii dzieci z MIZS obejmują stosowanie: - niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), - glikokortykosteroidów (GKS), - konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (cDMARDs), - leków biologicznych.
Stajszczyk M., Osiowe spondyloartropatie w Polsce, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Polska, 2022 [72]	Lekami pierwszego rzutu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. W przypadku pacjentów z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazynę lub metotreksat oraz – w uzasadnionych przypadkach – leczenie miejscowe glikokortykosteroidami. Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF- α (iTNF) oraz leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (iIL-17).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ są powszechnie stosowane w terapii MIZS, ich udział procentowy wynosi około 50%. Leki te mają działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe oraz przeciwzapalne. Do najczęściej stosowanych zalicza się m.in. ibuprofen, naproksen czy indometacynę [23]. Stosowanie NLPZ może wiązać się z rozwojem działań niepożądanych, w postaci reakcji alergicznych, dolegliwości żołądkowo-jelitowych, zaburzeń funkcji wątroby czy nerek, a nawet supresji szpiku kostnego [23]. NLPZ najczęściej podawane są w połączeniu z innymi lekami zalecanymi w terapii MIZS, jednak mogą być podawane również w monoterapii [23].

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy są stosowane w terapii MIZS w 46%. Leki mogą być podawane systemowo lub dostawowo [23]. Glikokortykosteroidy podawane dostawowo są zalecane u pacjentów z aktywnie toczącym się procesem zapalnym w obrębie pojedynczych stawów, ze względu na ich lokalne działanie. Efekt terapeutyczny tych leków utrzymuje się przez co najmniej 4 miesiące, może też spowodować remisję. Wśród leków podawanych dostawowo stosowane są głównie heksacetonid triamcynolonu, który może być stosowany zarówno w monoterapii oraz w skojarzeniu z metotreksatem [23]. Systemowe glikokortykosteroidy stosuje się najczęściej wśród pacjentów z układowym typem artropatii, w celu łagodzenia ogólnoustrojowych objawów, gorączek, anemii czy zmian skórnych. Glikokortykosteroidy są stosowane również jako terapia pomostowa podczas włączania leczenia z zastosowaniem cDMARDs. Najczęściej stosowany jest metylprednizolon oraz prednizon [23]. Glikokortykosteroidy powodują liczne działania niepożądane, w tym hamowanie wzrostu, opóźnianie dojrzewania płciowego, zaćmę oraz nietolerancję laktozy. W związku z tym zaleca się stosowanie jak najmniejszych dawek w możliwie jak najkrótszym czasie. Zalecana dawka steroidów wynosi do 1 mg/kg/dzień [23].

Konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs)

Kolejną grupę leków stosowanych w leczeniu MIZS stanowią konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby. Leki te, poprzez regulację odpowiedzi immunologicznej z następowym hamowaniem aktywności procesów zapalnych, zmniejszają szybkość rozwoju uszkodzeń strukturalnych układu ruchu [23]. Obecnie cDMARDs włączane są wcześniej w przebiegu leczenia MIZS, co pozwala na zwiększenie szans na uzyskanie remisji choroby i zapobiega trwałym uszkodzeniom w obrębie stawów [23]. Lekiem pierwszego rzutu jest metotreksat, który jest skutecznym lekiem o długotrwałej aktywności, który może być stosowany w leczeniu wszystkich typów MIZS. Jest na ogół dobrze tolerowany. Do spotykanych działań niepożądanych należą dolegliwości ze strony układu pokarmowego i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Odpowiedź na leczenie u większości pacjentów obserwuje się już w ciągu pierwszych 2–3 tygodni leczenia [23]. Kolejnymi lekami z grupy cDMARDs stosowanymi w leczeniu MIZS są lefunomid i sulfasalazyna. W porównaniu z metotreksatem, sulfasalazyna jest gorzej tolerowana przez organizm i cechuje się mniejszą efektywnością w leczeniu MIZS. Odpowiedź na leczenie osiąga się w ciągu 6–8 tygodni [23]. Do pozostałych cDMARDs należą hydroksychlorochina, cyklosporyna, azatiopryna oraz sole złota. Jednak ze względu na mniejszą efektywność i większe ryzyko działań niepożądanych są rzadziej stosowane w leczeniu artropatii [23].

Leki biologiczne

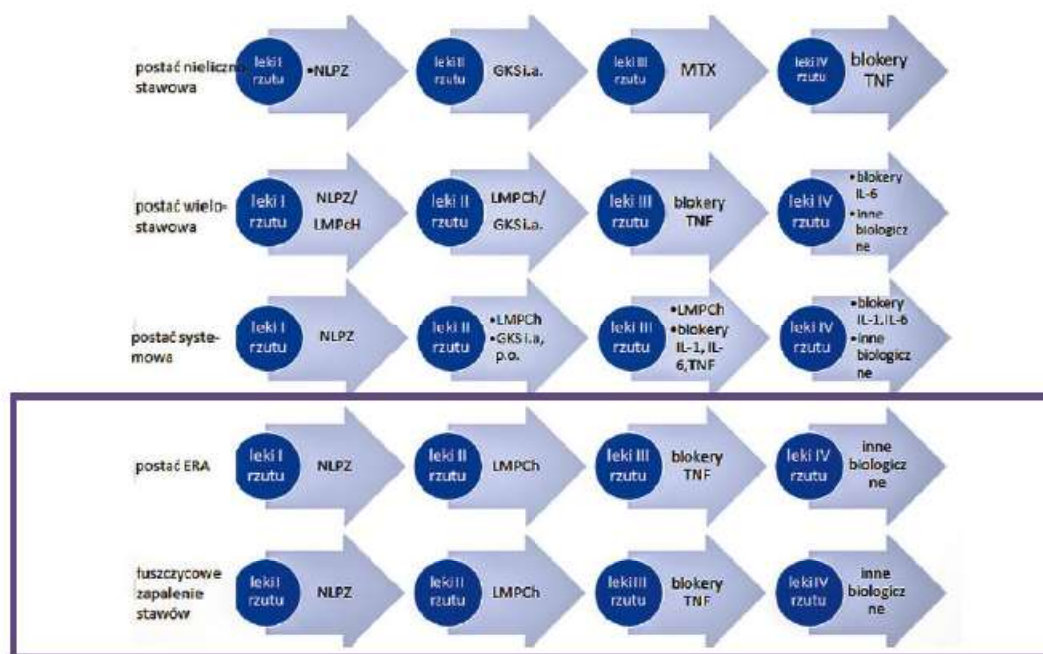
Leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego [23]. Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF- α (iTNF) oraz leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (iIL-17) [72]. Leki należące do omawianej grupy charakteryzują się długim okresem półtrwania. Najlepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się przy długotrwałym stosowaniu tej grupy farmaceutyków [23]. Leki biologiczne stosowane w leczeniu MIZS przedstawiono w poniższej tabeli:

Tabela 11. Leki biologiczne stosowane w leczeniu MIZS [23, 72]

Lek	Mechanizm działania
Etanercept	Inhibitor TNF, rekombinowane białko fuzyjne
Inflixymab	Inhibitor TNF, monoklonalne przeciwciało chimeryczne TNF
Adalimumab	Inhibitor TNF, przeciwciało monoklonalne anty TNF
Anakinra	Antagonista receptora IL-1
Kanakinumab	Inhibitor IL-1, przeciwciało monoklonalne anty-IL-1 β
Rilonacept	Supresor IL-1, rozpuszczalne białko fuzyjne
Tocilizumab	Antagonista receptora IL-6
Abatacept	Selektywny modulator kostymulacji limfocytów T, rozpuszczalne białko fuzyjne
Sekukinumab	Inhibitor interleukiny-17A (IL-17A)

Na rysunku poniżej przedstawiono strategię leczenia MIZS uwzględniającą zależne od postaci MIZS stosowanie określonych grup farmaceutyków jako leków I, II, III oraz IV rzutu (Rysunek 7) [23]. Poniższe strategię zostały przedstawione w zaleceniach dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z 2019 roku [23].

Rysunek 7 Strategia leczenia poszczególnych postaci MIZS [23]



ERA: zapalenie przyczepów ścięgniastych (ang. *enthesitis-related arthritis*); GKS i.a.: glikokortykosteroidy podawane dostawowo; GKS p.o.: glikokortykosteroidy podawane doustnie; NLPZ: niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh: leki modyfikujące przebieg choroby (ang. DMARDs); IL (interleukin): interleukina; TNF: czynnik martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor*)

W czerwcu 2022 roku Polskie Towarzystwo Reumatologiczne wydało raport „Osiowe spondyloartropatie w Polsce. Dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego” [72], który zawiera odniesienia m. in. do młodzieńczych spondyloartropatii, do których według kryteriów kwalifikacyjnych MIZS zaliczamy MŁZS i ERA. W raporcie przedstawiono również rozdział dotyczący leczenia osiowych spondyloartropatii. Zidentyfikowany dokument stanowi najaktualniejsze źródło informacji na temat polskiej praktyki klinicznej. Wg informacji zawartych w raporcie leczenie biologiczne powinno być rozważone u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Ogólnie w leczeniu osiowych spondyloartropatii, do których należy zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa czy nieradiograficzna postać spondyloartropatii osiowej, aktualną praktyką wg wytycznych jest rozpoczynanie leczenia od inhibitorów TNF- α (iTNF). Autorzy raportu wskazują, że taki zapis wynikał z długiej obecności leków z grupy iTNF w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zaznaczono, że podobny zapis zawarty był w poprzednich rekomendacjach EULAR w odniesieniu do leczenia RZS w chwili wejścia do praktyki klinicznej leków o innym mechanizmie działania niż hamowanie TNF alfa. Analogiczna sytuacja ma miejsce obecnie w leczeniu spondyloartropatii (SpA). Zapis ten nie ogranicza możliwości zastosowania leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (iIL-17) w pierwszej linii leczenia biologicznego. W przypadku niepowodzenia terapii iTNF w pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie drugiego iTNF lub iIL-17. Niewątpliwym postępowaniem w terapii SpA jest możliwość stosowania leków o innym mechanizmie działania niż hamowanie TNF alfa, których skuteczność i bezpieczeństwo zostały potwierdzone w badaniach klinicznych. W raporcie zamieszczono również informację, że podczas kongresu EULAR w 2022 r. w Kopenhadze ogłoszono

planowaną publikację poświęconą zmianie rekomendacji dotyczącej leczenia SpA. Jednym z jej elementów jest uznanie równorzędnej roli iTNF oraz iIL-17 w pierwszej linii leczenia poprzez wskazanie, że „aktualną praktyką jest rozpoczynanie terapii od iTNF lub iIL-17 wobec nowo rekomendowanej grupy leków dla pacjentów ze SpA – inhibitorów kinaz janusowych (iJAK)” [72].

Pozycjonowanie leków biologicznych u pacjentów ze SpA w codziennej praktyce klinicznej wymaga znajomości mechanizmu działania, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej zarówno w odniesieniu do objawów stawowych – osiowych i obwodowych, w tym np. zapalenia przyczepów ścięgniastych i palców, jak i manifestacji pozastawowych, np. zapalenia błony naczyniowej oka, łuszczycy oraz choroby zapalnej jelit [72]. Eksperti wskazują, że wyniki badań klinicznych potwierdzają, że iIL-17 znajdują praktyczne zastosowanie w leczeniu pacjentów z różnymi postaciami klinicznymi SpA, zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, postaci nieradiograficznej spondyloartropatii oraz osiową postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Leki z tej grupy mogą być zastosowane w pierwszej linii po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii iTNF [72].

2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

Poniżej zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu MIZS, w których szczególną uwagę zwrócono na zalecenia w zakresie terapii rekomendowanych w ERA i MŁZS. Wytyczne zostały wydane przed zarejestrowaniem sekukinumabu w ERA i MŁZS.

