



IGNORANTIA NOCET

# Ilaris<sup>®</sup> (kanakinumab) w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

Wykonawca:  
MAHTA Sp. z o.o.  
ul. Modra 90/111  
02 - 661 Warszawa  
Tel. biuro: +48 533 399 146  
E-mail: [biuro@mahta.pl](mailto:biuro@mahta.pl)

Przygotowano dla:  
Novartis Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 25.06.2024 r.

Osoby do kontaktu:

## **Cezary Pruszko**

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

## **Michał Jachimowicz**

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

## **MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana 25 czerwca 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 15 marca 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 150px; height: 15px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 180px; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis interwencji;</li> <li>• Opis komparatorów;</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul>
<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Opis sposobu finansowania opcji terapeutycznych w Polsce;</li> <li>• Opis aktualnej praktyki klinicznej w Polsce;</li> <li>• Opis niezaspokojonej potrzeby.</li> </ul>

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

#### **Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Novartis Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

## Spis treści

<b>Indeks skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Cel analizy.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Metodyka.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>13</b>
3.1. Populacja docelowa .....	13
3.2. Definicja i klasyfikacja .....	13
3.3. Etiologia i patogenezę .....	19
3.4. Rozpoznawanie.....	21
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	24
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....	24
3.5.2. Rokowanie i powikłania .....	27
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....	29
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	31
3.7. Aktualne postępowanie medyczne .....	34
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	34
3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce .....	51
3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....	58
3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....	59
<b>4. Interwencja – kanakinumab .....</b>	<b>62</b>

---

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kanakinumabu.....	63
<b>5. Komparatory .....</b>	<b>68</b>
5.1. Komparator .....	74
<b>6. Efekty zdrowotne.....</b>	<b>80</b>
<b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>83</b>
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	84
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	87
<b>8. Spis tabel .....</b>	<b>88</b>
<b>9. Spis rysunków .....</b>	<b>90</b>
<b>10. Bibliografia.....</b>	<b>91</b>

---

## Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACPA	ang. <i>anti-citrullinated peptide antibodies</i> – przeciwciała przeciwko cytrulinowanym peptydom
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology response criteria</i> – kryteria odpowiedzi na leczenie określone przez Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANA	anakinra
AOSD	ang. <i>adult-onset Still's disease</i> – choroba Still'a u dorosłych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CHAQ	ang. <i>childhood health assesment questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia w dzieciństwie
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CID	ang. <i>clinically inactive disease</i> – choroba nieaktywna klinicznie
CMV	cytomegalowirus
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko ostrej fazy
DAS-28	ang. <i>disease activity score</i> – wskaźnik aktywności choroby oceniany na podstawie 28 stawów
EBV	ang. <i>Epstein Barr Virus</i> – wirus Epsteina-Barr
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ERA	ang. <i>enthesitis related arthritis</i> – zapalenie stawów związane z zapaleniem przyczepów ścięgniastych
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
G-BA	niem. <i>Gemeinsamer Bunesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik filtracji kłębuszkowej
GGN	górną granicą normy

Skrót	Rozwinięcie
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	ang. <i>hepatitis C virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu C
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HLA	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytowy
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IL	Interleukina
ILAR	ang. <i>International League of Associations for Rheumatology</i> – Międzynarodowa Liga Towarzystw Reumatologicznych
JAK	ang. <i>Janus Kinases</i> - inhibitor kinaz janusowych
JASDAS	ang. <i>Juvenile Arthritis Disease Activity</i> – skala określająca aktywność młodzieńczego zapalenia stawów
KAN	kanakinumab
LDH	ang. <i>lactate dehydrogenase</i> – dehydrogenaza mleczanowa
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – lipoproteina niskiej gęstości
LMPCh	ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
ŁMIZS	łuszczycowe MIZS
MAS	ang. <i>macrophage activation syndrome</i> – zespół aktywacji makrofagów
MDA	ang. <i>minimal disease activity</i> – minimalna aktywność choroby
MHC	ang. <i>major histocompatibility complex</i> – główny układ zgodności tkankowej
MIZS	młodzieżowe idiopatyczne zapalenia stawów
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NMIZS	MIZS o początku nielicznostawowym

Skrót	Rozwinięcie
OB	odczyn Biernackiego
OCEBM	ang. <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> – zalecenia oksfordzkiej grupy roboczej
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PReS	ang. <i>Pediatric Rheumatology European Society</i> – Europejskie Towarzystwo Reumatologii Dziecięcej
PRINTO	ang. <i>Paediatric Rheumatology International Trials Organisation</i> – Międzynarodowa Organizacja Badań nad Reumatologią Dziecięcą
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatoidalny
RTG	badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
TNF- $\alpha$	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu (postać alfa)
uMIZS	młodzieżowe idiopatyczne zapalenia stawów o początku uogólnionym
USG	ultrasonografia
VAS	ang. <i>visual analogue scale</i> – wizualna skala analogowa
WMIZS	MIZS o początku wielostawowym
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

### POPULACJA

Czynna postać **choroby Stilla**, w tym:

- choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (**AOSD**) oraz
- układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (**uMIZS**)

u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowego Programu lekowego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

Choroba Stilla jest rzadką chorobą autozapalną. Klasyfikacja choroby Stilla opiera się na wieku, w którym wystąpiła choroba. Jeśli objawy wystąpiły w wieku <16 lat, wówczas rozpoznanie stanowi układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (uMIZS). Z kolei jeśli objawy rozpoczynają się po ukończeniu 16. roku życia, wówczas rozpoznanie stanowi choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD).

Zgodnie z wnioskami płynącymi z najnowszych wytycznych, AOSD oraz uMIZS należy uznać za jedną jednostkę chorobową - chorobę Stilla, która w zależności od wieku chorego w momencie rozpoznania może manifestować się jako uMIZS lub AOSD. Niemniej jednak, dotychczas wszelkie opracowania naukowe, mimo znacznego podobieństwa objawów klinicznych oraz mechanizmów patomorfologicznych traktowane były jako oddzielne jednostki chorobowe [Konarska 2023].

### NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym to choroby nieuleczalne, stanowiące znaczne obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej. Chorzy na chorobę Stilla często zmagają się z poważnymi objawami choroby obejmującymi stawy (m.in. zapalenia i uszkodzenia stawów), lecz często również z licznymi objawami pozastawowymi (m.in.: zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawek, choroba śródmiąższowa płuc). Występujące objawy oraz liczne powikłania choroby są niejednokrotnie przyczyną niepełnosprawności chorych oraz wywierają negatywny wpływ na jakość życia.

Obecnie w Polsce dostęp do leczenia biologicznego, w tym inhibitorów interleukiny, a także innych innowacyjnych terapii jest nadal ograniczony w porównaniu z innymi państwami europejskimi. Pomimo trwających prac nad poszerzeniem dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych nadal wiele z nich nie jest objęta w Polsce finansowaniem. Zgodnie ze stanowiskiem PTR (Polskie Towarzystwo Reumatologiczne), ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny chorób reumatycznych, współwystępowanie innych schorzeń, a także zróżnicowaną odpowiedź osobniczą, wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza w dostępie do terapii indywidualnie dostosowanych do danego chorego. Istotna jest również możliwość dokonywania przez klinicystów wyboru spośród leków o różnych mechanizmach działania. Stwarza to szansę na osiągnięcie remisji klinicznej u coraz większej liczby chorych oraz jej utrzymanie przez coraz dłuższy



okres. Nie bez znaczenia jest również dostępność terapii o różnych drogach podania, co pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego.

Warto zaznaczyć, że w obliczu ograniczonego dostępu do terapii biologicznych i małowzrastkowych, powszechne jest stosowanie u chorych niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów. Należy jednak mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie leków z tej grupy niesie za sobą negatywne konsekwencje w postaci licznych działań niepożądanych. Według najnowszych wytycznych, w leczeniu choroby Stilli, dominującą rolę powinny odgrywać inhibitory IL-1 oraz IL-6, w tym m.in. kanakinumab.

Obecnie, w ramach Programu Lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)” chorzy na uMIZS spośród inhibitorów IL-1 mają możliwość terapii tylko jednym lekiem – anakinrą (produkt leczniczy Kineret®). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, inhibitory IL-1 stanowią ważną grupę leków w przebiegu choroby Stilli, ze względu na ich wysoką skuteczność. Związane jest to głównie z patogenezą uMIZS, gdzie dominującą rolę odgrywają cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6). Rozszerzenie chorym bezpłatnego dostępu do większej liczby leków z grupy inhibitorów IL-1 jest zatem kluczowe w omawianej jednostce chorobowej i wciąż stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Warto zaznaczyć, że zgodnie ze stanowiskiem PTR, istnieje konieczność objęcia finansowaniem kanakinumabu, stanowiącego przedmiot niniejszej analizy.

**Podsumowując, w świetle przedstawionych ograniczeń istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza polegająca na dostępie do szerszego wachlarza nowoczesnych terapii biologicznych/celowanych (w tym inhibitorów IL-1) u chorych z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz chorobą Stilli w wieku dorosłym. Produkt leczniczy Ilaris® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych w analizowanym wskazaniu.**

## INTERWENCJA

Przedmiotem analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Ilaris® (kanakinumab).

### Dawkowanie

Zalecana dawka kanakinumabu u chorych z chorobą Stilli i masą ciała  $\geq 7,5$  kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia kanakinumabem u chorych bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.

### Mechanizm działania leku

Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/  $\kappa$  skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL1- beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.

## KOMPARATOR

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

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną w Polsce oraz informacje dotyczące refundacji poszczególnych opcji terapeutycznych w analizowanym wskazaniu, jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji zostały wskazane:

- anakinra (ANA);
- tocilizumab (TOC);
- BSC (GKS).

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.*

### PUNKTY KOŃCOWE

W ramach Analizy klinicznej dla leku Ilaris® (kanakinumab) stosowanego w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (kryteria ACR),
- choroba nieaktywna klinicznie (ang. *clinically inactive disease*, CID),
- minimalna aktywność choroby (ang. *Minimal Disease Activity*, MDA),
- liczbę stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych,
- jakość życia
- bezpieczeństwo.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

### METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

---

## 1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Ilaris® (kanakinumab) stosowanego w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym, jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

## 2. Metodyka

*W Rozporządzeniu z dnia 24 października 2023 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:*

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Ilaris® jest wskazany do stosowania w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym [ChPL Ilaris®].

**Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Ilaris®.** Populacja docelowa została dodatkowo zawężona zapisami proponowanego programu lekowego.

Zgodnie z wnioskami płynącymi z najnowszych wytycznych, AOSD oraz uMIZS należy uznać za jedną jednostkę chorobową - chorobę Stilla, która w zależności od wieku chorego w momencie rozpoznania może manifestować się jako uMIZS lub AOSD. Niemniej jednak, dotychczas wszelkie opracowania naukowe, mimo znacznego podobieństwa objawów klinicznych oraz mechanizmów patofizjologicznych traktowane były jako oddzielne jednostki chorobowe [Konarska 2023].

### 3.2. Definicja i klasyfikacja

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest przewlekłą, heterogenną grupą autoimmunologiczno-zapalnych, układowych chorób tkanki łącznej, ujawniających się w wieku dziecięcym i charakteryzujących się niejednorodnym obrazem klinicznym, zróżnicowanym rokowaniem i ryzykiem rozwoju powikłań [Dąbkowska 2019, Smolewska 2021].

Obecnie wyróżnia się 7 podtypów klinicznych MIZS na podstawie klasyfikacji wg kryteriów Międzynarodowej Ligi Towarzystw Reumatologicznych (ILAR, ang. *International League of Associations for Rheumatology*) przyjętych w 1997 r. w Durban i zmodyfikowanych w 2001 r. w Edmonton. Poszczególne podtypy charakteryzują się odmiennym przebiegiem klinicznym, możliwymi powikłaniami oraz zalecanym postępowaniem terapeutycznym. Klasyfikacja MIZS oparta jest na charakterystyce początku choroby, m.in.. liczbie zajętych stawów, obecności lub braku objawów pozastawowych, obecności objawów ogólnych, obecności lub braku czynnika

---

reumatoidalnego (RF) czy obecności lub braku antygenu HLA-B27<sup>1</sup>. Postaci choroby określa się w czasie pierwszych 6 miesięcy jej trwania [Smolewska 2020, Mrukowicz 2023, Rutkowska-Sak 2013].

Szczegółowy opis poszczególnych podtypów MIZS przedstawiono w poniższej tabeli.

---

<sup>1</sup> ludzki antygen leukocytowy B-27 (ang. *human leukocyte antigen*)

---

**Tabela 1.**  
**Definicje poszczególnych podtypów MIZS**

Podtyp MIZS	Definicja	Kryteria wykluczenia
<p>MIZS o początku uogólnionym (uMIZS)</p>	<p>Zapalenie <math>\geq 1</math> stawów i/lub gorączka trwająca <math>\geq 2</math> tygodnie, udokumentowana przez <math>\geq 3</math> dni oraz <math>\geq 1</math> spośród poniższych objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przemijająca, szybko ustępująca wysypka rumieniowa;</li> <li>• uogólnione powiększenie węzłów chłonnych;</li> <li>• powiększenie wątroby i/lub śledziony;</li> <li>• zapalenie błon surowiczych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca w wywiadzie u chorego lub krewnego I stopnia;</li> <li>• zapalenie stawów u chłopca po 6. r.ż., u którego stwierdza się obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>• obecność lub dodatni wywiad u chorego lub u krewnego I stopnia: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów związane z zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;</li> <li>• RF stwierdzony <math>\geq 2</math>-krotnie w odstępie <math>\geq 3</math> miesiące</li> </ul>
<p>MIZS o początku nielicznostawowym (NMIZS)</p>	<p>Przetrwale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie <math>\leq 4</math> stawów w czasie pierwszych 6 miesięcy choroby oraz brak zajęcia nowych lokalizacji w dalszym przebiegu choroby.</li> </ul> <p>Rozszerzające się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie <math>\leq 4</math> stawów w czasie pierwszych 6 miesięcy choroby, a w kolejnych miesiącach zajęcie <math>&gt; 4</math> stawów.</li> </ul> <p>Możliwe przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka — <i>uveitis</i> (20–30%) w przypadku obecności przeciwciał przeciwjądrowych (70–80%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca w wywiadzie u chorego lub krewnego I stopnia</li> <li>• zapalenie stawów u chłopca po 6. r.ż., u którego stwierdza się obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>• obecność lub dodatni wywiad u chorego lub u krewnego I stopnia: ZZSK, zapalenie stawów związane z zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;</li> <li>• RF stwierdzony <math>\geq 2</math>-krotnie w odstępie <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• obecność objawów uogólnionych</li> </ul>
<p>MIZS o początku wielostawowym (WMIZS) RF(+)</p>	<p>Zapalenie <math>\geq 5</math> stawów w czasie pierwszych 6 miesięcy choroby oraz dodatni wynik badania RF <math>\geq 2</math>-krotnie, w odstępie <math>\geq 3</math> miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca w wywiadzie u chorego lub krewnego I stopnia;</li> <li>• zapalenie stawów u chłopca po 6. r.ż., u którego stwierdza się obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>• obecność lub dodatni wywiad u chorego lub u krewnego I stopnia: ZZSK, zapalenie stawów związane z zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;</li> <li>• obecność objawów uogólnionych</li> </ul>

Podtyp MIZS	Definicja	Kryteria wykluczenia
MIZS o początku wielostawowym (WMIZS) RF(-)	Zapalenie $\geq 5$ stawów w czasie pierwszych 6 miesięcy choroby oraz brak RF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca w wywiadzie u chorego lub krewnego I stopnia;</li> <li>• zapalenie stawów u chłopca po 6. r.ż., u którego stwierdza się obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>• obecność lub dodatni wywiad u chorego lub u krewnego I stopnia: ZZSK, zapalenie stawów związane z zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;</li> <li>• RF stwierdzony <math>\geq 2</math>-krotnie w odstępie <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• obecność objawów uogólnionych</li> </ul>
Łuszczycowe MIZS (ŁMIZS)	Zapalenie stawów i łuszczyca lub zapalenie stawów oraz $\geq 2$ spośród poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie palców (<i>dactylitis</i>);</li> <li>• napałstkowe zmiany paznokci lub onycholiza, czyli oddzielanie się płytki paznokcia od łożyska na wolnym brzegu i po bokach;</li> <li>• łuszczyca u krewnego I stopnia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie stawów u chłopca po 6. r.ż., u którego stwierdza się obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>• obecność lub dodatni wywiad u chorego lub u krewnego I stopnia: ZZSK, zapalenie stawów związane z zapaleniem ścięgien, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespół Reitera lub ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka;</li> <li>• RF stwierdzony <math>\geq 2</math>-krotnie w odstępie <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• obecność objawów uogólnionych</li> </ul>
MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ERA, ang. <i>Enthesitis Related Arthritis</i> )	Zapalenie stawów i zapalenie ścięgien lub zapalenie ścięgien i $\geq 2$ spośród poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność lub w wywiadzie bolesność stawów krzyżowo-biodrowych i/lub zapalnego bólu kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego;</li> <li>• obecność antygenu HLA-B27;</li> <li>• początek zapalenia stawów u chłopca powyżej 6. r.ż.;</li> <li>• ostre (objawowe) zapalenie błony naczyniowej oka;</li> <li>• dodatni wywiad u krewnego I stopnia w kierunku ZZSK, zapalenia stawów związanego z zapaleniem ścięgien, zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu przewlekłych zapaleń jelit, zespołu Reitera, ostrego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca w wywiadzie u chorego lub krewnego I stopnia;</li> <li>• RF stwierdzony <math>\geq 2</math>-krotnie w odstępie <math>\geq 3</math> miesiące;</li> <li>• obecność objawów uogólnionych</li> </ul>



Podtyp MIZS	Definicja	Kryteria wykluczenia
Niezróżnicowane MIZS	Zapalenie stawów, które nie spełnia kryteriów żadnego z podtypów lub spełnia kryteria $\geq 2$ wymienionych powyżej podtypów MIZS	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Smolewska 2020, Rutkowska-Sak 2016, Mrukowicz 2023* [Smolewska 2020, Rutkowska-Sak 2016, Mrukowicz 2023]

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 (Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych) MIZS określone jest następującymi kodami przedstawionymi w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Klasyfikacja ICD-10 młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów**

Kod ICD-10	Rozpoznanie
M08.0	Młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów
M08.1	Młodzieńcze zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
M08.2	<b>Młodzieńcze zapalenie stawów o początku uogólnionym</b>
M08.3	Młodzieńcze zapalenie wielu stawów (sero-ujemne)
M08.4	Młodzieńcze zapalenie stawów o początku skąpostawowym
M08.8	Inne młodzieńcze zapalenia stawów
M08.9	Młodzieńcze zapalenie stawów, nieokreślone

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ* [Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ]

Zgodnie z najnowszymi trendami (kryteria Międzynarodowej Organizacji Badań nad Reumatologią Dziecięcą – PRINTO) uMIZS określa się mianem choroby Stilli o początku młodzieńczym. Chorych w wieku powyżej 16 lat, u których występują dominujące objawy ogólnoustrojowe, jak w przypadku uMIZS, definiuje się jako chorych z chorobą Stilli z początkiem w wieku dorosłym [PTR 2022].

Choroba Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) została po raz pierwszy opisana jako odrębna jednostka kliniczna na początku lat 70. XX wieku przez Erica Bywatersa. Charakteryzuje się zazwyczaj triadą objawów: gwałtowną gorączką, zapaleniem stawów i wysypką w kolorze łososiowym. [Efthimiou 2021] Jest to rzadka choroba ogólnoustrojowa choroba zapalna o nieznanym etiologii, dotycząca zwykle młodych dorosłych. Charakteryzuje się układowym procesem zapalnym o niezwykle gwałtownym początku oraz dynamicznym przebiegu osiągającym szczyt w wieku 36 lat [Paszkowska 2021, Vordenbäumen 2023, Efthimiou 2021].

Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 choroba Stilli określana jest następującymi kodami przedstawionymi w poniższej tabeli.

**Tabela 3.**  
**Klasyfikacja ICD-10 choroby Stilli**

Kod ICD-10	Rozpoznanie
M06	Inne reumatoidalne zapalenia stawów
M06.0	Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów
M06.1	<b>Choroba Stilli u osoby dorosłej</b>
M06.2	Reumatoidalne zapalenie kaletki maziowej
M06.3	Guzek reumatoidalny
M06.4	Zapalenie wielu stawów
M06.8	Inne określone reumatoidalne zapalenie stawów
M06.9	Reumatoidalne zapalenie stawów, nieokreślone

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ* [Klasyfikacja ICD-10, Obwieszczenie MZ]

Wyróżnia się 2 postaci AOSD:

- **postać układowa** – o objawach ogólnoustrojowych;
- **postać przewlekłego zapalenia wielostawowego** [Paszowska 2021, Szczeklik 2023].

