

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung
der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a
SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: Tofacitinib

Stand: August 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

„Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren“

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib Xeljanz®	
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Sulfasalazin A07EC01 z.B. Pleon RA	[...] Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) ab dem 6. Lebensjahr , die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat. Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben. Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.
Hydroxychloroquin P01B A02 generisch	[...] Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L04AB01 Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche	Behandlung der Polyarthritis (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.
Adalimumab L04AB04 Humira®	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis Humira ist <u>in Kombination mit Methotrexat</u> indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht. <u>Enthesitis-assoziierte Arthritis</u> Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).
Golimumab L04AB04 Simponi®	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) Simponi ist <u>in Kombination mit Methotrexat (MTX)</u> indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.
<i>IL6-Inhibitor</i>	
Tocilizumab L04AC07 RoActemra i.v.®	RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikularer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.
<i>nicht-konventionelle Wirkstoffe</i>	
Abatacept L04AA24	<u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Orencia®	ORENCIA ist <u>in Kombination mit Methotrexat</u> indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war. Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.
----------	--

Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)

Prednisolon H02AB06 generisch	- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: - Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) - Reaktive Arthritiden (DS: c) - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Prednison H02AB07 generisch	- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: - Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) - Reaktive Arthritiden (DS: c) - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: - Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); - Reaktive Arthritiden; - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)

Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei - akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) - chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis)
------------------------------------	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.
Ibuprofen generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) [...]
Naproxen M01AE02 generisch	Naproxen-CT wird zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung angewendet bei: — akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) — chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthrititis) [...]
Indometacin	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) [...] <u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer-Taxe®

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Tofacitinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	19
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BA	Biological agents
CID	clinically inactive disease
CS	corticosteroid
DMARDs	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IAS	Intraarticular steroid
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	Juvenile idiopathic arthritis
KI	Konfidenzintervall
LDA	low disease activity
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
OA	oligoartikulär
OR	Odds Ratio
PA	polyarticular
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoJIA	Systemic onset juvenile idiopathic arthritis
SSZ	sulfasalazine
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation juvenile Arthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 01.07.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 241 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA Beschlüsse/Berichte vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Cabrera N et al., 2020 [1].

The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To assess the net benefit of biological agents (BA) used in JIA.

Methodik

Population:

- paediatric population, both sexes, aged <19 years old and diagnosed with JIA disease. All JIA subgroups were eligible.

Intervention/Komparator:

- Bas (etanercept, adalimumab, infliximab, anakinra, canakinumab, rilonacept, rituximab and abatacept). alone or in combination with conventional synthetic DMARDs or CS vs placebo or standard treatments

Participants could take other DMARDs, NSAIDs or CS with stable doses, and were then randomly allocated to treatment with or without BAs.

Endpunkte:

- efficacy (response or relapse ACRpedi30) and safety (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and ClinicalTrial.gov register up to 12 March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Tool from The Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 articles covering 19 trials (involving 1458 patients) conducted on JIA disease.
- Trials were mainly conducted in the OA and **polyarticular (PA)** JIA categories with two trials including patients with early PA JIA.

Charakteristika der Population:

First author, year	Ref.	bDMARD	Trial type	Efficacy outcome	Randomized period ^a	JIA subtypes	Randomized patients ^c	Age (s.d.) (years)	Disease duration ^d
Lovell <i>et al.</i> , 2000	[21]	Etanercept	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	51	10.5	5.8
Ruperto <i>et al.</i> , 2007	[22]	Infliximab	pRCT	ACRpedi30	14	OA, PA and SoJIA	122	11.2 (4.0)	3.9 (3.5)
Lovell <i>et al.</i> , 2008	[23]	Adalimumab	wRTC	JIA flare	32	PA JIA	133	11.2 (3.7)	3.7 (3.7)
Ruperto <i>et al.</i> , 2008	[24]	Abatacept	wRTC	JIA flare	24	PA JIA	122	12.3 (3.0)	3.9 (3.6)
Yokota <i>et al.</i> , 2008	[25]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	12	SoJIA	44	8.3 (4.4)	2.1 (1)
Ilowite <i>et al.</i> , 2009	[26]	Anakinra	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	50	11.0	4.1
Quartier <i>et al.</i> , 2011	[27]	Anakinra	pRCT	ACRpedi30 ^b	4	SoJIA	24	8.5 (4.5)	3.7 (2.7)
Tynjala <i>et al.</i> , 2011 ^a	[28]	Infliximab	pRCT ^e	ACRpedi30	54	Early PA JIA	60	10.3 (3.3)	0.3 (0.1)
De Benedetti <i>et al.</i> , 2012	[29]	Tocilizumab	pRCT	ACRpedi30 ^f	12	SoJIA	112	9.6 (4.5)	5.4 (4.2)
Horneff <i>et al.</i> , 2012	[30]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30 ^f	12	Jo AS	32	15.3 (1.6)	3.2 (2.3)
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	pRCT	ACRpedi30 ^f	2	SoJIA	84	8.5	2.2
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	wRTC	JIA flare	56	SoJIA	100	8.0	2.3
Wallace <i>et al.</i> , 2012	[32]	Etanercept	pRCT	ACRpedi70	26	Early PA JIA	85	10.5 (4.4)	0.4 (0.1)
Lovell <i>et al.</i> , 2013	[33]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30 ^f	4	SoJIA	24	12.6 (4.3)	3.1
Ilowite <i>et al.</i> , 2014	[34]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30	4	SoJIA	71	10.0 (4.5)	2.6 (3.4)
Brunner <i>et al.</i> , 2015	[35]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	24	OA and PA JIA	166	11.0 (4.0)	4.2 (3.7)
Burgos-Vargas <i>et al.</i> , 2015	[36]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30	12	ERA JIA	46	12.9 (2.9)	2.6 (2.3)
Horneff <i>et al.</i> , 2015	[37]	Etanercept	wRTC	JIA flare	24	ERA JIA	38	13.4 (2.4)	3.2 (2.8)
Hissink Muller <i>et al.</i> , 2017	[38]	Etanercept	pRCT	Inactive disease	12	OA, PA PsA JIA	94	9.2	0.6
Total					360		1458	10.8 (3.7)	3.0 (2.6)

^aRCT in open label fashion; ^btreatment duration in weeks in randomized period of studies; ^ctotal number of patients who were randomized; ^ddisease duration in weeks (s.d.); ^eACRpedi30 including fever; ^fuse ASAS40 for the primary outcome but inform also the ACRpedi30. ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; bDMARD: biologic DMARD; pRCT: randomized placebo-controlled trial; wRTC: withdrawal randomized controlled trial. ERA: enthesitis-related arthritis; PA: polyarticular; SoJIA: systemic-onset JIA.

Qualität der Studien:

Fig. 2 Review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies

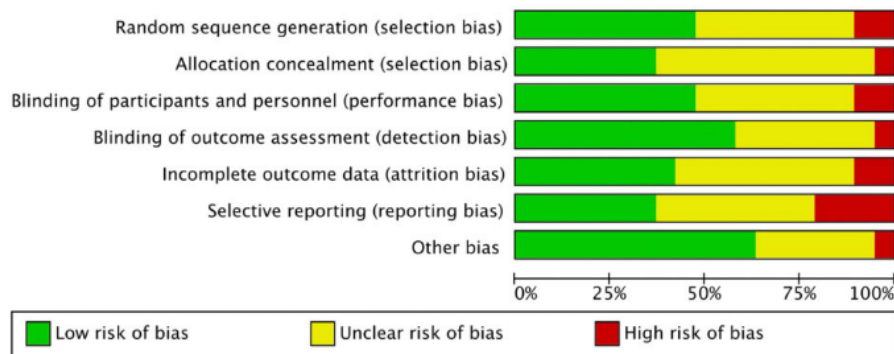
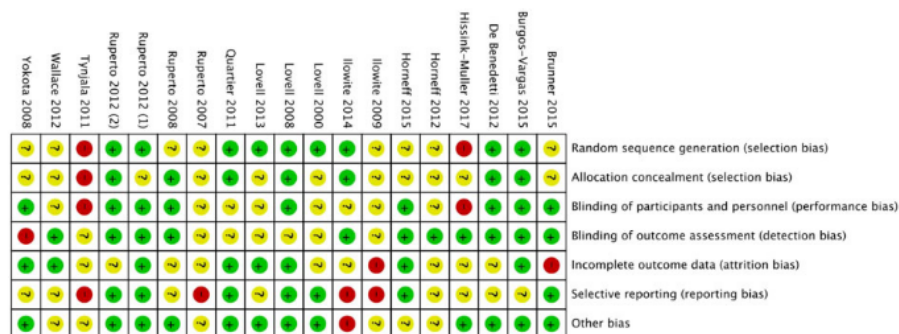


Fig. 3 Review authors' judgements about each risk of bias item for included studies.



+, low risk of bias; ?, unclear risk of bias; -, high risk of bias.

Studienergebnisse:

- In parallel RCTs, the ACRpedi30 response was significantly improved for non-systemic JIA categories (OA or **PA JIA**, enthesitis-related arthritis and PsA) (OR = 2.19, 95% CI: 1.35, 3.56) in the Bas group compared with standard treatments, as for the SoJIA category (OR=11.50, 95% CI: 3.37,39.21) compared with placebo.
- In withdrawal RCTs, significantly fewer relapses (ACRpedi30 worsening response) occurred for non-systemic JIA categories in the BAs group compared with standard treatment (OR= 0.27, 95% CI: 0.19, 0.39) and for SoJIA (OR=0.13,95%CI: 0.03, 0.63) compared with placebo
 - o (...) A forward selection model found that only the SoJIA subtype was correlated with the treatment efficacy (P < 0.05).
- Additional analysis: efficacy meta-analysis with ACRpedi50 and ACRpedi70 only with parallel RCTs, and results of both meta-analyses were in line with the results of efficacy meta-analysis with the ACRpedi30 score.
- There were significantly more SAEs in the BAs group compared with the control group for parallel RCTs (OR = 2.00, 95% CI: 0.94, 4.26). In withdrawal RCTs, the pooled OR was inconclusive (OR = 1.01, 95% CI: 0.45, 2.24). Except for anakinra and abatacept, all BAs had at least one SAE during the randomized period of follow-up.