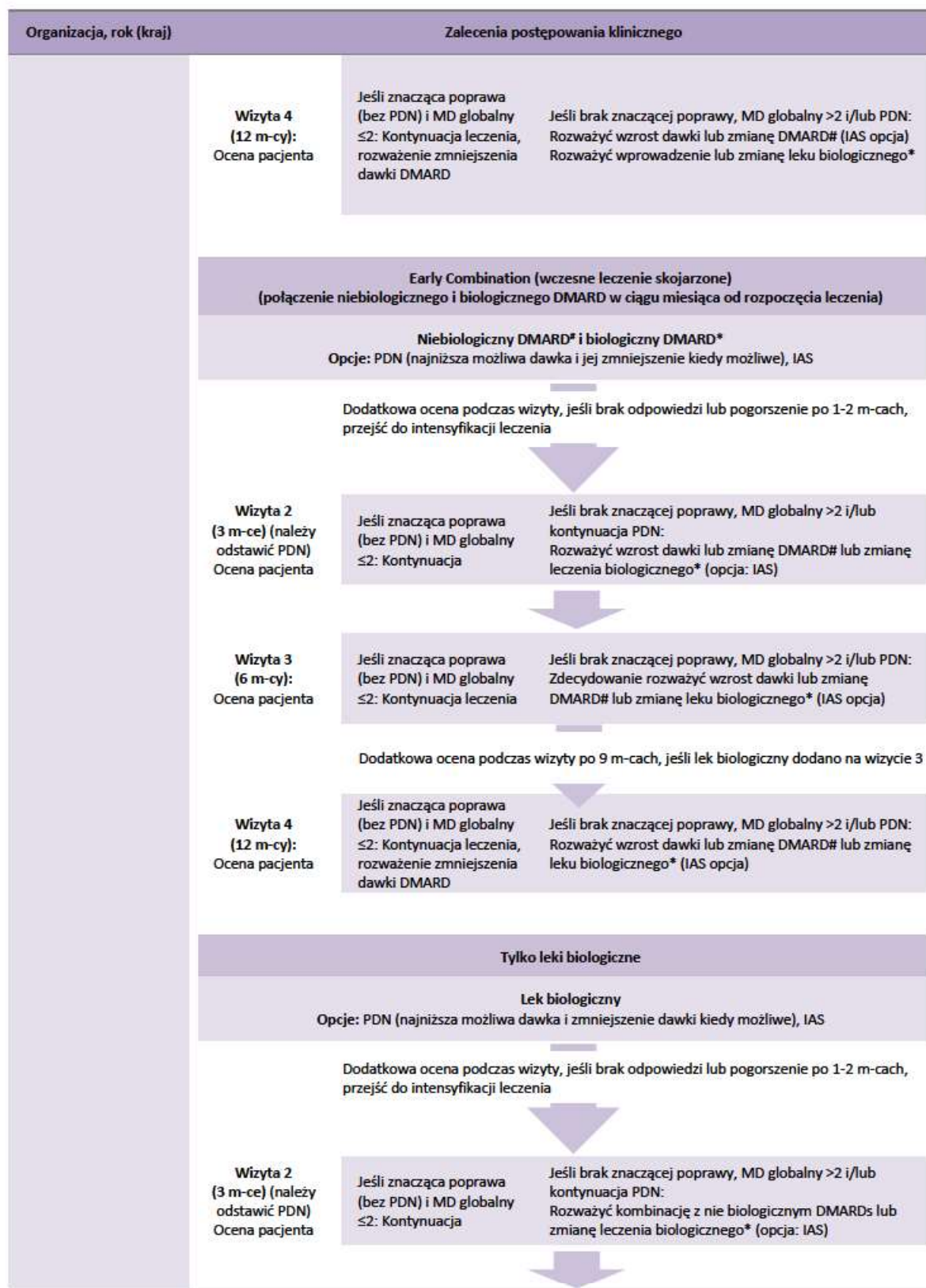
Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego										
American College of Rheumatology/Arthritis Foundation (ACR), 2019, Stany Zjednoczone [58]	W wytycznych ACR przedstawiono zasady leczenia trzech postaci MIZS:										
	1. Niesystemowego zapalenia wielostawowego (≥5 kiedykolwiek zajętych stawów), które może obejmować dzieci z MIZS zdiagnozowane według ILAR z:										
	- wielostawowym (dodatnim lub ujemnym czynnikiem reumatoidalnym), - rozszerzonym oligostawowym zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, - łuszczycowym zapaleniem stawów, - niezróżnicowanym zapaleniem stawów.										
	2. Zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych obejmującego pacjentów z diagnozą według ILAR:										
	- zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, - łuszczycowego zapalenia stawów, - niezróżnicowanego zapalenia stawów.										
	3. Zapalenia przyczepów ścięgniastych (zapalenie w miejscach przyczepu ścięgien do kości), które może obejmować dzieci z MIZS zdiagnozowane według ILAR z:										
	- zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, - łuszczycowym zapaleniem stawów i niezróżnicowanym zapaleniem stawów.										
	- Interwencje uwzględnione w wytycznych obejmują: niesteroidowe leki przeciwzapalne, cDMARDs (leflunomid, metotreksat, sulfalazyna, potrójny niebiologiczny lek DMARD (metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochina)), leki biologiczne: TNFi (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) i nie-TNFi (abatacept (CTLA-4Ig), tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor), rytuksymab (anti-CD20)), glikokortykosteroidy doustne i podawane dostawowo (triamcinolone acetonide, triamcinolone hexacetonide, methylprednisolone acetate) oraz inne interwencje (terapia fizykalna, terapia zajęciowa). - Rekomendacje przedstawiono w tabeli:										
	<table><tr><th>Rekomendacje</th><th>Jakość dowodów</th></tr><tr><td colspan="2">Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii dla dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem wielostawowym</td></tr><tr><td colspan="2">Każde zalecenie poprzedzone jest sformułowaniem: "U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem wielostawowym..."</td></tr><tr><td>NLPZ</td><td></td></tr><tr><td> NLPZ są warunkowo zalecane jako terapia wspomagająca. </td><td>Bardzo niska</td></tr></table>	Rekomendacje	Jakość dowodów	Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii dla dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem wielostawowym		Każde zalecenie poprzedzone jest sformułowaniem: "U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem wielostawowym..."		NLPZ		NLPZ są warunkowo zalecane jako terapia wspomagająca.	Bardzo niska
	Rekomendacje	Jakość dowodów									
Ogólne zalecenia dotyczące farmakoterapii dla dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem wielostawowym											
Każde zalecenie poprzedzone jest sformułowaniem: "U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem wielostawowym..."											
NLPZ											
NLPZ są warunkowo zalecane jako terapia wspomagająca.	Bardzo niska										

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	cDMARDs - Warunkowo zaleca się stosowanie metotreksatu w porównaniu z leczeniem leflunomidem lub sulfasalazyną. - Stosowanie metotreksatu podskórnego jest warunkowo zalecane w porównaniu z metotreksatem doustnym. Umiarkowana (LEF); bardzo niska (SSZ) Bardzo niska Glikokortykosteroidy - Wewnątrzstawowe glikokortykoidy są warunkowo zalecane jako terapia wspomagająca. - Zdecydowanie zaleca się stosowanie heksacetonidu triamcynolonu zamiast acetonidu triamcynolonu w iniekcjach wewnątrzstawowych. - U pacjentów z wysoką lub umiarkowaną aktywnością choroby warunkowo zaleca się stosowanie terapii pomostowej z ograniczonym czasem stosowania (<3 miesięcy) doustnych glikokortykoidów podczas rozpoczynania lub intensyfikacji leczenia. - Terapia pomostowa może być najbardziej przydatna w przypadku ograniczonej mobilności i/lub znacznych objawów. - Warunkowo nie rekomenduje się stosowania terapii pomostowej z ograniczonym czasem stosowania doustnych glikokortykoidów (<3 miesiące) u pacjentów z niską aktywnością choroby. - Zdecydowanie nie rekomenduje się stosowania przewlekłego leczenia glikokortykosteroidami w małych dawkach, niezależnie od czynników ryzyka i aktywności choroby. Bardzo niska Umiarkowana Bardzo niska Bardzo niska Bardzo niska Bardzo niska Leki biologiczne - U dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem wielostawowym rozpoczynających leczenie lekiem biologicznym (ETA, ADA, GOL, ABA lub TOC) terapia skojarzona z cDMARD jest warunkowo zalecana w porównaniu z monoterapią lekiem biologicznym. - Terapia skojarzona z cDMARD jest zdecydowanie zalecana w przypadku infliksymabu. Bardzo niska (ETA, GOL); niska (ABA, TOC); umiarkowana (ADA) Niska Fizykoterapia i terapia zajęciowa U dzieci i młodzieży z JIA i zapaleniem wielostawowym, u których występują lub istnieje ryzyko wystąpienia ograniczeń funkcjonalnych, warunkowo zaleca się stosowanie fizykoterapii i/lub terapii zajęciowej. Niska (fizykoterapia); bardzo niska (terapia zanikowa) Ogólne wytyczne dotyczące początkowego i dalszego leczenia dzieci i młodzieży z JIA i zapaleniem wielostawowym Każde zalecenie poprzedzone jest sformułowaniem: "U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem wielostawowym..." Leczenie początkowe Wszyscy pacjenci: - Zdecydowanie zaleca się początkową terapię lekiem z grupy cDMARDs zamiast monoterapii NLPZ. - Warunkowo rekomenduje się stosowanie metotreksatu w monoterapii jako leczenia początkowego (jest warunkowo zalecane w porównaniu z potrójną terapią cDMARDs). Umiarkowana Niska Pacjenci bez czynników ryzyka:[†] - Wstępna terapia lekiem z grupy cDMARDs jest warunkowo zalecana zamiast terapii lekiem biologicznym. Niska Pacjenci z czynnikami ryzyka: - Terapia początkowa lekiem z grupy cDMARDs jest warunkowo zalecana w porównaniu z leczeniem biologicznym, przy czym należy pamiętać, że istnieją sytuacje, w których preferowana jest wstępna terapia lekiem biologicznym. - Początkową terapię biologiczną można rozważyć u pacjentów z czynnikami ryzyka, zajęciem stawów wysokiego ryzyka (np. kręgosłupa szyjnego, nadgarstka lub biodra), dużą aktywnością choroby i/lub u pacjentów, u których lekarz stwierdził wysokie ryzyko uszkodzenia stawów powodującego inwalidztwo. Niska

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	Kolejna terapia: Mała aktywność choroby (cJADAS-10 $\leq 2,5$ i ≥ 1 aktywny staw) Dla dzieci otrzymujących cDMARDs i/lub lek biologiczny: - Intensyfikacja leczenia jest zalecana warunkowo w stosunku do braku intensyfikacji terapii. - Eskalacja terapii może obejmować: wewnątrzstawowe wstrzyknięcie glikokortykoidu, optymalizację dawki cDMARDs, próbę zastosowania metotreksatu, jeśli nie została wykonana oraz dodanie lub zmianę leku biologicznego. Bardzo niska Dalsze leczenie: Umiarkowana/wysoka aktywność choroby (cJADAS-10 $> 2,5$) Jeśli pacjent otrzymuje monoterapię cDMARDs: - Dodanie leku biologicznego do pierwotnie stosowanego leku cDMARDs jest zalecane warunkowo zamiast zmiany na drugi lek cDMARDs. Niska - Dodanie leku biologicznego jest warunkowo zalecane w porównaniu ze zmianą na terapię potrójną lekami z grupy cDMARDs. Niska Jeśli pacjent otrzymuje pierwszy lek z grupy TNFi ($\pm$ cDMARDs): - Zmiana na lek biologiczny niebędący inhibitorem TNFi (TOC lub ABA) jest warunkowo zalecana w porównaniu z przejściem na leczenie drugim TNFi. Bardzo niska - Drugi lek z grupy TNFi może być wskazany u pacjentów, u których początkowa odpowiedź na pierwszy lek z grupy TNFi była dobra (tj. wtórne niepowodzenie). Jeśli pacjent otrzymuje drugi lek biologiczny: - Stosowanie TNFi, abataceptu lub tocilizumabu (w zależności od wcześniej otrzymywanych leków biologicznych) jest warunkowo zalecane zamiast rytuksymabu. Bardzo niska
	MIZS i zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych¹
	W MIZS z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych zdecydowanie zaleca się leczenie NLPZ w porównaniu z brakiem leczenia NLPZ. Bardzo niska
	U dzieci i młodzieży z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo stosowania NLPZ: - Zdecydowanie zaleca się dodanie TNFi zamiast kontynuowania monoterapii NLPZ. Niska - U których istnieją przeciwwskazania do stosowania TNFi lub po niepowodzeniu leczenia więcej niż jednym TNFi, warunkowo zaleca się stosowanie sulfasalazyny. Niska - Zdecydowanie nie zaleca się stosowania metotreksatu w monoterapii. Bardzo niska
	Glikokortykosteroidy U dzieci i młodzieży z aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo stosowania NLPZ: - Warunkowo zaleca się stosowanie terapii pomostowej z zastosowaniem doustnych glikokortykoidów (< 3 miesiące) podczas rozpoczynania lub intensyfikacji leczenia.* Bardzo niska - Jako terapię uzupełniającą warunkowo zaleca się śródstawowe wstrzykiwanie glikokortykosteroidów do stawów krzyżowo-biodrowych. Bardzo niska
	Terapia fizykalna U dzieci i młodzieży z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, u których występują ograniczenia funkcjonalne lub istnieje ryzyko ich wystąpienia, warunkowo zaleca się stosowanie fizjoterapii. Bardzo niska
	MIZS i zapalenie przyczepów ścięgniastych
	U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych zdecydowanie zaleca się leczenie NLPZ w porównaniu z brakiem leczenia NLPZ. Bardzo niska

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	U dzieci i młodzieży z MIZS i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych pomimo leczenia NLPZ: - Warunkowo zaleca się stosowanie TNFi w porównaniu z leczeniem metotreksatem lub sulfasalazyną. - Warunkowo zaleca się stosowanie terapii pomostowej z zastosowaniem doustnych glikokortykoidów (<3 miesiące) podczas rozpoczynania lub intensyfikacji leczenia. Niska Bardzo niska Terapia fizykalna U dzieci i młodzieży z MIZS i zapaleniem przyczepów ścięgniastych, u których występują ograniczenia funkcjonalne lub istnieje ryzyko ich wystąpienia, stosowanie fizykoterapii jest zalecane warunkowo. Bardzo niska * TNFi = inhibitory TNF (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab); † Leczenie pomostowe z zastosowaniem doustnych glikokortykoidów zdefiniowano jako krótki kurs (<3 miesięcy) doustnych glikokortykoidów, mający na celu szybką kontrolę aktywności choroby podczas rozpoczynania lub intensyfikacji terapii.
Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance, CARRA 2014, Stany Zjednoczone [59]	- Eksperci CARRA opracowali plany terapeutyczne przedstawiające strategie leczenia dla pierwszych 12 miesięcy terapii, a także definicje przypadków oraz harmonogramy monitorowania klinicznego i laboratoryjnego. - Plany terapeutyczne obejmują: plan Step-Up (niebiologiczny DMARD, po którym następuje biologiczny DMARD), plan Early Combination (wczesne leczenie skojarzone, połączenie niebiologicznego i biologicznego DMARD w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia) oraz plan Tylko leki biologiczne. - Podejście przedstawione w wytycznych zostało zatwierdzone przez 96% członków Komitetu Badawczego CARRA uczestniczących w bezpośrednim spotkaniu CARRA w 2013 roku. - Plany terapeutyczne CARRA, odnoszą się do wszystkich postaci umiarkowanego-ciężkiego MIZS z zajęciem > 4 stawów (łącznie), z wyłączeniem dzieci z postacią układową. Grupa ta obejmuje dzieci z wielostawową MIZS z czynnikiem reumatoidalnym (RF)+ i (RF), rozszerzoną oligostawową postacią MIZS oraz dzieci z postacią MIZS związaną z zapaleniem stawów (ERA), tłuszczycową lub nieodróżnicowaną MIZS, u których występuje zajęcie > 4 stawów. Step-Up (niebiologiczny DMARD, po którym następuje biologiczny DMARD) DMARD (MET, SSZ, LEF) Opcje: PDN (najniższa możliwa dawka i jej zmniejszenie, kiedy możliwe), IAS Dodatkowa ocena podczas wizyty, jeśli brak odpowiedzi lub pogorszenie po 1-2 m-cach, przejść do intensyfikacji leczenia Wizyta 2 (3 m-ce): (należy odstawić PDN) Ocena pacjenta Jeśli znacząca poprawa (bez PDN) i MD globalny ≤2: Kontynuacja DMARD Jeśli brak znaczącej poprawy, MD globalny >2 i/lub kontynuacja PDN: Rozważyć wzrost dawki lub zmianę DMARD# (IAS opcja) Rozważyć wprowadzenie leku biologicznego* Wizyta 3 (6 m-cy): Ocena pacjenta Jeśli znacząca poprawa (bez PDN) i MD globalny ≤2: Kontynuacja leczenia Jeśli brak znaczącej poprawy, MD globalny >2 i/lub PDN: Rozważyć wzrost dawki lub zmianę DMARD# (IAS opcja) Zdecydowanie rozważyć wprowadzenie lub zmianę leku biologicznego* Dodatkowa ocena podczas wizyty po 9 m-cach, jeśli lek biologiczny dodano na wizycie 3



Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego		
	Wizyta 3 (6 m-cy): Ocena pacjenta	Jeśli znacząca poprawa (bez PDN) i MD globalny ≤ 2 : Kontynuacja leczenia	Jeśli brak znaczącej poprawy, MD globalny > 2 i/lub PDN: Zdecydowanie rozważyć wprowadzenie DMARD# lub zmianę leku biologicznego* (IAS opcja)
	Dodatkowa ocena podczas wizyty po 9 m-cach, jeśli lek biologiczny dodano na wizycie 3		
	Wizyta 4 (12 m-cy): Ocena pacjenta	Jeśli znacząca poprawa (bez PDN) i MD globalny ≤ 2 : Kontynuacja leczenia, rozważenie zmniejszenia dawki DMARD	Jeśli brak znaczącej poprawy, MD globalny > 2 i/lub PDN: Rozważyć wprowadzenie DMARD# lub zmianę leku biologicznego* (IAS opcja)
*nie biologiczny DMARD: MET, SSZ, LEF; # biologiczny DMARD: dowolny lek skierowany przeciwko TNF α , IL-6R, limfocytom B oraz czynnikom kostymulującym limfocyty T			
Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group, Enthesitis-Related Arthritis, GKJR 2018, Niemcy [34]	- Protokoły GKJR przedstawiają strategię leczenia dla pierwszego roku leczenia młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA). - Leczenie dzieci i młodzieży z ERA, podobnie jak wszystkich pacjentów z MIZS, wymaga specjalnej wiedzy na temat leków, sportu, fizjoterapii, terapii zajęciowej i środków psychospołecznych. Dlatego zaleca się opiekę nad pacjentami przez zespół kierowany przez reumatologa dziecięcego i młodzieżowego lub przynajmniej zaangażowanie reumatologa dziecięcego w ramach konsultacji lekarskich. - Oprócz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), terapia lekowa ERA obejmuje glikokortykosteroidy, najlepiej wewnątrzstawowe, a także konwencjonalne syntetyczne i biologiczne DMARDs (leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby). - Lekarz prowadzący decyduje wraz z pacjentem i jego rodziną o lekach, które mają być stosowane, biorąc pod uwagę nasilenie objawów choroby, manifestacje obwodowe, osiowe i pozastawowe oraz choroby współistniejące i czynniki psychospołeczne oraz status rejestracyjny, skuteczność i bezpieczeństwo leków. - Specyficzne dla substancji różnice w oczekiwanej skuteczności są rejestrowane na początku terapii i uwzględniane w planowaniu leczenia (np. ADA lub ETA w obecności zapalenia błony naczyniowej oka związanego z ERA lub zapalnej choroby jelit). - Podstawowym celem terapii jest osiągnięcie choroby nieaktywnej klinicznie (zdefiniowanej jako JADAS ≤ 1), a co najmniej minimalnie aktywnej choroby. - Etapami wstępnymi przed osiągnięciem podstawowego celu terapii jest osiągnięcie poziomu objawów, który jest akceptowalny z punktu widzenia rodziców/pacjentów lub znaczna poprawa aktywności choroby. - Na podstawie konsensusu zaproponowano następujące cele leczenia ERA po rozpoczęciu terapii: - Miesiąc 3: Osiągnięcie akceptowalnego przez rodziców lub pacjentów poziomu objawów lub znacząca poprawa aktywności choroby. - Miesiąc 6: Nieaktywna choroba lub co najmniej osiągnięcie celu leczenia w miesiącu 3 i stosowanie systemowych glikokortykoidów w dawce $< 0,2$ mg/kg m.c./dobę lub < 10 mg/dobę. - Miesiąc 9: Nieaktywna choroba lub co najmniej osiągnięcie akceptowalnego poziomu objawów z perspektywy rodzica lub pacjenta z uwolnieniem od glikokortykoidów. - Miesiąc 12: Nieaktywna choroba, ale co najmniej osiągnięcie minimalnie aktywnej choroby. Jeśli te cele terapeutyczne zostaną osiągnięte, mamy do czynienia z odpowiedzią terapeutyczną. - Wskazania do zmiany terapii/eskalacji/deeskalacji - Nieosiągnięcie wymienionych celów terapeutycznych w określonych punktach czasowych uznaje się za wskazanie do eskalacji terapii, pod warunkiem, że wartość JADAS nie jest wysoka wyłącznie z powodu informacji od pacjenta/rodzica lub z powodu objawów bólowych podczas braku aktywności klinicznej. - Deeskalacja DMARDs następuje najwcześniej, gdy od co najmniej 6 miesięcy występuje nieaktywna choroba (JADAS ≤ 1) bez stosowania NLPZ lub glikokortykoidów. - Opracowano trzy alternatywne plany terapii ERA, które zostały uzgodnione przez członków GKJR. Zalecenia dotyczące działania zostały sformułowane zgodnie z powszechną codzienną praktyką, jednoznacznie nie stanowiąc wytycznych. - W protokole leczenia wspomniano sekukinumab. Zgodnie z dostępnymi danymi dotyczącymi dorosłych pacjentów z młodzieńczym zapaleniem stawów kręgosłupa, można założyć jego skuteczność w ERA. Autorzy wskazują, że podczas opracowywania wytycznych prowadzone było międzynarodowe randomizowane badanie kontrolowane w ERA. - Algorytm terapii: Zgodnie z praktyką kliniczną sugeruje się trzy ramiona farmakoterapii, jeśli wstępne leczenie NLPZ (co najmniej dwoma różnymi NLPZ w wystarczających dawkach przez co najmniej cztery tygodnie) i w razie potrzeby dodatkowymi glikokortykoidami wewnątrzstawowymi nie prowadzi do wystarczającej odpowiedzi terapeutycznej - Poniżej przedstawiono: Schemat terapeutyczny postępowania w zapaleniu stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. <i>enthesitis-related arthritis</i>; ERA)		

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	Fizykoterapia + NLPZ¹ + IAS^{2*} + systemowe sterydy* Ponowna ocena po 4 do maks. 8 tygodniach, rozważenie modyfikacji terapii najpóźniej po 12 tygodniach. <pre> graph TD A[Fizykoterapia + NLPZ¹ + IAS^{2*} + systemowe sterydy*] --> B[TNFi⁴] A --> C[SSZ] A --> D[MTX] B --> E[2. TNFi] C --> F[TNFi] D --> G[TNFi] C <--> D </pre> Ponowna ocena po 3 miesiącach, w razie potrzeby modyfikacja terapii. * W razie potrzeby ¹NLPZ: co najmniej 2 w dużych dawkach, możliwa kontynuacja w trakcie trwania leczenia ²opcjonalnie w przypadku izolowanego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, zapalenia stawów obwodowych lub zapalenia stawów skokowych, w razie potrzeby powtarzane ³w przypadku ciężkich objawów (silny ból, zapalenie stawów obwodowych, zapalenie błony naczyniowej oka), opcjonalnie ⁴preferowane w przypadku zajęcia osi z dużą aktywnością NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; IAS, glikokortykoidy podane wewnątrzstawowo; SSZ, sulfasalazyna; MTX, metotreksat; TNFi, inhibitor TNF
NICE 2015 [48], NICE 2021 [49], Wielka Brytania	- NICE opublikował dwie rekomendacje odnoszące się do leczenia MIZS, z uwzględnieniem populacji ERA i MŁZS: - Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis, NICE 2015 - Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis, NICE 2021 - NICE 2015: - ABA, ADA, ETA i TOC są rekomendowane, we wskazaniach rejestracyjnych, jako opcje leczenia MIZS, w tym o początku wielostawowym, o przebiegu wielostawowym i przedłużonym oligostawowym - ADA i ETA są zalecane, we wskazaniach rejestracyjnych, jako opcje leczenia ERA, to znaczy u osób w wieku 6 lat i starszych (ADA) oraz 12 lat i starszych (ETA), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego - ETA jest zalecany, we wskazaniach rejestracyjnych jako opcja w leczeniu MŁZS, tj. u osób w wieku 12 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na MTX lub u których MTX nie jest tolerowany - NICE 2021: - TFC jest rekomendowany jako opcja w leczeniu aktywnego wielostawowego MIZS (wielostawowe z dodatnim lub ujemnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego i wydłużone oligozapalenie stawów) oraz MŁZS u osób w wieku 2 lat i starszych, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami DMARD, i tylko wtedy, gdy: - TNFi nie są odpowiednie lub niewystarczająco kontrolują stan zdrowia - TFC może być stosowany z MTX lub w monoterapii, gdy MTX nie jest tolerowany lub gdy dalsze leczenie MTX nie jest właściwe - Jeśli TFC jest jednym z wielu leków uznanych za odpowiednie należy wybrać najmniej kosztowny - Aktualna ścieżka leczenia MIZS w UK:

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	 *rzadko w MIZS o przebiegu wielostawowym Skróty: IV – dożylnie; MTX: metotreksat; p.o.: doustnie; SC: podskórnie; BMT: przeszczep szpiku kostnego (ang. <i>bone marrow transplantation</i>); ASC: komórki macierzyste pochodzące z tkanki tłuszczowej (ang. <i>adipose stem cells</i>)
NHS 2015, Anglia [46]	W dokumencie <i>Clinical Commissioning Policy Statement: Biologic Therapies for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)</i> wytyczne przedstawiono ogólnie dla wszystkich podtypów MIZS: Zgodnie z zaprezentowaną ścieżką leczenia pacjenta: - MTX jest lekiem pierwszego rzutu u dzieci z MIZS. - Leki biologiczne nie powinny być stosowane, chyba że pacjent nie toleruje lub leczenie MTX nie powiodło się. Jedyne wyjątki: - Zastosowanie w 1. linii leczenia anty-TNF u pacjentów z chorobą ośiową lub zapaleniem kości krzyżowej. Jest to przyjęta i zatwierdzona przez NICE praktyka u dorosłych ze spondyloartropatią. - Pacjenci z układowym początkiem MIZS, którzy wykazują objawy zespołu aktywacji makrofagów są zwykle leczeni dużymi dawkami steroidów; w przypadku ciężkiej postaci powikłania lub oporności na steroidy, należy zastosować leczenie anakinrą. - Terapia biologiczna powinna zostać dobrana indywidualnie przez reumatologa dziecięcego we współpracy z dzieckiem, opiekunami i specjalistycznym zespołem wielodyscyplinarnym. Decyzja ma być oparta na podtypie JIA. Jednakże przy wyborze leku w przypadku MIZS o początku systemowym, należy rozważyć sposób podania leku, wymaganą częstotliwość dawkowania, obecność powikłań pozastawowych, stosowanie się do zaleceń i odpowiedź na poprzednie leki. - Leki biologiczne uwzględnione w schemacie leczenia w razie nieskuteczności leczenia MTX obejmują: blokery TNF, ABA, TOC, RTX i anakinrę (w przypadku MIZS systemowego i zespołu aktywacji makrofagów).
CRA 2015, Kanada [10]	Stanowisko Komitetu Pediatrycznego Kanadyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego (CRA) w zakresie postępowanie w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów obejmuje: Ogólne zasady leczenia: - Leczenie dziecka z MIZS powinno być rozpoczęte bezzwłocznie. - Dzieci powinny być badane przez zespół reumatologii dziecięcej co najmniej raz w roku. - Leczenie powinno być dostosowane do indywidualnych cech pacjenta w oparciu o liczbę dotkniętych stawów, obecność aktywnych cech systemowych, stopień aktywności choroby i obecność czynników złego rokowania. - Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana często, a leczenie modyfikowane w zależności od wyników oceny. Celem leczenia jest osiągnięcie stanu nieaktywnej choroby z pełnym, wolnym od bólu funkcjonowaniem fizycznym, jeśli to możliwe. Ćwiczenia, fizjoterapia i terapia zajęciowa: - Dzieci i młodzież z MIZS powinny być oceniane i leczone zgodnie ze wskazaniami przez fizjoterapeutę i/lub terapeutę zajęciowego, specjalistę w zakresie MIZS. - Aktywność fizyczna i ćwiczenia, zarówno rekreacyjne jak i zalecane, mogą poprawić wyniki leczenia dzieci z MIZS.

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego
	- Terapia powinna koncentrować się na powrocie dzieci do normalnego funkcjonowania fizycznego oraz do uczestnictwa w odpowiednich dla wieku aktywnościach społecznych i fizycznych w jak najszerszym zakresie. Farmakoterapia: - Wszystkie dzieci z MIZS powinny mieć dostęp do zalecanych leków. - Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Część leków z grupy NLPZ powinna być dostępna w postaci płynnej. - Kortykosteroidy wewnątrzstawowe: Wewnątrzstawowe wstrzyknięcia kortykosteroidów mogą być stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w nielicznostawowym MIZS. Mogą być również stosowane jako terapia wspomagająca w innych kategoriach MIZS. Wykazano, że heksacetonid triamcynolonu ma dłuższy czas działania niż inne preparaty i jest on lekiem pierwszego wyboru i SoC w przypadku wstrzyknięć wewnątrzstawowych. - Leki przeciwrheumatyczne modyfikujące przebieg choroby: CRA popiera zalecenia ACR dotyczące stosowania cDMARDs, takich jak metotreksat lub leflunomid. - Środki biologiczne: w leczeniu MIZS powinien być zapewniony równy dostęp do leków biologicznych. - Kilka nowszych leków biologicznych zasługuje na uwagę: - Tocilizumab powinien być rozważany jako leczenie początkowe w układowym MIZS oraz jako opcja w leczeniu dzieci z utrzymującym się aktywnym wielostawowym przebiegiem MIZS, u których jest nieskuteczny (lub nietolerowany) metotreksat lub inny cDMARDs. - Kanakinumab można rozważyć w leczeniu układowego MIZS u pacjentów w wieku 2 lat lub starszych, u których występują aktywne cechy układowe i/lub aktywne zapalenie stawów. - Inne terapie biologiczne, w tym: RTX, GOL, CER były stosowane u dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i u ograniczonej liczby dzieci z MIZS. W indywidualnych przypadkach można rozważyć zastosowanie tych leków poza wskazaniami u dzieci z oporną na leczenie chorobą.

ABA: abatacept; ADA: adalimumab; CER: certolizumab; ETA: etanercept; GOL: golimumab; LEF: leflunomid; SSZ: sulfasalazyna; TOC: tocilizumab

Reasumując, zagraniczne wytyczne kliniczne spośród leków stosowanych w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów wymieniają NLPZ, glikokortykosteroidy oraz nie biologiczne i biologiczne DMARDs. Wśród leków biologicznych najczęściej wymieniane są blokery TNF.