### 3.3. Etiologia i patogeneza

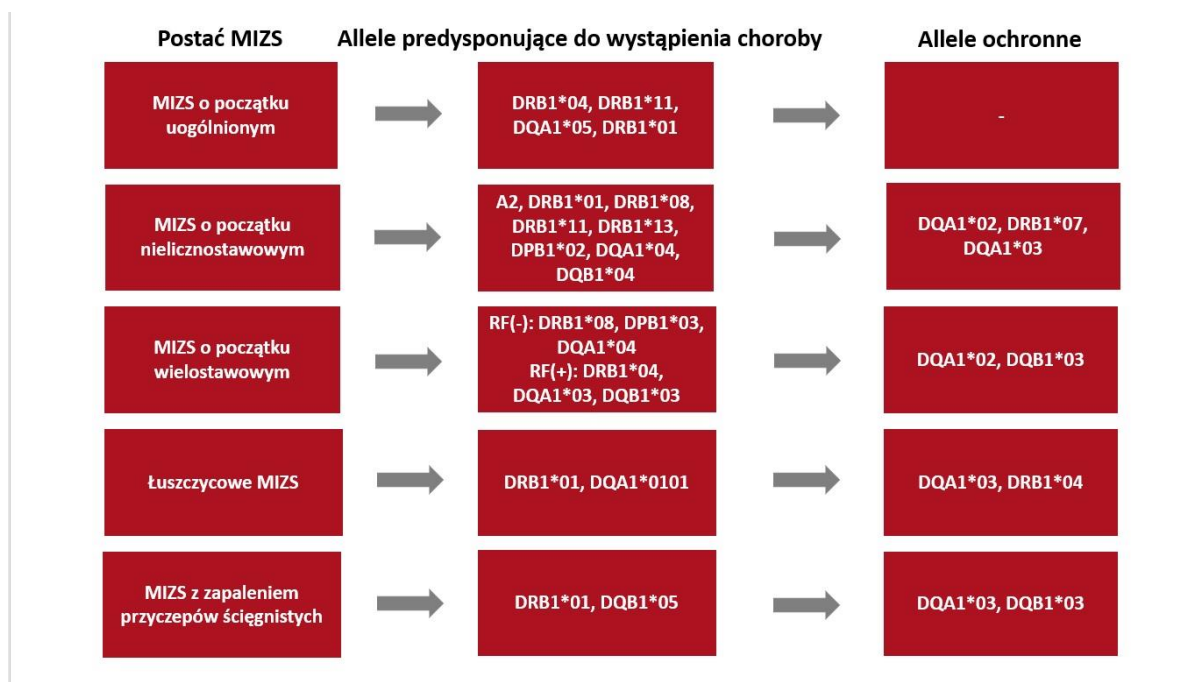
Dokładna etiopatogeneza MIZS nie jest w pełni poznana i pozostaje nadal niewyjaśniona. Heterogenność choroby sugeruje, że prawdopodobnie różne czynniki mogą mieć udział w patogenezie poszczególnych podtypów MIZS [Mrukowicz 2023, Dąbkowska 2019].

Na rozwój MIZS wpływają złożone interakcje między różnymi predysponującymi czynnikami genetycznymi. Fakt wyższej zapadalności na MIZS wśród członków rodziny potwierdza tezę o obecności uwarunkowań genetycznych do wystąpienia choroby. Wykazano, iż u rodzeństwa dzieci z MIZS ryzyko rozwoju artropatii jest 15-30 razy większe. Należy jednak zauważyć, że MIZS nie należy do chorób przekazywanych genetycznie. Do jej ujawnienia przyczyniają się antygeny głównego układu zgodności tkankowej (MHC), zwane kompleksem HLA. [Dąbkowska 2019].

Zaobserwowano silną zależność pomiędzy występowaniem u chorych określonych alleli HLA, a rozwojem poszczególnych typów artropatii. Ponadto uważa się, iż pewne zestawy cząsteczek antygenowych HLA przeciwdziałają autoagresji oraz zmianom destrukcyjnym w układzie ruchu, hamując ujawnienie się artropatii [Dąbkowska 2019].

Omawiane allele przedstawiono na poniższym schemacie.

**Rysunek 1.**  
**Zależności pomiędzy typem MIZS a występowaniem u chorych genów układu HLA**



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Dąbkowska 2019* [Dąbkowska 2019]

Ponadto, na rozwój MIZS mają wpływ czynniki środowiskowe, takie jak stres i zakażenia (m.in. parwowirusem B-19, wirusem grypy A, Epstein-Barr (EBV), różyczki czy bakteriami, w tym paciorkowcami grupy A). Dodatkowo, do rozwoju MIZS przyczyniają się również zmiany w układzie immunologicznym, np. zaburzenia układu odporności wrodzonej, jak i nabytej. [Mrukowicz 2023, Dąbkowska 2019].

### uMIZS

W porównaniu z innymi podtypami MIZS, uMIZS jest uważane za chorobę autozapalną, w patogenezie której główną rolę odgrywają zaburzenia wrodzonych mechanizmów odpornościowych. Rola adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej jest znacznie ograniczona w porównaniu z innymi postaciami choroby. Autozapalną etiopatogenezę uMIZS potwierdza rzadkie występowanie swoistych antygenowo autoreaktywnych limfocytów T i B, ze zwiększoną liczbą niedojrzałych neutrofilów i niedojrzałych mielomonocytoidalnych komórek progenitorowych w aktywnej fazie choroby. Zaburzenia genów odporności wrodzonej prowadzą do rozwoju chorób autozapalnych z następczą supresją ekspresji genów komórek NK i T, a także procesów biologicznych związanych z obecnością cząsteczek MHC klasy II i upośledzoną prezentacją antygenu [Żuber 2022].

## AOSD

W przypadku AOSD etiologia również nie została jeszcze w pełni wyjaśniona, jednak podejrzewa się, że przyczyną choroby jest działanie różnych czynników zakaźnych, takich jak wirus różyczki, echowirus-7, wirus EBV, CMV, HBV, HCV, wirus grypy czy wirus parwowirusa B-19. Dodatkowo, istnieje również predyspozycja genetyczna do zachorowania u osób posiadających antygeny HLA-B17, B18, B35 oraz DR2 [Szczeklik 2023, Paszkowska 2021, Colafrancesco 2019].

Fenotypowa dychotomia (postać systemowa oraz przewlekłego zapalenia wielostawowego) AOSD ma również związek z różnymi zaburzeniami równowagi cytokin. W postaci układowej obserwuje się zwiększoną produkcję interleukin, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-18 oraz interferonu  $\gamma$ . Natomiast w przypadku przewlekłej postaci wielostawowej obserwuje się zwiększoną produkcję interleukin: IL-6, IL-8, IL-17 oraz czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  [Paszkowska 2021].

## 3.4. Rozpoznawanie

### Rozpoznawanie uMIZS

Do rozpoznania uMIZS służą kryteria ILAR 1997/2001, według których chorobę definiuje się jako zapalenie co najmniej 1 stawu, trwające  $\geq 6$  tygodni z początkiem przed 16 r.ż. i towarzyszącą wysoką gorączką trwającą co najmniej 2 tygodnie (1-2 skoki temperatury dziennie) o udokumentowanej historii w czasie kolejnych 3 dni. Gorączce powinien towarzyszyć co najmniej 1 z następujących objawów: wysypka, limfadenopatia, powiększenie wątroby i/lub śledziony oraz zapalenie błon surowiczych [Żuber 2022].

Szczegółową charakterystykę kryteriów ILAR 1997/2001 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 4.**  
**Kryteria klasyfikacyjne uMIZS wg ILAR**

Kryteria	Opis
I	Zapalenie $\geq 1$ stawu
II	Udokumentowana gorączka trwająca $\geq 2$ tygodnie (w tym 3 kolejne dni)
III	Obecność $\geq 1$ z objawów: <ul style="list-style-type: none"> <li>wysypka, plamista lub plamisto-grudkowa wysypka w kolorze łososiowym;</li> <li>powiększenie wątroby i/lub śledziony;</li> <li>ogólne powiększenie węzłów chłonnych;</li> <li>zapalenie błon surowiczych (wysięk osierdziowy, opłucnowy, otrzewnowy).</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Żuber 2022 [Żuber 2022]

Ponadto, w 2019 r. organizacja PRINTO opublikowała nową propozycję kryteriów klasyfikacji uMIZS, w której podobnie jak w przypadku AOSD, rozpoznanie można postawić na podstawie samego bólu stawów, bez objawów stanu zapalnego. Kryterium rozpoznania stanowi obecność codziennej gorączki udokumentowanej przez kolejne 3 dni, nawracającej i trwającej >2 tygodnie oraz spełnienie 2 kryteriów głównych lub 1 głównego i 1 małego [Żuber 2022].

Szczegółowa charakterystyka kryteriów rozpoznania wg PRINTO została przedstawiona w tabeli poniżej.

**Tabela 5.**  
**Kryteria klasyfikacyjne uMIZS wg PRINTO**

Kryteria	Opis
Główne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zanikająca wysypka;</li> <li>• zapalenie stawów.</li> </ul>
Małe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólne powiększenie węzłów chłonnych i/lub powiększenie wątroby i/lub śledziony;</li> <li>• zapalenie błon surowiczych;</li> <li>• ból stawów trwający &gt;2 tygodnie (w przypadku braku obecności zapalenia stawów);</li> <li>• leukocytoza (<math>&gt; 15\ 000/\text{mm}^3</math>) z neutrofilią.</li> </ul>
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznane choroby nowotworowe, autoimmunologiczne lub autozapalne (monogenowe).</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Żuber 2022 [Żuber 2022]

### Rozpoznanie AOSD

Rozpoznanie AOSD w dużym stopniu zależy od oceny lekarza i zwykle dokonuje się go na podstawie dokładnej oceny klinicznej, oceny historii chorego, identyfikacji charakterystycznych objawów i wykluczenia innych możliwych i częstszych zaburzeń. U osób dotkniętych chorobą Stilli występuje wysoka gorączka, wysypka grudkowo-plamkowa, bóle stawów lub zapalenie stawów oraz zapalenie gardła. U niektórych chorych stwierdza się również zaburzenia w parametrach laboratoryjnych krwi, takie jak podwyższony wynik badania OB i podwyższone stężenia CRP, ferrytyny w surowicy, neutrofilii, leukocytów i/lub płytek krwi [Efthimiou 2021].

Ze względu na brak jednoznacznych testów diagnostycznych w kierunku AOSD, rozpoznanie tej choroby jest często problematyczne. W celu postawienia diagnozy często korzysta się z kryteriów klasyfikacyjnych, takich jak kryteria Yamaguchiego oraz kryteria Fautrela. Charakteryzują się one jednak pewnymi ograniczeniami. Na czułość kryteriów Yamaguchiego (96,2%) wpływa duża liczba schorzeń, które należy wykluczyć przy rozpoznaniu choroby, natomiast kryteria diagnostyczne Fautrela wymagają pomiaru stężenia ferrytyny glikozylowanej (badanie to nie zawsze jest jednak dostępne do wykonania w placówkach ochrony zdrowia). Dodatkowo kryteria te zostały zaprojektowane w oparciu o dane

retrospektywne i żadne z nich nie zostało zwalidowane z wykorzystaniem odpowiedniej grupy kontrolnej. Wymienione ograniczenia wpływają zatem na umiarkowaną przydatność kryteriów w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wyniki retrospektywnego badania przeprowadzonego przez Bilgina i wsp. wykazały, że po zastosowaniu aktualnych kryteriów Yamaguchiego u chorych z AOSD, 93,5% chorych spełniło kryteria rozpoznania tej choroby [Paszowska 2021, Efthimiou 2021].

W celu rozpoznania AOSD na podstawie kryteriów Yamaguchiego chory musi spełniać  $\geq 5$  spośród kryteriów głównych i małych, w tym  $\geq 2$  kryteria główne przy jednoczesnym braku występowania kryteriów wykluczających [Paszowska 2021, Szczeklik 2023, Efthimiou 2021].

Szczegółową charakterystykę kryteriów Yamaguchiego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 6.**  
**Wstępne kryteria klasyfikacyjne choroby Stilli u dorosłych wg Yamaguchiego**

Kryteria	Opis
Główne	<ul style="list-style-type: none"> <li>gorączka <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math> utrzymująca się <math>\geq 1</math> tydz.;</li> <li>ból stawów utrzymujący się przez <math>\geq 2</math> tyg.;</li> <li>typowa osutka;</li> <li>leukocytoza <math>\geq 10\ 000/\mu\text{l}</math>, neutrofile <math>&gt;80\%</math>.</li> </ul>
Małe	<ul style="list-style-type: none"> <li>ból gardła;</li> <li>powiększenie węzłów chłonnych i/lub śledziona;</li> <li>zwiększenie aktywności aminotransferaz lub LDH w surowicy (po wykluczeniu innych przyczyn);</li> <li>ujemne wyniki oznaczenia czynnika reumatoidalnego RF klasy IgM i przeciwciał przeciwjądrowych metodą immunofluorescencji.</li> </ul>
Wykluczające	<ul style="list-style-type: none"> <li>zakażenia, szczególnie sepsa i mononukleozą zakaźną;</li> <li>nowotwory, szczególnie chłoniaki;</li> <li>inne choroby reumatyczne, szczególnie guzkowe zapalenie tętnic i zapalenie naczyń w przebiegu RZS.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2023, Efthimiou 2021 [Szczeklik 2023, Efthimiou 2021]

Aby rozpoznać AOSD na podstawie kryteriów Fautrela, chory powinien spełniać  $\geq 4$  kryteria główne lub 3 kryteria główne oraz 2 kryteria małe [Efthimiou 2021].

Szczegółową charakterystykę kryteriów Fautrela przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 7.**  
**Kryteria klasyfikacyjne choroby Stilli u dorosłych wg Fautrela**

Kryteria	Opis
Główne	<ul style="list-style-type: none"> <li>gorączka <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math>;</li> <li>bóle stawów;</li> <li>przejściowy rumień;</li> <li>zapalenie gardła;</li> <li>liczba komórek polimorfojądrowych <math>\geq 80\%</math>;</li> <li>ferrytyna glikozylowana <math>\leq 20\%</math>.</li> </ul>
Małe	<ul style="list-style-type: none"> <li>wysypka plamisto-grudkowa;</li> <li>leukocyty <math>\geq 10\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> </ul>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Efthimiou 2021* [Efthimiou 2021]

Do badań pomocniczych wykonywanych w celu rozpoznania AOSD należą:

- badania laboratoryjne: w okresach nasilenia procesu zapalnego wzrost OB i stężenia CRP w surowicy, leukocytoza (często  $>20\ 000/\mu\text{l}$ ) ze zwiększoną liczbą neutrofilów  $>80\%$ , nadpłytkowość, niedokrwistość, hipoalbuminemia, bardzo duże stężenie ferrytyny w surowicy ( $\geq 5 \times \text{GGN}$  przemawia za chorobą Stilli, wzrost koreluje z aktywnością choroby; typowe jest zmniejszenie odsetka ferrytyny glikowanej  $\leq 20\%$ ), zwiększona aktywność aminotransferaz i LDH w surowicy; zwiększone stężenie IL-18 w surowicy; rzadko RF w klasie IgM i przeciwciał przeciwjądrowych (u  $<10\%$  chorych);
- badanie płynu stawowego;
- badania obrazowe: RTG zajętych stawów – możliwy zanik kostny okołostawowy, zwężenie szpar stawowych i nadżerki oraz wczesne powstawanie „bloków kostnych”. U części chorych nagłe zniszczenie jednego lub obu stawów biodrowych, rzadziej kolanowych. Tomografia komputerowa może wykazać powiększenie węzłów chłonnych zaotrzewnowych [Szczeklik 2023].

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

### 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Ze względu na odmienne objawy a także różny obraz kliniczny poszczególnych podtypów MIZS, poniżej przedstawiono charakterystykę objawów zawartych w definicji ILAR oraz objawów towarzyszących każdego z nich.



### **MIZS o początku uogólnionym (uMIZS)/układowe MIZS:**

- symetryczne zapalenie stawów (najczęściej biodrowych, nadgarstkowych, odcinka szyjnego kręgosłupa), bóle stawów oraz tkliwość mięśni;
- gorączka  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  pojawiająca się 1-2 razy dziennie, z towarzyszącymi dreszczami;
- wysypka o łososiowej barwie występująca na tułowie i twarzy towarzysząca gorączce i ustępująca razem z obniżeniem temperatury;
- zapalenie osierdzia z towarzyszącą dusznością i bólem w klatce piersiowej, rzadziej zapalenie płucnej lub otrzewnej.

Wyróżnia się 2 rodzaje przebiegu uMIZS:

- z dominującymi objawami układowymi i zapaleniem stawów;
- z dominującym zapaleniem stawów bez objawów ogólnoustrojowych.

Przebieg kliniczny uMIZS może przyjąć formę:

- monocykliczną – występuje u 40% chorych i charakteryzuje się osiągnięciem wieloletnich okresów remisji choroby;
- policykliczną – dotyczy 10% chorych. W tym przypadku nasilenie objawów choroby maleje w czasie pierwszych miesięcy lub lat, a następnie ponownie wzrasta;
- przetrwałą – występuje u 50% chorych i charakteryzuje się wielomiesięcznym lub wieloletnim utrzymywaniem się objawów choroby [Mrukowicz 2023].

### **MIZS o początku nielicznostawowym:**

- zapalenie dużych stawów, tj. kolanowego, łokciowego, skokowego, niesymetryczne wraz z obrzękiem i zaburzeniem ruchomości;
- rzadkie stany podgorączkowe.

### **MIZS o początku wielostawowym RF(+):**

- symetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
- deformacje struktur stawowych w postaci „palców butonierkowatych” lub „łabędzich szyjek” w wyniku przykurczu lub przeprostu stawów palców;
- guzki reumatoidalne występujące na przedramieniu lub rękach;
- zmiany pozastawowe m.in.: zapalenie naczyń skóry, gorączka, krwawienia z przewodu pokarmowego, nefropatia, zawał serca, wady zastawek.

---

### MIZS o początku wielostawowym (RF-):

- asymetryczne zapalenie stawów z bólem i obrzękiem, najczęściej w obrębie stawu kolanowego, nadgarstka, łokciowego, skokowego;
- zapalenie błony maziowej stawów;
- przykurcz zgięciowy, sztywność stawów;
- objawy pozastawowe m.in.: osłabienie, stany podgorączkowe, utraty masy ciała.

### Łuszczycowe MIZS:

- zapalenie stawów kolanowych, skokowych, palców rąk, śródstopia, biodrowych, krzyżowo-biodrowych;
- zapalenie palców rąk oraz stóp w postaci „palców kiełbaskowatych”;
- zmiany skórne w postaci łuszczycy pospolitej występujące najczęściej na paznokciach w formie bruzd, zażółceń lub zagłębień („objaw napałka”);
- objawy pozastawowe, m.in.: zapalenie aorty, osierdzia, wady zastawek, choroba śródmiąższowa płuc.

### MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych:

- zapalenie przyczepów ścięgien w obrębie połączenia ścięgna Achillesa z kością piętową, rozciągna podeszwowego, śródstopia, przyczepów ścięgniastych miednicy lub kręgosłupa lędźwiowego z towarzyszącym obrzękiem i tkliwością;
- zapalenie stawów, głównie bioder lub innych stawów dolnej części ciała [Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023].

Do objawów charakterystycznych dla AOSD należą:

- wysoka gorączka o charakterze heptycznym (najczęściej występują 1 lub 2 szczyty gorączki i temperatura przekracza 39°C);
- wysypka plamisto-grudkowa o łososiowym kolorze występująca najczęściej na kończynach i tułowiu;
- dolegliwości bólowe stawów [Paszowska 2021].

Ponadto chorobie Stilli mogą towarzyszyć takie objawy jak: zapalenie gardła, limfadenopatia oraz hepatosplenomegalia [Paszowska 2021].

---

### 3.5.2. Rokowanie i powikłania

Do czynników negatywnie wpływających na rokowanie w MIZS należą:

- zapalenie stawu biodrowego, skokowego, nadgarstkowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego;
- utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne zapalenia ostrej fazy;
- radiologiczne cechy uszkodzenia stawów (zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek, destrukcja stawu krzyżowo-biodrowego);
- obecność RF lub ACPA;
- gorączka,
- konieczność układowego leczenia glikokortykosteroidami (GKS) [Rutkowska-Sak 2013, Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023].

Do najczęstszych powikłań rozwijających się w przebiegu MIZS należą:

- zaburzenia ze strony narządu wzroku – m.in. zapalenie błony naczyniowej oka (*uveitis*) [Mrukowicz 2023];
- zespół aktywacji makrofagów (MAS) – jest poważnym i potencjalnie zagrażającym życiu powikłaniem uMIZS oraz AOSD, wymagającym pilnego rozpoznania i leczenia. Rozwija się on u około 5-8% dzieci z tym podtypem MIZS, częściej dotykając chłopców. MAS objawia się gorączką, wysokim stężeniem ferrytyny, cytopenią, podwyższonym stężeniem enzymów wątrobowych, niskim stężeniem fibrynogenu i wysokim stężeniem trójglicerydów. Warto zaznaczyć, że objawy subklinicznego MAS mogą być obecne u ponad połowy chorych na uMIZS. Ze względu na możliwość wystąpienia w dowolnym momencie podczas przebiegu uMIZS, konieczne jest uważne monitorowanie dzieci z MAS lub bez MAS w momencie wystąpienia choroby. MAS jest klasyfikowany jako wtórny zespół hemofagocytarny. U chorych z AOSD oraz MAS zgłaszane odsetki zgonów wynoszą od 20% do 42% [Mrukowicz 2023, ACR 2021, Efthimiou 2021];
- zahamowanie wzrastania – spowodowane długotrwałym procesem zapalnym oraz hamującym działaniem terapii glikokortykosteroidami;
- osteopenia/ osteoporoza – spowodowane przewlekłym stanem zapalnym, wysokim stężeniem cytokin prozapalnych i czynników wzrostu, a także ograniczoną aktywnością fizyczną, słabszym rozwojem tkanki mięśniowej oraz terapią GKS;

- amyloidoza – rozwija się wtórnie w wyniku odkładania się amyloidu A. Najczęściej rozwija się u chorych na uMIZS [Mrukowicz 2023].