Net benefit estimate

- There are large variations in RDs between the different BAs for efficacy and safety outcomes. The baseline risk of efficacy outcomes (ACRpedi30 or relapses without BA according to trial design) also varied widely. The net benefit was different according to subgroups delimited by JIA categories and trial design. In general, BAs seemed to show higher efficacy in SoJIA in withdrawal (range 32.3–58.2%) and parallel (range 22.8–70.3%) RCTs compared with non-systemic JIA in withdrawal (2.4–36.7%) and parallel (range 2.4– 17.6%) RCTs. However, because of the large CI of estimates, comparisons could not be established. The two trials assessing anakinra had zero SAEs during the randomized period of interest and the net benefit could not be calculated.

Outcome/ intervention	N [references]	OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			N [references]	Peto's OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			Net benefit (%)
			Without BAs	With BAs	Difference			Without BAs	With BAs	Difference	
Non-systemic JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Infliximab	n = 181 [22, 26]	3.39 (0.48, 24.11)	60.6 (46.1, 73.5)	83.9 (42.5, 97.4)	23.3 (1.1, 56.9)	n = 181 [22, 26]	2.14 (0.21, 21.99)	3.6 (1.7, 6.3)	16.0 (1.6, 164.2)	12.4 (1.3, 64.5)	10.9
Adalimumab	n = 78 [30, 36]	2.06 (0.79, 5.38)		76.0 (54.9, 89.2)	15.4 (1.0, 52.5)	n = 78 [30, 36]	2.22 (0.29, 17.15)		16.6 (2.2, 128.1)	13.0 (1.2, 59.3)	2.4
Etanercept	n = 94 [38]	2.58 (1.00, 6.65)		79.9 (60.6, 91.1)	19.3 (1.2, 58.5)	n = 179 [32, 38]	0.70 (0.08, 6.12)		5.2 (0.6, 45.7)	1.6 (0.2; 8.9)	17.6
Relapses in withdrawal RCT											
Etanercept	n = 89 [21, 37]	0.12 (0.05, 0.33)	56.6 (45.7, 67.0)	13.5 (6.1, 30.1)	43.1 (2.7, 134.4)	n = 89 [21, 37]	7.54 (0.77, 73.71)	2.8 (0.07, 6.1)	43.4 (4.4, 424.7)	40.6 (4.1, 206.3)	2.4
Adalimumab	n = 133 [23]	0.31 (0.15, 0.64)		28.8 (16.4, 45.5)	27.8 (0.6, 31.7)	n = 133 [23]	0.13 (0.00, 6.52)		0.7 (3.0, 37.6)	2.1 (0.2, 11.3)	29.9
Abatacept	n = 122 [24]	0.22 (0.10, 0.49)		22.3 (15.5, 39.0)	34.3 (1.2, 59.2)	n = 122 [24]	0.14 (0.01, 2.22)		0.4 (0.0, 6.2)	2.4 (0.3, 17.3)	36.7
Anakinra	n = 50 [26]	0.29 (0.08, 1.09)		27.4 (9.4, 58.7)	29.2 (1.2, 60.8)	–	–		–	–	–
Tocilizumab	n = 163 [35]	0.37 (0.19, 0.72)		32.5 (19.9, 48.4)	24.1 (0.5, 27.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)		2.9 (0.7, 11.7)	0.1 (0.0, 0.7)	24.0
Systemic-onset JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Anakinra	n = 24 [27]	22.00 (2.05, 236.05)	21.7 (12.0, 36.0)	85.9 (36.2, 98.5)	64.2 (1.4, 72.2)	–	–	3.6 (1.7, 6.3)	–	–	–
Tocilizumab	n = 112 [29]	30.22 (10.25, 89.11)		69.3 (74.0, 96.1)	67.6 (0.8, 38.6)	n = 112 [29]	4.64 (0.56, 38.36)		16.7 (2.0, 138.1)	13.1 (1.2, 62.0)	54.5
Canakinumab	n = 84 [31]	40.47 (11.18, 146.45)		91.8 (75.6, 97.6)	70.1 (0.7, 37.4)	n = 84 [31]	0.95 (0.13, 7.01)		3.4 (0.5, 25.2)	0.2 (0.0, 1.4)	70.3
Rituxanept	n = 95 [33, 34]	3.30 (1.23, 8.87)		47.8 (25.4, 71.7)	26.1 (0.8, 41.1)	n = 95 [33, 34]	1.90 (0.24, 15.19)		6.8 (0.9, 54.7)	3.2 (0.3, 15.9)	22.8
Relapses in withdrawal RCT											
Tocilizumab	n = 43 [25]	0.05 (0.01, 0.24)	67.8 (33.2, 89.9)	9.5 (2.1, 33.6)	58.3 (6.2, 310.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)	2.8 (0.07, 6.1)	2.8 (0.7, 11.3)	0.1 (0.0, 0.7)	58.2
Canakinumab	n = 100 [31]	0.26 (0.11, 0.62)		35.4 (18.8, 56.6)	32.4 (0.8, 39.8)	n = 100 [31]	1.00 (0.30, 3.32)		2.8 (0.8, 9.0)	0.1 (0.0, 1.0)	32.3

Withdrawal design estimated the rate of relapse whereas parallels trials estimated the rate of response. ^aSignificant heterogeneity in systemic-onset JIA category from withdrawal RCTs in preliminary efficacy outcomes. ^bAnakinra with simultaneous zero event in both arms. ^cNet benefit for tocilizumab using results of preliminary safety analysis from non-systemic and systemic onset JIA categories. OR: odds ratio; BA: biological agent; ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; RCT: randomized controlled trial; SAE: serious adverse event.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We present a net benefit model adapted to summarize data from RCTs performed on BAs in JIA disease. The results suggest that a greater number of patients experienced therapeutic success without SAE in the SoJIA category compared with the BAs for non-systemic JIA categories. Baseline risk, design of trial and JIA categories impact the measure of net benefit of BAs in JIA patients.

3.4 Leitlinien

Ringold S et al., 2019 [5].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis.

Zielsetzung/Fragestellung

An updated approach to the treatment of children with nonsystemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- through June 12, 2017; updated searches were conducted on October 13, 2017.

LoE/GoR

- GRADE methodology
 - Interpretation of Recommendations
 - o A *strong* recommendation means that the Voting Panel was confident that the desirable effects of following the recommendation outweigh the undesirable effects (or vice versa), so the course of action would apply to all or almost all patients, and only a small proportion would not want to follow the recommendation. In some cases, strong recommendations were made even in the absence of moderate- or high-quality evidence based on Voting Panel experience and data from adult studies.
 - o A *conditional* recommendation means that the Voting Panel believed that the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are particularly preference-sensitive and warrant a shared decision-making approach. Conditional recommendations were generally based on low- to very-low-quality evidence. Most recommendations in this guideline are conditional.
- ➔ For each recommendation, Supplementary Appendix 6 provides details regarding the PICO questions and the GRADE evidence tables. PICO questions were combined when possible to create simplified recommendations.

Recommendations

Definition Polyarthritis:

- This group includes children with JIA and polyarthritis (5 joints ever involved), and may include children from different ILAR JIA categories, but excludes children with systemic arthritis or sacroiliitis. These guidelines are not intended to be applicable to children with associated extra-articular manifestations (e.g., psoriasis, uveitis, inflammatory bowel disease) that may also influence treatment decisions. Given the heterogeneity of patients with JIA and polyarthritis, the Expert and Voting Panels initially categorized patients into treatment groups using combinations of the following categories: 1) presence or absence of risk factors for disease severity and potentially a more refractory disease course, and 2) low disease activity versus moderate/high disease activity.

General medication recommendations for children and adolescents with JIA and polyarthritis^{*}

Recommendation	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: “In children and adolescents with JIA and polyarthritis...”	
NSAIDs	
• NSAIDs are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.1).	Very low
DMARDs	
• Using methotrexate is conditionally recommended over leflunomide or sulfasalazine (PICO A.2, A.3).	Moderate (leflunomide); very low (sulfasalazine)
• Using subcutaneous methotrexate is conditionally recommended over oral methotrexate (PICO A.4).	Very low
Glucocorticoids	
• Intraarticular glucocorticoids are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.5).	Very low
• Triamcinolone hexacetamide is <i>strongly</i> recommended over triamcinolone acetamide for intraarticular glucocorticoid injections (PICO A.6).	Moderate
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoid (<3 months) during initiation or escalation of therapy in patients <i>with high or moderate disease activity</i> is conditionally recommended (PICO A.7). [†] Bridging therapy may be of most utility in the setting of limited mobility and/or significant symptoms.	Very low
• Conditionally recommend <i>against</i> bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoid (<3 months) in patients with <i>low disease activity</i> (PICO A.8).	Very low Very low
• <i>Strongly</i> recommend <i>against</i> adding chronic low-dose glucocorticoid, irrespective of risk factors or disease activity (PICO A.9).	
Biologic DMARDs	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis receiving treatment with a DMARD, combination therapy with a biologic (etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept, or tocilizumab) is conditionally recommended over biologic monotherapy (PICO A.10, A.11, A.12, A.13, A.14).	Very low (etanercept, golimumab); low (abatacept, tocilizumab); moderate (adalimumab)
Combination therapy with a DMARD is <i>strongly</i> recommended for infliximab (PICO A.15).	Low
Physical therapy and occupational therapy	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis who have or are at risk of functional limitations, using physical therapy and/or occupational therapy is conditionally recommended (PICO A.16, PICO A.17).	Low (physical therapy); very low (occupational therapy)

^{*} JIA = juvenile idiopathic arthritis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

[†] A bridging course of oral glucocorticoids was defined as a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate.