Podkreślić należy, iż omówione wytyczne nie uwzględniają sekukinumabu w kontekście analizowanego wskazania z uwagi na to, iż opracowane zostały przed datą rejestracji interwencji ocenianej w tym wskazaniu. Jedynie niemiecki protokół leczenia wymienia sekukinumab wśród opcji leczenia, autorzy wskazują jednak, że podczas opracowywania wytycznych dopiero prowadzone było międzynarodowe randomizowane badanie kontrolowane w ERA.

3. INTERWENCJA

3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

Lek Cosentyx® w dniu 15 stycznia 2015 r. został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [12].

W dniu 19 maja 2022 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał decyzję o poszerzeniu wskazań dla produktu leczniczego Cosentyx® o wskazanie do stosowania w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego [25].

Zgodnie z nowo zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań (150 mg/ml), w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany:

- w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego;
- w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.

Zawarta substancja czynna – sekukinumab jest rekombinowanym, w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego [12].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx®.

Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	Cosentyx®
Nazwa międzynarodowa ¹	Sekukinumab
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L04AC10
Postać i dawka produktu leczniczego ¹ Zawartość opakowania jednostkowego ¹	▪ roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie aktywnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnego młodzieńczego łuszczykowego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do leczenia określone w projekcie programu lekowego (Rozdział 9.1).
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ³
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1180.0, Sekukinumab ²

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	▪ roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.: EU/1/14/980/003, EU/1/14/980/005
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irlandia
Refundacja [52]	Tak, w ramach czterech programów lekowych: ▪ B.35 „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)” ▪ B.36. „Leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)” ▪ B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” ▪ B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”

¹ Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx®; ² Szczegółowe informacje w kwestii grupy limitowej dla produktu leczniczego Cosentyx® przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu Cosentyx® [24]; ³ Zgodnie z art. 14 ust. 1 Ustawy o refundacji [75] lek stosowany w ramach programu lekowego kwalifikowany jest do odpłatności bezpłatnie

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej [12].

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy Cosentyx® jest zarejestrowany do stosowania w następujących wskazaniach [12]:

- w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego;
- w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca;

- w leczeniu aktywnej postaci zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. *ankylosing spondylitis*, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS) u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca;
- w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla AS (nr-axSpA) z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Produkt leczniczy Cosentyx® jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których omawiany lek jest wskazany do stosowania [12].

3.1.3.1. Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS):

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (ERA) i młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów (MŁZS) [12]

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała (Tabela 14) i podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego.

Tabela 14. Dawka zalecana w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów

Masa ciała w chwili podania leku	Zalecana dawka
<50 kg	75 mg
≥50 kg	150 mg

Roztwór do wstrzykiwań 150 mg i 300 mg w ampułko-strzykawce i we wstrzykiwaczu nie jest wskazany do podawania dzieciom i młodzieży z masą ciała <50 kg. Lek Cosentyx® może być dostępny w innych mocach i (lub) postaciach w zależności od indywidualnych potrzeb terapeutycznych.

Odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cosentyx® u dzieci z łuszczycą plackowatą oraz schorzeniami z grupy młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) takimi jak ERA i MŁZS w wieku poniżej 6 lat.

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx® w tych populacjach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i/lub zaburzeniami czynności wątroby. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania [12].

3.1.3.2. Sposób podawania

Produkt leczniczy Cosentyx® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. W miarę możliwości, do wstrzyknięcia leku nie należy wybierać miejsc z widocznymi zmianami łuszczycowymi. Strzykawki lub wstrzykiwacza nie należy wstrząsać.

Po odpowiednim przeszkoleniu w technice wykonywania wstrzyknięć podskórnych pacjenci mogą samodzielnie podawać produkt leczniczy Cosentyx lub lek może im być podawany przez opiekuna, jeśli lekarz uzna to za właściwe. Lekarz powinien jednak prowadzić odpowiedni nadzór nad leczeniem. Należy poinstruować pacjentów lub opiekunów, by wstrzykiwali pełną ilość produktu leczniczego Cosentyx, zgodnie ze wskazówkami podanymi w ulotce dołączonej do opakowania [12].

Lek jest także dostępny w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (postać niestanowiąca przedmiotu analizy). Przed użyciem proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań wymaga rekonstytucji (ponownego odtworzenia roztworu). Rekonstytucja, przygotowanie dawki i podanie proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań musi być wykonywane przez osobę z fachowego personelu medycznego [12].

3.1.4. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego Cosentyx® są:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj. trehalozę dwuwodną, histydynę, histydyny chlorowodorek jednowodny, metioninę, polisorbit 80.
- Klinicznie istotne, czynne zakażenie, np. czynna gruźlica. Sekukinumab może zwiększać ryzyko zakażeń. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Ponadto sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie sekukinumabu należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie [12].

3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab), we wskazaniu leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.07.2022 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [3],
- PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) [56],
- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [7],
- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) [47],
- SMC (Scottish Medicines Consortium) [69],
- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) [4],

- HAS (Haute Autorité de Santé) [32],
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) [38],
- SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) [66],
- PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) [57].

Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych dla sekukinumabu we wnioskowanej populacji pacjentów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx® w leczeniu MIZS

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Rekomendacja
AOTMiT	Polska	Nie zidentyfikowano
NICE	Wielka Brytania	Nie zidentyfikowano
SMC	Szkocja	Nie zidentyfikowano
AWMSG	Walia	Nie zidentyfikowano
HAS	Francja	Nie zidentyfikowano
IQWiG	Niemcy	Nie zidentyfikowano
PBAC	Australia	Nie zidentyfikowano
PTAC/ PHARMAC	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano
CADTH	Kanada	Nie zidentyfikowano

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji refundacyjnych dla sekukinumabu we wnioskowanej populacji pacjentów. Należy podkreślić, że wydanie decyzji o dopuszczeniu sekukinumabu do obrotu w ocenianym wskazaniu miało miejsce w dniu 20.06.2022 r.

4. KOMPARATOR

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [60, 75] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Wytyczne podkreślają, że na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Również obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [60, 75].

Ponadto 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. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych.

Sekukinumab (oceniana interwencja) jest jednym z najnowszych biologicznych leków nowej generacji, którego mechanizm działania opiera się na blokowaniu interleukiny 17A, cytokiny odgrywającej kluczową rolę w patogenezie łuszczycy [12].

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego Cosentyx® jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego (załącznik 9.1) i obejmuje leczenie pacjentów od 6 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania:

- młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją oraz niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania; albo
- zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych u pacjentów z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją oraz niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Cosentyx® zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym i odpowiada ściśle kryteriom włączenia do badania rejestracyjnego JUNIPERA.

Obecnie terapia sekukinumabem jest finansowana przez płatnika publicznego w ramach czterech programów lekowych: B.35 „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)”, B.36 „Leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)”, B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” oraz B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” [52]. Wnioskowane jest włączenie sekukinumabu do programu lekowego B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”, w ramach którego obecnie żaden lek biologiczny nie jest finansowany dla pacjentów z MIZS z postaciami ERA i MŁZS, co wskazuje na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w tej grupie pacjentów.

Przy wyborze komparatora analizowano leki możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu z uwzględnieniem aktualnych zaleceń postępowania, wskazań rejestracyjnych, statusu refundacyjnego w Polsce, jak również opinii ekspertów klinicznych.

Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Według zaleceń dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu MIZS postać ERA oraz MŁZS stosuje się następujące opcje terapeutyczne: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs) oraz leki biologiczne [23].

NLPZ należą do grupy powszechnie stosowanych w terapii MIZS farmaceutyków o działaniu przeciwbólowym, przeciwgorączkowym oraz przeciwzapalnym. Do najczęściej stosowanych zalicza się m.in. ibuprofen, naproksen czy indometacynę. NLPZ nie hamują progresji zmian stawowych i nie ograniczają uszkodzenia tkanek. We wnioskowanej populacji stosuje się je jako leczenie I linii, przed zastosowaniem cDMARDs i leków biologicznych lub jako uzupełnienie terapii lekami modyfikującymi przebieg choroby. Z tego względu NLPZ nie będą stanowiły komparatora dla sekukinumabu w analizowanej populacji.

Kolejną grupę farmaceutyków stosowanych w terapii MIZS postać ERA i MŁZS stanowią leki modyfikujące przebieg choroby. Leki te początkowo były stosowane w przypadku nieskuteczności stosowania NLPZ. Wg aktualnych zaleceń uważa się, że wczesne włączenie terapii modyfikującej przebieg choroby daje większe szanse na uzyskanie remisji choroby i zapobiega trwałym uszkodzeniom w obrębie stawów. Za lek pierwszego rzutu, należący do cDMARDs, uważa się antagonistę kwasu foliowego – metotreksat (MTX), który jest skutecznym lekiem o długotrwałej aktywności, i może być on stosowany w leczeniu wszystkich typów MIZS, w tym ERA i MŁZS. Kolejnym lekiem stosowanym w terapii MIZS jest sulfasalazyna (SSZ), uważana za lek alternatywny w terapii MIZS. Do pozostałych terapeutyków z tej grupy leków należy zaliczyć hydroksychlorochinę, cyklosporynę, azatioprynę oraz sole złota. Substancje te ze względu na mniejszą efektywność i większe ryzyko działań niepożądanych są rzadziej stosowane w leczeniu MIZS. Podsumowując, leki modyfikujące przebieg choroby, tj. np. MTX, SSZ mogą stanowić komparatory dla sekukinumabu w analizowanej populacji.

Do leków biologicznych wymienianych w zaleceniach dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w różnych postaciach MIZS należą inhibitory TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksymab), antagoniści receptora IL-1 (anakinra, kanakinumab, rilonacept), IL-6 (tocilizumab), a także leki hamujące aktywację limfocytów T (abatacept) [23]. Spośród nich tylko adalimumab, etanercept, tocilizumab i anakinra są refundowane w Polsce w leczeniu MIZS w ramach obowiązującego programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” [52]. Tym niemniej populacja wnioskowana w ramach niniejszej analizy (ERA, MŁZS) nie jest tożsama z populacją chorych, którzy kwalifikują się obecnie do terapii w/w lekami w ramach obowiązującego programu lekowego (Tabela 17). Z tego względu leki te nie mogą być uznane za prawidłowe komparatory dla sekukinumabu w analizowanej populacji.

Zagraniczne wytyczne kliniczne spośród leków stosowanych w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów wymieniają NLPZ, glikokortykosteroidy oraz niebiologiczne i biologiczne DMARDs. Wśród leków biologicznych najczęściej wymieniane są blokery TNF.

Leki biologiczne zarejestrowane w Polsce w leczeniu MIZS

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi na stronie EMA [35] oraz Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowane w analizowanym wskazaniu (ERA i/lub MŁZS) są 4 leki biologiczne: adalimumab (tylko w ERA), etanercept (od 12 roku życia), tofacytynib (tylko w MŁZS) oraz sekukinumab [74]. Zakres zarejestrowanych wskazań został przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 16. Leki biologiczne zarejestrowane w Polsce (ERA, MŁZS) [74]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazanie w ERA/MŁZS	ERA	MŁZS
Adalimumab (ADA)	Humira® [16]	Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.	✓	✗
Etanercept (ETA)	Enbrel® [13] Benepali® [11] Erelzi® [15]	Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu. Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniastych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.	✓	✓
Tofacytynib (TOF)	Xeljanz® [19]	Tofacytynib jest wskazany do stosowania w leczeniu młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na wcześniejsze leczenie DMARD.	✗	✓
Sekukinumab (SEK)	Cosentyx® [12]	Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. Produkt leczniczy Cosentyx, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnego młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego.	✓	✓

Etanercept (inhibitor czynnika martwicy nowotworów, TNF-α) oraz sekukinumab (inhibitor interleukiny, IL-17) są zarejestrowane zarówno dla postaci ERA, jak również w MŁZS, z tym, że ETA jest dedykowany młodzieży w wieku od 12 lat, natomiast SEK jest zalecany pacjentom w wieku 6 lat i starszych. Z kolei inny TNF-α – adalimumab jest dedykowany jedynie pacjentom z ERA w wieku od 6 lat, a tofacytynib, który jest inhibitorem JAK – pacjentom z MŁZS. Aktualnie w ramach programu lekowego B.33 w/w leki biologiczne nie są refundowane w podtypach MIZS: ERA i/lub MŁZS (Tabela 17). Żaden z wyżej wymienionych leków nie stanowi zatem bezpośredniego komparatora dla sekukinumabu.

Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [75, 60].

W związku z tym, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych na dzień 1 lipca 2022 r. przedstawiono technologie medyczne refundowane w Polsce [52] w leczeniu MIZS (ERA/MŁZS), które mogłyby stanowić potencjalne komparatory dla leczenia sekukinumabem.

Informacje zamieszczone w obowiązującym Obwieszczeniu MZ [52] wskazują, iż wśród leków biologicznych stosowanych w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (adalimumab, etanercept, tocilizumab, anakinra) dostępnych w programie lekowym B.33 „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” żaden nie jest refundowany we wskazaniu ERA i/lub MŁZS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego B.33 dla MIZS [52]

Typy MIZS	Wskazanie objęte refundacją w ramach programu lekowego B.33			
	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Anakinra
Zapalenie stawów o początku uogólnionym	✓	✓	✓	✓
Zapalenie stawów o początku nielicznostawowym	✓	✓	✓	✗
Zapalenie stawów o początku wielostawowym	✓	✓	✓	✗
Łuszczycowe zapalenie stawów	✗	✗	✗	✗
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	✗	✗	✗	✗
Inne postaci MIZS*	✓	✓	✓	✗

*MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepoddającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym, niezależnie od ilości zajętych stawów

Wskazania objęte refundacją w ramach programu lekowego B.33 nie obejmują wnioskowanej populacji chorych tj. ERA i MŁZS. W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną [52]. Biorąc pod uwagę powyższy zapis programu lekowego B.33 pacjenci z MIZS postaci ERA i MŁZS po otrzymaniu indywidualnej zgody mogą otrzymać leczenie biologiczne, nie jest to jednak standardowa praktyka kliniczna. Żaden z leków dostępnych w ramach programu lekowego B.33 nie stanowi zatem aktualnej, standardowej praktyki klinicznej w leczeniu ERA i MŁZS (a tym samym nie spełnia kryteriów wyboru komparatora ze względu na brak refundacji w ocenianych wskazaniach).

Leki modyfikujące przebieg choroby najczęściej stosowane w MIZS postaci ERA i MŁZS tj. metotreksat (MTX), sulfasalazyna (SSZ) oraz cyklosporyna (CSA) są obecnie refundowane w Polsce m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych w ramach listy A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) [52]. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia MIZS hydroksychlorochina, cyklosporyna oraz azatiopryna ze względu na mniejszą efektywność i większe ryzyko działań niepożądanych są rzadziej stosowane w leczeniu artropatii [23]. Podsumowując, leki modyfikujące przebieg choroby (tj. przede wszystkim MTX, SSZ) mogą stanowić komparatory dla sekukinumabu.