Poszczególne podtypy MIZS różnią się możliwymi powikłaniami, które przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 8.**  
**Możliwe powikłania w zależności od podtypu MIZS**

Podtyp MIZS	Powikłania
uMIZS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepełnosprawność;</li> <li>• skrobiawica;</li> <li>• zespół aktywacji makrofagów;</li> <li>• zahamowanie wzrostu;</li> <li>• jatrogenne (osteoporoza, nawracające zakażenia, Zespół Cushinga, zaćma, jaskra i inne)</li> </ul>
NMIZS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepełnosprawność;</li> <li>• różnica w długości kończyn;</li> <li>• powikłania przewlekłego <i>uveitis</i> (zrosty tylne, keratopatia taśmowata, zaćma, jaskra, utrata ostrości wzroku bądź całkowita utrata wzroku)</li> </ul>
WMIZS RF(+)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepełnosprawność/deformacje stawowe;</li> <li>• skrobiawica;</li> <li>• możliwość <i>uveitis</i></li> </ul>
WMIZS RF(-)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepełnosprawność;</li> <li>• skrobiawica</li> </ul>
Łuszczycowe MIZS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepełnosprawność;</li> <li>• w wieku dorosłym możliwość ewolucji w kierunku spondyloartropatii</li> </ul>
MIZS z zapaleniem przyczepów ścięgniastych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niepełnosprawność;</li> <li>• w wieku dorosłym możliwość ewolucji w kierunku spondyloartropatii</li> </ul>
Niezróżnicowane zapalenie stawów	-

Źródło: opracowanie własne na podstawie Smolewska 2020 [Smolewska 2020]

Podobnie jak w przypadku uMIZS, niedostateczna kontrola aktywności zapalnej wiąże się z ryzykiem poważnych powikłań u chorych z AOSD. Zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) na początku choroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przejścia w stan przewlekły [Efthimiou 2021, Szczeklik 2023].

U chorych z AOSD zgon może nastąpić wskutek zakażenia, niewydolności wątroby, amyloidozy (rozwija się u 20% chorych), niewydolności oddechowej, niewydolności serca lub zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego [Szczeklik 2023].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Zastosowanie u chorego odpowiedniego leczenia wymaga oceny aktywności choroby. Oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MIZS należy dokonywać co 1-3 miesiące do momentu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby.

Najczęściej do oceny przebiegu klinicznego oraz poprawy po leczeniu u chorych na MIZS wykorzystuje się skalę JASDAS (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity*). Wynik stanowi sumę wartości liczbowych 4 zmiennych. Całkowite wyniki wynoszą odpowiednio: 0–101, 0–57 lub 0–40 dla poszczególnych wskaźników, tj. JADAS71, JADAS27, czy JADAS10 [Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023].

Poszczególne zmienne w skali JASDAS przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9.**  
**Ocena aktywności MIZS z użyciem wskaźnika JADAS**

Zmienna	Opis
1	całkowita ocena aktywności choroby wg lekarza w skali VAS (0 – brak aktywności, 10 – maksymalna aktywność)
2	całkowita ocena samopoczucia wg chorego/rodzica/opiekuna w skali VAS (0 – bardzo dobre samopoczucie, 10 – bardzo złe samopoczucie)
3	liczba stawów z czynnym zapaleniem, 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	OB przeliczany na wyniki w zakresie 0–10 pkt

Zródło: opracowanie własne na podstawie Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023 [Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023]

Ponadto, modyfikacja stosowanego u chorego sposobu leczenia wymaga oceny jego stanu klinicznego. Dokonuje się jej z użyciem skali ACR Pediatric [Dąbkowska 2019]. Poprawę stanu chorego określa się jako odsetek zmiany poszczególnych składowych względem wartości wyjściowych. Poprawa o 30% w zakresie 3 kryteriów przy równoczesnym braku pogorszenia o 30% w zakresie któregośkolwiek z pozostałych kryteriów jest określana jako poprawa ACR Pedi 30. Analogicznie poprawa o 50%, 70%, 90% lub 100% jest określana jako ACR Pedi 50/ 70/ 90/ 100 [Mrukowicz 2023].

Kryteria poprawy służące do oceny odpowiedzi na leczenie MIZS wg ACR przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10.**  
**Kryteria poprawy służące do oceny odpowiedzi na leczenie MIZS wg ACR (ACR Pedi)**

Zmienna	Opis
1	ocena aktywności choroby przez lekarza w skali VAS (0 – brak aktywności, 10 – maksymalna aktywność)
2	ocena ogólnego samopoczucia przez chorego/opiekuna w skali VAS (0 – bardzo dobre samopoczucie, 10 – bardzo złe samopoczucie)
3	ocena niepełnosprawności na podstawie kwestionariusza CHAQ
4	liczba stawów z czynnym zapaleniem
5	liczba stawów z ograniczeniem ruchomości
6	wskaźniki ostrej fazy (OB lub CRP)

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Mrukowicz 2023, Dąbkowska 2019* [Mrukowicz 2023, Dąbkowska 2019]

Istnieje także skala ACR, na podstawie której chorobę klasyfikujemy się jako nieaktywną. Definicja nieaktywnej choroby wymaga spełnienia wszystkich zdefiniowanych przez ACR kryteriów [Mrukowicz 2023].

Szczegółową charakterystykę skali przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11.**  
**Kryteria nieaktywnej choroby wg ACR**

Zmienna	Opis
1	brak czynnego zapalenia stawów
2	brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, splenomegalii, uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych związanego z MIZS
3	brak czynnego zapalenia błony naczyniowej oka
4	prawidłowe OB i/lub CRP
5	brak aktywności choroby w całkowitej ocenie tego parametru przez lekarza
6	szttywność poranna trwająca <15 min

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Mrukowicz 2023* [Mrukowicz 2023]

W praktyce klinicznej, w przypadku WMIZS RF(+) i RF(–) oraz NMIZS (rozszerzającego się) a także uMIZS, kliniczną remisję definiuje się jako spełnienie kryteriów nieaktywnej choroby przez co najmniej kolejne 6 miesięcy po zastosowaniu leczenia. Natomiast remisja bez konieczności leczenia jest uznawana, gdy chory spełnia te same kryteria przez kolejne 12 miesięcy [Mrukowicz 2023].

W związku z częstym w przebiegu MIZS zajęciem narządu wzroku chorych należy regularnie poddawać badaniom okulistycznym. Częstość przeprowadzania badań zależy od wieku chorego, podtypu MIZS, czasu trwania choroby oraz obecności przeciwciał przeciwjądrowych [Mrukowicz 2023].

W przypadku choroby Stilla u osób dorosłych do monitorowania skuteczności leczenia wykorzystuje się ocenę:

- stężenia ferrytyny – w chorobie Stilla, szczególnie powikłanej MAS osiąga bardzo często wysokie wartości (>4000 µg/l);
- stężenia glikozylowanej ferrytyny – w AOSD stężenie tego markera jest istotnie obniżone (< 20%) [Paszowska 2021].

### Monitorowanie chorych w ramach Programu Lekowego

Monitorowanie chorych na MIZS określone jest również zapisami *Programu Lekowego B.33.* i zostało ono opisane poniżej.

W czasie pierwszych 6 miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 3 miesiące (±1 miesiąc):

- morfologia krwi, a w przypadku chorych leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej lub anakinrą (ANA) – morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych;
- oznaczenie wartości OB;
- oznaczenie stężenia CRP;
- oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT);
- oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT);
- oznaczenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów – u chorych leczonych tocilizumabem w postaci dożylniej;

oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR/ACR i stosowanych rutynowo w MIZS.

Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe badania należy powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (±1miesiąc) [Obwieszczenie MZ].

## 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Młodzieżowe idiopatyczne zapalenie stawów jest najczęściej rozpoznawaną przewlekłą artropatią dzieci i młodzieży. Częściej występuje u dziewczynki niż u chłopców. Wyjątkiem jest postać choroby przebiegająca z zapaleniem przyczepów ścięgnistych, którą trzykrotnie

częściej rozpoznaje się u chłopców. Prawdopodobnie, u dziewcząt występuje predyspozycja do wystąpienia MIZS, a wynika to z pobudzającego wpływu estrogenów na układ immunologiczny, którego zwiększona aktywność jest kluczowa dla rozwoju MIZS [Dąbkowska 2019].

Zachorowalność na MIZS jest uzależniona nie tylko od płci chorego, ale także od czynników etnicznych, środowiskowych oraz klimatycznych. Pomimo niejednorodności i odmienności danych dotyczących występowania MIZS, przyjmuje się, że częstość występowania omawianej jednostki chorobowej zawiera się w przedziale od 4 do 10 zachorowań na 100 tysięcy dzieci w ogólnoludowej populacji [Dąbkowska 2019].

Różnice w danych epidemiologicznych są prawdopodobnie wynikiem zastosowania niejednorodnych definicji oraz kryteriów rozpoznania artropatii w różnych regionach świata, a także ekspozycji dzieci z predyspozycjami genetycznymi na odmienne wpływy czynników środowiskowych [Dąbkowska 2019].

Układowa postać MIZS stanowi 5-20% wszystkich przypadków MIZS, a w krajach azjatyckich odsetek ten sięga nawet 30-40% wszystkich przypadków. uMIZS może wystąpić w dowolnym momencie życia dziecka, ze szczytem zachorowalności pomiędzy 1. a 5. rokiem życia. W przeciwieństwie do innych postaci MIZS, uMIZS występuje z równą częstością u dziewcząt i chłopców i niezależnie od przynależności do grupy etnicznej [PTR 2022].

Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są niepełne. Według danych dla województwa łódzkiego i świętokrzyskiego, wskaźnik zapadalności na uMIZS wynosił 5-6,5 przypadków na 100 tys. osób rocznie. Natomiast roczna chorobowość na uMIZS w Polsce w latach 2008-2021 wynosiła od 0,243 do 0,298 przypadków na 1 000 mieszkańców. Według opinii ekspertów, których ankietowano przez AOTMiT, chorzy z uMIZS stanowią około 5-10% wszystkich chorych z MIZS [Dąbkowska 2019, AOTMiT 2021].

Choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym jest rzadką chorobą o niskiej częstości występowania wynoszącej od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób, występującą nieznacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Zapadalność na AOSD zawiera się w przedziale od 0,16 do 0,6 nowych przypadków na 100 tysięcy osób na całym świecie. Obecnie wyróżnia się dwa szczyty zachorowań na AOSD przypadające na 15-25 r.ż. oraz 34-45 r.ż., jednak chorobę tę, rozpoznaje się także u starszych chorych [CADTH 2023].

W Polsce roczna zapadalność na chorobę Stilla, która występuje przede wszystkim u osób w wieku od 16 do 35 lat, wynosi od 0,1 do 1,0 przypadków na 100 000 osób [AOTMiT 2021].



Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Ilaris®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

### **Obciążenie chorobą**

Jako choroba nieuleczalna, MIZS stanowi znaczne obciążenie dla dotkniętych nią dzieci i ich rodzin, a także dla systemu opieki zdrowotnej. Chorobie tej często towarzyszy ból, zmęczenie, nieprawidłowy wzrost, uszkodzenie stawów, a u niektórych chorych może być przyczyną niepełnosprawności na całe życie. Co najważniejsze, MIZS może również wywierać negatywny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) [Gidman 2015].

Obciążenie ekonomiczne MIZS jest również znaczne i obejmuje zarówno kategorie kosztów bezpośrednich, jak i pośrednich. Koszty bezpośrednie w przebiegu MIZS związane są głównie ze stosowanym leczeniem oraz transportem chorego do szpitala. Utrata produktywności w pracy u opiekuna chorego dziecka czy konieczność poświęcenia dodatkowego czasu nauczyciela choremu uczniowi generują z kolei koszty pośrednie. Dodatkowo, przedłużająca się nieobecność chorego dziecka w szkole z powodu złego stanu zdrowia, może mieć negatywny wpływ na przyszłe perspektywy zatrudnienia. Co więcej, opieka nad dziećmi z MIZS wpływa na zdrowie psychiczne rodziców i ich aktywność ekonomiczną [Gidman 2015].

Obciążenie związane z AOSD nie jest dobrze udokumentowane w literaturze. W jednym z największych ogólnokrajowych badań przeprowadzonym w USA na grupie hospitalizowanych chorych z AOSD, wykazano, że odsetek zgonów w szpitalu z powodu choroby Stilla wyniósł 2,6%. W badaniu raportowano również, że odsetek zgonów szpitalnych wśród chorych rasy azjatyckiej był istotnie statystycznie większy w porównaniu z chorymi rasy białej. Jak zaobserwowano w wielu badaniach, AOSD wiązała się ze znaczną zachorowalnością i wysokim odsetkiem zgonów a także objawami zagrażającymi życiu i wpływającymi na HRQoL. Dane na temat obciążeń ekonomicznych związanych z AOSD są ograniczone. Odnaleziono jedno badanie przeprowadzone w USA, w którym średni koszt hospitalizacji z powodu AOSD wyniósł 30 857 dolarów [Efthimiou 2021].

Według raportu „Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawów”, przeprowadzonego w ramach kampanii „RZS-Nie rezygnuj” w 2019 roku, w którym oceniano codzienne życie chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, wynika, że choroby reumatyczne w Polsce wciąż nie są prawidłowo leczone. Aż 73% chorych na RZS odczuwa na co dzień silne lub bardzo silne bóle stawowe, 68% chorych ma w znacznym stopniu ograniczoną sprawność ruchową, natomiast 75% chorych odczuwa zmęczenie w dużym i bardzo dużym stopniu nasilenia.

Co druga osoba z RZS zgłasza również objawy depresji: aż u 64% chorych występuje obniżenie nastroju, natomiast u 54% chorych niepokój i stany lękowe. Warto zaznaczyć, że objawy te, w dużej mierze wpływają na jakość życia chorych [Sobierajski 2019]. Częstość występowania zaburzeń depresyjnych i lękowych jest wyższa wśród chorych z chorobami reumatycznymi niż w populacji ogólnej. Na uwagę zasługuje także fakt, że współwystępujące zaburzenia psychiczne wpływają na trudniejsze osiągnięcie stanu remisji klinicznej. [Górnicka 2020].

Zgodnie z raportem z 2019 roku, choroby reumatyczne wpływają na różne sfery życia chorych. W wyniku RZS, prawie połowa badanych chorych zgłosiła konieczność rezygnacji z pasji, w tym m.in. 49% chorych zrezygnowało z uprawiania sportu. Dla ponad połowy badanych, RZS negatywnie wpłynęło na zmianę trybu życia, w tym u 58% chorych raportowano diametralną zmianę stylu życia [Sobierajski 2019].

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu choroby Stilla przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.3), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie opinii ekspertów klinicznych zawartą w Analizie Weryfikacyjnej dla objęcia refundacją produktu leczniczego należącego podobnie jak kanakinumab do grupy inhibitorów IL-1, tj. Kineret® (anakinra) w ramach Programu Lekowego B.33<sup>2</sup>.

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

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym oraz choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym.

---

<sup>2</sup> Dokument został wydany 21 października 2021 roku. Zmiany, które zaszły w programie lekowym B.33 od tego czasu nie wpływają na zmianę sytuacji chorych stanowiących populację docelową dla wnioskowanej interwencji.

Ze względu na fakt, iż w wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono liczne dokumenty dotyczące leczenia choroby Stilla, zdecydowano o ograniczeniu przedstawionych wytycznych do najnowszych, najbardziej aktualnych dokumentów. W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wytyczne opublikowane nie wcześniej niż w 2021 roku.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych włączono 7 dokumentów, z czego 1 dokument to polskie zalecenia.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. analiza została uzupełniona o informacje przedstawione w publikacji *Smolewska 2022* oraz *EULAR PReS 2023*.

Spośród odnalezionych wytycznych klinicznych, 3 dokumenty dotyczyły leczenia MIZS, natomiast w 4 publikacjach zawarto zalecenia leczenia AOSD. Należy jednak zaznaczyć, że autorzy wytycznych *BSR 2023* zawarli konsensus, według którego objawy oraz obraz kliniczny MIZS oraz AOSD są zbliżone, dzięki czemu (według autorów konsensusu) mogą być klasyfikowane jako przejaw tej samej jednostki chorobowej [*BSR 2023*]. Analogicznie również wytyczne *EULAR PReS 2023* zawierają informację, że uMIZS oraz AOSD stanowią jedną chorobę, którą powinno się określać mianem choroby Stilla [*EULAR PReS 2023*]

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia chorych na chorobę Stilla.

### Wytyczne zagraniczne

Organizacja <sup>3</sup>	Rok wydania	Cel
AWMF	2023 [AWMF 2023]	Rozpoznawanie i leczenie choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym
BSR	2023 [BSR 2023]	Postępowanie w chorobie Stilla z początkiem w wieku dorosłym
EULAR PReS	2023 [EULAR PReS 2023]	Rozpoznawanie i leczenie uMIZS i choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym

<sup>3</sup> EULAR – Europejska Liga do Walki z Reumatyzmem; AWMF – Stowarzyszenie Naukowych Towarzystw Medycznych w Niemczech; BSR – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; ECPR – Egipska Inicjatywa Kolegium Reumatologii Dziecięcej; GKJR – Niemieckie Towarzystwo Pediatricznych i Młodzieńczych Chorób Reumatycznych; ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne

Organizacja <sup>3</sup>	Rok wydania	Cel
Giacomelli 2023	2023 [Giacomelli 2023]	Leczenie chorych z chorobą Stilla z początkiem w wieku dorosłym w celu uzyskania wczesnej i długotrwałej remisji
ECPR	2022 [ECPR 2022]	Wytyczne dotyczące leczenia MIZS
GKJR	2022 [GKJR 2022]	Wytyczne dotyczące leczenia MIZS
ACR	2021 [ACR 2021]	Postępowanie terapeutyczne w MIZS z uwzględnieniem leczenia NMIZS, zapalenia stawu skroniowo-żuchwowego oraz uMIZS

### Wytyczne polskie

Organizacja <sup>4</sup>	Rok wydania	Cel
PTR	2022 [PTR 2022]	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w uMIZS
Smolewska 2022	2022 [Smolewska 2022]	Zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego w uMIZS

Według najnowszych wytycznych klinicznych leczenie choroby Stilla powinno mieć charakter interdyscyplinarny oraz wymagać zastosowania specjalistycznej wiedzy z dziedziny reumatologii [EULAR PReS 2023, AWMF 2023, GKJR 2022].

Główne cele terapii MIZS obejmują obecnie:

- osiągnięcie i utrzymanie remisji klinicznej;
- kontrolę stanu zapalnego i bólu w celu poprawy funkcjonowania oraz jakości życia;
- optymalizację długości terapii za pomocą GKS w celu ograniczenia długoterminowych powikłań ogólnoustrojowych [PTR 2022, GKJR 2022].

Wytyczne *EULAR PReS 2023* jak ostateczny cel wskazują uzyskanie remisji bez konieczności przyjmowania leków (ang. *drug-free remission*).

Do stosowanych obecnie leków w leczeniu choroby Stilla należą:

- glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne;

<sup>4</sup> PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

- biologiczne LMPCh, w tym:
  - **inhibitory IL-1** (anakinra, **kanakinumab**);
  - inhibitory IL-6 (tocilizumab);
  - inhibitory TNF- $\alpha$ ;
  - rytuksymab;
  - abatacept;
- konwencjonalne LMPCh, w tym:
  - metotreksat;
  - sulfasalazyna;
  - cyklosporyna;
  - takrolimus;
- inne: cyklofosamid.

### **Inhibitory IL-1 oraz IL-6**

Wytyczne kliniczne zalecają rozpoczęcie terapii za pomocą **inhibitorów IL-1 (w tym kanakinumabu)** lub inhibitorów IL-6 na jak najwcześniejszym etapie choroby. Umożliwi to zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie glikokortykosteroidów i tym samym ograniczenie występowania działań niepożądanych powodowanych przez tę grupę leków [BSR 2023, EULAR PReS 2023, PTR 2022, GJKR 2022].

Wytyczne *AWMF 2023*, *BSR 2023* oraz *ACR 2021* dopuszczają też możliwość stosowania inhibitorów IL-1 jako leczenia 1. linii. Według wytycznych *ECPR 2022*, rozpoczęcie leczenia biologicznego za pomocą inhibitora IL-1 lub IL-6 jest zalecane u chorych z dominującymi objawami ogólnoustrojowymi [AWMF 2023, BSR 2023, ACR 2021].

Inhibitory IL-1/IL-6 są również zalecane w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na GKS, NLPZ oraz konwencjonalne terapie (metotreksat, cyklosporyna) [AWMF 2023, ACR 2021]. Wytyczne *EULAR PReS 2023* wskazują natomiast, że inhibitory IL-1 lub IL-6 powinny być włączane do terapii najszybciej jak to możliwe, od potwierdzenia diagnozy choroby Stilli.

### **Glikokortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym**

Według najnowszych wytycznych klinicznych, GKS są ważnym elementem terapii choroby Stilli oraz leczenie za ich pomocą jest wysoce skuteczne. Wytyczne *EULAR PReS 2023*, *Giacomelli 2023*, *AWMF 2023*, *ACR 2021*, *PTR 2022* zalecają terapię za pomocą GKS o

działaniu ogólnoustrojowym na początkowym etapie leczenia. Jednocześnie we wszystkich wytycznych zwrócono uwagę na działania niepożądane związane z długoterminowym stosowaniem GKS. Zgodnie z zaleceniami zawartymi we wszystkich najnowszych wytycznych klinicznych, rekomenduje się postępowanie terapeutyczne oparte na stosowaniu leków „oszczędzających” (ang. *glucocorticoid-sparing agents*) GKS, do których należą m.in. inhibitory IL-1. W wytycznych *Giacomelli 2023* zwraca się uwagę, iż na początkowym etapie leczenia uzyskanie remisji klinicznej możliwe jest za pomocą wysokich dawek GKS – leczenie niskimi dawkami GKS ( $\leq 7,5$  mg) nie jest zalecane.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Zgodnie z wytycznymi *AWMF 2023* oraz *GKJR 2022* niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą być stosowane tymczasowo w celu łagodzenia objawów takich jak ból i gorączka lub w ramach terapii wspomagającej celem leczenia czynnego zapalenia stawów [AWMF 2023, GKJR 2022]. NLPZ stosowane są głównie na początkowym etapie choroby, jednak leczenie za ich pomocą nie powinno trwać dłużej niż 1-2 tygodnie [BSR 2023, ECPR 2022]. W wytycznych *EULAR PReS 2023* wskazano, że NLPZ stanowią leczenie objawowe i mogą być stosowane jako terapia pomostowa w czasie procesu diagnozowania chorych [EULAR PReS 2023].