General guidelines for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and polyarthritis*

Recommendation [†]	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: “In children and adolescents with JIA and polyarthritis...”	
Initial therapy	
All patients	
• Initial therapy with a DMARD is <i>strongly</i> recommended over NSAID monotherapy (PICO B.1).	Moderate
• Using methotrexate monotherapy as initial therapy is conditionally recommended over triple DMARD therapy (PICO B.2).	Low
Patients <u>without</u> risk factors: [†]	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic (PICO B.3).	Low
Patients <u>with</u> risk factors:	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic, recognizing that there are situations where initial therapy that includes a biologic may be preferred (PICO B.4).	Low
Initial biologic therapy may be considered for patients with risk factors and involvement of high-risk joints (e.g., cervical spine, wrist, or hip), high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage.	
Subsequent therapy: Low disease activity (cIADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint)	
For children receiving a DMARD and/or biologic:	
• Escalating therapy is conditionally recommended over no escalation of therapy (PICO B.5, B.6).	Very low
Escalation of therapy may include: Intraarticular glucocorticoid injection(s), optimization of DMARD dose, trial of methotrexate if not done, and adding or changing biologic.	
Subsequent therapy: Moderate/high disease activity (cIADAS-10 > 2.5)	
If patient is receiving DMARD monotherapy:	
• Adding a biologic to original DMARD is conditionally recommended over changing to a second DMARD (PICO B.7).	Low
• Adding a biologic is conditionally recommended over changing to triple DMARD therapy (PICO B.8).	Low
If patient is receiving first TNFi ($\neq$ DMARD):	
• Switching to a non-TNFi biologic (tocilizumab or abatacept) is conditionally recommended over switching to a second TNFi (PICO B.9).	Very low
A second TNFi may be appropriate for patients with good initial response to their first TNFi (i.e., secondary failure).	
If patient is receiving second biologic:	
• Using TNFi, abatacept, or tocilizumab (depending on prior biologics received) is conditionally recommended over rituximab (PICO B.10).	Very low

* Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cIADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context. TNFi = tumor necrosis factor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

[†] Risk factors include the presence of any of the following: positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, positive rheumatoid factor, or presence of joint damage. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. For the purposes of these recommendations, triple DMARD therapy is methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine. The term biologic refers to TNFi, abatacept, or tocilizumab for each of the recommendations, with the exception of PICO B.10, which includes rituximab. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment.

Primary recommendations for the initial and subsequent treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active polyarthritis

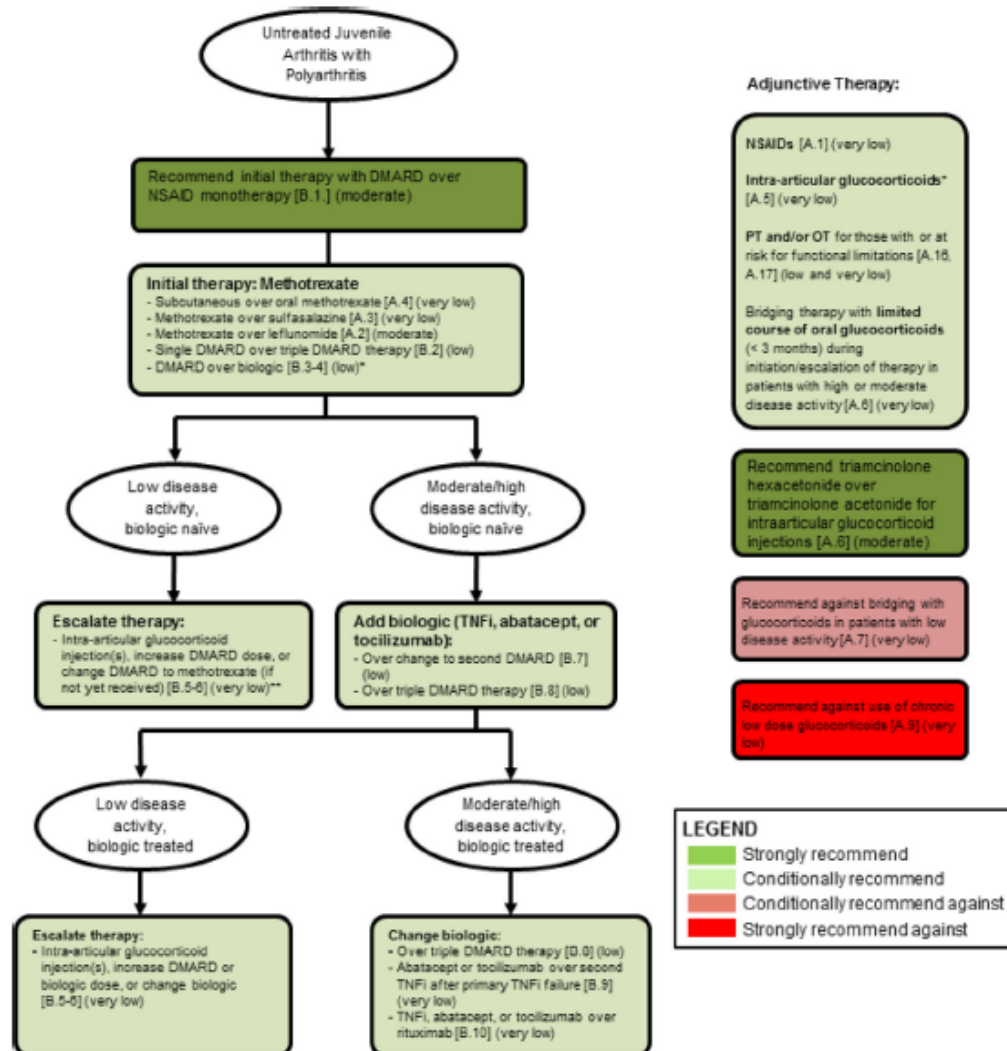


Figure 1.

Summary of primary recommendations for the initial and subsequent treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active polyarthritis (see also Tables 3 and 4; for patients with sacroiliitis and/or enthesitis, see also Tables 5 and 6). The clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) was used to define low disease activity (≤ 2.5 with ≥ 1 active joint) versus moderate/high disease activity (> 2.5). Although it is provided as a general parameter, the cJADAS-10 should be interpreted within the clinical context. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment. The Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes (PICO) questions are shown in brackets, and quality of evidence

DGKJ et al., 2019 [3].

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie.

Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel der hier vorgestellten Leitlinie ist es, vor dem Hintergrund der wachsenden Therapieoptionen nach aktuellem Wissensstand evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Formen der JIA in Deutschland zu geben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund der Relevanz der LL für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz nicht gegeben;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität: gültig bis 30.11.2023.

Recherche/Suchzeitraum:

- 15.01.2018

LoE/GoR

Klassifikation der Konsensusstärke

Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Beschreibung	Syntax
Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
Empfehlung	Sollte / sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen / verzichtet werden

Weitere methodische Hinweise:

- Es handelt sich hierbei um eine S2k Leitlinie. S2k LL enthalten keine Angabe von 'Evidenz'- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der 'Evidenz' zugrunde liegt.

Empfehlungen

Konsentierete Empfehlungen zur MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE

Empfehlung 1:

NSAR sollten bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie eingesetzt werden.

Konsensstärke: 83 %

Empfehlung 2:

Eine intraartikuläre Injektion von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) sollte zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 3:

Glukokortikoide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden.

Ein langfristiger Einsatz soll wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96%

MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96 %

MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 80 %

Empfehlung 5:

Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 6:

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA TNF-alpha Inhibition eingesetzt werden.

Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 7:

Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.

Konsensstärke: 87 %

Empfehlung 8:

Tocilizumab sollte bei MTX-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA entweder in Kombinationstherapie mit MTX oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen.

Konsensstärke: 82 %

Empfehlung 9:

Anakinra, Canakinumab, Glukokortikoide oder Tocilizumab sollen bei aktiver sJIA vorrangig eingesetzt werden. Eine längerfristige Therapie mit Glukokortikoiden soll vermieden werden.

Konsensstärke: 100 %

Ferrara G et al., 2019 [4].

Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting.

Zielsetzung/Fragestellung

to develop evidence-based recommendations for the use of MTX in the treatment of JIA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Unklar ob Patientenperspektive mit abgedeckt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and the Cochrane Library for human studies published in English until the present was conducted on the 30th of November 2016.
- Updated literature search (28 February 2017)

LoE/GoR

Table 1 Levels of evidence [6]

Levels of evidence	
1	Systematic review of all relevant randomized clinical trials or <i>n</i> -of-1 trials
2	Randomized trial or observational study with dramatic effect
3	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (observational)
4	Case series, case-control study, or historically controlled study
5	Mechanism-based reasoning (expert opinion, based on physiology, animal or laboratory studies)
Grades of recommendation	
A	Consistent level 1 studies
B	Consistent level 2 or 3 studies, or extrapolations from level 1 studies
C	Level 4 studies, or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	Level 5 evidence or troubling, inconsistent or inconclusive studies of any level

Recommendations

Recommendation 1

- MTX is recommended as the first-line treatment in oligoarthritis that persists despite nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and intraarticular steroid (IAS) therapy, and in polyarticular disease (Evidence Grade 1A).

Hintergrund: (...) MTX is recommended as first-line treatment in polyarthritis, and in systemic arthritis with predominant joint inflammation [2, 8, 11, 15]. However, initiation of sulfasalazine (SSZ) is recommended following IAS or an adequate trial of NSAIDs for patients with the enthesitis-related arthritis category of JIA, with moderate activity [11]. Sulfasalazine has never been compared with MTX in treating JIA.

Referenzen:

2. Blazina S, Markelj G, Avramovic MZ, Toplak N, Avčin T. Management of juvenile idiopathic arthritis: a clinical guide. *Paediatr Drugs*. 2016;18:397–412.
8. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Dore CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1849–57.
11. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–82.
15. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, EM DW, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2499–512.

Calvo I et al., 2016 [2].

Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis.

Zielsetzung/Fragestellung

To develop a consensus document of recommendations for the use of methotrexate (MTX) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Unklar ob Patientenperspektive mit abgedeckt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline and the Cochrane Library for human studies published in English or Spanish in the past 15 years

LoE/GoR

- level of evidence (LE) and grade of recommendation (GR) for each of them, either adhering to the system employed in the source (if any had been used) or applying the grading system of the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Recommendations

Table 2 Indication of MTX based on the clinical classification of JIA.