Interwencje wskazywane przez ekspertów klinicznych

Eksperti kliniczni, którzy wzięli udział w konsultacjach w ramach badania ankietowego w trakcie prac nad raportem HTA dla leku Cosentyx® wskazują, że technologie medyczne, które są obecnie stosowane w leczeniu chorych z ERA lub MŁZS to konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARDs) [36]:

- u pacjentów po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej, którzy wcześniej nie stosowali leków biologicznych: [REDACTED]
- u chorych, u których stwierdzono niepowodzenie terapii lekiem biologicznym: [REDACTED]

Eksperti podkreślają, [REDACTED]

[REDACTED] Podsumowując, stosowanie leków biologicznych nie jest standardową, istniejącą praktyką kliniczną wśród chorych z ERA i MŁZS.

Podsumowanie wyboru technologii alternatywnej

Z przeglądu polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, dokumentów rejestracyjnych, przeglądu technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii ekspertów klinicznych wynika, że postępowaniem stanowiącym w Polsce aktualną praktykę kliniczną dla analizowanej populacji chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, są leki modyfikujące przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna oraz cyklosporyna.

Powyższy wybór cDMARDs jako technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [60, 75], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi). Należy podkreślić, że w ocenianych przez AOTMiT w 2018 r. analizach HTA [86] dotyczących stosowania adalimumabu w leczeniu MIZS, w tym w MIZS z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, komparator dla adalimumabu stanowiły cDMARDs, przy analogicznej sytuacji odnośnie zasad stosowania leków biologicznych w tej grupie chorych do obowiązującej obecnie (tj. na zasadzie niestandardowej kwalifikacji przewidzianej w programie lekowym decyzją Zespołu ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych). Wybór komparatora został uznany przez AOTMiT za prawidłowy „biorąc pod uwagę brak refundacji w Polsce leków biologicznych w ramach programu lekowego we wnioskowanych podgrupach pacjentów (które były zalecane w wytycznych klinicznych i wskazywane przez ekspertów klinicznych jako komaratory) uznano, że cDMARDs wybrano poprawnie jako technologie aktualnie refundowane w szerszych wskazaniach niż wnioskowane”.

4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

Informacje dotyczące finansowania w Polsce technologii medycznych stosowanych w leczeniu ERA i MŁZS przedstawiono w rozdziale 9.2, na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. [52].

4.2.1. Charakterystyka komparatora

Charakterystykę wybranego komparatora (cDMARDs tj. metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna) przedstawiono w poniższej tabeli na przykładzie ChPL Methotrexat-Ebewe® (metotreksat) [17], ChPL Salazopyrin

EN® (sulfasalazyna) [18] oraz ChPL Equoral® (cyklosporyna) [14] dostępnych na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<https://leki.urpl.gov.pl/>).

Tabela 18. Charakterystyka technologii alternatywnej: metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna

Informacje	Leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna)		
Nazwa substancji czynnej	Metotreksat	Sulfasalazyna	Cyklosporyna
Nazwy handlowe produktów leczniczych zawierających daną substancję czynną objętych refundacją w Polsce [52]	Ebextrexat® Metex® Methofil® Methofill SD® Methotrexat-Ebewe® (ChPL) Namaxir® Trexan Neo®	Salazopyrin EN® (ChPL) Sulfasalazin Krka®	Cyclaid® Equoral® (ChPL) Sandimmun Neoral®
Postać farmaceutyczna	- Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu - Tabletki	- Tabletki dojelitowe - Tabletki powlekane	- Kapsułka elastyczna - Kapsułka miękka - Roztwór doustny
Kod ATC, grupa terapeutyczna	L01BA01: Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, cytostatyki, antymetabolity, analogi kwasu foliowego	A07E CD1: leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego	L04AD01: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny
Mechanizm działania^	MTX jest pochodną kwasu foliowego, należy do związków cytotoksycznych zwanych antymetabolitami. Działa głównie w fazie S cyklu komórkowego przez kompetycyjne hamowanie enzymu reduktazy dihydrofolianowej, odpowiedzialnej za redukcję dihydrofolianu do czynnej postaci kwasu foliowego – tetrahydrofolianu. Wpływ MTX na układ immunologiczny i jego korzystne działanie w grupie schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań.	Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Stosuje się ją w celu zahamowania stanów zapalnych, zwłaszcza błony śluzowej jelit i w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów. Za główne działanie sulfasalazyny w chorobach zapalnych jelit uważa się działanie przeciwzapalne powstające miejscowo mesalazyny. Dodatkowo, wykryto działanie immunosupresyjne w wyniku zahamowania metabolizmu limfocytów i granulocytów, oraz zahamowania różnych układów enzymatycznych przez wszystkie trzy związki (sulfasalazyna, sulfapyridyna, mesalazyna). Znaczenie kliniczne może mieć również działanie bakteriostatyczne sulfapyridyny powstającej miejscowo w okrężnicy. Produkt wpływa zarówno na tlenową, jak i na beztlenową florę bakteryjną. Mechanizm działania w reumatoidalnym zapaleniu stawów: nieustalony.	CTX (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznym przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Podmiot odpowiedzialny^	10.11.1999 r. EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG	01.03.2001 r. Pfizer Europe MA EEIG	23.07.2002 r. Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Zarejestrowane wskazanie^	Najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej	Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie	Przeszczepianie narządów mięsistych.

Informacje	Leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna)		
	tuszczycy pospolitej (psoriasis vulgaris), włącznie z tłuszczowym zapaleniem stawów (tuszczycza stawowa). - Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów. - Skłórzona leczenie wielolekowe nowotworów złośliwych i ostrych białaczek, kiedy występują wskazania do leczenia doustnego.	z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna).	- Przeszczepienie szpiku. - Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka. - Zespół nerczycowy. - Reumatoidalne zapalenie stawów. - Łuszczycza. - Atopowe zapalenie skóry.
Dawkowanie i sposób przyjmowania*	10-20 mg/m ² /tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień)	20-50 mg/kg m.c./dobę	3-5 mg/kg m.c./dobę
Finansowanie ze środków publicznych w Polsce	Tak - Ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. - Bezpłatnie do limitu: nowotwory złośliwe. - Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.	Tak - Ryczałt: Choroba Leśniowskiego-Crohna; Wrzodziejące zapalenie jelita grubego, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. 30%: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.	Tak - Ryczałt: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, dodatkowo m.in. choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL. - Bezpłatnie w ramach katalogu chemioterapii.

^ na przykładzie ChPL Methotrexat-Ebewe® (metotreksat) [17], ChPL Salazopyrin EN® (sulfasalazyna) [18] oraz ChPL Equoral® (cyklosporyna) [14]; *opisano dawkowanie dla analizowanego wskazania zgodnie z obowiązującym programem lekowym [52]

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MIZS [23], wytycznych metodologicznych EMA: „Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis” [26] oraz zapisach programu lekowego B.33 [52].

Wytyczne opracowane przez European Medicines Agency (EMA) [26] wskazują, iż wybrany pierwszorzędowy punkt końcowy zależy od postaci MIZS i projektu badania. W równoległych badaniach z randomizacją we wszystkich kategoriach MIZS innych niż układowe MIZS, pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana pediatrycznych kryteriów ocenianych w ACR (*American College of Rheumatology*). Należą do nich:

- ogólna ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza;
- całościowa ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodziców/pacjentów;
- sprawność funkcjonalna;
- liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów;
- liczba stawów z ograniczonym zakresem ruchu;
- laboratoryjne markery stanu zapalnego (wskaźnik sedymentacji erytrocytów OB lub białko C-reaktywne CRP).

W przypadku układowego MIZS do parametrów zestawu podstawowego należy dodać gorączkę.

Kryteria poprawy pediatrycznej ACR (Pedi 30, Pedi 50, Pedi 70, Pedi 90 i Pedi 100) są miarami opisującymi zmianę aktywności choroby w stosunku do wartości wyjściowych i dlatego są narzędziem do oceny klinicznie istotnej poprawy aktywności choroby. ACR Pedi 30 wymaga co najmniej 30% poprawy w stosunku do wartości wyjściowej w co najmniej 3 z 6 elementów, przy czym nie więcej niż jeden element pogarsza się o >30%.

Ograniczeniem odczytu dychotomicznego (poprawa procentowa ACR Pedi) jest to, że nie dostarcza informacji o bezwzględnej aktywności choroby. W tym celu opracowano zwalidowany złożony wskaźnik aktywności choroby dla MIZS: wskaźnik aktywności choroby młodzieńczego zapalenia stawów (JADAS, ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*). Opracowano trzy wersje JADAS, które różnią się liczbą włączonych aktywnych stawów: JADAS10, JADAS27 i JADAS71. Komponenty JADAS zostały wybrane spośród tych zawartych w pediatrycznych kryteriach ocenianych w ACR i obejmują następujące cztery zmienne:

- ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza,

- ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodziców/pacjentów,
- liczba aktywnych stawów,
- laboratoryjny marker stanu zapalnego (OB lub CRP).

Dzięki ostatnim postępom terapeutycznym nowe punkty końcowe, odzwierciedlające niską aktywność choroby i remisję, stały się ustalonymi celami leczenia w tej dziedzinie i są preferowanymi pierwotnymi punktami końcowymi. Te punkty końcowe obejmują minimalną aktywność choroby i nieaktywną chorobę według JADAS oraz nieaktywną chorobę / remisję kliniczną (w trakcie leczenia i/lub po jego zakończeniu) według ACR. Niedawno opracowano wartości odcięcia w JADAS, które odpowiadają różnym stanom aktywności choroby. Definicja nieaktywnej choroby wg ACR obejmuje brak zapalenia stawów, brak objawów układowych MIZS, brak zapalenia błony naczyniowej oka, prawidłowe markery stanu zapalnego, prawidłową ogólną ocenę aktywności choroby przez lekarza oraz brak sztywności porannej. Jeśli definicja nieaktywnego stanu chorobowego jest spełniona przez 6 kolejnych miesięcy, uważa się, że pacjent znajduje się w remisji klinicznej po podaniu leków. Gdy stan nieaktywnej choroby utrzymuje się przez 12 miesięcy przy braku jakichkolwiek leków, pacjent jest klasyfikowany jako będący w stanie klinicznej remisji bez leków.

Odpowiednie drugorzędowe i pomocnicze punkty końcowe obejmują:

- ACR Pedi 30, 50, 70, 90 i 100;
- poszczególne składowe wyniki ACR Pedi;
- minimalną aktywność choroby i chorobę nieaktywną / remisję (jeśli nie została wybrana jako pierwszorzędowy punkt końcowy);
- ocenę bólu przez rodzica/pacjenta przy użyciu ocen odpowiednich do wieku;
- odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby/czas do wystąpienia zaostrzenia;
- przebieg czasowy odpowiedzi - dodatkowe oceny skuteczności we wcześniejszych punktach czasowych powinny być przeprowadzone jako drugorzędowe punkty końcowe w celu dostarczenia informacji na temat szybkości wystąpienia efektu;
- bezwzględną aktywność choroby na podstawie skali JADAS - można rozważyć zastosowanie dodatkowych narzędzi oceny aktywności choroby, jeśli zostały one odpowiednio zwalidowane;
- jakość życia przy użyciu zatwierdzonego narzędzia, uczęszczanie do szkoły;
- zdolność funkcjonalna przy użyciu zwalidowanego narzędzia;
- zmniejszenie/przerwanie stosowania glikokortykoidów (szczególnie w układowym MIZS);
- zmniejszenie ogólnoustrojowego stanu zapalnego (szczególnie w układowym MIZS);
- w ERA jako punkty końcowe można wykorzystać punktację tkliwości w obrębie przyczepów ścięgniastych (ang. *tender enthesal score*), ogólny ból pleców i nocny ból pleców oraz zmodyfikowany test Schobera. Globalna ocena lekarza oraz wskaźnik powierzchni i nasilenia łuszczycy (PASI) mogą być stosowane w przypadku pacjentów z MŁZS;
- należy również rozważyć inne punkty końcowe i wskaźniki zwalidowane w postaciach MIZS w czasie planowania badania klinicznego.

Warto podkreślić, iż MIZS jest chorobą, która powoduje znaczne obniżenie jakości życia u dzieci. W następstwie procesu zapalnego stawów dochodzi do zniekształceń obrysów stawów, zaburzeń ruchomości, szybko postępujących zaników mięśni, a w konsekwencji do przykurczów w stawach i do niepełnosprawności [85]. Ponadto, pacjenci z MIZS narażeni są na depresję, lęk i stres jako konsekwencję życia z fizycznymi ograniczeniami, znacznym bólem, zmienionym obrazem ciała, obniżoną akceptacją społeczną i niepewnością dotyczącą przyszłości [55]. A zatem, klinicznie istotnym punktem końcowym mającym szczególne znaczenie dla pacjenta jest ocena jakości życia. Narzędziem specyficznym do oceny jakości życia u dzieci z MIZS jest *Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire (JAQQ)*.

Ponadto, zgodnie z aktualnie obowiązującymi zapisami programu lekowego B.33 dla MIZS wskazuje się także, że ocena adekwatnej odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona w oparciu o: 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 oraz ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach (± 1 miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi [52].

Przy wyborze punktów końcowych przeanalizowano również polskie wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w MIZS podkreślające, że zastosowanie u chorego właściwej terapii wymaga oceny aktywności choroby, najczęściej z wykorzystaniem, scharakteryzowanej w Tabeli 5, tzw. skali JADAS. Natomiast, wprowadzenie u chorego modyfikacji stosowanego sposobu leczenia wymaga oceny stanu klinicznego pacjenta, dokonywanej z użyciem ACR Pediatric 30 (Tabela 6).

Bazując na cytowanych powyżej danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty oceny nasilenia choroby oraz obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
▪ Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby – pierwszorzędowy punkt końcowy; ▪ Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100; ▪ Choroba nieaktywna (ang. <i>inactive disease</i>); ▪ Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27; ▪ Liczba przyczepów ścięgnistych objętych zapaleniem (ang. <i>enthesitis count</i>); ▪ Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>dactylitis count</i>); ▪ Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (ang. <i>active joint count</i>); ▪ Częstość ustępowania objawów, wskaźnik JSpADA, ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ, CRP – dla populacji pacjentów z ERA; ▪ Jakość życia.	▪ Zgony; ▪ Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia; ▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>non-fatal SAEs</i>); ▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>) występujące u >5% pacjentów; ▪ Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. <i>System Organ Class</i>).