#### Konwencjonalne LMPCh

Terapię metotreksatem można zastosować w ramach leczenia 1. linii, z wyjątkiem chorych z objawami ogólnoustrojowymi. Lek ten stanowi również alternatywę dla leczenia GKS i leków biologicznych (w przypadku braku dostępności do nich). Stosowany jest również jako lek „oszczędzający” GKS oraz lek wspomagający w czasie terapii biologicznej [ECRP 2022]. Leczenie za pomocą metotreksatu zaleca się także u chorych po niepowodzeniu terapii NLPZ [GKJR 2022, BSR 2023].

Szczegółowy opis wytycznych klinicznych zawiera poniższa tabela.

**Tabela 12.**  
**Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na chorobę Silla (MIZS oraz AOSD)**

Wytyczne	Zalecenia
<b>Choroba Still'a o początku w wieku dorosłym (AOSD)</b>	
<p><i>AWMF 2023</i></p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba Still'a z początkiem w wieku dorosłym należy do rzadkich oraz poligenetycznych chorób o charakterze autoimmunologicznym [konsensus: 100%];</li> <li>Rozpoznawanie oraz leczenie AOSD wymagają interdyscyplinarnego podejścia oraz zastosowania specjalistycznej wiedzy z dziedziny reumatologii [konsensus: 100%];</li> <li>Leczenie AOSD wymaga holistycznego podejścia terapeutycznego obejmującego leczenie farmakologiczne, fizjoterapię oraz rehabilitację chorego, a także zapewnienie choremu możliwości uczestnictwa w grupach wsparcia [konsensus: 100%].</li> </ul> <p><u>Najważniejsze rekomendacje dotyczące leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ oraz ewentualnie inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe mogą być stosowane u chorych tymczasowo, w celu łagodzenia objawów takich jak ból i gorączka [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: 0, konsensus: 100%];</li> <li>Ogólnoustrojowe GKS zalecane są jako część wstępnej terapii AOSD o ostrym początku [poziom dowodów: 2b, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>Należy rozważyć zastosowanie leków „oszczędzających” GKS (ang. <i>glucocorticoid-sparing agents</i>) i/lub alternatywnych terapii farmakologicznych aby ograniczyć działania niepożądane wynikające z leczenia GKS [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>Należy rozważyć terapię za pomocą tocilizumabu [poziom dowodów: 1b], anakinry [poziom dowodów: 2a], <b>kanakinumabu</b> [poziom dowodów: 2b], metotreksatu [poziom dowodów: 2b] lub inhibitorów kalcyneuryny, zwłaszcza cyklosporyny [poziom dowodów: 2b] z uwagi na ich potencjał w zakresie „oszczędzającego” wpływu na GKS [poziom dowodów: 1b-2b, stopień rekomendacji: A, konsensus: 100%];</li> <li>Zaleca się stosowanie <b>inhibitorów IL-1</b> i/lub IL-6 w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na GKS i konwencjonalne terapie takie jak MTX i/lub cyklosporyna [poziom dowodów: 2b, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>Jako leczenie 1. linii (przed rozpoczęciem leczenia konwencjonalnego) można zastosować anakinrę [poziom dowodów: 2b] lub <b>kanakinumab</b> [poziom dowodów: 5] [poziom dowodów: 2b/5, stopień rekomendacji: 0, konsensus: 100%].</li> </ul> <div data-bbox="1249 459 2027 1129"> </div>

Wytyczne	Zalecenia
<p>BSR 2023</p>	<p><b>Najważniejsze zalecenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie dawki GKS wykazują skuteczność w leczeniu AOSD, jednak ze względu na działania niepożądane, celem terapii AOSD powinno być ograniczenie częstości i czasu jej trwania za pomocą GKS [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>• <b>Inhibitory IL-1</b> wykazują skuteczność na wczesnym etapie leczenia AOSD, w tym u chorych nieleczonych wcześniej GKS [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: B, konsensus: 88%];</li> <li>• W przypadku zagrażających życiu objawów AOSD, leczenie za pomocą GKS skojarzone z lekami biologicznymi lub monoterapię GKS należy rozpocząć najszybciej jak to możliwe [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: C, konsensus: 88%];</li> <li>• W przypadku gdy wystąpienie sepsy spowodowanej zakażeniem bakteryjnym jest mało prawdopodobne, a życie chorego jest zagrożone z powodu szybko postępującej AOSD, leczenie należy rozpocząć od zastosowania krótko działających <b>inhibitorów IL-1</b> (również w sytuacji, gdy nie są dostępne jeszcze wszystkie wyniki badań) [poziom dowodów: 1B, stopień rekomendacji: B, konsensus: 100%];</li> <li>• W sytuacji rozpoczęcia leczenia krótko działającym <b>inhibitorem IL-1</b> proces diagnostyczny AOSD jest zaburzony w mniejszym stopniu niż w przypadku rozpoczęcia leczenia za pomocą GKS (poza możliwym zmniejszeniem stężenia cytokin w surowicy [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> <li>• Zastosowanie inhibitorów IL-6 możliwe jest w przypadku odpornej (ang. <i>glucocorticoid-resistant</i>) lub zależnej (ang. <i>glucocorticoid-dependent</i>) AOSD [poziom dowodów: 2B, stopień rekomendacji: C, konsensus: 100%];</li> <li>• Zaleca się zastosowanie inhibitorów IL-1 lub IL-6 zamiast inhibitorów TNF, jednak leczenie za pomocą inhibitorów TNF może być korzystne w grupie chorych z utrzymującym się zapaleniem stawów (bez objawów układowych) [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> <li>• Dołączenie do leczenia MTX może być korzystne w leczeniu zapalenia stawów w przebiegu AOSD, jednak istnieje niewiele dowodów dotyczących skuteczności MTX w AOSD z objawami układowymi [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: C, konsensus: 94%].</li> </ul>



Wytyczne	Zalecenia
	<p><u>Pozostałe zalecenia:</u></p> <p><i>dotyczące podobieństwa między AOSD i MIZS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy oraz obraz kliniczny MIZS oraz AOSD są zbliżone, dzięki czemu mogą być one klasyfikowane jako przejaw tej samej jednostki chorobowej [poziom dowodów: 3B, stopień rekomendacji: C, konsensus: 100%];</li> <li>Wczesne zastosowanie leków biologicznych może poprawić wyniki leczenia dorosłych z AOSD [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> </ul> <p><i>dotyczące leczenia za pomocą LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie krótko działającymi <b>inhibitorami IL-1</b>, w przypadku niepewności co do rozpoznania AOSD, może ułatwić właściwe rozpoznanie [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 88%];</li> <li>W przypadku leczenia <b>inhibitorem IL-1</b> w celu rozpoznania (w przypadku wątpliwości co do diagnozy), należy wybrać IL-1 krótko działający [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%];</li> <li>W przypadku szybko postępującej AOSD jako leczenie początkowe może rozważyć monoterapię za pomocą <b>inhibitora IL-1</b> (bez GKS). Jeśli w czasie 2 dni nie nastąpi poprawa kliniczna, dawkę inhibitora IL-1 można zwiększyć dwukrotnie lub dołączyć GKS [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 82%];</li> <li>Brak jest dowodów klinicznych na różnice w skuteczności poszczególnych <b>inhibitorów IL-1</b> w leczeniu AOSD [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 88%];</li> <li>W przypadku zagrażającej życiu lub szybko postępującej AOSD oraz preferencji leczenia krótko działającymi inhibitorami IL-1, należy rozpocząć leczenie anakinrą i.v. w dawce 200-400 mg na dobę (dawka <i>off-label</i>) w skojarzeniu z GKS [poziom dowodów: 5, stopień rekomendacji: D, konsensus: 100%].</li> </ul> <p><i>dotyczące leczenia za pomocą GKS i MTX:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku niewystarczającej kontroli choroby za pomocą NLPZ, do leczenia można dołączyć GKS z/bez MTX, przy czym należy unikać długotrwałego stosowania dużych dawek GKS [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: C, konsensus: 82%];</li> <li>W przypadku wystąpienia niepokojących objawów AOSD, preferowana jest terapia pulsacyjna metyloprednizolonem i.v. zamiast długotrwałego stosowania wysokich dawek leków doustnych [poziom dowodów: 4, stopień rekomendacji: D, konsensus: 94%].</li> </ul>
<p>EULAR PReS 2023</p>	<p>Kluczowe rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uMIZS i AOSD to ta sama choroba, która powinna być określana wspólnym mianem, tj. chorobą Stilli;</li> <li>Ostatecznym celem leczenia jest uzyskanie remisji klinicznej bez stosowania leków. Ważne jest leczenie ukierunkowane na ten cel poprzez regularną ocenę aktywności choroby i odpowiednie dostosowanie terapii;</li> <li>MAS powinien być szybko wykryty i szybko leczony. Leczenie MAS musi obejmować wysokie dawki GKS. Ponadto w ramach wstępnej terapii należy rozważyć leczenie ANA, CYKLO i/lub inhibitorami TNF-alfa;</li> <li>NLPZ stanowią leczenie objawowe i mogą być stosowane jako terapia pomostowa w trakcie prowadzenia diagnostyki;</li> <li>GKS są skuteczne, jednak należy unikać ich długotrwałego ogólnoustrojowego stosowania w celu uzyskania i utrzymania celu leczenia;</li> <li>Skuteczność inhibitorów IL-1 oraz IL-6 jest poparta wysokiej jakości dowodami i dlatego ich zastosowanie powinno być traktowane priorytetowo;</li> <li>Leczenie inhibitorem IL-1 lub IL-6 należy rozpocząć jak najwcześniej po ustaleniu rozpoznania;</li> <li>Utrzymanie nieaktywnej klinicznie choroby przez 3-6 miesięcy bez GKS powinno być osiągnięte przed zmniejszaniem dawki bLMPCh;</li> <li>Nie ma wystarczających dowodów, aby zaniechać stosowania inhibitorów IL-1 lub IL-6 u chorych z nowozdiagnozowaną chorobą Stilli i ryzykiem wystąpienia objawów płucnych, jak również u chorych, u których dochodzi o wystąpienia tych objawów.</li> </ul>

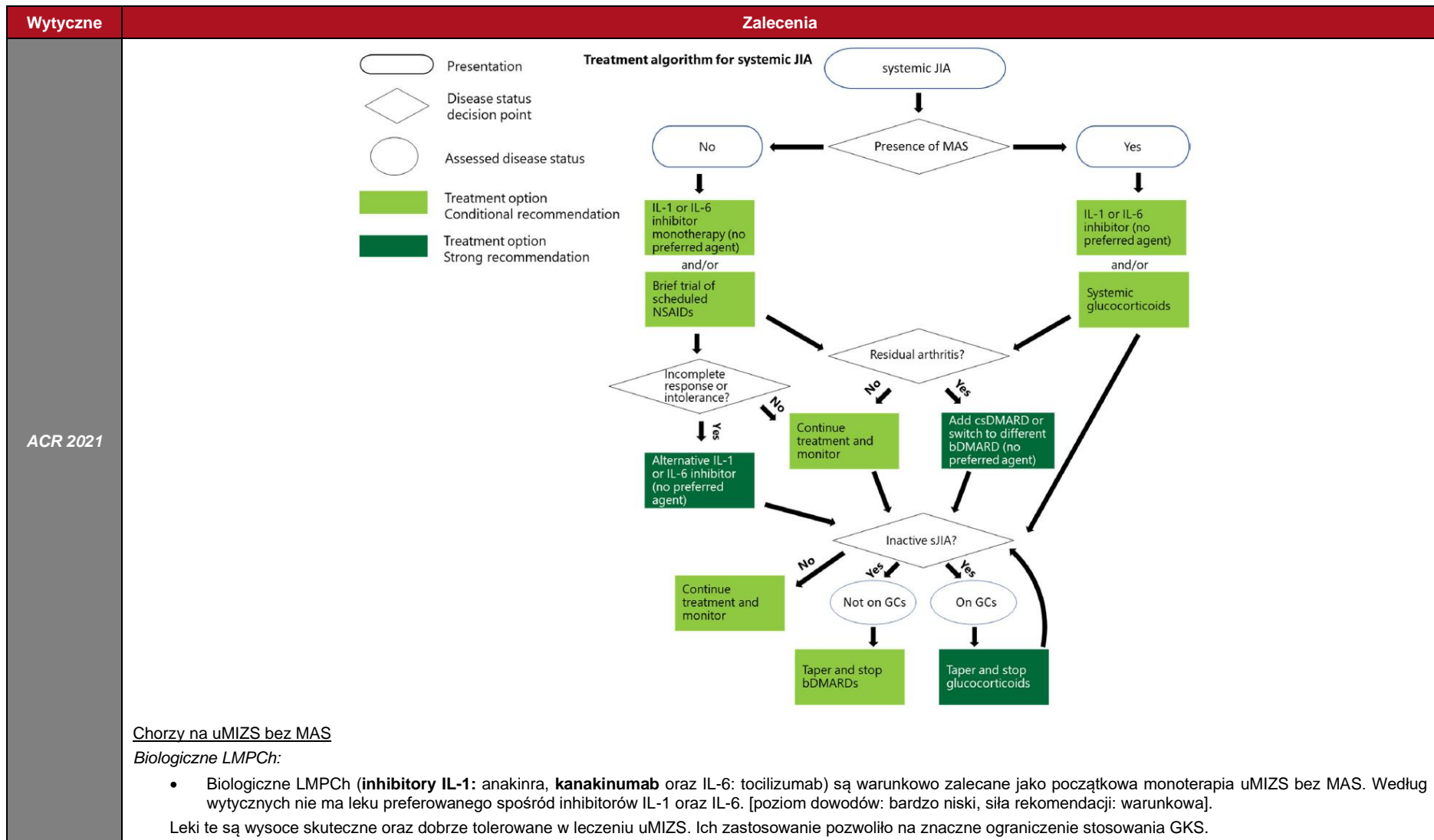
Wytyczne	Zalecenia
<p><i>Giacomelli 2023</i></p>	<p><u>Najważniejsze zalecenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych z AOSD z dominującym zapaleniem stawów na początku leczenia, u których nie udało się uzyskać kontroli choroby stosując jedynie GKS, można rozważyć dodatkową terapię MTX (jako alternatywę dla GKS) w celu zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie i uzyskania efektu w zakresie „oszczędzającego” wpływu na GKS [mediana wyniku konsensusu: 8];</li> <li>• U chorych z objawami ogólnoustrojowymi na początku leczenia, w celu uzyskania odpowiedzi klinicznej, nie należy stosować cyklosporyny, zarówno w skojarzeniu z GKS jak i w monoterapii [mediana wyniku konsensusu: 7];</li> <li>• Na początkowym etapie leczenia, uzyskanie remisji klinicznej możliwe jest za pomocą wysokich dawek GKS - leczenie niskimi dawkami GKS (<math>\leq 7,5</math> mg) nie jest zalecane [mediana wyniku konsensusu: 7];</li> <li>• W przypadku niezadowolającej odpowiedzi klinicznej u chorych ze złymi czynnikami prognostycznymi na początku leczenia należy rozważyć alternatywę dla monoterapii GKS tj. wcześniejsze zastosowanie inhibitorów IL-1 w skojarzeniu z GKS w celu zwiększenia odsetka odpowiedzi na leczenie i uzyskania efektu w zakresie „oszczędzającego” wpływu na GKS [mediana wyniku konsensusu: 9];</li> <li>• W przypadku chorych z dominującym zajęciem stawów z nietolerancją lub brakiem odpowiedzi na leczenie inhibitorami IL-1, można rozważyć zastosowanie inhibitora IL-6 jako alternatywne leczenie w celu uzyskania zwiększonej odpowiedzi lub tolerancji na leczenie [mediana wyniku konsensusu: 8];</li> <li>• U chorych, u których nie uzyskano zadowolającej odpowiedzi na leczenie inhibitorami IL-1 można rozważyć zmianę leczenia na inhibitor IL-6. W przypadku chorych z dominującym zajęciem stawów kolejnym wyborem mogą być inhibitory-TNF [mediana wyniku konsensusu: 7];</li> <li>• U chorych z trwałą remisją kliniczną i laboratoryjną leczonych za pomocą inhibitorów IL-1 można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki/ odstawienie leku w celu utrzymania odpowiedzi/ poprawy tolerancji na leczenie [mediana wyniku konsensusu: 8]</li> </ul>
<b>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)</b>	
<p><i>PTR 2022</i></p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podstawowe cele leczenia uMIZS obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>• osiągnięcie i utrzymanie remisji klinicznej;</li> <li>• kontrolę stanu zapalnego i bólu w celu poprawy funkcjonowania oraz jakości życia;</li> <li>• optymalizację długości terapii za pomocą GKS w celu ograniczenia długoterminowych powikłań ogólnoustrojowych.</li> </ul> </li> <li>• Leczenie za pomocą LMPCh nie jest zalecane w monoterapii we wczesnych stadiach choroby lub w przebiegu uMIZS z utrzymującymi się objawami układowymi. Klasyczne LMPCh są stosowane w skojarzeniu z biologicznymi LMPCh w leczeniu zapalenia stawów.</li> <li>• GKS są skuteczne w początkowej fazie leczenia uMIZS i są powszechnie stosowane w monoterapii jako terapia pulsacyjna metyloprednizolonem i.v. (10-30 mg/kg mc., maksymalnie 1,0g/wlew).</li> </ul>

Wytyczne	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecnie zaleca się jak najwcześniejsze zastosowanie <b>inhibitorów IL-1 (w tym kanakinumabu)</b> oraz IL-6 w leczeniu MIZS, co umożliwia zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie GKS.</li> </ul> <p><u>Inhibitory IL-1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anakinra i <b>kanakinumab</b> są powszechnie stosowane do hamowania aktywności IL-1. W Europie i USA dostępne są 3 leki z tej grupy: anakinra, kanakinumab i riloncept (zatwierdzone w Europie są ANA i KAN);</li> <li>ANA i KAN różnią się czasem działania, co wpływa na schematy ich dawkowania (ANA podawana jest w codziennych wstrzyknięciach podskórnych, podczas gdy KAN podawany jest co 4 tygodnie. Dłuższe odstępy między kolejnymi dawkami KAN, w porównaniu z ANA, mogą mieć korzystny wpływ na przestrzeganie przez chorych zaleceń (ang. <i>compliance</i>) oraz są dla chorych wygodniejsze;</li> <li>Zalecana dawka produktu leczniczego Ilaris® u chorych z chorobą Still'a (AOSD lub uMIZS) o masie ciała 7,5-15 kg wynosi 4 mg/kg mc., powyżej 15 kg - 2 mg/kg masy ciała (maksymalnie 300 mg).</li> </ul> <p><u>Inhibitory IL-6:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem o szerokim zastosowaniu w leczeniu uMIZS. Tocilizumab jest wysoce skuteczny w zakresie uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie, łagodzenia gorączki oraz objawów narządowych, a także w zakresie poprawy stanu ogólnego oraz normalizacji markerów zapalnych;</li> <li>W Polsce, tocilizumab stosowany jest we wskazaniu uMIZS od 10 lat. Obecnie w Polsce tocilizumab jest jedynym IL-6 stosowanym w leczeniu uMIZS.</li> </ul> <p><u>uMIZS odporne na leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku utrzymującej się, wysokiej aktywności choroby odpornej na leczenie inhibitorami IL-1 i IL-6 należy podjąć próby leczenia innymi biologicznymi LMPCh, głównie inhibitorami TNF oraz terapią anti-CD20 (rytuksymab) lub wielolekowymi terapiami skojarzonymi za pomocą biologicznych LMPCh.</li> <li>Niedawne zatwierdzenie przez FDA tofacytynibu w leczeniu uMIZS stanowi obiecującą nową opcję terapeutyczną.</li> </ul>
<p>ECPR 2022</p>	<p><u>Zalecenia ogólne dotyczące leczenia uMIZS</u> [poziom zgodności: H, konsensus: 100%]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku podejrzenia u chorego nowotworu złośliwego, przed rozpoczęciem leczenia GKS należy wykonać aspirację szpiku kostnego;</li> <li>W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy, inhibitory IL-1 lub IL-6 należy zweryfikować diagnozę uMIZS;</li> <li>Celem leczenia uMIZS jest brak aktywności choroby rozumiany jako ustąpienie gorączki oraz poprawa wyników w skali JADAS oraz CRP o <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>MTX jest jedynym zatwierdzonym do stosowania lekiem LMPCh w leczeniu uMIZS.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia ostrego uMIZS o stopniu nasilenia łagodnym do umiarkowanego:</u> [poziom dowodów: I, poziom zgodności: H, konsensus: 100%]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Początkowe leczenie za pomocą NLPZ w monoterapii nie powinno trwać dłużej niż 1 lub 2 tygodnie [poziom dowodów: I, stopień rekomendacji: B];</li> <li>U chorych, u których wystąpiła oporność na leczenie NLPZ lub u których występują znaczne objawy pomimo stosowania NLPZ (takie jak utrzymująca się wysoka gorączka, wysypka, zapalenie stawów, zapalenie błon surowiczych, organomegalia i powiększenie węzłów chłonnych) należy zastosować postępowanie terapeutyczne zalecane w przypadku uMIZS o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego.</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia uMIZS o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego:</u> [poziom dowodów: I, poziom zgodności: H, konsensus: 100%]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie za pomocą wysokich dawek kortykosteroidów ogólnoustrojowych jest skuteczną metodą leczenia uMIZS;</li> <li>Zaleca się stosowanie jak najniższej skutecznej dawki GKS ogólnoustrojowych w jak najkrótszym czasie w celu zminimalizowania działań niepożądanych (gdy jest to możliwe, zaleca się utrzymanie dawki prednizonu (lub jego odpowiednika) <math>&lt; 0,5</math> mg/kg mc. na dobę, przy czym czas trwania terapii nie powinien przekraczać 6 miesięcy;</li> <li>Terapia pulsacyjna za pomocą GKS i.v. (30 mg/kg mc. na dobę przez 1-3 dni) może być stosowana w celu zmniejszenia toksyczności związanej z codziennym doustnym podawaniem GKS lub w celu leczenia zapalenia osierdzia, ciężkiej niedokrwistości lub MAS;</li> <li>GKS podawane dostawowo mogą być stosowane w celu leczenia zapalenia stawów u chorych z uMIZS;</li> </ul>