Category	Criteria for indication of MTX	Exceptions
Oligoarticular	MTX recommended as first-line treatment	Monoarticular presentations that are easy to manage and assess and respond well to intra-articular GCs
Polyarticular (RF[+] and [-])	MTX recommended for all cases alone or combined with other medication such as NSAIDs or oral or intra-articular GCs	
Psoriatic arthritis	Oligoarticular: MTX recommended as first-line treatment Polyarticular: we recommend the use of MTX in all cases, combined with oral and/or intra-articular GCs and with or without NSAID therapy.	Monoarticular presentations that are easy to manage and assess and respond well to intra-articular GCs.
Enthesitis-related arthritis (ERA)	Peripheral: we recommend the use of MTX or sulfasalazine combined with oral and/or intra-articular GCs Axial: a therapeutic trial with MTX or sulfasalazine is recommended when initial treatment with full-dose NSAID has failed after 4 weeks	
Systemic arthritis	The use of MTX may be considered in patients with active joint involvement and no systemic component	
Presence of uveitis	MTX is recommended in cases of uveitis associated with JIA that do not respond to first-line topical treatment ¹⁵	

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RF, rheumatoid factor; GC, glucocorticoid; MTX, methotrexate.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2020)
am 01.07.2020**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
#2	(juvenile):ti,ab,kw
#3	(arthritis* OR oligoarthritis* OR polyarthritis*):ti,ab,kw OR (still* AND disease):ti,ab,kw
#4	#2 AND #3
#5	(JIA OR pJIA):ti,ab,kw
#6	#1 OR #4 OR #5
#7	#6 with Cochrane Library publication date Between Jul 2015 and Jul 2017

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	juvenile[tiab]
3	arthritis*[tiab] OR oligoarthritis*[tiab] OR polyarthritis*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab])
4	#2 AND #3
5	JIA[tiab] OR pJIA[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab]

	OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))
8	(#7) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.07.2020

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	juvenile[tiab]
3	arthrit*[tiab] OR oligoarthrit*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab])
4	#2 AND #3
5	JIA[tiab] OR pJIA[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2015/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre JP, Mainbourg S, Duquesne A, et al.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology* 2020 [Epub ahead of print].
2. **Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, De Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al.** Recommendations for the use of methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr (Barc)* 2016;84(3):177.
3. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR).** Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 027-020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 30.06.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2019-12_01.pdf.
4. **Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al.** Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J* 2018;16(1):46.
5. **Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):846-863.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2020-B-174

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei Kindern ab 2 Jahren und älter mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) ist eine gut definierte Untergruppe der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), die sich während der ersten sechs Erkrankungsmonate mit einer Arthritis in mehr als vier Gelenken, meist symmetrisch manifestiert (1). Betroffen sind überwiegend Mädchen im Alter ab 2 bis 16 Jahren. Meist ist der Test auf den Rheumafaktor negativ. Die Rheumafaktor-positive pJIA befällt bevorzugt Mädchen nach der Pubertät und entspricht klinisch der adulten rheumatoiden Arthritis (1). Unbehandelt kann es bei der pJIA zu Destruktion und Verformung der Gelenke kommen und zusätzlich eine chronische Uveitis auftreten (1;2). Die Krankheitsaktivität wird bei der JIA anhand des JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) gemessen.

Ziel der medikamentösen Therapie ist eine rasche und effektive Entzündungskontrolle mit Induktion und Erhalt einer Remission, Vermeidung von krankheits- und/oder therapiebedingten Folgeschäden sowie die Gewährleistung einer möglichst störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung (2).

Zunächst werden nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) wie Ibuprofen oder Naproxen zur Entzündungshemmung eingesetzt, aber der Krankheitsverlauf erfordert in der Regel immer eine spezifische medikamentöse Therapie (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs). Diese Therapie soll rechtzeitig begonnen werden und als Mittel der Wahl ist das konventionelle synthetische DMARD (csDMARD) Methotrexat (MTX) anzusehen und bei unzureichendem Ansprechen auch Hemmstoffe des Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF α -Blocker) wie z. B. Etanercept oder Adalimumab.

Methotrexat (MTX) (z. B. MTX HEXAL 2,5 mg/- 10 mg Tabletten oder MTX-ratiopharm 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) (3;4) ist in der Indikation polyarthritische Formen schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) ab dem dritten Lebensjahr (d. h. ab einem Alter von zwei Jahren) bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war. Die Dosis beträgt 10–15 mg/m² Körperoberfläche/Woche und wird **einmal pro Woche** verabreicht. Die Therapie sollte frühzeitig bei der Diagnosestellung einer pJIA eingesetzt werden. Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität („Treat-to-target“). Wegen der Verträglichkeit wird nicht selten die subkutane Gabe verordnet.

Wenn MTX nicht ausreichend wirksam ist, kommen biologische DMARDs (bDMARDs) v. a. die TNF α -Blocker Etanercept oder Adalimumab in Frage und neuerdings auch Tocilizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 6 (2;5).

Etanercept (z. B. Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze) ist ein löslicher TNF- α -Rezeptor, der TNF α bindet und zur Behandlung der Polyarthritiden bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
zwei Jahren zugelassen, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen. Die Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu maximal 25 mg pro Dosis) zweimal wöchentlich oder einmal wöchentlich 0,8 mg/kg (bis zu maximal 50 mg pro Dosis) und die Substanz wird als subkutane Injektion verabreicht (6). Adalimumab (Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist ein monoklonaler Antikörper, der Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF-α) bindet und in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA ab zwei Jahre zugelassen ist, die nur unzureichend auf ein oder mehrere DMARDs angesprochen haben. Bei Unverträglichkeit gegenüber MTX oder wenn die weitere Behandlung mit MTX nicht sinnvoll ist, kann es als Monotherapie angewendet werden (7). Tocilizumab (RoActemra® Fertigspritze) (8) ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 6 (IL6) und in Kombination mit MTX zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren mit pJIA zugelassen, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. Die Dosis beträgt 162 mg subkutan einmal alle zwei Wochen bei einem Körpergewicht von > 30 kg und einmal alle drei Wochen bei einem Körpergewicht von < 30 kg. Abatacept (ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten-Antigens-4 (CTLA-4) und einem modifizierten Fc-Teil des humanen Immunglobulins G1 (IgG1), das auf der Oberfläche von antigen-präsentierenden Zellen an CD80 und CD86 bindet und den costimulatorischen Signalweg der Aktivierung der T-Lymphozyten so moduliert, dass die antigenspezifische Produktion von TNFα, Interferon-γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten vermindert wird. Es ist für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren mit pJIA in einer Dosis von 50 mg (Gewicht 10 bis 25 kg) bzw. 87,5 mg Körpergewicht 25 kg bis < 50 kg) zugelassen und wird intravenös oder subkutan einmal wöchentlich verabreicht (9). Es wird nur selten in der Indikation eingesetzt und gehört trotz Zulassung nicht zur Standardtherapie und gilt als Reservemedikament. Vergleichende Studien In zwei offenen „head to head“-Studien zeigte sich die Kombination aus MTX mit Etanercept bzw. MTX mit dem monoklonalen Antikörper gegen TNFα Infliximab, der für die Indikation pJIA nicht zugelassen ist, der Monotherapie mit MTX gegenüber als überlegen, allerdings jeweils mit Bias zugunsten der TNFα-Blockerhaltigen Kombinationen (2;10;11). Zu Etanercept und Adalimumab stehen deutsche Registerdaten zu mehr als 4000 Patienten im Kindesalter und Jugendalter zur Verfügung (2), die Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität geben (12). In einer Zusammenstellung von Daten der Kinderkerndokumentation, des BIKER- sowie des JUMBO-Registers wurden 1414 Patienten unter Etanercept-Therapie sowie 320 unter Adalimumab-Therapie mit 1455 Patienten verglichen, die ausschließlich mit MTX behandelt wurden (2). Es zeigte sich kein signifikant erhöhtes Risiko für Malignome im Vergleich zur MTX-Gruppe. Aber bei den bDMARDs waren häufiger schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Vergleich zur MTX-Gruppe zu verzeichnen. Zudem traten in der Etanercept-Gruppe signifikant häufiger chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Uveitiden auf (2;13). In einer Auswertung des deutschen BIKER-Register wurden pädiatrische Patienten mit pJIA (Rheumafaktor-positiv und -negativ), aber auch mit extended Oligoarthritis untersucht, die von 2011 bis 2015 mit