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (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 porównywanych interwencji.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx®;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO-UMC itp.;
- Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa;
- Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (cDMARDs) w leczeniu chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii sekukinumabem:

- produkt leczniczy Cosentyx®, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.

w leczeniu chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego, spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego Cosentyx® stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora – konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby, wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie

przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab) w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Cosentyx® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [1], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Cosentyx® w populacji chorych z aktywnym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz aktywnym młodzieńczym łuszczycowym zapaleniem stawów, w wieku lat 6 i starszych, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne, lub którzy nie tolerują leczenia konwencjonalnego. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Cosentyx® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.33.

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

8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO APD – PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci od 6 roku życia, spełniający kryteria rozpoznania: - młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania - zapalenia stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniastych z nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania. Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [załącznik 9.1].	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia (np. dorośli pacjenci)
Interwencja	Produkt leczniczy Cosentyx® (roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.); schemat dawkowania zgodny z ChPL oraz proponowanym programem lekowym.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby, cDMARDs (ang. <i>conventional disease-modifying antirheumatic drugs</i> (cDMARDs), cDMARD) tj: metotreksat (MTX), sulfasalazyna (SSZ), cyklosporyna (CSA).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<u>Punkty końcowe analizy klinicznej:</u> Skuteczność kliniczna: - Czas do wystąpienia zaostrzenia choroby; - Odpowiedź na leczenie według kryteriów JIA ACR 30, 50, 70, 90 i 100; - Choroba nieaktywna (ang. <i>inactive disease</i>); - Ocena aktywności choroby w skali JADAS-27; - Liczba przyczepów ścięgniastych objętych zapaleniem (ang. <i>enthesitis count</i>); - Liczba palców objętych stanem zapalnym (ang. <i>dactylitis count</i>); - Liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów (ang. <i>active joint count</i>); - Częstość ustępowania objawów, wskaźnik JSpADA, ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej według CHAQ, CRP – dla populacji pacjentów z ERA; - Jakość życia. Profil bezpieczeństwa: - Zgony; - Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu: zdarzeń niepożądanych oraz braku skuteczności leczenia; - Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>non-fatal SAEs</i>); - Poszczególne zdarzenia niepożądane według podziału PT (ang. <i>Preferred Term</i>) występujące u >5% pacjentów; - Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane według kategorii SOC (ang. <i>System Organ Class</i>). <u>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</u> - Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	▪ Inkrementalny współczynnik koszt/użyteczność (ICUR). <u>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</u> ▪ Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz nowym; ▪ Koszt inkrementalny.	
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT). W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

*Dopuszcza się włączenie badań dostępnych w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, pod warunkiem dostępu do dodatkowych danych (np. udostępnionych przez Zleceniodawcę lub organy regulujące: EMA). W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie będą uwzględniane doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1.Opis proponowanego programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono opis proponowanego programu lekowego „LECZENIE CHORYCH Z AKTYWNĄ POSTACIĄ REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (ICD-10: M05, M06, M08)” z zastosowaniem sekuinumabu (produkt leczniczy Cosentyx®) w populacji chorych z MIZS. Wprowadzone zmiany zostały zaznaczone kursywą.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
REUMATOIDALNE ZAPALENIE STAWÓW		
1. Kryteria kwalifikacji 1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołowany 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. 2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem albo tofacytyním albo baricytyním albo upadacytyním kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS oraz do terapii anakinrą kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem choroby 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 (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) lub po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej, która była zastosowana przez co najmniej 3 miesiące u pacjentów z występowaniem czynników zlej	1. Dawkowanie 1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab, rytuksymab, baricytyńb, tofacytyńb, upadacytyńb i 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. 2) Zmiana postaci douznej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. 3) 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.	1. Badania przy kwalifikacji do programu 1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości; 2) próba tuberkulinowa lub test QuantiFERon; 3) obecność antygenu HBs; 4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 7) EKG z opisem; 8) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub baricytyním lub tofacytyním lub upadacytyním lub anakinrą - morfologia krwi z rozsmazaniem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz limfocytów;

prognozy zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR oraz u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) także po niepowodzeniu terapii glikokortykosteroidami (GKS): a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów: - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 - albo - wartość DAS – większa niż 3,7 - albo - wartość SDAI – większa niż 26 lub b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.: - z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) - lub - z RZS z wtórną amyloidozą - lub - z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń, z zastrzeżeniem, że do terapii anakiną kwalifikuje się wyłącznie pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD). 3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych: a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub barycycytynibem lub upadacytynibem lub anakiną u których: - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą - lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL - lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przy czyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji	W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotretksatu adalimumab, certolizumab, pegol, etanercept, tocilizumab, barycycytynib, tofacytynib, upadacytynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.	9) płytki krwi (PLT); 10) odczyn Biernackiego (OB); 11) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 12) stężenie kreatyniny w surowicy; 13) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 14) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 15) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 16) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy – u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem; 17) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem lub tofacytynibem lub barycycytynibem lub upadacytynibem. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem lub barycycytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub anakiną – po 3 miesiącach (±1 miesiąc) i 6 miesiącach (±1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: 1) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem lub barycycytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub anakiną - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych i limfocytów 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) AspAT i AlAT; 7) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem lub barycycytynibem lub tofacytynibem lub upadacytynibem.
---	--	---

i) lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa. b) rytuksymabem, u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści. 4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych: a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tofacytynibem lub barietynibem lub upadacytynibem lub anakinrą u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); b) rytuksymabem, u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub	oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii z uwzględnieniem objawów układowych u pacjentów z AOSD. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc). 2.2. Monitorowanie terapii rytuksymabem – po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać: 1) morfologię krwi; 2) odczyn Biernackiego (OB); 3) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 4) stężenie kreatyniny w surowicy; 5) AsPAT i ALAT; 6) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia. Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od każdego ponownego podania leku. 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ; informacje przekazuje się do
--	--

– stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści. 5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych: a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub tofacytynibem lub bariacytynibem lub upadacytynibem lub anakinrą u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). 6) Do terapii tofacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych: a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub bariacytynibem lub upadacytynibem lub anakinrą u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Kwalifikacja do terapii tofacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.	NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
---	---

7) Do terapii baricytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych: a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub upadacytynibem lub anakinrą u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Kwalifikacja do terapii baricytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści. 8) Do terapii upadacytynibem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych: a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem lub rytuksymabem lub tofacytynibem lub baricytynibem lub anakinrą, u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). Kwalifikacja do terapii upadacytynibem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie co najmniej 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści. 9) Do terapii anakinrą kwalifikują się także pacjenci z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD), poddani leczeniu co najmniej: a) dwoma inhibitorami TNF alfa oraz rytuksymabem oraz tofacytynibem oraz baricytynibem oraz upadacytynibem zastosowanymi zgodnie z kryteriami programu, u których: – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub	
---	--

- wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie, lub u których zastosowanie w/w leków w programie jest przeciwwskazane. 10) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż ośmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych i baricytyny lub tofacytyny, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich upadacysty lub, w tym nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. 11) W ramach programu lekowego u pacjentów z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziewięciu leków, w tym sześciu leków biologicznych, baricytyny lub tofacytyny, 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. 12) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 13) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu. 14) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego lub tofacytyny lub baricytyny lub upadacysty w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną. 15) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie.	
2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. 3. Czas leczenia w programie 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.	

2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku. 4. Kryteria wyłączenia z programu 1) Nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricycynibu albo upadacytnibu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS $28 \leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, albo SDAI ≤ 26 lub nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricycynibu albo upadacytnibu albo anakinry znacznego zmniejszenia objawów układowych. 2) Nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego albo tofacytynibu albo baricycynibu albo upadacytnibu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS $28 \leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS $28 \leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, albo SDAI $\leq 3,3$ lub nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu albo tofacytynibu albo baricycynibu albo upadacytnibu albo anakinry ustąpienia objawów układowych. 3) 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. 4) 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. 5) 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 zgodnie z pkt 4, 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 (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.	
5. Kryteria ponownego włączenia do programu 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytynibu lub baricycynibu lub upadacytnibu lub upadacytnibu zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania	

kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się, gdy w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego lub tofacytyny lub baricytyny lub upadacytyny, nastąpił wzrost wartości: a) DAS 28 powyżej 3,2 albo b) DAS powyżej 2,4 albo c) SDAI powyżej 11. 3) Pacjent z chorobą Still'a u dorosłych (AOSD) włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych. 4) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby lub ustąpienie objawów układowych. 5) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.		
1. Kryteria kwalifikacji 1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej. 2) Do programu kwalifikuje się pacjentów od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub toczilizumabem w postaci dożyłnej) albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem), spełniających kryteria rozpoznania:	1. Dawkowanie 1) Adalimumab, etanercept, <i>sekuKinumab</i>, toczilizumab w postaci dożyłnej i 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. 2) Powyższe leki (<i>z wyjątkiem sekuKinumabu, który może być podawany z lub bez metotreksatu</i>) należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują	1. Badania przy kwalifikacji do programu 1) próba tuberkulinowa lub test Quanti feron; 2) obecność antygenu HBs; 3) przeciwciała anty-HCV; 4) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 5) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 6) EKG z opisem. 7) morfologia krwi, a w przypadku kwalifikowania do terapii toczilizumabem w postaci dożyłnej lub anakinrę - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;

a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB, lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym albo b) nieleczniostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwającej ponad 6 miesięcy, przy występujących czynnikach złej prognozy (wg ACR) i z obecnością co najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i bolesnością i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 5 w 10-punktowej skali z towarzyszącym bólem, tkliwością lub objawami innymi, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym c) MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka niepodlegającym się leczeniu dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym 3) Do terapii sekuinumabem kwalifikuje się pacjentów od 6 roku życia, spełniających kryteria rozpoznania: a) młodzieńczego łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych u pacjentów z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania albo b) zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych zgodnie z kryteriami ILAR z obecnością co najmniej 3 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością i tkliwością oraz co najmniej jednego aktywnego (lub w wywiadzie) zapalenia przyczepów ścięgniętych u pacjentów z nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden niesteroidowy lek przeciwzapalny stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania	przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu w postaci dożyłnej i anakinry z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby / immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.	8) płytki krwi (PLT); 9) odczyn Biernackiego (OB); 10) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 11) stężenie kreatyniny w surowicy; 12) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 13) aminotransferaza alaninowa (AlaAT); 14) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 15) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem w postaci dożyłnej. 2. Monitorowanie leczenia 2.1. W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 3 miesiące (±1 miesiąc): 1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej lub anakinrą - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) odczyn Biernackiego (OB); 3) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 4) stężenie kreatyniny w surowicy; 5) AspAT i AlaAT; 6) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci dożyłnej oraz do końca oceny skuteczności zastosoowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (±1 miesiąc). 3. Monitorowanie programu 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia
--	--	---

<i>rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres jednego miesiąca, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania oraz nietolerancją lub niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby stosowany w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez okres dwóch miesięcy, chyba, że występują przeciwwskazania do jego stosowania.</i> 4) Ponadto do programu kwalifikują się pacjenci od 2 roku życia (do terapii tocilizumabem w postaci dożyłnej) lub pacjenci od 8 miesiąca życia z masą ciała co najmniej 10 kg (do terapii anakiną), z rozpoznaniem: a) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z dominującymi objawami układowymi, u których mimo stosowania przez co najmniej 2 tygodnie pełnych dawek glikokortykosteroidów (GKS) (doustnie 1-2 mg/kg m.c./dobę, maksymalnie 60 mg/dobę lub metyloprednizolonu 10-30 mg/kg m.c./wlew przez 3 dni i ewentualnie powtarzane przez kolejne tygodnie) utrzymuje się lub wystąpiła ponownie gorączka i utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby, rozumianej jako wartość 5 lub więcej w 10-punktowej skali, wg oceny lekarza albo b) MIZS o początku uogólnionym (rozpoznanie na podstawie kryteriów ILAR z 1997 r.) z zajęciem co najmniej 5 stawów lub z zajęciem co najmniej 2 stawów i towarzyszącą gorączką powyżej 38°C, u których aktywna choroba utrzymuje się przez co najmniej 3 miesiące i niewystarczająco odpowiada na leczenie GKS w dawce nie niższej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę oraz metotreksatem w obowiązującej dawce (ewentualnie w postaci podskómej), 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. 5) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa, sekinumabem lub tocilizumabem w postaci dożyłnej w ramach programu lekowego, u których: a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego). 6) Do terapii anakiną kwalifikują się także pacjenci z MIZS o początku uogólnionym, poddani leczeniu co najmniej:		i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych (SMPT), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.
--	--	---

- dwoma inhibitorami TNF alfa oraz tocilizumabem lub - tocilizumabem, u którego zastosowanie pozostałych leków w programie jest przeciwwskazane, ponieważ: - wystąpiła ciężka reakcja uczulenkowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego). 7) Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni sekuinumabem, tocilizumabem w postaci dożylną lub anakiną w ramach hospitalizacji według jednolitych grup pacjentów (KGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie – po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 8) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby, na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo LZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS. 9) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 10) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu. 11) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu – 10-20 mg/m²/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny – 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A – 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) – 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny – 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrane tolerowane. 12) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożenie jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną. 13) W przypadku miesiącujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.	
--	--

2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. 3. Czas leczenia w programie 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku. 3) 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.		
4. Kryteria wyłączenia z programu 1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (± 1 miesiąc) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako: a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianiniego – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów, b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach (± 1 miesiąc) terapii – u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi. 2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (± 1 miesiąc). 3) Niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 po pierwszych 12 miesiącach (± 1 miesiąc) leczenia, a więc nieuzyskanie przynajmniej 50-procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów: a) liczba stawów z czynnym zapaleniem; b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości; c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS; d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10-centymetrowej skali VAS; e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);		

f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB, lub CRP). 4) Utrata kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub nawrót czynnych objawów układowych, w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc). 5) U pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) – brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (± 1 miesiąc) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz brak utrzymywania się istotnej klinicznie poprawy po każdych kolejnych 12 miesiącach (± 1 miesiąc). 6) 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. 7) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.	
---	--

5. Kryteria ponownego włączenia do programu

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.
- 2) Pacjent z MIZS o początku uogólnionym włączany jest ponownie do leczenia w przypadku nawrotu czynnych objawów układowych.
- 3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 lub ustąpienie objawów układowych.
- 4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.

9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r. [52].