Wytyczne	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie leków biologicznych może być bardziej skuteczne, jeśli są one stosowane na wczesnym etapie choroby, a nie jako terapia ratunkowa, gdy inne metody leczenia zawiodły;</li> <li>• Rozpoczęcie leczenia biologicznego za pomocą <b>inhibitora IL-1 (anakinra, kanakinumab)</b> lub inhibitora IL-6 (tocilizumab) jest zalecane u chorych z dominującymi objawami ogólnoustrojowymi. MTX może być dodany do leczenia pierwszej linii, z wyjątkiem chorych z dominującym zapaleniem stawów;</li> <li>• ANA jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu uMIZS ze względu na jej szybki oraz krótki czas działania umożliwiającą modyfikację dawkowania lub przejście na inne leki biologiczne w przypadku braku odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych;</li> <li>• W przypadku braku dostępności leków biologicznych, leczenie należy rozpocząć od GKS (alternatywnie do MTX);</li> <li>• MTX może być stosowany jako lek „oszczędzający” GKS oraz jako lek dodatkowy w czasie terapii biologicznej, gdy zapalenie stawów nie jest odpowiednio kontrolowane (w dawce 0,5-1 mg/kg mc. tygodniowo, z maksymalną dawką 25 mg tygodniowo. W dawce &gt; 15-20 mg/m<sup>2</sup> wchłanianie doustne może być niewystarczające i zaleca się podawanie pozajelitowe);</li> <li>• Rozpoczęcie leczenia za pomocą leków biologicznych jest skuteczniejsze niż za pomocą LMPCh;</li> <li>• W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, terapia pulsacyjna i.v. może zostać powtórzona lub możliwe jest zwiększenie dawki leków biologicznych lub zamiana leku biologicznego na inny;</li> <li>• Terapia biologiczna może być stosowana w skojarzeniu z GKS i/lub MTX;</li> <li>• <b>Inhibitory IL-1</b> lub IL-6 są najskuteczniejszymi lekami biologicznymi w zwalczaniu objawów ogólnoustrojowych (np. gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych) i mogą być również skuteczne w leczeniu przewlekłego zapalenia stawów;</li> <li>• Inhibitory TNF oraz abatacept nie są zalecane w przypadku terapii początkowej lub choroby ogólnoustrojowej. Leki te, mogą być stosowane w celu leczenia przewlekłego zapalenia stawów, szczególnie w skojarzeniu z MTX;</li> <li>• Inne niebiologiczne LMPCh (cyklosporyna, takrolimus) oraz leki cytotoksyczne, takie jak cyklofosfamid mogą być stosowane u chorych po wcześniejszym niepowodzeniu standardowej terapii, w tym po niepowodzeniu leczenia biologicznego.</li> <li>• Chorzy z objawami o ciężkim nasileniu lub podejrzeniem wczesnego MAS powinni być leczeni terapią pulsacyjną za pomocą GKS i.v. w skojarzeniu z <b>inhibitorami IL-1</b> lub IL-6 (jeśli inhibitory IL-1 nie są dostępne). Jednoczesne zastosowanie leku biologicznego może przyczynić się do stosunkowo szybkiego zmniejszenia dawki GKS;</li> <li>• U chorych z opornym na leczenie, ostrym MIZS u których w ramach leczenia początkowego rozpoczęto stosowanie biologicznych LMPCh i u których utrzymuje się zapalenie wielostawowe, gorączka oraz wysypka, należy dodać terapię za pomocą GKS w czasie tygodnia (w przypadku występowania u chorych MAS lub zapalenia błon surowiczych o ciężkim nasileniu, terapię GKS należy dołączyć wcześniej). W niektórych przypadkach opornego na leczenie MIZS można również rozważyć zastosowanie dożylnych preparatów immunoglobulin.</li> </ul>

Wytyczne	Zalecenia
<p>GKJR 2022</p>	<div data-bbox="383 320 1944 443"> <p>optional pharmacological therapy for all JIA subtypes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• non-steroidal anti-inflammatory drugs</li> <li>• intraarticular glucocorticoid</li> <li>• systemic glucocorticoids in case of high disease activity (long-term use should be avoided)</li> </ul> </div> <div data-bbox="383 453 1944 560"> <p>non-pharmacological therapy for all JIA subtypes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• physiotherapy / occupational therapy</li> <li>• sport and exercise</li> <li>• psychological and social pediatric counseling</li> </ul> </div> <div data-bbox="369 571 1951 1204"> </div> <div data-bbox="347 1225 2045 1358"> <p>Zalecenia ogólne dotyczące leczenia MIZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Celem leczenia dzieci i młodzieży z MIZS jest pełna kontrola objawów oraz stanu zapalnego, zapobieganie powikłaniom oraz chorobom współistniejącym, a tym samym przywrócenie chorym prawidłowego funkcjonowania, odpowiedniego dla wieku rozwoju oraz najlepszej możliwej jakości życia [siła konsensusu: 94%];</li> <li>• Leczenie chorych powinno mieć charakter interdyscyplinarny. Zaleca się, aby terapia MIZS była koordynowana przez reumatologa dziecięcego [siła konsensusu: 100%];</li> <li>• Zaleca się zapewnienie chorym i ich rodzinom łatwego dostępu do wsparcia psychologicznego [siła konsensusu: 100%];</li> </ul> </div>

Wytyczne	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca się wspólne określenie celów leczenia i ustalenie postępowania terapeutycznego pomiędzy całym zespołem terapeutycznym jak i chorym/rodzicem chorego [siła konsensusu: 100%];</li> <li>• Zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie leczenia farmakologicznego czynnego MIZS [siła konsensusu: 94%];</li> <li>• Terapia farmakologiczna opiera się na ocenie aktywności, stopnia nasilenia oraz profilu ryzyka choroby podstawowej [siła konsensusu: 100%];</li> <li>• Celem leczenia jest wczesne osiągnięcie i utrzymanie remisji lub niskiej aktywności choroby (podejście „<i>treat-to-target</i>”) [siła konsensusu: 100%].</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące terapii farmakologicznej MIZS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się leczenie za pomocą NLPZ we wszystkich podtypach MIZS w celu złagodzenia objawów aktywnego zapalenia stawów jako terapii początkowej lub wspomagającej [siła konsensusu: 83%];</li> <li>• Sugeruje się stosowanie dostawowych iniekcji krystaloidów steroidowych (acetonid triamcynolonu) w leczeniu aktywnego zapalenia stawów w MIZS [siła konsensusu: 100%];</li> <li>• Sugeruje się stosowanie steroidów ogólnoustrojowych w leczeniu MIZS o początku uogólnionym i początku nieuogólnionym, gdy aktywność choroby jest wysoka. Nie zaleca się długotrwałego stosowania steroidów ze względu na działania niepożądane oraz dostępność innych form terapii [siła konsensusu: 100%];</li> <li>• Zaleca się stosowanie MTX w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ, częstej konieczności stosowania steroidów lub w MIZS o początku wielostawowym [siła konsensusu: 96%]. Stosowanie MTX można rozważyć w leczeniu uMIZS [siła konsensusu: 96%]. Nie zaleca się stosowania MTX w izolowanym zapaleniu stawów osiowych z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych [siła konsensusu: 80%];</li> <li>• Sulfasalazyna może być stosowana w leczeniu obwodowego zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych [siła konsensusu: 100%];</li> <li>• Sugeruje się leczenie za pomocą inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na terapię klasycznymi LMPCh (np. MTX) w MIZS o początku innym niż uogólniony. Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> mogą być również stosowane w MIZS o początku uogólnionym. Sugeruje się aby wybór inhibitora TNF-<math>\alpha</math> uwzględniał obecność objawów pozastawowych [siła konsensusu: 100%];</li> <li>• Abatacept może być stosowany u chorych z MIZS o początku wielostawowym w przypadku niepowodzenia leczenia za pomocą LMPCh [siła konsensusu: 87%];</li> <li>• Sugeruje się leczenie za pomocą tocilizumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX u chorych z MIZS o początku wielostawowym i z opornością na MTX. Może to stanowić alternatywę dla leczenia inhibitorami TNF lub leczenie drugiej linii po niewystarczającej odpowiedzi na inhibitory TNF [siła konsensusu: 82%];</li> <li>• Zaleca się leczenie za pomocą anakinry, <b>kanakinumabu</b>, steroidów lub tocilizumabu w aktywnym uMIZS oraz unikanie długotrwałej terapii steroidami [siła konsensusu: 100%].</li> </ul>



Wytyczne	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inhibitory IL-1</b> oraz IL-6 są wysoce zalecane zamiast terapii za pomocą klasycznych LMPCh (zarówno w przypadku monoterapii jak i leczenia skojarzonego) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na NLPZ i/lub GKS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: silna].</li> </ul> <p><i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NLPZ są warunkowo zalecane jako początkowa monoterapia uMIZS bez MAS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p><i>Glikokortykosteroidy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie zaleca się stosowania doustnych GKS jako początkowej monoterapii uMIZS bez MAS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa]. W większości przypadków doustne GKS nie powinny być stosowane jako początkowa monoterapia u chorych z uMIZS bez MAS. Gdy są stosowane, leczenie za pomocą GKS powinno być ograniczone do najniższej skutecznej dawki w możliwie najkrótszym czasie. Zalecenie to ma charakter warunkowy, gdyż biologiczne LMPCh nie zawsze są dostępne, a GKS mogą być skuteczne w kontroli objawów układowych i stawowych do czasu rozpoczęcia leczenia inhibitorami IL-1 lub IL-6.</li> </ul> <p><i>Konwencjonalne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie rekomenduje się stosowania konwencjonalnych syntetycznych LMPCh jako początkowej monoterapii w uMIZS bez MAS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p><i>Biologiczne i konwencjonalne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biologiczne lub konwencjonalne syntetyczne LMPCh są wysoce zalecane zamiast długotrwałego stosowania GKS w przypadku resztkowego zapalenia stawów (ang. <i>residua arthritis</i>) i niepełnej odpowiedzi na inhibitory IL-1 i/lub IL-6. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród biologicznych i konwencjonalnych LMPCh [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: silna].</li> </ul> <p><u>Chorzy na uMIZS z MAS</u></p> <p><i>Biologiczne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inhibitory IL-1</b> oraz IL-6 są warunkowo zalecane zamiast inhibitorów kalcyneuryny w monoterapii w celu osiągnięcia nieaktywnej choroby i ustąpienia MAS. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród inhibitorów IL-1 oraz IL-6. [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa].</li> </ul> <p><i>Glikokortykosteroidy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS są warunkowo zalecane jako część początkowego leczenia uMIZS z MAS. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród GKS [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: warunkowa]. Leczenie za pomocą GKS może być konieczne u chorych z ciężkim przebiegiem uMIZS z MAS, ze względu na szybki początek działania leków z tej grupy. Chociaż leczenie wysokimi dawkami GKS może być konieczne w celu kontroli choroby, późniejsza terapia glikokortykoidami powinna zostać ograniczona do najniższej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas. Długotrwała terapia GKS u dzieci nie jest właściwa ze względu na ich wpływ na układ kostny oraz rozwój.</li> </ul> <p><i>Biologiczne i konwencjonalne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się stosowanie biologicznych lub konwencjonalnych syntetycznych LMPCh zamiast długotrwałego leczenia za pomocą GKS w przypadku resztkowego zapalenia stawów i niepełnej odpowiedzi na inhibitory IL-1 i/lub IL-6. Według wytycznych nie ma leku preferowanego spośród biologicznych i konwencjonalnych LMPCh [poziom dowodów: bardzo niski, siła rekomendacji: silna].</li> </ul>
<p>Smolewska 2022</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przy wyborze opcji leczenia kluczowe znaczenie dla uzyskania optymalnego efektu mają: obraz kliniczny choroby, dominacja objawów ogólnoustrojowych lub zmian stawowych, nasilenie stanu zapalnego oraz zagrożenie powikłaniem MAS;</li> <li>• Biorąc pod uwagę postulowane okno możliwości terapeutycznych, preferowane jest wczesne, celowane leczenie;</li> <li>• W planowaniu długotrwałej terapii należy również uwzględnić dwufazowy model przebiegu uMIZS;</li> <li>• Podstawowe zasady leczenia są następujące:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ podjąć możliwie jak najwcześniej;</li> <li>○ uwzględnić obecność czynników złej prognozy;</li> </ul> </li> </ul>



Wytyczne	Zalecenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ dobór leków powinien uwzględniać przebieg kliniczny choroby;</li> <li>○ uwzględnić aktywność choroby;</li> <li>○ modyfikowane w zależności od odpowiedzi na wstępnie zastosowaną terapię;</li> <li>○ kompleksowe (należy uwzględnić rehabilitację, opiekę psychologiczną itp.)</li> </ul> <p><i>Glikokortykosteroidy:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GKS są skuteczne i powszechnie stosowane w monoterapii w leczeniu początkowym uMIZS. Podawane w postaci pulsów steroidowych metyloprednizolonu (dawkowanie 10–30 mg/kg mc.).</li> <li>• Aktualnie zalecane jest wczesne zastosowanie blokerów IL-1 lub IL-6 w celu zmniejszenia dawek lub całkowitego odstawienia GKS.</li> </ul> <p><i>Biologiczne LMPCh:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anakinra (rekombinowany antagonistą IL-1R) i kanakinumab (całkowicie ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 skierowane przeciwko IL-1) są powszechnie stosowane do hamowania IL-1 w uMIZS.</li> <li>• Kanakinumab i anakinra różnią się długością czasu działania, wpływając schemat dawkowania. W przypadku anakinry są to codzienne iniekcje podskórne w dawce 1 mg/kg masy ciała, w przypadku kanakinumabu obowiązuje podawanie dawki 4 mg/kg masy ciała podskórnie co 4 tygodnie (okres półtrwania 21–28 dni).</li> <li>• Anakinra jest preferowana jako leczenie początkowe lub stosowane na wczesnym etapie choroby.</li> <li>• Aktualnie w Polsce tocilizumab jest powszechnie stosowany w terapii uMIZS, gdyż nie ma innej dostępnej opcji leczenia biologicznego w tym wskazaniu.</li> </ul> <p><i>Inne opcje leczenia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku braku skuteczności GKS, IL-1 i IL-6 można podjąć próby leczenia innymi bLMPCh, głównie inhibitorami TNF-alfa i lekami anty-CD20 (rytuksymab) lub wielolekowymi kombinacjami bLMPCh,</li> <li>• Opcją jest również tofacytynib w wielostawowej postaci MIZS.</li> <li>• W uMIZS z dominującymi objawami stawowymi, w zależności od liczby zajętych stawów, zaleca się leki jak w postaci wielo- lub skąpostawowej MIZS, to znaczy NLPZ (u dzieci z niską aktywnością choroby) oraz GKS dostawowo i metotreksat.</li> </ul>

### Giacomelli 2023

Członkowie Panelu Ekspertów zostali poproszeni o wyrażenie swojego poziomu zgody/ niezgody z zaleceniami przedstawionymi przez ekspertów w skali od 1 do 9, gdzie oceny:

1–3 uznano za brak zgody;

4–6 uznano ani za zgodę, ani za brak zgody

7– 9 uznano za konsensus.

Aby można było osiągnąć konsensus, zalecenie musiało uzyskać medianę wyniku wynoszącą  $\geq 7$ . W przypadku braku konsensusu co do danego zalecenia, brzmienie tego zalecenia było modyfikowane i poddane ponownemu głosowaniu.

### AWMF 2023

Charakter konsensusu określa klasyfikacja AWMF w sposób:

Silna rekomendacja: > 95% uprawnionych do głosowania;

Rekomendacja: >75–95% uprawnionych do głosowania;

Konsensus większości: > 50–75% uprawnionych do głosowania;

Niezgoda:  $\leq 50\%$  uprawnionych do głosowania.

### Poziom dowodów:

Poziom dowodów został przypisany do zaleceń zgodnie z kryteriami OCEBM (ang. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*)

Stopień rekomendacji:

Stopień rekomendacji został oceniony zgodnie z krajowymi wytycznymi<sup>5</sup>

**BSR 2023**

Konsensus ekspertów został osiągnięty z wykorzystaniem metody delfickiej (ang. *delphi consensus methods*)

Poziom dowodów i stopień wiarygodności danych został oceniony zgodnie z metodologią GRADE (ang. *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

**ECPR 2022:**

Konsensus ekspertów został osiągnięty z wykorzystaniem metody delfickiej (ang. *delphi consensus methods*)

Poziom dowodów:

Poziom dowodów został przypisany do zaleceń zgodnie z kryteriami OCEBM (ang. *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*)

Stopień rekomendacji:

H- wysoki (>80% zgody)

**GKJR 2022:**

Siła rekomendacji:

Charakter konsensusu określa klasyfikacja AWMF w sposób:

Silna rekomendacja: > 95% uprawnionych do głosowania;

Rekomendacja: >75–95% uprawnionych do głosowania;

Konsensus większości: > 50–75% uprawnionych do głosowania;

Niezgoda: ≤50% uprawnionych do głosowania.

**ACR 2021:**

Siła rekomendacji:

Silna rekomendacja oznacza, że Panel Głosujący był przekonany, że pożądane skutki zastosowania się do rekomendacji przeważają nad skutkami niepożądanymi (lub odwrotnie);

Rekomendacja warunkowa oznacza, że Panel Głosujący nie był pewien, czy pożądane skutki z zastosowania się do rekomendacji przeważają nad skutkami niepożądanymi. Zalecenia warunkowe były na ogół oparte na dowodach o niskiej lub bardzo niskiej jakości. Większość zaleceń zawartych w niniejszych wytycznych ma charakter warunkowy.

Rekomendacje zostały opracowane zgodnie z metodyką GRADE.

---

<sup>5</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2012) StändigeKommissionLeitlinienAWMF-Regelwerk „Leitlinien“

### 3.7.2. Sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

Poniżej przeanalizowano sposób finansowania **terapii zalecanych przez polskie i zagraniczne wytyczne** w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów oraz choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym.

Obecnie w Polsce, w ramach analizowanego wskazania, chorzy mają możliwość leczenia finansowanymi terapiami w ramach:

- Programu Lekowego B.33<sup>6</sup>.
- wykazu A.

W tabeli poniżej uwzględniono terapie zalecane przez wytyczne kliniczne oraz terapie finansowane w ramach Programu Lekowego B.33, które nie zostały wymienione w wytycznych, ale których stosowanie w analizowanym wskazaniu możliwe jest zgodnie z zapisami programu.

---

<sup>6</sup> Praktyka kliniczna leczenia AOSD oraz MIZS w Polsce definiowana jest zapisami Programu Lekowego B.33., który składa się z dwóch części, dotyczących leczenia:

- reumatoidalnego zapalenia stawów;
  - młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.
-

Tabela 13.

**Technologie medyczne stosowane w leczeniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym oraz idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o początku uogólnionym**

Terapia <sup>7</sup>		Finansowanie <sup>8</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
GKS o działaniu ogólnoustrojowym	prednizon (np. Encorton®, Encortolon®)	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul>	m.in.: choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, <b>młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia)</b>
	metylprednizon (np. Depo-Medrol®, Metypred®)	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt lub 50% (w zależności od formy podania).</li> </ul> <p><b>Wykaz leków refundowanych D2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+ i 18-)</li> </ul>	m.in.: choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania - w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu: pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym <b>młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów</b>
	triamcynolon (Polcortolon®)	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p>	m.in.: choroby reumatyczne – jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia, w chorobach takich jak: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; łuszczycowe

<sup>7</sup> Wskazano przykładowe produkty lecznicze refundowane w analizowanym wskazaniu. W grupie GKS o działaniu ogólnoustrojowym oraz NLPZ wymieniono również 3 przykładowe substancje zarejestrowane m.in. w analizowanym wskazaniu.

<sup>8</sup> Poziom odpłatności dotyczy wskazań obejmujących analizowane wskazanie.