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
den zugelassenen bDMARDs Adalimumab (n = 236), Etanercept (n = 419) oder Tocilizumab (n = 74) behandelt wurden (14). Im Vergleich zur Etanercept-Kohorte war die Krankheitsausprägung (JADAS-Index) in der Adalimumab-Kohorte zu Beginn der Therapie geringer. Zu Studienbeginn erhielten 302 Patienten (72 %) in der Etanercept-Kohorte, aber nur 127 (54 %) in der Adalimumab-Kohorte und 34 (46 %) in der Tocilizumab-Kohorte eine gleichzeitige Therapie mit MTX. Es gab keine wesentlichen Unterschiede in der Wirksamkeit der bDMARDs bei first line oder second line Einsatz. Nach 24 Monaten wurde die minimale JADAS-Krankheitsaktivität bzw. die eine JADAS-Remission erreicht (Adalimumab 52,4 % bzw. 27,9 %; Etanercept 61,3 % bzw. 34,8 %; Tocilizumab 52,4 % bzw. 27,9 %). Die Behandlung wurde oft abgesetzt, bei Adalimumab 60,4 %, bei Etanercept 49,4 %, und bei Tocilizumab 31,1 %. Alle drei bDMARDs zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit bei pJIA (14).
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung juveniler idiopathischer Arthritis die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
Als wichtigen Standard gilt für die Therapie der pJIA die frühzeitige Behandlung mit MTX einmal pro Woche. Diese sollte immer als erstes nach Diagnosestellung eingesetzt werden. Die Wirkung tritt verzögert auf.
Ist unter der MTX-Therapie die Wirksamkeit unzureichend oder wird MTX nicht vertragen, ist ein TNF α -Blocker (Etanercept oder Adalimumab) eine gute Zweitlinientherapie und als Mittel der Wahl für die zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen. Für Etanercept gibt es bei Kindern deutlich mehr Erfahrung und publizierte Daten.
Nach Empfehlungen der AWMF-Leitlinie (2) sollte bei der Wahl zwischen Etanercept und Adalimumab das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigt werden. Bei Vorliegen einer Uveitis sollte in Übereinstimmung mit der aktuellen AWMF-Leitlinie Diagnostik und antientzündliche Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis (15) Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei MTX-refraktärer Uveitis der TNF α -Blocker der Wahl ist (16).
Als zweckmäßige Vergleichstherapie ist bei pJIA MTX einmal pro Woche in Kombination mit Etanercept oder Adalimumab anzusehen. Bei MTX-Unverträglichkeit ist auch einer der beiden TNF α -Blocker in Monotherapie als Mittel der Wahl anzusehen. Aber die Therapie mit einem TNF α -Blocker ist auch mit einer höheren Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden als die Monotherapie mit MTX. Bei Vorliegen einer Uveitis ist Adalimumab Etanercept vorzuziehen.
Für Tocilizumab gibt es noch keine umfangreichen Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen mit pJIA, aber wahrscheinlich ist der Therapieeffekt ähnlich dem der TNF α -Blocker zu bewerten. Deshalb kann mit etwas weniger Evidenz auch Tocilizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden.
Somit sind als zweckmäßige Vergleichstherapie der pJIA die bDMARDs Etanercept, Adalimumab und Tocilizumab zu benennen.

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
Literatur
1. Horneff G: Entzündliche Gelenkerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 2018; 166: 572-584.
2. Oommen PT, Schütz C: S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2019-12_01.pdf (letzter Zugriff: 10. Juli 2020). Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); AWMF-Register Nr. 027-020. Stand: November 2019.
3. Hexal AG: Fachinformation "MTX HEXAL® Tabletten". Stand: Februar 2019.
4. Ratiopharm GmbH: Fachinformation "MTX-ratiopharm® Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: März 2020.
5. Niehues T, Ozgur TT: The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents: Using Monoclonal Antibodies and Fusion Proteins as Treatments. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 703-710.
6. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Enbrel® 25 mg/ 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze". Stand: November 2019.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG: Fachinformation "Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: November 2019.
8. Roche Pharma AG: Fachinformation "RoActemra® Fertigspritze". Stand: April 2020.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Fachinformation "ORENCIA® Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2019.
10. Wallace CA, Ringold S, Bohnsack J et al.: Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2014; 41: 2459-2465.
11. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ et al.: Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2012; 64: 2012-2021.
12. Klotsche J, Minden K, Thon A et al.: Improvement in health-related quality of life for children with juvenile idiopathic arthritis after start of treatment with etanercept. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014; 66: 253-262.
13. Minden K, Niewerth M, Zink A et al.: Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 1407-1415.
14. Horneff G, Klein A, Klotsche J et al.: Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. Arthritis Res Ther 2016; 18: 272.
15. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C et al.: S2k-Leitlinie „Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-012l_S2k_Diagnostik_antientzuendliche_Therapie_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_2018-02_01.pdf (letzter Zugriff: 10. Juli 2020). Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)

Kontakt Daten
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 13.07.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR); AWMF-Register Nr. 045-012. Stand: Januar 2018.
16. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al.: Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2017; 376: 1637-1646.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2020-B-174**

Kontaktdaten

[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.

Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei Kindern ab 2 Jahren und älter mit aktiver polyartikulär verlaufender juveniler idiopathischer Arthritis? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Leitlinien-gerechte Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis wurde erst kürzlich aktualisiert. Zu Details verweisen wir gerne auf die frei verfügbare AWMF-S2k- Leitlinie „Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis“, Registernummer 027-020:
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-020.html>

Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis sind eine frühzeitige Diagnosestellung und Zuweisung der Patienten an Ärzte und Ärztinnen mit Fachkompetenz und Erfahrung in der Behandlung der JIA. In der Literatur liegen Hinweise vor, dass die frühzeitige Diagnosestellung einer JIA wesentlich sein kann für den Verlauf der Erkrankung. So konnte an prospektiv untersuchten JIA-Inzeptionskohorten gezeigt werden, dass sich mit Abnahme der Zeitdauer vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung die Wahrscheinlichkeit für das frühe Erreichen einer inaktiven Erkrankung erhöht [1;2].

Die Behandlung der JIA zielt auf eine rasche und effektive Entzündungskontrolle mit Remissionsinduktion/-erhalt, Vermeidung von krankheits- und/oder therapiebedingten Folgeschäden sowie die Gewährleistung einer möglichst störungsfreien somatischen und psychosozialen Entwicklung, optimalen Alltagsfunktion, Lebensqualität und Teilhabe der betroffenen Kinder und Jugendlichen.

Der Behandlungsstandard umfasst zunächst eine **optionale Therapie mit NSAR** (z.B. Naproxen) für die keine sehr hohe Evidenz, aber ein Expertenkonsens vorliegt [3].

Als Überbrückungstherapie bis zum Wirken eines Basismedikaments werden bei aktiver Arthritis **intraartikuläre** und/oder bei hoher Krankheitsaktivität **systemische Glukokortikoide** eingesetzt. Insgesamt soll ein langfristiger Einsatz von Glukokortikoiden vermieden werden [4;5].

Bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf soll

Kontaktdaten
[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
Methotrexat (MTX) bei polyartikulärer JIA eingesetzt werden [6]. Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der polyartikulären JIA TNF-Inhibition eingesetzt werden. Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen [7-10]. Bei Versagen eines DMARD kann Abatacept eingesetzt werden. Alternativ liegen gute Daten und ein Expertenkonsens von 82% für den Einsatz von Tocilizumab bei MTX-refraktärer polyartikuläre verlaufender JIA. Die kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen [11;12] Die Pfeiler der nicht-medikamentösen Therapie der JIA umfassen eine symptomorientierte Physio- und/oder Ergotherapie, körperliche Aktivität sowie eine kontinuierliche multidisziplinäre psychosoziale Versorgung der Kinder und ihrer Familien [13-15]. Hierzu gehören neben psychologischer Unterstützung auch sozialpädagogische Maßnahmen wie Alltagsbewältigung, Patientenschulung, Selbstmanagement und schließlich eine strukturierte Transition in eine internistische-rheumatologische Betreuung mit Erreichen des Erwachsenenalters [16]. Die Versorgungspraxis ist in Deutschland regional sehr unterschiedlich. Eine Versorgungslandkarte, in der eine kinder- und jugendrheumatologische Versorgung gewährleistet ist, findet sich hier: https://www.gkjr.de/versorgungslandkarte/ Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung juveniler idiopathischer Arthritis die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen. Bei der Wahl der TNF-blockierenden Substanzen bei MTX-refraktärer Polyarthritis werden extraartikuläre Organbeteiligungen wie eine JIA-assoziierte Uveitis mit in die Entscheidungen mit einbezogen. Hierfür existieren Daten und eine Zulassung für die Substanz Adalimumab, die in einer solchen Situation bevorzugt eingesetzt werden sollte [17]. Literatur 1. Oen K, Tucker L, Huber AM. et al. Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. Arthritis Rheum 2009;61:1077–86. 2. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. RMD Open. 2015 Dec

Kontakt Daten
[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
8;1(1):e000074.
3. Eccleston C, Cooper TE, Fisher E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2017;8:CD012537.
4. Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1288-1291.
5. Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatol 1996; 25: 24-27.
6. Beukelman T, Ringold S, Davis TE. Disease-modifying anti-rheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA-registry. J Rheumatol. 2012 September ; 39(9): 1867–1874.
7. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000; 342: 763-769.
8. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58: 1496-1504.
9. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2008; 359: 810-820.
10. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015; 67: 1503-12.
11. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008; 372: 383-391.
12. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. Ann Rheum Dis 2015; 74: 1110-1117.
13. Singh-Grewal D, Wright V, Bar-Or O, et al. Pilot study of fitness training and exercise testing in polyarticular childhood arthritis. Arthritis Rheum 2006; 55: 364-372.

Kontakt Daten
[keine Nennung der konkreten Fachgesellschaft]
Indikation gemäß Beratungsantrag
Behandlung der aktiven polyartikulär verlaufenden juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter.
14. Lelieveld OT, Armbrust W, van Leeuwen MA., et al. Physical Activity in Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Oct 15; 59(10): 1379-1384. 15. Erhart M, Weimann A, Bullinger M, et al. Psychische Komorbidität bei chronisch somatischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. <i>Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz</i>, January 2011, Volume 54, Issue 1, 66-74. 16. Foster HE, Minden K, Clemente D, et al. EULAR/PReS standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2017 Apr; 76(4): 639-646. 17. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile idiopathic Arthritis. <i>N Engl J Med</i> 2017 Apr 27;376(17):1637-1646. 18. Oommen PT, Hinze C, Holzinger D, et al. Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) – Aktualisierung der interdisziplinären AWMF-S2k-Leitlinie „Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis“; <i>Arthritis und Rheuma</i> 2020, <i>submitted</i>

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: Tofacitinib – Indikation jPsA

Stand: August 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Tofacitinib
[jPsA ab 2 Jahren]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	<u>Zugelassenes (neues) Anwendungsgebiet laut positive Opinion:</u> indicated for the treatment of [...] juvenile psoriatic arthritis (PsA) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with DMARDs. Tofacitinib can be given in combination with methotrexate (MTX) or as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01 Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> Behandlung der Polyarthrititis (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrititis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen <u>ab dem Alter von 12 Jahren</u>, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.
Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednisolon H02AB06 generisch	- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: - Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) - Reaktive Arthritiden (DS: c) - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Prednison H02AB07 generisch	- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: - Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) - Reaktive Arthritiden (DS: c) - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	- andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: - Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); - Reaktive Arthritiden; - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis.
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID)	
z.B. Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei - akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) - chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit) <u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.
z.B. Ibuprofen generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei - akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) - chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Tofacitinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 3. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews	5
3.4 Leitlinien	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	23
Referenzen	25

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMARD	Krankheitsmodifizierende Antirheumatika
ERA	Enthesitis-assoziierte Arthritis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IL-17i	Interleukin-17 Inhibitor
IL-12/23i	Interleukin-12/23 Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	Juvenile Psoriasis-Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAR/NSAID	Nicht-steroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
OSM	Oral Small Molecules (z.B. Methotrexat, Sulfasalazin, Cyclosporin, Leflunomid, Apremilast)
PsA	Psoriasis-Arthritis
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitoren
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (jPsA) bei Patienten ab 2 Jahren, die unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *juvenile Psoriasis-Arthritis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 22.07.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 423 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine relevanten G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte im Anwendungsgebiet vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Song GG et al., 2021 [7].

Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to assess the relative efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA)

Methodik

Population:

- patients with SJIA

Intervention/Komparator:

- Netzwerkmetaanalyse: canakinumab, anakinra, tocilizumab, and rilonacept

Endpunkte:

- ACRpedi30, SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Up to April 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs that included 286 patients

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

Table 1. Characteristics of individual studies included in the network meta-analysis.

A.

Study [Ref]	Country	Total number	Drugs	Patient number	Modified ACRpedi30 ^a	SAE	Follow-up time point for evaluation	Follow-up period	Jadad score
Ilowitz, 2014 [6]	USA	71	Rilonacept	36	26	1	4 weeks	24 weeks	4
			Placebo	35	13	1			
Lovell, 2013 [7]	USA	24	Rilonacept	17	6	1	1 month	1 month	4
			Placebo	7	2	0			
De Benedetti, 2012 [8]	Italy	112	Tocilizumab	75	57	4	4 weeks	12 weeks	4
			Placebo	37	3	0			
Ruperto, 2012 [9]	Italy	84	Canakinumab	43	36	2	1 month	1 month	4
			Placebo	41	4	2			
Quartier, 2011 [10]	France, Belgium, USA	24	Anakinra	12	8	0	1 month	1 month	4
			Placebo	12	1	0			

^aModified American College of Rheumatology paediatric 30 response varied between ACRpedi30 response plus absence of fever, and an ACRpedi30 response together with no fever over the past 8 days and 50% decrease or normalization of both ESR and CRP levels.

B.

Comparison	Study number	Patient number
Anakinra	1	12
Canakinumab	1	43
Rilonacept	2	53
Tocilizumab	1	75
Placebo	5	103

Studienergebnisse:

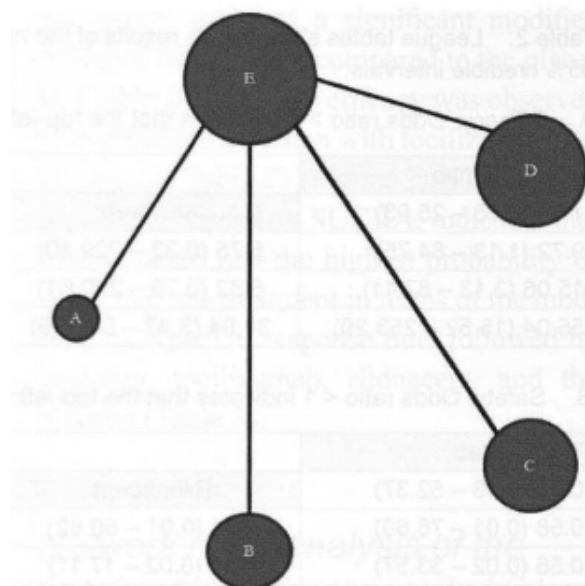


Figure 1. Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size). (A) Anakinra, (B) Canakinumab, (C) Rilonacept, (D) Tocilizumab, (E) Placebo.

- Canakinumab was the most effective treatment for sJIA (odds ratio, 55.04; 95% credible interval, 15.52 - 253.29).
- A greater efficacy was observed with canakinumab than with tocilizumab and rilonacept.
- All interventions achieved a significant modified American College of Rheumatology Pediatric 30 (ACRpedi30) response compared to the placebo.
- The ranking probability, based on the surface under the cumulative ranking curve, indicated that canakinumab had the highest probability of being the best treatment in terms of the modified ACRpedi30 response rate, followed by anakinra, tocilizumab, rilonacept, and the placebo.
- No significant differences were observed in the incidence of serious adverse events after treatment with canakinumab, anakinra, tocilizumab, rilonacept, or the placebo

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with sJIA, canakinumab had the highest probability of being the best treatment in terms of the modified ACRpedi30 response rate; neither of the tested biological agents were associated with a significant risk of serious adverse events.

Shi CL et al., 2021 [6].

Comparative Efficacy and Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis.

Fragestellung

To comprehensively compare and rank different NSAIDs in the treatment of children and adolescents with JIA, we conducted a systematic review and network meta-analysis.

Methodik

Population:

- JIA

Intervention/ Komparator:

- NSAID with placebo or another NSAID

Endpunkte:

- Efficacy (number of patients who had improvement in symptoms of arthritis) and safety (the number of patients who experienced adverse events)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed), EMBASE, and the Cochrane Library were searched for RCTs published from January 1, 1965, to January 1, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight eligible RCTs involving 1112 patients with JIA addressing 9 interventions

Charakteristika der Population:

Table I Randomized Controlled Trials Included in the Systematic Review and Network Meta-analysis of Efficacy and Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Juvenile Idiopathic Arthritis

Study, year	Size of sample (t1/t2/t3)	Mean age (y) (t1/t2/t3)	Subtype	Mean duration (y) t1/t2/t3 (wk)	Treatment			Concomitant therapy			Treatment duration (wk)
					t1	t2	t3	DMARDs (%)	Biologic agents (%)	CS (%)	
Foeldvari, <i>et al.</i> [14], 2009	77/82/83	10.4/10.2/10.4	pJIA, oJIA	2.71 (2.8)/ 3.77 (3.4)/ 3.41 (3.2)	Celecoxib 3 mg/kg bid	Celecoxib 6 mg/kg bid	Naproxen 7.5 mg/kg	50.6/47.6/51.8	0/3.7/3.6	NA	12
Reiff, <i>et al.</i> [15], 2006	109/100/101	9.7/9.4/10.7	pJIA, oJIA	4.0 (3.6)/ 3.4 (3.0)/ 3.7 (3.3)	Rofecoxib 0.3 mg/kg qd	Rofecoxib 0.6 mg/kg	Naproxen 7.5mg/kg	53.2/51.0/45.5	NA	19.3/22/14.9	12
Ruperto, <i>et al.</i> [16], 2005	73/74/78	8.9/9.0/7.5	pJIA, oJIA	3.47 (3.4)/ 2.5 (2.8)/ 2.31 (2.1)	Meloxicam 0.125 qd	Meloxicam 0.25 mg/kg	Naproxen 5 kg	24.7/28.4/37.2	NA	NA	12
Edward, <i>et al.</i> [17], 1990	92,1:1	7.7	pJIA , oJIA, sJIA	NA	Ibuprofen 30-40 mg/kg/d	Aspirin 60-80 mg/kg/d	—	0	0	NA	12
Haapasaari, <i>et al.</i> [18], 1983	45,1:1:1	N/A	pJIA, oJIA, sJIA	NA	Diclofenac 2-3 mg/kg/d	Aspirin 50-100 mg/kg/d	Placebo	NA	NA	NA	2
Morteo, <i>et al.</i> [19], 1987	26,1:1.06	8.5	pJIA	2.7/1.6	Piroxicam*	Naproxen 12.5 mg/kg/d	—	NA	NA	11.5	12
Kvien, <i>et al.</i> [20], 1984	80,1:1	10.2	pJIA , oJIA	1.0/1.3	Naproxen 10 mg/kg/d	Aspirin 75 mg/kg/d	—	0	0	0	24
Levinson, <i>et al.</i> [21], 1977	107,1:1.02	9.2	pJIA, oJIA sJIA	3.7/3.4	Tolmetin 15 mg/kg/d	Aspirin 50 mg/kg/d	—	NA	0	0	12

End points for all studies were efficacy and adverse events. NA: not applicable; pJIA: polyarticular juvenile idiopathic arthritis; oJIA: oligoarticular juvenile idiopathic arthritis; sJIA: systemic juvenile idiopathic arthritis; DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs; CS: corticosteroid; AEs: adverse events. *Piroxicam dose. 15-30 kg: 5 mg/kg/d; 31-45 kg: 10 mg/kg/d; 46-55 kg: 15 mg/kg/d.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Edward H 1990	+	+	+	?	?	+	-
Foeldvari 2009	+	?	+	?	+	+	?
Haapasaari 1983	?	+	+	?	?	+	-
Kvien 1984	?	+	+	?	?	+	-
Levinson 1977	?	?	+	?	?	+	?
Morteo 1987	?	?	+	?	?	+	-
Reiff 2006	+	+	+	?	+	+	?
Ruperto 2005	?	?	+	?	+	+	?

Studienergebnisse:

- Efficacy:
 - There were no significant differences between any two NSAIDs regarding efficacy. In terms of efficacy, celecoxib (6 mg/kg bid) had the highest probability of being most effective (SUCRA = 76.4%), while two doses of meloxicam ranked last.
- Safety:
 - Nine NSAIDs (celecoxib, rofecoxib, meloxicam, naproxen, ibuprofen, aspirin, diclofenac, piroxicam, and tolmetin) were directly compared with at least one other active drug. There were no significant differences between any two NSAIDs regarding safety. Ranking probability based on SUCRA values indicated that rofecoxib (0.3 mg/kg/d) had the highest probability of being the safest treatment (SUCRA=33.0%), followed by piroxicam (SUCRA =35.5%). Tolmetin and aspirin appeared to have the worst safety probability (SUCRA=82.3% and 82.0%, respectively).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this Bayesian network meta-analysis involving eight RCTs with low quality of evidence showed that, in terms of efficacy, celecoxib (6 mg/kg bid) ranked best among the four NSAIDs (celecoxib, rofecoxib, meloxicam, and naproxen). In terms of safety, rofecoxib, piroxicam, and meloxicam may be better than others. However, the limitations of the study and suboptimal quality of evidence bar us from making strong conclusions about the comparative efficacy or safety of NSAIDs used to treat JIA. Further well-designed RCTs are needed to figure out the best NSAID for JIA.