Tabela 21. Informacje dotyczące finansowania wybranej technologii opcjonalnej w Polsce [52]: cDMARDs tj. MTZ, SSZ, CSA w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (lista A1)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Podobn odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methotrexat (methotrexatum)	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	05907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe immunomodulujące - inne	16,49	17,31	22,27	22,27	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dleriwydania decyzji choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w CHPL	ryczałt	3,20
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	05907626701869		73,22	76,88	88,31	88,31		ryczałt	3,20
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	05907626701920		97,63	102,51	115,63	115,63		ryczałt	3,20
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	05907626702040		146,45	153,77	169,19	169,19		ryczałt	3,20
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	05909990735242		195,26	205,02	222,14	222,14		ryczałt	3,41
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	05909990735273		244,08	256,28	274,55	274,55		ryczałt	4,27
	Ebtrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	05909990735303	Immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	292,90	307,55	326,97	326,97		ryczałt	5,12
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990791286		216,85	227,69	245,38	245,38		ryczałt	3,84
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990791347		289,14	303,60	323,02	323,02		ryczałt	5,12
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990922741		361,26	379,32	400,48	400,48		ryczałt	6,40
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990791392		433,71	455,40	478,29	478,29		ryczałt	7,68
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990922758		505,76	531,05	555,67	555,67		ryczałt	8,96

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczycielcy
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990791477		578,28	607,19	633,54	633,54		ryczałt	10,24
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990922765		650,27	682,78	710,86	710,86		ryczałt	11,52
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990791521		722,84	758,98	788,79	788,79		ryczałt	12,80
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990922772		794,77	834,51	866,05	866,05		ryczałt	14,08
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05909990928125		867,41	910,78	944,04	944,04		ryczałt	15,36
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730881		18,60	19,53	24,49	22,27		ryczałt	5,42
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730911		24,80	26,04	32,00	29,69		ryczałt	5,51
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730959		31,00	32,55	39,38	37,12		ryczałt	5,46
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730966		37,20	39,06	46,75	44,54		ryczałt	5,41
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731000		43,39	45,56	54,11	51,96		ryczałt	5,35
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731024		49,59	52,07	61,19	59,39		ryczałt	5,00
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731062		55,79	58,58	68,27	66,81		ryczałt	4,66
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731079		61,99	65,09	75,36	74,23		ryczałt	4,33
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731116		74,39	78,11	89,53	89,08		ryczałt	3,65
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730898		74,52	78,25	89,67	89,08		ryczałt	3,79
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730928		99,36	104,33	117,45	117,45		ryczałt	3,20
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730973		149,04	156,49	171,91	171,91		ryczałt	3,20
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731031		198,72	208,66	225,78	225,78		ryczałt	3,41
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731086		248,40	260,82	279,09	279,09		ryczałt	4,27
	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731123		298,08	312,98	332,40	332,40		ryczałt	5,12

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiciary
Cosentyx® (sekuinumab)	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730904		149,04	156,49	171,91	171,91		ryczałt	3,20
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730935		198,72	208,66	225,78	225,78		ryczałt	3,41
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565730980		298,08	312,98	332,40	332,40		ryczałt	5,12
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731048		397,44	417,31	439,04	439,04		ryczałt	6,83
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731093		496,80	521,64	545,68	545,68		ryczałt	8,53
	Methofilil, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	05055565731130		596,16	625,97	652,32	652,32		ryczałt	10,24
	Methofilil SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	05909991346867		314,88	330,62	350,04	350,04		ryczałt	5,12
	Methofilil SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	05909991346928		351,82	369,41	391,14	391,14		ryczałt	6,83
	Methofilil SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	05909991346980		439,78	461,77	485,80	485,80		ryczałt	8,53
	Methofilil SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	05909991347048		527,73	554,12	580,47	580,47		ryczałt	10,24
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	05909990453924		32,36	33,98	41,41	38,43		ryczałt	24,31
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	05909990453924		32,36	33,98	41,41	38,43		bezpłatny do limitu	2,98
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	05909990453825		16,18	16,99	21,78	19,21		ryczałt	13,24
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	05909990453825		16,18	16,99	21,78	19,21		bezpłatny do limitu	2,57
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	05909991252724		90,18	94,69	107,81	107,81		ryczałt	3,20
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	05909991252762		139,32	146,29	161,71	161,71		ryczałt	3,20
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	05909991252809		189,54	199,02	216,14	216,14		ryczałt	3,41
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	05909991252847		239,76	251,75	270,02	270,02		ryczałt	4,27

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczniaczy
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	05909991252885		290,52	305,05	324,47	324,47		ryczałt	5,12
	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg	05909991252700		66,42	69,74	81,16	81,16		ryczałt	3,20
	Trexan Neo, tabl., 10 mg	05909991303617		62,64	65,77	76,85	76,85		ryczałt	42,67
	Trexan Neo, tabl., 2,5 mg	05909991303563		15,64	16,42	21,21	19,21		ryczałt	12,67
Sulfasalazyna (sulfasalazinum)	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt.	05909990864423	12,1, Lek przeciwpalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	45,09	47,34	56,81	56,81	Choroba Leśniowskiego- Crohna;	ryczałt	3,20
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt.	05909990864423		45,09	47,34	56,81	56,81	Wzrostające zapalenie jelita grubego (ryczałt)	30%	17,04
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt.	05909990864416		22,68	23,81	30,03	29,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (30%)	ryczałt	3,66
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt.	05909990864416		22,68	23,81	30,03	29,57		30%	9,33
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt.	05909990283323		47,30	49,67	59,14	59,14		ryczałt	3,20
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 100 szt.	05909990283323		47,30	49,67	59,14	59,14		30%	17,74
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt.	05909990283316		23,65	24,83	31,05	29,57		ryczałt	4,68
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg, 50 szt.	05909990283316		23,65	24,83	31,05	29,57	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL (30%) ¹	30%	10,35
	Sulfasalazin Krka, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	05909990283217		22,68	23,81	30,03	29,57		ryczałt	3,66
	Sulfasalazin Krka, tabl. powł., 500 mg, 50 szt.	05909990283217		22,68	23,81	30,03	29,57		30%	9,33
Cyklosporyna (ciclosporinum)	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	05909990787463	137,1, Lek przedwrotworowe immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneiny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	237,60	249,48	267,95	267,74	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ²	ryczałt	3,41
	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	05909990787289		53,95	56,65	67,12	66,94		ryczałt	3,38
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	05909990787357		113,72	119,41	133,87	133,87		ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	05909990946624		237,60	249,48	267,95	267,74		ryczałt	3,41
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	05909990946426		53,95	56,65	67,12	66,94		ryczałt	3,38
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	05909990946525		113,72	119,41	133,87	133,87		ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	05909990406111		46,72	49,06	55,86	32,13		ryczałt	26,93

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczniobłący
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	05909990336814		245,01	257,26	275,73	267,74		ryczałt	11,19
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	05909990336616		61,19	64,25	74,72	66,94		ryczałt	10,98
	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	05909990336715		122,18	128,29	142,76	133,87		ryczałt	12,09
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	05909991460679	138.2, Leki przednowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory	268,38	281,80	301,57	301,57		ryczałt	3,20
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	05909990946716	kalcyneury - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,02	290,87	310,64	310,64		ryczałt	3,20
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	05909990336913		307,30	322,67	342,44	310,64		ryczałt	35,00

¹ wskazania pozarejestracyjne: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; ² wskazania pozarejestracyjne: <1>choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL; zespół Alporta z białkomocem u dzieci do 18 roku życia; anemilia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>aplazja lub hipoplazja szpiku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwonekrwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek

W ramach programu lekowego B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” finansowane w MIZS są: adalimumab, etanercept, tocilizumab oraz anakinra. Refundacja ma miejsce w podtypach innych niż ERA i MIZS.

Tabela 22. Informacje dotyczące finansowania potencjalnych technologii opcjonalnych w Polsce [52]: leki biologiczne dostępne w programie lekowym B.33 dla MIZS

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku; zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatność
Adalimumab (adalimumabum)	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	<1>2021-03- 01/<2><3><4><5>2022- 03-01	1050.1, blokery TNF - adalimumab	452,06	474,66	380,31	<1>B.3.2.; <2>B.3.3.; <3>B.3.5.; <4>B.3.6.; <5>B.4.7.	bezpłatny
	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	<1>2021-03- 01/<2><3><4><5>2022- 03-01		1808,22	1898,63	1521,25	<1>B.3.2.; <2>B.3.3.; <3>B.3.5.; <4>B.3.6.; <5>B.4.7.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku; zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg CD 10	Poziom odpłatność
Anakinra (anakinrum)	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	05909990005055	2020-03-01		2455,11	2577,87	1521,25	B.33.	bezpłatny
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	01/ <2> <3> <4> <5> 2022-03-01		1944,00	2041,20	1521,25	<1> B.32.; <2> B.33.; <3> B.35.; <4> B.36.; <5> B.47.	bezpłatny
	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	01/ <2> <3> <4> <5> 2022-03-01		1944,00	2041,20	1521,25	<1> B.32.; <2> B.33.; <3> B.35.; <4> B.36.; <5> B.47.	bezpłatny
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaziki	04052682034206	2020-03-01		762,53	800,66	760,63	<1> B.32.; <2> B.33.; <3> B.35.; <4> B.36.; <5> B.47.	bezpłatny
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034213	<1> <2> <3> <4> <5> 2020-03-01 / <6> 2022-03-01		1448,81	1521,25	1521,25	<1> B.32.; <2> B.33.; <3> B.35.; <4> B.36.; <5> B.47.; <6> B.105.	bezpłatny
	Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	<1> <2> <3> <4> <5> 2020-03-01 / <6> 2022-03-01		1448,81	1521,25	1521,25	<1> B.32.; <2> B.33.; <3> B.35.; <4> B.36.; <5> B.47.; <6> B.105.	bezpłatny
	Kineret, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/0,67 ml, 7 amp.-strz. po 0,67 ml z podziałką	07350031443271	<1> <2> 2022-07-01 / <3> 2022-05-01	1153.0, Anakinra	859,46	902,43	902,43	<1> B.33.; <2> B.36.; <3> B.35.; <4> B.36.; <5> B.82.	bezpłatny
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml, 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990880881	2019-09-01		550,80	578,34	578,34	B.33.	bezpłatny
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	<1> <2> <3> 2019-09-01 / <4> 2021-11-01 / <5> 2021-01-01	1050.21, blokery TNF - etanercept - 2	1377,00	1445,85	1445,85	<1> B.33.; <2> B.35.; <3> B.36.; <4> B.47.; <5> B.82.	bezpłatny
	Erezi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	<1> <2> 2020-11-01 / <3> 2021-01-01		1026,00	1077,30	1077,30	<1> B.33.; B.35.; B.36.; <2> B.47.; <3> B.82.	bezpłatny
Etanercept (etanerceptum)	Erezi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-strzyk.	09002260025794	<1> <2> 2020-11-01 / <3> 2021-01-01	1050.2, blokery TNF - etanercept	2052,00	2154,60	2154,60	<1> B.33.; B.35.; B.36.; <2> B.47.; <3> B.82.	bezpłatny
	Erezi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	<1> <2> 2020-11-01 / <3> 2021-01-01		2052,00	2154,60	2154,60	<1> B.33.; B.35.; B.36.; <2> B.47.; <3> B.82.	bezpłatny
	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. po 0,9 ml	05902768001075	2022-01-01	1106.0, Tocilizumab	2948,40	3095,82	3095,82	B.33.	bezpłatny

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku; zawartość opakowania	Kod EAN i/lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg KOD 10	Poziom odpłatność
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioła 10 ml	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioła 20 ml	05000471007046	2021-05-01		1053,00	1105,65	1105,65	B.33.	bezpłatny
		05000471007053	2020-09-01		2106,00	2211,30	2211,30	B.33.	bezpłatny
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioła 4 ml	05000471007039	2021-05-01		421,20	442,26	442,26	B.33.	bezpłatny
		05909990678259	2020-01-01		1053,00	1105,65	1105,65	B.33.	bezpłatny
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1 fioł.po 10 ml	05909990678266	2020-01-01		2106,00	2211,30	2211,30	B.33.	bezpłatny
		05909990678273	2020-01-01		421,20	442,26	442,26	B.33.	bezpłatny

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
2. Alexeeva, E. I., Namazova-Baranova, L. S., Bzarova, T. M., Valieva, S. I., Denisova, R. V., et al. (2017). Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatr Rheumatol Online J* 15(1): 51.
3. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
4. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>
5. Bouaddi, I., Rostom, S., El Badri, D., Hassani, A., Chkirate, B., et al. (2013). Impact of juvenile idiopathic arthritis on schooling. *BMC Pediatr* 13: 2.
6. Brandon, T. G., Manos, C. K., Xiao, R., Ogdie, A. and Weiss, P. F. (2018). Pediatric psoriatic arthritis: a population-based cohort study of risk factors for onset and subsequent risk of inflammatory comorbidities. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis* 3(4): 131-136.
7. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
8. Cánovas R, Cobb J, Brozynska M, Bowes J, Li YR, Smith SL, Hakonarson H, Thomson W, Ellis JA, Abraham G, Munro JE, Inouye M. Genomic risk scores for juvenile idiopathic arthritis and its subtypes. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec;79(12):1572-1579. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217421. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887683; PMCID: PMC7677485.
9. Cardoso I, Frederiksen P, Specht IO, Händel MN, Thorsteinsdottir F, Heitmann BL, Kristensen LE. Age and Sex Specific Trends in Incidence of Juvenile Idiopathic Arthritis in Danish Birth Cohorts from 1992 to 2002: A Nationwide Register Linkage Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug 6;18(16):8331. doi: 10.3390/ijerph18168331. PMID: 34444082; PMCID: PMC8394352.
10. Cellucci T, Guzman J, Petty RE, et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *J Rheumatol*. 2016;43(10):1773-1776. doi:10.3899/jrheum.160074
11. Charakterystyka Produktu leczniczego Benepali; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/benepali-epar-product-information_pl.pdf (ostatni dostęp 27.06.2022).
12. Charakterystyka Produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (ostatni dostęp 04.07.2022).
13. Charakterystyka Produktu leczniczego Enbrel® (etanercept): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel/enbrel> (ostatni dostęp: 27.06.2022).
14. Charakterystyka Produktu leczniczego Equoral® (cyklosporyna): https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Equoral_kaps_elast.pdf (ostatni dostęp 28.06.2022).
15. Charakterystyka Produktu leczniczego Erelzi® (etanercept): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erelzi/erelzi> (ostatni dostęp 27.06.2022).
16. Charakterystyka Produktu leczniczego Humira® (adalimumab): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (ostatni dostęp: 27.06.2022).
17. Charakterystyka Produktu leczniczego Methotrexat-Ebewe® (metotreksat): https://leki.urpl.gov.pl/files/62_Methotrexat_Ebewe_tabl.pdf (ostatni dostęp 28.06.2022).
18. Charakterystyka Produktu leczniczego SALAZOPYRIN EN® (sulfasalazyna): https://leki.urpl.gov.pl/files/61_SalazopyrinEN_500mg_tabl_doi.pdf (ostatni dostęp 28.06.2022).
19. Charakterystyka Produktu leczniczego Xeljanz® (tofacytynib): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf (ostatni dostęp 27.06.2022).
20. Chomistek, K., Johnson, N., Stevenson, R., Luca, N., Miettunen, P., et al. (2019). Patient-Reported Barriers at School for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *ACR Open Rheumatol* 1(3): 182-187.
21. Consolaro, A., Giancane, G., Alongi, A., van Dijkhuizen, E. H. P., Aggarwal, A., et al. (2019). Phenotypic variability and disparities in treatment and outcomes of childhood arthritis throughout the world: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 3(4): 255-263.
22. Costello R, McDonagh J, Hyrich KL, Humphreys JH. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in the United Kingdom, 2000-2018: results from the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 30;61(6):2548-2554. doi: 10.1093/rheumatology/keab714. PMID: 34586398; PMCID: PMC9157126.