Terapia <sup>7</sup>		Finansowanie <sup>8</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
		<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>poziom odpłatności: 30%.</li> </ul> <p><b>Wykaz leków refundowanych D2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+ i 18-)</li> </ul>	zapalenie stawów; reumatoidalne zapalenie stawów, <b>młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach nie poddających się innym metodom leczenia)</b>
NLPZ	<p>ibuprofen (Ibuprofen Hasco®)</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul> <p><b>Wykaz leków refundowanych D2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+ i 18-)</li> </ul>	m.in.: objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym <b>młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów</b> )
	<p>naproksen (np. Anapran®, Apo-Napro®)</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>poziom odpłatności: 50%.</li> </ul> <p><b>Wykaz leków refundowanych D2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+ i 18-)</li> </ul>	m.in.: reumatoidalne zapalenie stawów, <b>młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów</b> , zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie kości i stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów
	<p>diklofenak (np. Majamil prolongatum®, Olfen 75 SR®)</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> </ul>	m.in.: reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba zwyrodnieniowa stawów, zespoły bólowe tkanek miękkich

Terapia <sup>7</sup>		Finansowanie <sup>8</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: 50%.</li> </ul> <b>Wykaz leków refundowanych D2:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+ i 18-)</li> </ul>	(zapalenie mięśni, więzadeł, powięzi, kałek maziowych, pochewek ścięgniętych)	
Biologiczne LMPCh	Inhibitory IL-1	<b>anakinra (Kineret®)</b>	<b>Program Lekowy B.33:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>	m.in.: układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i choroba Stilli u dorosłych, z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u chorych z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS
		<b>kanakinumab (Ilaris®)</b>	Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu.	m.in. leczenie czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym
	Inhibitory IL--6	<b>tocilizumab (RoActemra®)</b> (roztwór do wstrzykiwań oraz koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)	<b>Program Lekowy B.33:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>	m.in.: leczenie dorosłych chorych z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów o ciężkim nasileniu nie leczonych dotychczas MTX oraz dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami LMPCh lub inhibitorami TNF

Terapia <sup>7</sup>		Finansowanie <sup>8</sup>		Zarejestrowane wskazania wg ChPL
	Inhibitory IL-17A	sekukinumab (Cosentyx®)	<b>Program Lekowy B.33:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>	m.in. <b>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</b>
	Inhibitory JAK	baricytynib (Olumiant®)	<b>Program Lekowy B.33:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>	m.in. leczenie aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na terapię lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia.
		tofacytynib (Xeljanz®)		
		upadacytynib (Rinvoq®)		
		filgotynib (Jyseleca®)		
	Inhibitory TNF-α	infliksymb (np. Flixabi®, Remsima®)	<b>Program Lekowy B.33:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>	m.in.: leczenie dorosłych chorych z czynną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym MTX; <ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie dorosłych chorych z ciężką, czynną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni MTX lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby;</li> <li>leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów;</li> <li>w skojarzeniu z MTX leczenie wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku ≥ 2 r.ż. u których</li> </ul>
		adalimumab (np. Hyrimoz®, Humira®)		
		etanercept (np. Enbrel®, Erelzi®)		
		certolizumab pegol (Cimzia®)		
		golimumab (Simponi®)		

Terapia <sup>7</sup>		Finansowanie <sup>8</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
			stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.
rytuksymab (MabThera®, Riximyo®)		<b>Program Lekowy B.33:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w skojarzeniu z MTX w leczeniu dorosłych chorych z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.</li> </ul>
abatacept (Orencia®)		Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu	m.in. w skojarzeniu z MTX w w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci w wieku 6 lat i starszych oraz młodzieży, u których stwierdzono nieodpowiednią odpowiedź na wcześniejszą terapię LMPCh
Konwencjonalne LMPCh	metotreksat (np. Metex®, Namaxir®)	<b>Wykaz leków refundowanych A:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul> <b>Wykaz leków refundowanych D2:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+ i 18-)</li> </ul>	m.in.: wielostawowe postacię ciężkiego, czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeżeli odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne jest niewystarczająca
	sulfasalazyna (np. Salazopyrin EN®, Sulfasalazin Krka®)	<b>Wykaz leków refundowanych A:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> </ul>	m.in.: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów niereagującego na niesteroidowe leki przeciwzapalne



Terapia <sup>7</sup>		Finansowanie <sup>8</sup>	Zarejestrowane wskazania wg ChPL
		<ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: 30%.</li> </ul>	
	<p>cyklosporyna (np. Cyclaid®, Equoral®)</p>	<p><b>Wykaz leków refundowanych A:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;</li> <li>poziom odpłatności: ryczałt.</li> </ul> <p><b>Wykaz leków refundowanych D2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom odpłatności: bezpłatnie (chorzy 65+ i 18-)</li> </ul>	<p>m.in.: reumatoidalne zapalenie stawów – leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów</p>
Inne	<p>cyklofosfamid (Endoxan®)</p>	<p>Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>m.in.: białaczki, chłoniaki złośliwe, złośliwe guzy łite z przerzutami lub bez przerzutów, leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów</p>
	<p>takrolimus (np. Dailiport®, Envarsus®)</p>	<p>Brak finansowania we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>zapobieganie odrzuceniu przeszczepu u dorosłych biorców alogenicznych przeszczepów nerki lub wątroby, leczenie w przypadku odrzucenia przeszczepu alogenicznego opornego na leczenie innymi immunosupresyjnymi produktami leczniczymi u dorosłych chorych</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz odpowiednich ChPL produktów leczniczych

### 3.7.3. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Aktualną praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) definiuje przede wszystkim Program Lekowy B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)”.

W ramach Programu Lekowego B.33 finansowaniem objęte są:

- adalimumab;
- certolizumab pegol;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab;
- tocilizumab;
- rytuksymab;
- baricytynib;
- tofacytynib;
- upadacytynib;
- filgotynib;
- anakinra.

Ponadto, chorzy mają możliwość leczenia terapiami finansowanymi w ramach wykazu A, tj.:

- GKS (prednizon, metyloprednizolon, triamcynolon);
- NLPZ (ibuprofen, naproksen, diklofenak);
- konwencjonalne LMPCh (MTX, sulfasalazyna, cyklosporyna).

Szczegółowe informacje na temat sposobu finansowania poszczególnych opcji terapeutycznych znajdują się w podrozdziale 3.7.2.

### 3.7.4. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Młodzięcze idiopatyczne zapalenie stawów oraz choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym to choroby nieuleczalne, stanowiące znaczne obciążenie zarówno dla samych chorych, jak i systemu opieki zdrowotnej [Gidman 2015]. Chorzy na chorobę Stilla często zmagają się z poważnymi objawami choroby obejmującymi stawy (m.in. zapalenia i uszkodzenia stawów), lecz często również z licznymi objawami pozastawowymi (m.in.: zapalenie aorty, osierdza, wady zastawek, choroba śródmiąższowa płuc). Występujące objawy oraz liczne powikłania choroby są niejednokrotnie przyczyną niepełnosprawności chorych oraz wywierają negatywny wpływ na jakość życia [Gidman 2015, Stajszczyk 2020, Dąbkowska 2019, Mrukowicz 2023].

Obecnie w Polsce dostęp do leczenia biologicznego, w tym inhibitorów interleukiny, a także innych innowacyjnych terapii jest nadal ograniczony w porównaniu z innymi państwami europejskimi. Wysoki koszt leków biologicznych oraz terapii celowanych ogranicza ich zastosowanie u chorych kwalifikowanych do odpowiednich programów lekowych. Warto zaznaczyć, że w wielu przypadkach kryteria włączenia do programu są zawężone w porównaniu z aktualnymi wytycznymi klinicznymi renomowanych towarzystw naukowych. Stanowi to jedną z przyczyn utrudnionego dostępu do skutecznego i bezpiecznego leczenia dla wielu chorych w Polsce [Stajszczyk 2020].

Według raportu CEESTAHC, w 2019 roku dostęp do nowoczesnych terapii biologicznych miało zaledwie 10% chorych z MIZS oraz 1,5% chorych z RZS, co stanowi jeden z najniższych wskaźników w Europie [Stajszczyk 2020]. Widoczna dysproporcja między Polską a innymi krajami Unii Europejskiej przekracza nawet 10 lat w zakresie opóźnienia w dostępności do terapii. Według PTR brak możliwości włączenia do leczenia inhibitorów IL-1, w tym kanakinumabu znacznie ogranicza współczesne metody leczenia uMIZS, zgodnie z podejściem „*treat-to-target*” [PTR 2022]. Pomimo trwających prac nad poszerzeniem dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych nadal wiele z nich nie jest objęta w Polsce finansowaniem. Zgodnie ze stanowiskiem PTR, ze względu na złożony patomechanizm, heterogenny obraz kliniczny chorób reumatycznych, współwystępowanie innych schorzeń, a także zróżnicowaną odpowiedź osobniczą, wciąż istnieje **niezaspokojona potrzeba lecznicza** w dostępie do terapii indywidualnie dostosowanych do danego chorego. Istotna jest również możliwość dokonywania przez klinicystów wyboru spośród leków o różnych mechanizmach działania. Stwarza to szansę na osiągnięcie remisji klinicznej u coraz większej liczby chorych oraz jej utrzymanie przez coraz dłuższy okres. Nie bez

znaczenia jest również dostępność terapii o różnych drogach podania, co pozwala na optymalizację terapii zgodnie z preferencjami chorego [PTR 2022b, PTR 2022c].

Oprócz indywidualizacji terapii choroby Stilla, zalecanej w najnowszych wytycznych klinicznych, dotyczących leczenia chorób reumatycznych istotny jest również czas rozpoczęcia leczenia. Opóźnienie w podjęciu odpowiedniej terapii lub jej nieodpowiednie dobranie może prowadzić do poważnej, a nawet nieodwracalnej w skutkach niepełnosprawności. Upośledzenie sprawności niesie za sobą z kolei kaskadę konsekwencji, w tym wykluczenie społeczne wpływające negatywnie na samopoczucie chorego czy wykluczenie zawodowe wpływające na obciążenie ekonomiczne [Stajszczyk 2020].

Warto zaznaczyć, że w obliczu ograniczonego dostępu do terapii biologicznych i małocząsteczkowych, powszechne jest stosowanie u chorych niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów. Należy jednak mieć na uwadze, że przewlekłe stosowanie leków z tej grupy skutkuje negatywnymi konsekwencjami w postaci licznych działań niepożądanych [EMA 2013, AWMF 2023]. Według najnowszych wytycznych, w terapii AOSD, należy wziąć pod uwagę zastosowanie leków „oszczędzających” GKS. Do takich leków należy m.in. kanakinumab, którego potencjał dotyczący możliwości ograniczania stosowania GKS został potwierdzony w dwóch badaniach kohortowych [AWMF 2023].

Obecnie w ramach Programu Lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)” chorzy na MIZS oraz RZS spośród inhibitorów IL-1 mają możliwość terapii tylko jednym lekiem – anakinrą (produkt leczniczy Kineret®) [Obwieszczenie MZ]. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi klinicznymi, inhibitory IL-1 stanowią ważną grupę leków zalecanych do stosowania w przebiegu choroby Stilla ze względu na ich wysoką skuteczność [ACR 2021, PTR 2022]. Związane jest to głównie z patogenezą MIZS, gdzie dominującą rolę odgrywają cytokiny prozapalne (m.in. IL-1, IL-6) [Paszowska 2021]. Rozszerzenie chorem bezpłatnego dostępu do większej liczby leków z grupy inhibitorów IL-1 jest zatem kluczowe w omawianej jednostce chorobowej i wciąż stanowi dużą niezaspokojoną potrzebę leczniczą. Warto zaznaczyć, że zgodnie ze stanowiskiem PTR, istnieje konieczność objęcia finansowaniem kanakinumabu, stanowiącego przedmiot niniejszej analizy. Według PTR dostęp do nowych substancji czynnych w chorobach reumatycznych, w tym uMIZS i AOSD umożliwi skuteczniejsze leczenie coraz większej liczby chorych oraz stworzy wielu chorym szansę na normalne życie bez aktywnej choroby i jej odległych skutków [PTR 2022c].

Pomimo znacznych postępów w zrozumieniu patogenezы AOSD nadal istnieje również niezaspokojona potrzeba medyczna związana zarówno z rozpoznawaniem choroby, jak i jej optymalnym leczeniem. Brakuje wiarygodnych danych epidemiologicznych na temat AOSD oraz MIZS, a rzeczywiste obciążenie chorobą jest trudne do oszacowania ze względu na brak krajowych rejestrów chorób i prospektywnych baz danych oraz dostępność głównie danych retrospektywnych. Co więcej, brakuje również badań oceniających bezpośrednio lub pośrednio koszty opieki zdrowotnej związane z AOSD. Według doniesień naukowych, przyszłe badania dotyczące AOSD powinny mieć na celu identyfikację i walidację narzędzi umożliwiających wczesne rozpoznanie choroby i optymalizację leczenia zapobiegającego przewlekłemu zapaleniu stawów, a w konsekwencji nieodwracalnemu uszkodzeniu stawów [Efthimiou 2021, Dąbrowska 2019, AOTMiT 2021].

Podsumowując, w świetle przedstawionych informacji istnieje niezaspokojona potrzeba lecznicza polegająca na braku dostępu do szerszego wachlarza nowoczesnych terapii biologicznych/celowanych (w tym inhibitorów IL-1) u chorych z układowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów oraz chorobą Stilli w wieku dorosłym. **Produkt leczniczy Ilaris® jako terapia odznaczająca się korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz udowodnioną skutecznością stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę chorych w analizowanym wskazaniu a objęcie jej refundacją ze środków publicznych będzie realizowało rekomendację zawartą m.in. w wytycznych EULAR PReS 2023, w których wskazano, że w populacji docelowej inhibitory IL należy wprowadzać do terapii możliwie jak najszybciej.**

## 4. Interwencja – kanakinumab

Produkt leczniczy Ilaris® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 23 października 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Novartis Europharm Limited. Ilaris® dostępny jest we fiolkach zawierających 150 mg kanakinumabu w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 14.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Ilaris®**

<b>Kod ATC<sup>9</sup></b>	<u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, <u>kod ATC:</u> L04AC08
<b>Działanie leku</b>	Kanakinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ skierowanym przeciwko ludzkiej interleukinie-1 beta (IL-1 beta). Kanakinumab wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkiej IL-1 beta. Blokując interakcję IL-1 beta z jej receptorami, neutralizuje biologiczną aktywność IL-1 beta, co zapobiega aktywacji genu przez IL-1 beta i tym samym wytwarzaniu mediatorów reakcji zapalnej.
<b>Zarejestrowane wskazanie</b>	Produkt leczniczy Ilaris® jest wskazany do stosowania w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu czynnej postaci choroby Stilla, w tym choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u chorych wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami o działaniu układowym.  Inne wskazania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespoły gorączek nawrotowych;</li> <li>• okresowe zespoły zależne od kriopiryny;</li> <li>• gorączka okresowa związana z defektem receptora dla czynnika martwicy nowotworów;</li> <li>• zespół hiperimmunoglobulinemii D/ niedobór kinazy mewalonowej;</li> <li>• rodzinna gorączka śródziemnomorska;</li> <li>• dnawe zapalenie stawów.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b>	<u>Dawkowanie:</u> Zalecana dawka kanakinumabu u chorych z chorobą Stilla i masą ciała ≥ 7,5 kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co cztery tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym. Kontynuacja leczenia kanakinumabem u chorych bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.  <u>Sposób podawania:</u> Podanie podskórne.  Do odpowiednich miejsc podawania wstrzyknięcia należą: górna część uda, brzuch, górna część ramienia lub pośladki. Należy za każdym razem wybierać inne miejsce wstrzyknięcia leku, aby uniknąć bólu. Nie należy wykonywać iniekcji w miejsca z przerwana ciągłością skóry, wylewami podskórnymi (siniaki) lub pokryte wysypką. Należy unikać wstrzykiwania w miejsca pokryte

<sup>9</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>bliznami, ze względu na możliwość wystąpienia niewystarczającej ekspozycji na kanakinumab.</p> <p>Każda fiolka jest przeznaczona do jednorazowego zastosowania u jednego chorego, do podania jednej dawki.</p>
<b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b>	<p>W ramach Programu lekowego B.33: „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”.</p>
<b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>	<p>W przypadku choroby Stilla leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu danego schorzenia.</p>
<b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>	<p>Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie prawidłowej techniki wstrzykiwania chorzy lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać kanakinumab, jeśli lekarz stwierdzi, że jest to właściwe i jeśli jest to konieczne, zgodnie z zaleceniami lekarza.</p> <p>Wszystkich chorych należy poinformować o konieczności zgłoszenia się po poradę medyczną, jeśli w trakcie leczenia kanakinumabem wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące gruźlicę (np. uporczywy kaszel, utrata masy ciała, stan podgorączkowy).</p>
<b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b>	<p>Kanakinumab przyczynia się do zwiększonej zapadalności na ciężkie zakażenia. Z tego względu, u chorych należy dokładnie monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe zakażenia, podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem.</p> <p>Należy dokładnie monitorować u chorych objawy przedmiotowe i podmiotowe gruźlicy podczas i po zakończeniu leczenia kanakinumabem.</p> <p>Jeżeli u chorych wystąpi neutropenia lub leukopenia, należy uważnie monitorować liczbę leukocytów i rozważyć przerwanie leczenia.</p>
<b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b>	<p>Produkt leczniczy Ilaris® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Ilaris®*, *Obwieszczenie MZ*

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania kanakinumabu

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania interwencji badanej we wnioskowanym wskazaniu, wydanych przez zagraniczne organizacje oraz przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania kanakinumabu w analizowanym wskazaniu. Terapia ta nie była dotychczas poddana ocenie AOTMiT. W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ilaris® (kanakinumab) w leczeniu choroby Stilla, wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;

- HAS<sup>10</sup> (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W efekcie przeszukiwania dokumentów wydanych przez zagraniczne organizacje, odnaleziono łącznie 6 rekomendacji (*HAS 2020, AWMSG 2017, SMC 2016, CADTH 2015, NICE 2013, SMC 2013*) dotyczących finansowania badanej interwencji w analizowanym wskazaniu.

Ze względu na negatywną ocenę niezwiązaną z brakiem efektywności kosztowej i brakiem dowodów, lecz z powodu braku dostarczenia przez wnioskodawcę odpowiedniej dokumentacji do agencji odstąpiono od opisu rekomendacji *AWMSG 2017, SMC 2013, SMC 2016* oraz *NICE 2013*.

W związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.33.2024.3.AKP z dnia 7 czerwca 2024 r. analiza została uzupełniona o informacje przedstawione w dokumencie *PBAC 2015*.

---

<sup>10</sup> W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.



Lek	Organizacja	Rok wydania
Kanakinumab	HAS	2020
	CADTH	2015
	PBAC	2015

Dokument wydany przez HAS w 2020 roku jest **rekomendacją pozytywną**. W uzasadnieniu, autorzy zwracają uwagę na niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród chorych z AOSD, którzy niewystarczająco zareagowali na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Autorzy *CADTH 2015* **rekomendują** objęcie refundacją produktu leczniczego Ilaris® w leczeniu uMIZS **przy spełnieniu określonych warunków**. Dotyczą one m.in. obniżenia ceny leku oraz leczenia chorego pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu tej jednostki chorobowej.

W 2015 roku pozytywną rekomendację wydał również PBAC. W rekomendacji wskazano szczegółowe warunki objęcia KAN refundacją, jednak należy podkreślić, że warunki te odnoszą się wyłącznie do konieczności spełnienia kryteriów klinicznych.

Szczegółowe omówienie rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej

Tabela 15.

Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Ilaris® wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Kanakinumab	HAS 2020	Pozytywna	Chorzy na <b>AOSD</b> , którzy niewystarczająco zareagowali na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.	<p><b>Rekomendacja:</b> HAS uznało za zasadne finansowanie produktu leczniczego Ilaris® w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> HAS uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ilaris®, m.in. ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• negatywny wpływ AOSD na jakość życia chorych;</li> <li>• częściowo pokrywaną przez produkt leczniczy Ilaris® niezaspokojoną potrzebę medyczną wśród chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.</li> </ul>
	CADTH 2015	Pozytywna warunkowa	Chorzy na <b>uMIZS</b> , którzy niewystarczająco zareagowali (lub wystąpiła u tych chorych nietolerancja) na wcześniejsze leczenie doustnymi kortykosteroidami lub MTX.	<p><b>Rekomendacja:</b> CADTH uznało za zasadne finansowanie produktu leczniczego Ilaris® u chorych na uMIZS w wieku <math>\geq 2</math> r.ż., u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na doustne kortykosteroidy i MTX (gdy leczenie zostało przerwane w przypadku braku poprawy po 15. dniu leczenia) jeśli spełnione zostaną następujące warunki:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) koszt leczenia produktem leczniczym Ilaris® nie będzie przekraczał kosztów leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego;</li> <li>2) chorzy będą znajdować się pod opieką lekarza doświadczonego w leczeniu uMIZS.</li> </ol> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rekomendacja została wydana w oparciu m.in. o 2 badania RCT (badanie 2301 oraz badanie 2305), zgodnie z którymi KAN wykazał przewagę nad PLC w zakresie poprawy samopoczucia chorego, zmniejszenia bólu czy poprawy ogólnej jakości życia, a także na podstawie porównań pośrednich, według których terapia KAN jest podobnie skuteczna w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi stosowanymi w uMIZS.</p> <p>CADTH zaznacza jednak, że brak jest wystarczających danych, aby ocenić skuteczność KAN, u chorych, którzy</p>

Terapia	Organizacja, rok wydania	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>przerwali leczenie biologiczne (w tym leczenie tocilizumabem) z powodu braku skuteczności lub nietolerancji.</p> <p>Jednocześnie CADTH zauważa potrzebę obniżenia ceny KAN o około 90%, aby terapia ta była efektywna kosztowo w porównaniu z tocilizumabem.</p>
	NICE 2013	Odstąpienie od oceny (z powodu niedostarczenia przez wnioskodawcę dokumentacji)	Chorzy na <b>uMIZS</b> .	<p><b>Rekomendacja:</b> NICE odstąpiło od oceny KAN z powodu braku dostarczenia przez podmiot odpowiedzialny odpowiedniej dokumentacji i tym samym braku dowodów klinicznych. W przypadku, gdy odpowiednia dokumentacja zostanie dostarczona przez wnioskodawcę, NICE dokona ponownej weryfikacji i oceny technologii.</p>
	PBAC 2015	Pozytywna	Chorzy na <b>uMIZS</b> .	<p><b>Rekomendacja:</b> PBAC zarekomendował pozytywnie kanakinumab jako lek do stosowania w leczeniu układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów na zasadach analogicznych do sposobu refundacji tocilizumabu, który został uznany za odpowiedni komparator dla KAN i w związku z tym, że wyniki porównania KAN względem TOC wskazują na porównywalną skuteczność.</p> <p>W rekomendacji wskazano, że chorzy powinni spełniać kryteria kliniczne, tj. diagnoza uMIZS oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie MTX w monoterapii lub w skojarzeniu z GKS trwającym co najmniej 3 miesiące,</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka nietolerancja lub toksyczność MTX,</li> </ul> <p>lub</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oporność na leczenie, definiowana jako niezdolność do zmniejszenia i utrzymania zmniejszonej dawki prednizolony przez co najmniej 2 miesiące;</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak leczenia KAN w związku z uMIZS finansowanym ze środków publicznych w trakcie ostatnich 12 miesięcy.</li> </ul>

## 5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)* [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

### Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu

Standardowe leczenie choroby Stilli (uMIZS oraz AOSD) rozpoczyna się od stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), glikokortykosteroidów (GKS) lub leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh; głównym lekiem jest metotreksat). Powyższe leki mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu. **Wytyczne zalecają również terapię biologiczną u chorych z wysoką aktywności choroby, która utrzymuje się pomimo wcześniejszego stosowania leków konwencjonalnych. Leczenie biologiczne obejmuje inhibitory IL-1 (kanakinumab, anakinra) oraz inhibitory IL-6 (tocilizumab).** Wytyczne *AWMF 2023*, *BSR 2023* oraz *ACR 2021* dopuszczają też możliwość stosowania inhibitorów IL-1 jako leczenia I linii (przed rozpoczęciem leczenia konwencjonalnego). Według wytycznych *ECPR 2022* rozpoczęcie leczenia biologicznego za pomocą inhibitora IL-1 lub IL-6 jest zalecane u chorych z dominującymi objawami ogólnoustrojowymi.

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

Leki stosowane w leczeniu czynnej postaci choroby Stilli, w tym choroby Stilli z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) i układowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (uMIZS) u chorych wcześniej leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami o działaniu układowym są głównie finansowane w Polsce w ramach *Programu Lekowego B.33*. W ramach programu lekowego finansowany jest szereg terapii,

---

w tym inhibitory TNF-alfa, inhibitory JAK oraz rytuksymab. Z kolei w ramach wykazu A finansowane są konwencjonalne LMPCh, GKS oraz NLPZ.

**W celu wyboru odpowiedniego komparatora szczegółowo przeanalizowano wytyczne praktyki klinicznej, finansowanie opcji terapeutycznych w Polsce, zarejestrowane wskazania dostępnych terapii oraz opinie ekspertów klinicznych.**

Po przeanalizowaniu powyższych aspektów stwierdzono, że najodpowiedniejszym komparatorem dla kanakinumabu w populacji z czynną postacią choroby Stilli (AOSD i uMIZS) będzie:

- anakinra;
- tocilizumab;
- BSC (GKS).

Szczegółowe omówienie wyboru komparatorów zaprezentowano w poniższych tabelach.

---



Leki	Uzasadnienie	Komparator dla KAN
	<p>leczeniu chorych stanowiących populację docelową. Z kolei eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję w 2021 roku, wskazywali, że w podgrupie chorych z uMIZS lub AOSD, u których wyczerpano możliwość zastosowania aktywnego leczenia, dostępnego w ramach programu B.33. aktualnie stosuje się GKS (według wytycznych klinicznych i zapisów ocenianego programu lekowego jest to leczenie stosowane głównie na początkowym etapie, na które chorzy z ww. podgrup nie odpowiedzieli, dlatego można uznać, że terapia ta będzie odpowiadała braku aktywnego leczenia) [AWA Kineret®]. Istotne jest, iż w programie B.33. od 2021 roku nie zaszły zmiany mogące mieć wpływ na sformułowanie odmiennego wniosku obecnie.</p> <p><b>Biorąc pod uwagę powyższe informacje komparatorem dla KAN będzie BSC, na które składają się GKS.</b></p>	
NLPZ	<p>Zgodnie z wytycznymi <i>EULAR PReS 2023</i> NLPZ stanowią leczenie objawowe, które może być stosowane jako terapia pomostowa w czasie procesu diagnozowania chorych. Wytyczne kliniczne nie wskazują NLPZ jako leków, które powinny być stosowane jako terapia początkowa u chorych już zdiagnozowanych, dla których zgodnie z wytycznymi <i>Smolewska 2022</i> opcjami rekomendowanymi są m.in. GKS. Wytyczne wskazują, że KAN może zostać dodany do GKS a nie do NLPZ, pomimo, że zgodnie z ChPL Ilaris®, kanakinumab zarejestrowany jest do stosowania u chorych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami. Ponadto, eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję w 2021 roku, wskazywali, że w podgrupie chorych z uMIZS lub AOSD, u których wyczerpano możliwość zastosowania aktywnego leczenia, dostępnego w ramach programu B.33. aktualnie stosuje się GKS [AWA Kineret®]. Istotne jest, iż w programie B.33. od 2021 roku nie zaszły zmiany mogące mieć wpływ na sformułowanie odmiennego wniosku obecnie.</p> <p><b>W związku z powyższym w ramach BSC nie uwzględniono NLPZ.</b></p>	NIE
Konwencjonalne LMPCh	<p>Konwencjonalne LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna) stosuje się w skojarzeniu z GKS i/lub lekami biologicznymi w określonych przypadkach, a także przed włączeniem leków biologicznych do planu terapeutycznego. Stanowią one opcje terapeutyczne, które można stosować równocześnie z lekami biologicznymi, w tym także w terapii skojarzonej z kanakinumabem. Wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że w analizowanej jednostce chorobowej lekami stosowanymi <b>z wyboru powinny być inhibitory IL-1 oraz IL-6</b>. W związku z tym, w sytuacji gdy u chorego konieczne będzie zastosowanie kanakinumabu, najodpowiedniejszą alternatywą dla KAN będą inne leki z grupy inhibitorów IL-1 oraz IL-6. Z kolei, jeśli chory wyczerpie możliwość zastosowania innych niż KAN inhibitorów IL-1 lub inhibitorów IL-6, alternatywą dla KAN będzie BSC. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w ramach BSC stosuje się GKS.</p> <p><b>Biorąc pod uwagę powyższe informacje konwencjonalne LMPCh nie powinny stanowić komparatora dla KAN.</b></p>	NIE

**Tabela 17.**  
**Uzasadnienie wyboru komparatora dla populacji uMIZS**

Leki	Uzasadnienie	Komparator dla KAN
Leki, refundowane, które można zastosować w SJIA/uMIZS		
<b>Inhibitory IL-1: anakinra</b>	<b>Rejestracja leku w uMIZS</b>	TAK
<b>Inhibitory IL-6: tocilizumab</b>	<p>Anakinra jest zarejestrowana w leczeniu chorych z MIZS. Wskazanie zarejestrowane obejmuje chorych z MIZS z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub GKS. Z kolei tocilizumab jest zarejestrowany w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u chorych w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie NLPZ i kortykosteroidami systemowymi. W związku z powyższym oba leki posiadają rejestrację w MIZS w postaci uogólnionej.</p> <p><b>Wytyczne kliniczne</b></p>	

Leki	Uzasadnienie	Komparator dla KAN
	<p>Wytyczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że w analizowanej jednostce chorobowej lekami stosowanymi z wyboru powinny być inhibitory IL-1 oraz IL-6. Co więcej anakinra i tocilizumab jako jedyne leki biologiczne refundowane w programie B.33 należą do inhibitorów IL-6/IL-1, co ma szczególne znaczenie w patogenezie choroby Stilli.</p> <p><b>Anakinra i tocilizumab stanowią zatem najodpowiedniejszy komparator dla KAN z uwagi na następujące kwestie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mechanizm działania</li> <li>• wytyczne praktyki klinicznej</li> <li>• brak rejestracji pozostałych leków w PL B.33 w leczeniu MIZS (inhibitorów TNF-alfa)</li> </ul>	
<p><b>Inhibitory TNF-alfa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab</li> <li>• etanercept</li> </ul>	<p><b>Rejestracja leku w uMIZS</b></p> <p>Adalimumab jest zarejestrowany w populacji chorych z wielostawowym lub nielicznostawowym MIZS lub MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka. Etanercept jest zarejestrowany w leczenie MIZS, w tym wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego), rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych. W związku z powyższym wyżej wymienione leki nie mają rejestracji w układowym młodzieńczym idiopatycznym zapalenia stawów (MIZS).</p> <p><b>Opinia ekspertów klinicznych</b></p> <p>Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję w 2021 roku wskazywali, że w u chorych z uMIZS &gt;2 r. ż. mogą być stosowane inhibitory TNF. Aktualnie w refundacji dla chorych pediatrycznych z MIZS są dostępne: adalimumab (od 2 r.ż.) i etanercept (od 4 r.ż.), ale w inaczej zdefiniowanej populacji chorych (tzn. z wielostawowym lub nielicznostawowym MIZS lub MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka, po niepowodzeniu 2 sLMPCh). Według danych historycznych NFZ w latach 2018-2020 ADA lub ETA w I linii leczenia biologicznego stosowało jedynie 3 chorych, którzy przez cały okres leczenia mieli rozpoznanie M08.2 [AWA Kineret®].</p> <p><b>Wytyczne kliniczne</b></p> <p>Wytyczne kliniczne wskazują, że leczenie inhibitorami TNF można rozważyć w przypadku dominującego wielostawowego MIZS lub braku odpowiedzi na zarejestrowane leki biologiczne w uMIZS.</p> <p><b>Biorąc pod uwagę powyższe informacje inhibitory TNF-alfa nie stanowią standardu leczenia w tej jednostce chorobowej, dlatego nie powinny stanowić komparatora dla KAN.</b></p>	NIE
BSC (GKS)	<p>Zapisy programu lekowego, w ramach którego proponowane jest wprowadzenie analizowanej interwencji przewidują, że kanakinumab może być zastosowany u chorych z chorobą Stilli (uMIZS oraz AOSD) po wyczerpaniu wszystkich możliwych terapii. W związku z powyższym komparatorem dla kanakinumabu będzie również leczenie objawowe rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Zgodnie z wytycznymi terapię należy rozpocząć od GKS i możliwie szybko (po 2-4 tygodniach) należy włączyć leczenie Il-1 lub Il-6. Wytyczne wskazują jednoznacznie, że początkowy etap leczenia ogółem obejmuje zastosowanie GKS, KAN, ANA i TOC. Po uzyskaniu redukcji aktywności choroby u części chorych możliwe jest stopniowe odstawienie GKS, jednak zgodnie ze <i>Smolewska 2022</i> u części chorych takie leczenie stosowane jest przewlekłe, nawet przez wiele lat. Tym samym należy uznać, że GKS stanowią podstawową terapię stosowaną w leczeniu chorych stanowiących populację docelową. Z kolei eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję w 2021 roku, wskazywali, że w podgrupie chorych z uMIZS lub AOSD, u których wyczerpano możliwość zastosowania aktywnego leczenia, dostępnego w ramach programu B.33. aktualnie stosuje się GKS (według wytycznych klinicznych i zapisów ocenianego programu lekowego jest to leczenie stosowane głównie na początkowym etapie, na które chorzy z ww. podgrup nie odpowiedzieli, dlatego można uznać, że terapia ta będzie odpowiadała braku aktywnego leczenia) [AWA Kineret®]. Istotne jest, iż w programie B.33. od 2021 roku nie zaszły zmiany mogące mieć wpływ na sformułowanie odmiennego wniosku obecnie.</p> <p><b>Biorąc pod uwagę powyższe informacje komparatorem dla KAN będzie BSC, na które składają się GKS.</b></p>	TAK
NLPZ	<p>Zgodnie z wytycznymi <i>EULAR PReS 2023</i> NLPZ stanowią leczenie objawowe, które może być stosowane jako terapia pomostowa w czasie procesu diagnozowania chorych. Wytyczne kliniczne nie wskazują NLPZ jako leków, które powinny być stosowane jako terapia początkowa u chorych już zdiagnozowanych, dla których zgodnie z wytycznymi <i>Smolewska 2022</i> opcjami rekomendowanymi są m.in. GKS. Wytyczne wskazują, że KAN może zostać dodany do GKS a nie do NLPZ, pomimo,</p>	NIE



Leki	Uzasadnienie	Komparator dla KAN
	<p>że zgodnie z ChPL Ilaris®, kanakinumab zarejestrowany jest do stosowania u chorych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami. Ponadto, eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję w 2021 roku, wskazywali, że w podgrupie chorych z uMIZS lub AOSD, u których wyczerpano możliwość zastosowania aktywnego leczenia, dostępnego w ramach programu B.33. aktualnie stosuje się GKS [AWA Kineret®]. Istotne jest, iż w programie B.33. od 2021 roku nie zaszły zmiany mogące mieć wpływ na sformułowanie odmiennego wniosku obecnie.</p> <p><b>W związku z powyższym w ramach BSC nie uwzględniono NLPZ.</b></p>	
Konwencjonalne LMPCh	<p>Konwencjonalne LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna) stosuje się w skojarzeniu z GKS i/lub lekami biologicznymi w określonych przypadkach, a także przed włączeniem leków biologicznych do planu terapeutycznego. Stanowią one opcje terapeutyczne, które można stosować równocześnie z lekami biologicznymi, w tym także w terapii skojarzonej z kanakinumabem. Wytoczne kliniczne jednoznacznie wskazują, że w analizowanej jednostce chorobowej lekami stosowanymi <b>z wyboru powinny być inhibitory IL-1 oraz IL-6</b>. W związku z tym, w sytuacji gdy u chorego konieczne będzie zastosowanie kanakinumabu, najodpowiedniejszą alternatywą dla KAN będą inne leki z grupy inhibitorów IL-1 oraz IL-6. Z kolei, jeśli chory wyczerpie możliwość zastosowania innych niż KAN inhibitorów IL-1 lub inhibitorów IL-6, alternatywą dla KAN będzie BSC. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w ramach BSC stosuje się GKS.</p> <p><b>Biorąc pod uwagę powyższe informacje konwencjonalne LMPCh nie powinny stanowić komparatora dla KAN.</b></p>	NIE

## 5.1. Komparator

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono charakterystykę komparatorów dla kanakinumabu, tj:

- anakinra (na podstawie ChPL Kineret®);
- tocilizumab (na podstawie ChPL RoActemra®);
- BSC (GKS – na podstawie Predasol® oraz Meprelon®).

Przedstawiono również dane dotyczące refundacji wskazanych substancji w Polsce.

### Kineret® (anakinra)

Produkt leczniczy Kineret® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 8 marca 2002 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Swedish Orphan Biovitrum AB. Produkt leczniczy Kineret® dostępny jest w postaci klarownego roztworu do wstrzykiwań o kolorze od bezbarwnego do białego, który może zawierać właściwe dla produktu, półprzezroczyste lub białe bezkształtne cząstki. Każda ampułkostrzykawka z podziałką zawiera 100 mg substancji anakinra w 0,67 ml (150 mg/ml).

### RoActemra® (tocilizumab)

Produkt leczniczy RoActemra® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 stycznia 2009 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration GmbH. Produkt leczniczy RoActemra® dostępny jest w postaci przezroczystego do opalizującego roztworu, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego. Każdy ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 20 mg tocilizumabu. Każda fiolka zawiera 80 mg tocilizumabu w 4 ml (20 mg/ml) lub 200 mg tocilizumabu w 10 ml (20 mg/ml) lub 400 mg tocilizumabu w 20 ml (20 mg/ml).

Produkt leczniczy RoActemra® dostępny jest także w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 162 mg tocilizumabu w 0,9 ml.

### Predasol® (prednizolon)

Produkt leczniczy Predasol® został dopuszczony do obrotu 13 grudnia 2017 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma SUN-FARM Sp. z o.o. Produkt leczniczy Predasol® dostępny jest w postaci białej, okrągłej tabletki o średnicy ok. 7 mm z linią podziału w kształcie krzyża po

---

jednej stronie oraz wytłoczeniem „5” w przypadku 5 mg, „10” w przypadku 10 mg oraz „20” w przypadku 20 mg.

### Meprelon® (metyloprednizolon)

Produkt leczniczy Meprelon® został dopuszczony do obrotu 1 grudnia 2010 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma SUN-FARM Sp. z o.o. Produkt leczniczy Meprelon® dostępny jest w postaci tabletki, którą można dzielić na połowy/ ćwiartki.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

---

**Tabela 18.**  
**Charakterystyka komparatorów**

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Kineret® (anakinra), Kod ATC: L04AC03	8 marca 2002 roku Podmiot odpowiedzialny: Swedish Orphan Biovitrum AB.	Anakinra neutralizuje aktywność biologiczną interleukiny-1 $\alpha$ i interleukiny-1 $\beta$ poprzez kompetycyjne hamowanie wiązania z receptorem interleukinowym typu I. Interleukina-1 jest cytokiną odgrywającą zasadniczą rolę w reakcji zapalnej, pośredniczącą w wielu etapach odpowiedzi komórkowej, w tym istotnych etapach procesu zapalnego w obrębie błony maziowej.	Produkt leczniczy Kineret® jest wskazany do stosowania m.in.: w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwzapalnymi i lekami modyfikującymi przebieg choroby u dorosłych, młodzieży, dzieci i niemowląt w wieku 8 miesięcy i starszych o masie ciała co najmniej 10 kg w leczeniu choroby Stilli, w tym postaci układowej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i choroby Stilli u dorosłych, z czynnymi objawami układowymi wskazującymi na umiarkowaną lub znaczną aktywność choroby lub u chorych z utrzymującą się aktywnością choroby po leczeniu NLPZ lub glikokortykosteroidami	Zalecana dawka u chorych o masie ciała 50 kg lub większej to 100 mg na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. U chorych o masie ciała poniżej 50 kg należy podawać dawkę odpowiednią do masy ciała po dawce początkowej wynoszącej 1-2 mg/kg mc./dobę.  Odpowiedź na leczenie należy ocenić po upływie 1 miesiąca. W przypadku utrzymywania się objawów układowych u dzieci można dostosować dawkę lub lekarz prowadzący powinien ponownie rozważyć dalsze leczenie produktem leczniczym Kineret®.	<b>Wykaz leków refundowanych:</b> <b>Program lekowy:</b> B.33 <b>Poziom odpłatności:</b> Bezpłatnie.
RoActemra® (tocilizumab), Kod ATC: L04AC07	16 stycznia 2009 roku Podmiot odpowiedzialny: Roche Registration GmbH.	Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczym przez sIL-	Produkt leczniczy RoActemra® zarejestrowany jest m.in. we wskazaniu: leczenie czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym u chorych	<u>Podanie dożylnie:</u> Zalecana dawka u chorych powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na dwa tygodnie u chorych o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 12 mg/kg	<b>Wykaz leków refundowanych:</b> <b>Program lekowy:</b> B.33; <b>Poziom odpłatności:</b> Bezpłatnie.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
		<p>6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.</p>	<p>w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami systemowymi. Produkt leczniczy RoActemra® może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u chorych, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</p>	<p>podawana raz na dwa tygodnie u chorych o masie ciała poniżej 30 kg. Przed każdym podaniem należy obliczyć dawkę w oparciu o masę ciała chorego. Dawka może być zmieniana wyłącznie w oparciu o stałe zmiany masy ciała chorego wraz z upływem czasu.</p> <p>Po rozcieńczeniu produkt leczniczy RoActemra® należy podawać chorym we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę.</p> <p>Podanie podskórne: Zalecana dawka u chorych w wieku &gt;1 r.ż. wynosi 162 mg podawana podskórnie raz na tydzień u chorych o masie ciała ≥30 kg, lub 162 mg podawana podskórnie raz na 2 tygodnie u chorych o masie ciała &lt;30 kg. Masa ciała chorych musi wynosić minimum 10 kg w chwili otrzymania produktu leczniczego w postaci podawanej podskórnie.</p>	

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
Predasol® (prednizolon) Kod ATC: H02AB06	13 grudnia 2017 roku Podmiot odpowiedzialny: SUN-FARM Sp. z o.o.	Prednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Prednizolon, w zależności od dawki, wpływa na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne do utrzymania homeostazy organizmu zarówno w spoczynku, jak i podczas wysiłku oraz regulowaniu czynności układu immunologicznego.	Predasol jest wskazany do leczenia chorób, które wymagają ogólnoustrojowego podawania glikokortykosteroidów. Do tych chorób, w zależności od ich objawów i stopnia ciężkości, należy m.in. młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w ciężkiej postaci układowej (choroba Stilli) lub z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym.	W przypadku chorych z uMIZS lub chorobą Stilli zaleca się duże dawki: <ul style="list-style-type: none"> <li>• U dorosłych: 80-100 (250) m/dobę tj. 1,0-3,0 mg/ kg masy ciała na dobę;</li> <li>• U dzieci: 2-3 mg/ kg masy ciała na dobę.</li> </ul> Tabletki należy przyjmować w trakcie lub po posiłku, najlepiej po śniadaniu, bez rozgryzania, popijając dostateczną ilością płynu.	<b>Wykaz leków refundowanych A:</b> <b>Wskazanie:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.
Meprelon® (metylprednizolon) Kod ATC: H02AB04	1 grudnia 2010 roku Podmiot odpowiedzialny: SUN-FARM Sp. z o.o.	Metylprednizolon jest niefluorowanym glikokortykosteroidem do leczenia układowego. Metylprednizolon ma zależny od dawki wpływ na metabolizm prawie wszystkich tkanek. W zakresie fizjologicznym działanie to jest niezbędne dla życia, polega na utrzymaniu homeostazy organizmu w spoczynku i po obciążeniu oraz regulowaniu aktywności układu immunologicznego.	Lek Meprelon stosuje się w chorobach, które wymagają układowego przyjmowania glikokortykosteroidów. W zależności od objawów i nasilenia należą do nich: zapalne i układowe choroby reumatyczne, w tym młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu, obejmujące narządy wewnętrzne (zespół Stilli) albo z zapaleniem tęczówki i ciała rzęskowego, które nie ustępuje po leczeniu miejscowym.	Dawka zależy od rodzaju i nasilenia choroby oraz reakcji chorego. Na ogół są stosowane względnie duże dawki początkowe (od 4 mg do 48 mg na dobę), czasami nawet większe. W zależności od przebiegu choroby można zmniejszać dawkę do możliwie małej dawki podtrzymującej (na ogół od 4 do 12 mg metyloprednizolonu na dobę). Na ogół tabletki przyjmuje się przed albo po jedzeniu, zwykle po śniadaniu, nie przeżuwając ich, z wystarczającą ilością płynu. Dawkę dobową należy z reguły przyjmować rano	<b>Wykaz leków refundowanych A:</b> <b>Wskazanie:</b> we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji <b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt.