23. Dąbkowska K., Wojdas M., Winsz-Szczotka K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. *Farm Pol*, 2019, 75 (1): 34–43.
24. [redacted], et al. Produkt leczniczy Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych oraz młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana a Certara Company 2022 (praca niepublikowana).
25. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Cosentyx – sekukinumab, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/cosentyx-1>
26. EMA: Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of juvenile idiopathic arthritis; EMA/CHMP/239770/2014 Rev. 2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-juvenile-idiopathic-arthritis_en.pdf (ostatni dostęp: 24.06.2022).
27. Fair, D. C., Rodriguez, M., Knight, A. M. and Rubinstein, T. B. (2019). Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life, A Systematic Review. *Open Access Rheumatol* 11: 237-252.
28. Guo, R., Cao, L., Kong, X., Liu, X., Xue, H., et al. (2015a). Fever as an initial manifestation of enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis: retrospective study. *PLoS One* 10(6): e0128979.
29. Guo, R., Cao, L., Kong, X., Xue, H., Li, X., et al. (2015b). Atopy in children with the enthesitis-related arthritis (ERA) subtype of juvenile idiopathic arthritis is associated with a worse outcome. *Eur J Pediatr* 174(11): 1441-1450. [abstract: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25935591/>]
30. Gutiérrez-Suárez, R., Pistorio, A., Cespedes Cruz, A., Norambuena, X., Flato, B., et al. (2007). Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 46(2): 314-320.
31. Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, Wu JJ, Herrinton LJ. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1218-25. doi: 10.3899/jrheum.120661. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23588938; PMCID: PMC5657479.
32. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>
33. Haverman, L., Grootenhuys, M. A., van den Berg, J. M., van Veenendaal, M., Dolman, K. M., et al. (2012). Predictors of health - related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: Results from a web - based survey. *J Arthritis care research* 64(5): 694-703.
34. Hospach, A. Trauzeddel, R., Windschall, et. al. Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderreumatologie (PRO-KIND): Enthesitis-assozierte Arthritis: Ergebnisse der Arbeitsgruppe Enthesitis-assozierte Arthritis in der GKR-Kommission PRO-KIND. *Arthritis und Rheuma*. 38. 132-140. 10.1055/s-0038-1649293.
35. <https://www.ema.europa.eu/en>
36. Instytut Arcana a Certara Company, Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu Cosentyx®, Kraków 2022, praca niepublikowana.
37. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2019, <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/> (czerwiec 2022)
38. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
39. Jones AP, Clayton D, Nkhoma G, Sherratt FC, Peak M, Stones SR, Roper L, Young B, McErlane F, Moitt T, Ramanan AV, Foster HE, Williamson PR, Deepak S, Beresford MW, Baildam EM. Different corticosteroid induction regimens in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: the SIRJIA mixed-methods feasibility study. *Health Technol Assess*. 2020 Jul;24(36):1-152. doi: 10.3310/hta24360. PMID: 32758350; PMCID: PMC7443738.
40. Kaminiarczyk D, Adamczak K, Niedziale M: Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. *Reumatologia* 2010; 48, 1: 62–65.
41. Kaminiarczyk-Pyzalska D., Czynniki prozapalne (TNF- α , IL-1 β i IL-6) w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, Rozprawa doktorska, Poznań 2013.
42. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, Foell D, Heiligenhaus A, Klein A, Horneff G, Ganser G, Haas JP, Klotsche J, Minden K. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1):106. doi: 10.1186/s13075-018-1588-x. PMID: 29848349; PMCID: PMC5977761.
43. Materiały dodatkowe dostarczone przez Zleceniodawcę. (Data on file)
44. Milatz F, Klotsche J, Niewerth M, Geisemeyer N, Trauzeddel R, Weißbarth-Riedel E, Kallinich T, Peitz J, Hartmann M, Minden K. Participation in school sports among children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis in the German National Paediatric Rheumatologic Database, 2000-2015: results from a prospective observational cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Feb 11;17(1):6. doi: 10.1186/s12969-019-0306-9. PMID: 30744659; PMCID: PMC6371582.

45. Modesto, C., Anton, J., Rodriguez, B., Bou, R., Arnal, C., et al. (2010). Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *J Scandinavian journal of rheumatology* 39(6): 472-479.
46. NHS 2015. Clinical Commissioning Policy Statement: Biologic Therapies for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Biologic-therapies-for-the-treatment-of-juvenile-idiopathic-arthritis.pdf* (england.nhs.uk)
47. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
48. NICE 2015. 1 Guidance | Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis | Guidance | NICE
49. NICE 2021. 1 Recommendations | Tofacitinib for treating juvenile idiopathic arthritis | Guidance | NICE
50. Nordal, E., Rypdal, V., Arnstad, E. D., Aalto, K., Berntson, L., et al. (2019). Participation in school and physical education in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 17(1): 44.
51. Obarska I., Nierówności w dostępie do leczenia biologicznego w chorobach autoimmunizacyjnych w Europie. Refundacja apteczna szansą na poprawę efektywności leczenia w Polsce, Polski Związek Pracodawców Przemysłu Farmaceutycznego, Warszawa 2022
52. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2022 r., poz. 65).
53. Oen, K., Tucker, L., Huber, A. M., Miettunen, P., Scuccimarri, R., et al. (2009). Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis Rheum* 61(8): 1077-1086.
54. Otten, M. H., Prince, F. H., Twilt, M., Ten Cate, R., Armbrust, W., et al. (2011). Tumor necrosis factor-blocking agents for children with enthesitis-related arthritis—data from the dutch arthritis and biologicals in children register, 1999-2010. *J Rheumatol* 38(10): 2258-2263.
55. Palmer, J., Shoop-Worrall, S., Hyrich, K. and McDonagh, J. E. (2018). Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32(2): 206-222.
56. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
57. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
58. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(6):717-734. doi:10.1002/acr.23870
59. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1063-1072. doi:10.1002/acr.22259
60. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz.74).
61. Rumsey, D. G., Guzman, J., Rosenberg, A. M., Huber, A. M., Scuccimarri, R., et al. (2020). Worse quality of life, function, and pain in children with enthesitis, irrespective of their juvenile arthritis category. *J Arthritis care research* 72(3): 441-446 [abstrakt: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740939/>]
62. Rumsey, D., Lougee, A., Matsouaka, R., Collier, D., Schanberg, L., et al. (2019). Juvenile Spondyloarthritis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry: High Biologic Use, Low Prevalence of HLA-B27, and Equal Sex Representation in Those with Sacroiliitis. *ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY*, WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
63. Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol*. 2013 Mar;40(3):329-34. doi: 10.3899/jrheum.120386. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23322471.
64. Russo, R. R. and Katsicas, M. M. (2017). Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with enthesitis related arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 15(P416).
65. Samad, A., Stoll, M. L., Lavi, I., Hsu, J. J., Strand, V., et al. (2018). Adiposity in Juvenile Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 45(3): 411-418.
66. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
67. Shoop-Worrall SJW, Hyrich KL, Wedderburn LR, Thomson W, Gelfman N; CAPS the CLUSTER Consortium. Patient-reported wellbeing and clinical disease measures over time captured by multivariate trajectories of disease activity in individuals with juvenile idiopathic arthritis in the UK: a multicentre prospective longitudinal study. *Lancet Rheumatol*.

- 2020 Dec 4;3(2):e111-e121. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30269-1. Erratum in: Lancet Rheumatol. 2021 Mar 24;3(4):e250. PMID: 33554133; PMCID: PMC7843954.
68. Sierakowska M. Jakość życia w przewlekłych chorobach reumatycznych — uwarunkowania społeczne, psychologiczne i medyczne oraz metody pomiaru. Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1, 5–12.
 69. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 70. 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.
 71. Smolewska E., Niepełnosprawność dzieci i młodzieży chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, Niepełnosprawność – zagadnienia, problemy, rozwiązania 2012, 3 (2): 5-18.
 72. Stąjszczyk M., Osiowe spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Warszawa 2022.
 73. Stevanovic, D. and Susic, G. (2013). Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. Qual Life Res 22(3): 607-612.
 74. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 4 sierpnia 2021 r. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia (poz. 57). http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/57/akt.pdf (ostatni dostęp: 27.06.2022).
 75. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r., poz 463, z późn. zm.).
 76. Viswanath, V., Myles, A., Dayal, R. and Aggarwal, A. (2011). Levels of serum matrix metalloproteinase-3 correlate with disease activity in the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 38(11): 2482-2487.
 77. Weiss, P. F., Beukelman, T., Schanberg, L. E., Kimura, Y. and Colbert, R. A. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. J Rheumatol 2012, 39(12): 2341-2351.
 78. Weiss, P. F., Xiao, R., Brandon, T. G., Pagnini, I., Wright, T. B., et al. (2018). Comparative Effectiveness of Tumor Necrosis Factor Agents and Disease-modifying Antirheumatic Therapy in Children with Enthesitis-related Arthritis: The First Year after Diagnosis. J Rheumatol 45(1): 107-114.
 79. Willems, D. C., Joore, M. A., Nieman, F. H., Severens, J. L., Wouters, E. F., et al. Using EQ-5D in children with asthma, rheumatic disorders, diabetes, and speech/language and/or hearing disorders. Int J Technol Assess Health Care 2009, 25(3): 391-399.
 80. Windschall, D., Müller, T., Becker, I. and Horneff, G. (2015). Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. Clin Rheumatol 34(1): 61-69.
 81. Winsz-Szcotka K., Mencner Ł., Olczyk K.: The metabolism of glycosaminoglycans in the course of juvenile idiopathic arthritis. Post Hig Med Dośw. 2016, 70(1): 135–142.
 82. Zaripova, Lina N, Midgley, Angela, Christmas, Stephen E, Beresford, Michael W, Baildam, Eileen M and Oldershaw, Rachel A. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. Pediatric Rheumatology, 2021, 19 (1).
 83. Zisman, D., Gladman, D. D., Stoll, M. L., Strand, V., Lavi, I., et al. (2017). The Juvenile Psoriatic Arthritis Cohort in the CARRA Registry: Clinical Characteristics, Classification, and Outcomes. J Rheumatol 44(3): 342-351.
 84. Żuber Z, Turowska-Heydel D, Sobczyk M, Chudek J. Prevalence of HLA-B27 antigen in patients with juvenile idiopathic arthritis. Reumatologia. 2015;53(3):125-130. doi:10.5114/reum.2015.53133
 85. Żuber Z. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Pediatria po dyplomie. 2012;16(2):23-32. <https://podyplomie.pl/pediatria/12212,młodzieńcze-idiopatyczne-zapalenie-stawow>
 86. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 amp.-strzyk. 0,4 ml 2 gaziki nasączone z alkoholem, kod EAN: 8054083011905; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiol. 0,8 ml 1 strzyk. 1 igła 1 nasadka na fiolkę 2 gaziki), kod EAN: 5909990005031; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml 2 gaziki, kod EAN: 5909990005055; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze 2 gaziki, kod EAN: 8054083011912; w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08), <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5364-11-2018-zlc> [dostęp online: 30.06.2022]

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja młodzieńczego zapalenia stawów wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [37]	9
Tabela 2. Typy MIZS.....	9
Tabela 3. Różnice w patogenezie podtypów MIZS [82]	14
Tabela 4. Obraz kliniczny poszczególnych typów MIZS [23].....	16
Tabela 5. Ocena aktywności MIZS z użyciem wskaźnika JADAS [23].....	19
Tabela 6. Kryteria poprawy stanu klinicznego pacjenta ACR Pediatric [23]	20
Tabela 7. Dane dotyczące zapadalności na MIZS	21
Tabela 8. Częstość występowania ERA i MŁZS wśród chorych z MIZS	21
Tabela 9. Zestawienie oszacowań liczebności populacji.....	22
Tabela 10. Zestawienie zidentyfikowanych polskich wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia MIZS	26
Tabela 11. Leki biologiczne stosowane w leczeniu MIZS [23, 72]	27
Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów	29
Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab)	38
Tabela 14. Dawka zalecana w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów	40
Tabela 15. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx® w leczeniu MIZS	42
Tabela 16. Leki biologiczne zarejestrowane w Polsce (ERA, MŁZS) [74]	45
Tabela 17. Leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego B.33 dla MIZS [52]	46
Tabela 18. Charakterystyka technologii alternatywnej: metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna	49
Tabela 19. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.....	53
Tabela 20. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S).....	57
Tabela 21. Informacje dotyczące finansowania wybranej technologii opcjonalnej w Polsce [52]: cDMARDs tj. MTZ, SSZ, CSA w wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (lista A1).....	72
Tabela 22. Informacje dotyczące finansowania potencjalnych technologii opcjonalnych w Polsce [52]: leki biologiczne dostępne w programie lekowym B.33 dla MIZS	76

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Zależności pomiędzy typem MIZS a różnymi genami układu HLA [23, 41, 40]	10
Rysunek 2 Uproszczony schemat patogenezy MIZS [41]	12
Rysunek 3 Zgłaszana HRQoL u pacjentów z MIZS, w tym ERA i MŁZS, na podstawie pięciostopniowej skali odpowiedzi [77]	23
Rysunek 4 Odsetek pacjentów z MIZS, w tym ERA i MŁZS, zgłaszających ból w wizualnej skali analogowej [77]	23
Rysunek 5 Globalna ocena stanu zdrowia ogólnego za pomocą wizualnej skali analogowej dla pacjentów z ERA i MŁZS..	24
Rysunek 6 Mediana punktów w skali CHAQ u pacjentów z ERA i MŁZS	24
Rysunek 7 Strategia leczenia poszczególnych postaci MIZS [23].....	28