Komparator, kod ATC*	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce
				(od godz. 6.00 do 8.00). Możliwość przyjmowania leku co drugi dzień należy ocenić w zależności od jednostki chorobowej i indywidualnej reakcji.	

Źródło: ChPL Kineret®, ChPL RoActemra®, ChPL Predasol®, ChPL Meprelon® [Obwieszczenie MZ]

## 6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

W ramach analizy klinicznej dla kanakinumabu w uMIZS raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź na leczenie (remisja choroby) – remisja całkowita lub częściowa, choroba nieaktywna klinicznie (CID) lub minimalna aktywność choroby (MDA), odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami ACR/ ACRPedi;
- ocena redukcji objawów w obrębie stawów, m.in. liczby stawów z aktywnym procesem zapalnym czy z ograniczoną ruchomością;
- ocena redukcji objawów ogólnoustrojowych, m.in. gorączki, wysypki, powiększenia węzłów chłonnych, bólu gardła oraz powiększenia wątroby i śledziony;
- obniżenie stężenia markerów stanu zapalnego, m.in.: CRP, OB, surowiczego amyloidu A, ferrytyny, hemoglobiny oraz liczby leukocytów, trombocytów i erytrocytów;
- ocena aktywności choroby przeprowadzona przez lekarza, chorego lub rodzica/ opiekuna za pomocą 10-centymetrowej skali VAS;
- ocena niepełnosprawności chorego (np. na postawie kwestionariusza CHAQ);
- konieczność stosowania dodatkowych leków w celu uzyskania remisji choroby/ odpowiedzi na leczenie;
- ocena możliwości redukcji stosowanych jednocześnie leków (GKS, LMPCh);
- ocena jakości życia związanej ze zdrowiem, w tym nasilenia bólu.



Głównymi punktami końcowymi ocenianymi w przeglądach systematycznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa KAN w leczeniu chorych z AOSD włączonych do przeglądu systematycznego wykonanego przez CADTH były: stopień remisji, zmniejszenie lub zaprzestanie stosowania kortykosteroidów, wartości laboratoryjne (np. leukocytoza, OB, CRP i ferrytyna) oraz zdarzenia niepożądane (AE) występujące podczas leczenia kanakinumabem.

Stopień remisji zdefiniowano jako:

- odpowiedź całkowitą, tj. ustąpienie wszystkich objawów (np. objawów stawowych) lub objawów, które chory prezentował na początku badania, w tym gorączki, wysypki, bólu stawów, zapalenia stawów, limfadenopatii, powiększenia wątroby i śledziony, leukocytozy i zmienionych wartości laboratoryjnych;
- odpowiedź częściową, tj. wystąpienie u chorych klinicznej poprawy, ale brak spełnienia kryteriów pełnej odpowiedzi;
- brak odpowiedzi (tj. nie zaobserwowano poprawy klinicznej ani laboratoryjnej) [CADTH 2023].

Objawy stawowe w AOSD ocenia się za pomocą DAS-28 (ang. *Disease Activity Score 28*), złożonego wskaźnika mierzącego aktywność choroby u chorych z RZS na podstawie 28 obrzękniętych i tkliwych stawów. Wskaźnik ten ocenia odpowiedź chorego na leczenie z wynikiem w zakresie od 0 do 9,4. Jako klinicznie istotny wskaźnik dla skuteczności interwencji terapeutycznej można uznać bezwzględny poziom aktywności choroby, przy czym wartość  $\leq 3,2$  definiuje się jako próg dla stanu niskiej aktywności choroby, a  $\leq 2,6$  jako próg dla remisji choroby. Zmniejszenie wyniku DAS-28 o 0,6 oznacza umiarkowaną poprawę, zmniejszenie o  $>1,2$  oznacza znaczną poprawę. DAS-28-OB jest obliczany na podstawie szybkości sedymentacji erytrocytów, podczas gdy DAS-28-CRP jest obliczany na podstawie białka C-reaktywnego [CADTH 2023, Obwieszczenie MZ].

Warto zaznaczyć, że ściśle związanymi z ocenianymi w AOSD i uMIZS punktami końcowymi są poziomy CRP oraz OB. Ich wartości w normie są kryteriami braku aktywności choroby. Podobnie, poziom ferrytyny oraz jej frakcji glikozylowanej w surowicy krwi są skorelowane z aktywnością choroby Stilli. W okresie remisji choroby obserwuje się obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy [Rutkowska-Sak 2016, Lonc 2016, Paszkowska 2021].

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

---

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

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

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

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

---

## 7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytocznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

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

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

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

## 7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Ilaris®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 19.**  
**Schemat PICOS**

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Podetap I – bazy główne</b>		
<b>Populacja</b>	<p>Czynna postać choroby Stilla, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba Stilla z początkiem w wieku dorosłym (AOSD) oraz</li> <li>układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów (uMIZS)</li> </ul> <p>u chorych w wieku 2 lat i starszych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie NLPZ i kortykosteroidami o działaniu układowym.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia
<b>Interwencja</b>	<p>Produkt leczniczy Ilaris® (kanakinumab)</p> <p>Zalecana dawka kanakinumabu u chorych z chorobą Stilla i masą ciała <math>\geq 7,5</math> kg wynosi 4 mg/kg mc. (maksymalnie 300 mg), podawana co 4 tygodnie we wstrzyknięciu podskórnym.</p> <p>Kontynuacja leczenia kanakinumabem u chorych bez poprawy klinicznej powinna zostać ponownie rozważona przez lekarza prowadzącego.</p> <p><b>Komentarz:</b></p> <p>Włączane będą badania dla kanakinumabu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (zgodnie z ChPL Ilaris®).</p>	Inna niż wymieniona.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Jako, że wnioskowany program lekowy w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu wskazuje, że należy rozważyć podawanie kanakinumabu z lekami takimi jak sulfasalazyna, cyklosporyna, chlorochina/hydroksychlorochina czy azatiopryna, przyjęto założenie, że takie badania również będą włączane do analizy <sup>11</sup> .	
Komparatory	<b>Anakinra</b> Dawkowanie zgodne z ChPL Kineret®.	Nie zgodny z założonymi
	<b>Tocilizumab</b> Dawkowanie zgodne z ChPL RoActemra®.	
	<b>BSC (GKS)<sup>12</sup></b>	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba nieaktywna klinicznie (ang. <i>clinically inactive disease</i>, CID),</li> <li>odpowiedź na leczenie (kryteria ACR Pedi),</li> <li>minimalna aktywność choroby (ang. <i>Minimal Disease Activity</i>, MDA),</li> <li>liczba stawów zajętych chorobą oraz z ograniczoną ruchomością, występowanie objawów układowych/systemowych,</li> <li>jakość życia</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>	Nie zgodne z założonymi, m.in. parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i laboratoryjne
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji <sup>13</sup> ).	

<sup>11</sup> zgodnie z ChPL Ilaris® kanakinumab może być stosowany wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX i w obowiązującym obecnie programie B.33 wskazano, że: „W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, tocilizumab, baricytynib, tofacytynib, upadacytynib, filgotynib i anakinra mogą być stosowane w monoterapii zgodnie z ChPL z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR”. Na etapie uzgodnień treści programu lekowego w MZ wskazano, że w przypadku m.in. kanakinumabu, ale również leków wskazanych powyżej, w przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX należy rozważyć zastosowanie ich w skojarzeniu z innym lekiem, tj. sulfasalazyną, cyklosporyną, chlorochiną/hydroksychlorochiną czy azatiopryną

<sup>12</sup> Szczegółowy wykaz stosowanych GKS wraz z dawkowaniem przedstawiono w Rozdziale 5.

<sup>13</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p><b>Komentarz:</b> W przypadku badań obserwacyjnych, w których przedstawiono wyników dla interwencji badanej, ale nie przedstawiono wyników dla komparatorów, włączano jedynie badania, w których okres obserwacji wynosił co najmniej 12 mies.</p>	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	
	<p>Analizy zbiorcze</p> <p><b>Komentarz:</b> Do raportu włączano analizy zbiorcze jeśli zawierały dane z badań rejestracyjnych dla KAN w podziałem na grupy wiekowe.</p>	
	Publikacje pełnotekstowe.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIa – strona EMA</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
<b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b>		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezdgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

## **7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

**Tabela 20.**

**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

<b>Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</b>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 3.7.1, 3.7.2 i 5

## 8. Spis tabel

Tabela 1. Definicje poszczególnych podtypów MIZS .....	15
Tabela 2. Klasyfikacja ICD-10 młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów.....	18
Tabela 3. Klasyfikacja ICD-10 choroby Stilla .....	19
Tabela 4. Kryteria klasyfikacyjne uMIZS wg ILAR.....	21
Tabela 5. Kryteria klasyfikacyjne uMIZS wg PRINTO .....	22
Tabela 6. Wstępne kryteria klasyfikacyjne choroby Stilla u dorosłych wg Yamaguchiego.....	23
Tabela 7. Kryteria klasyfikacyjne choroby Stilla u dorosłych wg Fautrela.....	24
Tabela 8. Możliwe powikłania w zależności od podtypu MIZS .....	28
Tabela 9. Ocena aktywności MIZS z użyciem wskaźnika JADAS .....	29
Tabela 10. Kryteria poprawy służące do oceny odpowiedzi na leczenie MIZS wg ACR (ACR Pedi) .....	30
Tabela 11. Kryteria nieaktywnej choroby wg ACR .....	30
Tabela 12. Opis wytycznych klinicznych dotyczących leczenia chorych na chorobę Silla (MIZS oraz AOSD).....	39
Tabela 13. Technologie medyczne stosowane w leczeniu choroby Stilla z początkiem w wieku dorosłym oraz idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów o początku uogólnionym .....	52
Tabela 14. Charakterystyka produktu leczniczego Ilaris®.....	62
Tabela 15. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla produktu leczniczego Ilaris® wydanych przez zagraniczne organizacje.....	66
Tabela 16. Uzasadnienie wyboru komparatora dla populacji AOSD .....	70
Tabela 17. Uzasadnienie wyboru komparatora dla populacji uMIZS.....	71



---

Tabela 18. Charakterystyka komparatorów .....	76
Tabela 19. Schemat PICOS .....	84
Tabela 20. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> .....	87

---

## 9. Spis rysunków

Rysunek 1. Zależności pomiędzy typem MIZS a występowaniem u chorych genów układu

HLA .....20

---

## 10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
AOTMiT 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Rekomendacja nr 122/2021 z dnia 2 listopada 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Kineret (anakinra) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „B.33. Leczenie aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, Warszawa 2021.
CADTH 2023	CADTH Health Technology Review. Canakinumab for Adult-Onset Still Disease. March 2023 Volume 3 Issue 3.
ChPL Anapran®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anapran®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/30_Anapran_x2.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/30_Anapran_x2.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Cyclaid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid®
ChPL Dailiport®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dailiport®
ChPL Depo-Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Depo-Medrol®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/DepoMedrol_zawies_40mg.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/DepoMedrol_zawies_40mg.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Encorton®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Endoxan®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Endoxan®
ChPL Flixabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixabi®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Hyrimoz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Ibuprofen Hasco®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Hasco®
ChPL Ilaris®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilaris®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilaris-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.09.2023 r.)
ChPL Kineret®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kineret®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.09.2023 r.)
ChPL MabThera®	Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Majamil Prolongatum®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Majamil Prolongatum®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Majamil_tab_o_prze_uwal.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/25_Majamil_tab_o_prze_uwal.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Meprelon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Meprelon®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/21_Meprelon.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/21_Meprelon.pdf</a> (data dostępu: 30.11.2023 r.)
ChPL Metex®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metex®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/27_Metex_50mgml.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Olumiant®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Olumiant®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Orencia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orencia®
ChPL Polcortolon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Polcortolon®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/24_Polcortolon_4mg.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/24_Polcortolon_4mg.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Predasol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Predasol®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/42_Predasol.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/42_Predasol.pdf</a> (data dostępu: 30.11.2023 r.)
ChPL RoActemra®	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.09.2023 r.)
ChPL Salazopyrin EN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN®, <a href="https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojeit_500mg.pdf">https://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojeit_500mg.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 13.10.2023 r.)
Colafrancesco 2019	Colafrancesco S., Manara M., Bortoluzzi A., i in. Management of adult-onset Still's disease with interleukin-1 inhibitors: evidence- and consensus-based statements by a panel of Italian experts. <i>Arthritis Research &amp; Therapy</i> (2019) 21:275.
Dąbkowska 2019	Dąbkowska K., Wojdas M., Winsz-Szczotka K. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne. <i>Terapia i leki Tom 75 nr 1</i> (2019):34-43.
Efthimiou 2021	Efthimiou P., Kontzia A., Hur P., i in. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. <i>Seminars in Arthritis and Rheumatism</i> 51 (2021) 858-874.
Gidman 2015	Gidman W., Meacock R., Symmons D. The Humanistic and Economic Burden of Juvenile Idiopathic Arthritis in the era of Biologic Medication. <i>Curr Rheumatol Rep</i> (2015) 17:31.
Górnicka 2020	Górnicka A., Wawer A., Depresja i zaburzenia lękowe u pacjentów z chorobami reumatologicznymi, <i>Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu</i> 2020, 26(4), 343-347.
Higgins 2011	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)</i> . Cochrane, 2019. <a href="http://www.training.cochrane.org/handbook">www.training.cochrane.org/handbook</a> . (data dostępu: 15.09.2023 r.)
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 14.09.2023 r.)
Konarska 2023	Konarska I. Układowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i choroba Still'a to jedna jednostka chorobowa. <a href="https://www.termedia.pl/reumatologia/Ukladowe-mlodziencze-idiopatyczne-zapalenie-stawow-i-choroba-Still'a-to-jedna-jednostka-chorobowa,52181.html">https://www.termedia.pl/reumatologia/Ukladowe-mlodziencze-idiopatyczne-zapalenie-stawow-i-choroba-Still'a-to-jedna-jednostka-chorobowa,52181.html</a> (data dostępu 12.10.2023 r.)
Lonc 2016	Lonc M., Wadowski A., Choroba Still'a u 17-letniej pacjentki- opis przypadku. <i>Forum Reumatol.</i> 2016, tom 2, nr 3, 142–145.
Mrukowicz 2023	Mrukowicz J., Tuszkiewicz-Misztal E., Strojny W., <i>Podręcznik Pediatrii Medycyny Praktycznej</i> 2023, <a href="https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.2.1.">https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.2.1.</a> , <a href="https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.1">https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.87.4.1.1</a> (data dostępu 23.10.2023 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 r.
Paszowska 2021	Paszowska B., Barczyńska T., Jeka S. Choroba Still'a u dorosłych powikłana zespołem aktywacji makrofagów. Forum Reumatol. 2021, tom 7, nr 1, 41–46.
PTR 2022	Żuber Z., Opoka-Winiarska V., Smolewska E., Recommendations for the therapeutic management of systemic juvenile idiopathic arthritis. Opinion of the Section of Developmental Age Rheumatology of the Polish Society of Rheumatology. Rheumatol. Forum 2022, vol. 8, No. 1, 6–13.
PTR 2022b	Stajszczyk M., Brzosko M., Samborski W. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 31.01.2022 r. dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi.
PTR 2022c	Stajszczyk M., Brzosko M., Samborski W. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. poszerzenia dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach reumatycznych od 1 lipca 2022 r.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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
Rutkowska-Sak 2013	Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tłustochowicz M., Tłustochowicz W. Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatrii do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych). Reumatologia 2013; 51, 4: 259-264.
Rutkowska-Sak 2016	Rutkowska-Sak L., Gietka P. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Reumatologia 2016; supl. 1: 76–79.
Smolewska 2020	Smolewska E., Żuber Z. Zalecenia ACR 2019 leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów a możliwości terapii w warunkach polskich. Forum Reumatol. 2020, tom 6, nr 3, 105–112.
Smolewska 2021	Smolewska E., Opoka-Winiarska V., Żuber Z. Systemic juvenile idiopathic arthritis — current diagnostic and therapeutic management. Rheumatol. Forum 2021, vol. 7, No. 4, 145–154.
Sobierajski 2019	Sobierajski T., Raport „Codziennosc z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wiedza, postawy i psychospołeczne doświadczenia osób z RZS.”, Ogólnopolska Federacja Stowarzyszeń Reumatyków „REF” oraz Know PR, 2019.
Stajszczyk 2020	Stajszczyk M., Władysiek M., Rutkowski J. Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. Kraków 2020.
Szczeklik 2023	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2023
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Vordenbäumen 2023	Vordenbäumen S., Feist E., Rech J., i in. Diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease: a concise summary of the German society of rheumatology S2 guideline. Z Rheumatol 2023 · 82 (Suppl 2):S81–S92.
Żuber 2022	Żuber Z., Opoka-Winiarska V., Smolewska E. Recommendations for the therapeutic management of systemic juvenile idiopathic arthritis. Opinion of the Section of Developmental Age Rheumatology of the Polish Society of Rheumatology. Rheumatol. Forum 2022, vol. 8, No. 1, 6–13.

Referencja	Opis bibliograficzny
<b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b>	
ACR 2021	Onel K. B., Horton D. B., Lovell D. J. i in., 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>Arthritis &amp; Rheumatology</i> 2022, 74(4), 553-569.
AWMF 2023	Vordenbäumen S., Feist E., Rech J. i in., Diagnosis and treatment of adult-onset Still's disease: a concise summary of the German society of rheumatology S2 guideline, <i>Zeitschrift für Rheumatologie</i> 2023, 82(Suppl 2), 81-92
AWMSG 2017	All Wales Medicines Strategy Group, Canakinumab (Ilaris®) powder for solution for injection, Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, February 2017
BSR 2023	Leavis H. L., van Daele P. L., Mulders-Manders C. i in., Management of adult-onset Still's disease: evidence-and consensus-based recommendations by experts, <i>Rheumatology</i> 2023, kead461
CADTH 2015	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CDEC Final Recommendation, CANAKINUMAB (Ilaris — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), Indication: Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis, Notice of Final Recommendation — June 17, 2016
ECPR 2022	El Miedany Y., Salah S., Lotfy H. i in., Updated clinical practice treat-to-target guidelines for JIA management: the Egyptian College of Pediatric Rheumatology initiative, <i>Egyptian Rheumatology and Rehabilitation</i> 2022, 49(1), 27
EULAR / PreS 2023	Fautrel B., Mitrovic S., De Matteis A., I in., EULAR / PreS Recommendations for the Diagnosis and Management of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) and Adult Onset Still's Disease (AOSD) [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2023; 75 (suppl 9)
Giacomelli 2023	Giacomelli R., Caporali R., Ciccia F., i in. Expert consensus on the treatment of patients with adult-onset still's disease with the goal of achieving an early and long-term remission. <i>Autoimmunity Reviews</i> 2023.
GKJR 2022	Oommen P. T., Strauss T., Baltruschat K. i in., Update of evidence-and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care, <i>Clinical Immunology</i> 2022, 245, 109143
HAS 2020	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Summary 18 November 2020, canakinumab, ILARIS 150 mg powder for solution for injection and solution for injection
NICE 2013	National Institute for Health and Care Excellence, Canakinumab for treating systemic juvenile idiopathic arthritis (terminated appraisal), Technology appraisal guidance, Published: 27 November 2013
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, CANAKINUMAB 150 mg vial, subcutaneous injection; Ilaris®; Novartis Pharmaceuticals Pty Ltd, 2015
PTR 2022	Żuber Z., Opoka-Winiarska V., Smolewska E., Recommendations for the therapeutic management of systemic juvenile idiopathic arthritis. Opinion of the Section of Developmental Age Rheumatology of the Polish Society of Rheumatology, <i>In Rheumatology Forum</i> 2022 (Vol. 8, No. 1, pp. 6-13)
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium, canakinumab (Ilaris®) 150mg powder for solution for injection, (No: 926/13), Novartis Pharmaceuticals UK Limited, 04 October 2013
SMC 2016	Scottish Medicines Consortium, canakinumab (Ilaris®) 150mg powder for solution for injection (No: 1210/16), Novartis Pharmaceuticals UK Ltd, 07 October 2016
Smolewska 2022	Smolewska E., Opoka-Winiarska V., Żuber Z., Systemic juvenile idiopathic arthritis – current diagnostic and therapeutic management. <i>Rheumatol. Forum</i> 2021; 7 (4): 145–154