Cabrera N et al., 2020 [1].

The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials.

Fragestellung

To assess the net benefit of biological agents (BA) used in JIA.

Methodik

Population:

- paediatric population, both sexes, aged <19 years old and diagnosed with JIA disease. All JIA subgroups were eligible.

Intervention/Komparator:

- comparing BAs alone or in combination with conventional synthetic DMARDs or CS vs placebo or standard treatments

Endpunkte:

- Response or relapse ACRpedi30, SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE via PubMed, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and ClinicalTrial.gov register up to 12 March 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of Bias Tool from The Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included 19 trials: 11 parallel RCTs (754 patients) and 8 withdrawal RCTs (704 patients)

Charakteristika der Population:

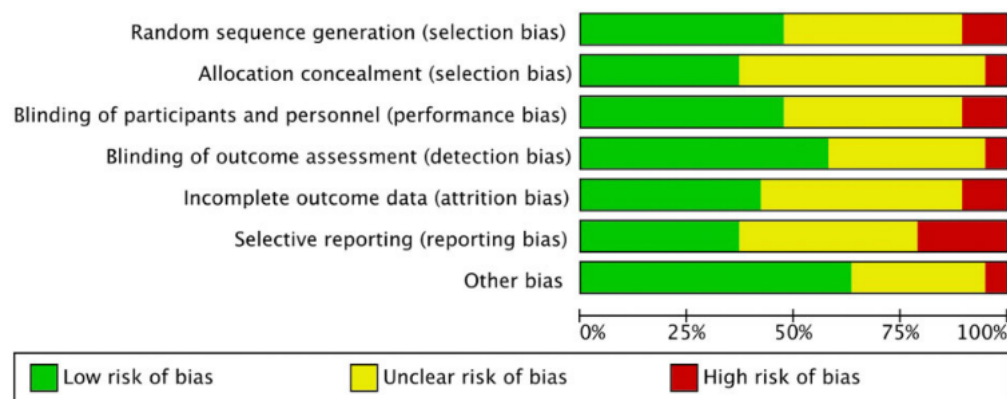
TABLE 1 Characteristics of included studies

First author, year	Ref.	bDMARD	Trial type	Efficacy outcome	Randomized period ^b	JIA subtypes	Randomized patients ^c	Age (s.d). (years)	Disease duration ^d
Lovell <i>et al.</i> , 2000	[21]	Etanercept	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	51	10.5	5.8
Ruperto <i>et al.</i> , 2007	[22]	Infliximab	pRCT	ACRpedi30	14	OA, PA and SoJIA	122	11.2 (4.0)	3.9 (3.5)
Lovell <i>et al.</i> , 2008	[23]	Adalimumab	wRTC	JIA flare	32	PA JIA	133	11.2 (3.7)	3.7 (3.7)
Ruperto <i>et al.</i> , 2008	[24]	Abatacept	wRTC	JIA flare	24	PA JIA	122	12.3 (3.0)	3.9 (3.6)
Yokota <i>et al.</i> , 2008	[25]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	12	SoJIA	44	8.3 (4.4)	2.1 (1)
Ilowite <i>et al.</i> , 2009	[26]	Anakinra	wRTC	JIA flare	16	OA, PA and SoJIA	50	11.0	4.1
Quartier <i>et al.</i> , 2011	[27]	Anakinra	pRCT	ACRpedi30 ^a	4	SoJIA	24	8.5 (4.5)	3.7 (2.7)
Tynjala <i>et al.</i> , 2011 ^a	[28]	Infliximab	pRCT ^a	ACRpedi30	54	Early PA JIA	60	10.3 (3.3)	0.3 (0.1)
De Benedetti <i>et al.</i> , 2012	[29]	Tocilizumab	pRCT	ACRpedi30 ^a	12	SoJIA	112	9.6 (4.5)	5.4 (4.2)
Horneff <i>et al.</i> , 2012	[30]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30 ^a	12	Jo AS	32	15.3 (1.6)	3.2 (2.3)
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	pRCT	ACRpedi30 ^a	2	SoJIA	84	8.5	2.2
Ruperto <i>et al.</i> , 2012	[31]	Canakinumab	wRTC	JIA flare	56	SoJIA	100	8.0	2.3
Wallace <i>et al.</i> , 2012	[32]	Etanercept	pRCT	ACRpedi70	26	Early PA JIA	85	10.5 (4.4)	0.4 (0.1)
Lovell <i>et al.</i> , 2013	[33]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30 ^a	4	SoJIA	24	12.6 (4.3)	3.1
Ilowite <i>et al.</i> , 2014	[34]	Rilonacept	pRCT	ACRpedi30	4	SoJIA	71	10.0 (4.5)	2.6 (3.4)
Brunner <i>et al.</i> , 2015	[35]	Tocilizumab	wRTC	JIA flare	24	OA and PA JIA	166	11.0 (4.0)	4.2 (3.7)
Burgos-Vargas <i>et al.</i> , 2015	[36]	Adalimumab	pRCT	ACRpedi30	12	ERA JIA	46	12.9 (2.9)	2.6 (2.3)
Horneff <i>et al.</i> , 2015	[37]	Etanercept	wRTC	JIA flare	24	ERA JIA	38	13.4 (2.4)	3.2 (2.8)
Hissink Muller <i>et al.</i> , 2017	[38]	Etanercept	pRCT	Inactive disease	12	OA, PA PsA JIA	94	9.2	0.6
Total					360		1458	10.8 (3.7)	3.0 (2.6)

^aRCT in open label fashion; ^btreatment duration in weeks in randomized period of studies; ^ctotal number of patients who were randomized; ^ddisease duration in weeks (s.d.); ^aACRpedi30 including fever; ^buse ASAS40 for the primary outcome but inform also the ACRpedi30. ACRpedi30: ACR paediatric score 30%; bDMARD: biologic DMARD; pRCT: randomized placebo-controlled trial; wRTC: withdrawal randomized controlled trial. ERA: enthesitis-related arthritis; PA: polyarticular; SoJIA: systemic-onset JIA.

Qualität der Studien:

Fig. 2 Review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies



Studienergebnisse:

- The net benefit ranged from 2.4% (adalimumab) to 17.6% (etanercept), and from 2.4% (etanercept) to 36.7%, (abatacept) in parallel and withdrawal trials assessing non-systemic JIA, respectively.
- In the systemic JIA category, the net benefit ranged from 22.8% (rilonacept) to 70.3% (canakinumab), and from 32.3% (canakinumab) to 58.2% (tocilizumab) in parallel and withdrawal trials, respectively

Anmerkung/Fazit der Autoren

We present a net benefit model adapted to summarize data from RCTs performed on BAs in JIA disease. The results suggest that a greater number of patients experienced therapeutic success without SAE in the SoJIA category compared with the BAs for non-systemic JIA categories. Baseline risk, design of trial and JIA categories impact the measure of net benefit of BAs in JIA patients.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2019 [3].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung.

Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel der hier vorgestellten Leitlinie ist es, vor dem Hintergrund der wachsenden Therapieoptionen nach aktuellem Wissensstand evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Formen der JIA in Deutschland zu geben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Therapie der jPsA und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind nicht eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine

LoE/GoR

- Keine

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

Empfehlungen

(...) „Die jPsA nimmt etwa 6-8 % aller Fälle von juveniler Arthritis ein [126, 127]. Die Arthritis geht der Psoriasis der Haut bei etwa der Hälfte der Kinder voraus [128]. Dies macht die Diagnose und Klassifizierung als jPsA oft sehr schwierig.“ (...)

Empfehlungen zur medikamentösen Therapie:

Für die adulte PsA wurden sowohl EULAR-Empfehlungen [137] als auch GRAPPA-Empfehlungen [138] publiziert. Für die Behandlung Erwachsener stehen geprüft wirksame Medikamente zur Verfügung [81]. **Leitlinien zur Behandlung der jPsA stehen nicht zur Verfügung. Die Leitlinie der deutschen GKJR zur juvenilen idiopathischen Arthritis berücksichtigt in Teilen auch die jPsA [139]. Aufgeführt werden für die jPsA aber lediglich Methotrexat und das Evidenzniveau bezieht sich auf die polyartikuläre JIA (Level 1). Internationale Therapieempfehlungen für die JIA unterscheiden zwischen**

polyartikulärem Verlauf, oligoartikulärem Verlauf, systemische JIA (Still-Syndrom) und Vorliegen einer Sakroiliitis bei der bei Versagen von NSAR unmittelbar Biologika empfohlen werden [140-143]. Therapieziele sind die Remission der Erkrankung. Bei Nichterreichen soll eine Änderung des Therapiekonzeptes oder eine Angleichung der symptomatischen Therapie erfolgen.

In Ermangelung gesicherter Daten ist eine individuelle Manifestationsbeurteilung des Patienten und daraus folgende individuelle Therapieentscheidung erforderlich. Die Therapie richtet sich nach dem Erscheinungsbild. **Alleinig Etanercept ist für die Anwendung bei der juvenile Psoriasisarthritis ab einem Alter von 12 Jahren gezielt zugelassen.** Adalimumab ist zur Behandlung der Arthritis für polyartikuläre Verläufe ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen. Zugelassene Medikamente für Erwachsene aus der Gruppe der Anti-IL-17-Antikörper (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab), Anti IL-12/23-Antikörper (Ustekinumab, Guselkumab), Apremilast und/oder andere Biologika und Small Molecular Antagonists (SMA) sind bislang im Kindesalter noch nicht zugelassene Alternativen. **Zumindest zu Secukinumab laufen derzeit Studien zur juvenilen Psoriasisarthritis. Doppelblind placebokontrollierte Studien speziell für die jPsA stehen nicht zur Verfügung. Lediglich für Etanercept erfolgte eine offene Zulassungstudie gezielt an jPsA-Patienten [144].**

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2019 [2].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage.

Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel der hier vorgestellten Leitlinie ist es, vor dem Hintergrund der wachsenden Therapieoptionen nach aktuellem Wissensstand evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen für die Behandlung der verschiedenen Formen der JIA in Deutschland zu geben.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz zur Therapie der jPsA und der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind nicht eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist nicht explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine

LoE/GoR

- Keine

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine schematische Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

Empfehlungen

Tab. 4: Übergeordnete Therapieprinzipien	
1	Die JIA umfasst eine heterogene Gruppe von Krankheiten. Dies ist bei der Therapie zu berücksichtigen. Eine kausale Therapie ist aktuell nicht möglich.
2	Kinder und Jugendliche mit Arthritis und Verdacht auf eine JIA sollten innerhalb von sechs Wochen nach Symptombeginn einem Kinder- und Jugendrheumatologen* vorgestellt werden. Die augenärztliche Vorstellung zur Uveitis-Diagnostik soll zeitnah erfolgen.
3	Die Ziele in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit JIA sind die möglichst komplette Symptom- und Entzündungskontrolle, die Verhinderung von Folgeschäden und Begleiterkrankungen, die normale Alltagsfunktion sowie die altersgerechte Entwicklung und möglichst optimale Lebensqualität der Patienten.
4	Kinder und Jugendliche sowie deren Familien sollten koordiniert, problemorientiert und interdisziplinär betreut werden. Die Therapieplanung/-koordination sollte durch einen Kinder- und Jugendrheumatologen* erfolgen.
5	Die Betreuung beinhaltet die Möglichkeit, an einer Patientenschulung teilzunehmen. Die Patienten/Familien sollten Informationen über Selbsthilfeangebote erhalten.
6	In der Behandlung sollten die aktuelle psychosoziale Situation des Kindes und seiner Familie sowie eventuelle Lebenskrisen regelmäßig erfasst und in der Therapieplanung berücksichtigt werden. Die Patienten und ihre Familien sollten einen niedrigschwelligen Zugang zu einem psychosozialen Team haben.
7	Die Festlegung der Behandlungsziele und des therapeutischen Vorgehens sollte im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung zwischen den Patienten/Eltern und dem pädiatrischen Behandlungsteam erfolgen.
8	Eine aktive JIA soll so früh wie möglich medikamentös behandelt werden.
9	Die medikamentöse Therapie richtet sich nach Aktivität, Schwere und Risikoprofil der Grunderkrankung.
10	Das Behandlungsziel besteht im frühzeitigen Erreichen und der Erhaltung einer Remission oder einer niedrigen Krankheitsaktivität („Treat-to-target“). Der Kinder- und Jugendrheumatologe steuert die Therapie anhand regelmäßiger Beurteilungen des Therapieansprechens mit krankheitsspezifischen, evaluierten Messinstrumenten.
11	Behandelnde kinder- und jugendrheumatologische Einrichtungen sollten an qualitätssichernden Maßnahmen sowie Pharmakovigilanzregistern teilnehmen.
12	Zur Sicherstellung der Behandlungskontinuität und eines bestmöglichen Outcomes sollten Jugendliche und junge Erwachsene mit JIA geplant, gut vorbereitet und mit allen notwendigen Informationen zum bisherigen Krankheitsverlauf in die internistisch-rheumatologische Weiterbetreuung übergeben werden (Transition).

**Hierbei handelt es sich um einen Kinder- und Jugendarzt mit der Zusatzbezeichnung Kinder-Rheumatologie oder einen Kinder- und Jugendarzt mit entsprechender fachlicher Erfahrung.*

Medikamentöse Therapie:

Empfehlung 1:

NSAR sollten bei allen Subtypen der JIA zur Symptomverbesserung einer aktiven Arthritis als initiale oder begleitende Therapie eingesetzt werden.

Konsensstärke: 83 %

Empfehlung 2:

Eine intraartikuläre Injektion von kristalloidem Glukokortikoid (Triamcinolonhexacetonid) sollte zur Therapie der aktiven Arthritis bei JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 3:

Glukokortikoide in systemischer Applikation sollten bei hoher Krankheitsaktivität für nicht-systemische und systemische Verlaufsformen der JIA eingesetzt werden.

Ein langfristiger Einsatz soll wegen unerwünschter Wirkungen und der Verfügbarkeit anderer Therapieformen nicht erfolgen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96%

MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96 %

MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 80 %

Empfehlung 5:

Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 6:

Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) sollte bei der nicht-systemischen JIA und kann bei der systemischen JIA TNF-alpha Inhibition eingesetzt werden.

Die Wahl des TNF-Blockers sollte das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen berücksichtigen.

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 7:

Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.

Konsensstärke: 87 %

Empfehlung 8:

Tocilizumab sollte bei MTX-refraktärer polyartikulär verlaufender JIA entweder in Kombinationstherapie mit MTX oder als Monotherapie eingesetzt werden. Dies kann entweder alternativ zu einem TNF-Blocker oder nach unzureichendem Ansprechen auf einen TNF-Blocker erfolgen.

Konsensstärke: 82 %

Ringold S et al., 2019 [4].

American College of Rheumatology (ACR)

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis.

Zielsetzung/Fragestellung

To develop treatment recommendations for children with juvenile idiopathic arthritis manifesting as non- systemic polyarthritis, sacroiliitis, or enthesitis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and the Cochrane Library through June 12, 2017

LoE/GoR

- Cochrane approach /GRADE
 - A strong recommendation means that the Voting Panel was confident that the desirable effects of following the recommendation outweigh the undesirable effects (or vice versa), so the course of action would apply to all or almost all patients, and only a small proportion would not want to follow the recommendation. In some cases, strong recommendations were made even in the absence of moderate- or high-quality evidence based on Voting Panel experience and data from adult studies.
 - 2. A conditional recommendation means that the Voting Panel believed that the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are particularly preference-sensitive and warrant a shared decision-making approach. Conditional recommendations were generally based on low- to very low-quality evidence. Most recommendations in this guideline are conditional.

Recommendations

Table 1. Terms and definitions*

Term	Definition
Polyarthritis population	Children with JIA and non-systemic polyarthritis (≥5 joints ever involved); may include children from ILAR JIA categories of polyarticular (rheumatoid factor positive or negative), extended oligoarticular, enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis.
Risk factors	One or more of the following: positive rheumatoid factor, positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, joint damage.
Moderate/high disease activity	Clinical Juvenile Disease Activity Score based on the cJADAS-10 >2.5.
Low disease activity	Clinical JADAS-10 ≤2.5 and ≥1 active joint.
Sacroiliitis population	Patients with active sacroiliitis who will most likely be classified within the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but may include patients in any of the ILAR JIA categories.
Active sacroiliitis	Prior or current magnetic resonance imaging findings consistent with sacroiliitis along with clinical examination findings consistent with sacroiliitis (e.g., pain with direct palpation of the sacroiliac joints) and/or patient-reported symptoms of inflammatory back pain.
Enthesitis population	Patients with enthesitis (inflammation at tendon-to-bone insertion sites) who will most likely be from the ILAR categories of enthesitis-related arthritis, psoriatic arthritis, and undifferentiated arthritis, but may include patients from any of the ILAR JIA categories.
Active enthesitis	Tenderness and/or swelling of the entheses determined to require medical treatment per the treatment provider.

* Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context. JIA = juvenile idiopathic arthritis. ILAR = International League of Associations for Rheumatology.

General recommendations for patients with JIA and polyarthritis:

Table 3. General medication recommendations for children and adolescents with JIA and polyarthritis*

Recommendation	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: "In children and adolescents with JIA and active polyarthritis..."	
NSAIDs	
• NSAIDs are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.1).	Very low
DMARDs	
• Using methotrexate is conditionally recommended over leflunomide or sulfasalazine (PICO A.2, A.3).	Moderate (leflunomide); very low (sulfasalazine)
• Using subcutaneous methotrexate is conditionally recommended over oral methotrexate (PICO A.4).	Very low
Glucocorticoids	
• Intraarticular glucocorticoids are conditionally recommended as adjunct therapy (PICO A.5).	Very low
• Triamcinolone hexacetonide is strongly recommended over triamcinolone acetonide for intraarticular glucocorticoid injections (PICO A.6).	Moderate
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy in patients with <i>high or moderate disease activity</i> is conditionally recommended (PICO A.7).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of limited mobility and/or significant symptoms.	Very low
• Conditionally recommend <i>against</i> bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) in patients with <i>low disease activity</i> (PICO A.8).	Very low
• Strongly recommend <i>against</i> adding chronic low-dose glucocorticoid, irrespective of risk factors or disease activity (PICO A.9).	Very low
Biologic DMARDs	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis initiating treatment with a biologic (etanercept, adalimumab, golimumab, abatacept, or tocilizumab) combination therapy with a DMARD is conditionally recommended over biologic monotherapy (PICO A.10, A.11, A.12, A.13, A.14).	Very low (etanercept, golimumab); low (abatacept, tocilizumab); moderate (adalimumab)
• Combination therapy with a DMARD is strongly recommended for infliximab (PICO A.15).	Low
Physical therapy and occupational therapy	
• In children and adolescents with JIA and polyarthritis who have or are at risk of functional limitations, using physical therapy and/or occupational therapy is conditionally recommended (PICO A.16, PICO A.17).	Low (physical therapy); very low (occupational therapy)

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined as a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate.

Table 4. General guidelines for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and polyarthritis*

Recommendation†	Level of evidence
Each recommendation is preceded by the phrase: <i>"In children and adolescents with JIA and active polyarthritis..."</i>	
Initial therapy	
All patients	
• Initial therapy with a DMARD is strongly recommended over NSAID monotherapy (PICO B.1).	Moderate
• Using methotrexate monotherapy as initial therapy is conditionally recommended over triple DMARD therapy (PICO B.2).	Low
Patients <u>without</u> risk factors:†	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic (PICO B.3).	Low
Patients <u>with</u> risk factors:	
• Initial therapy with a DMARD is conditionally recommended over a biologic, recognizing that there are situations where initial therapy that includes a biologic may be preferred (PICO B.4). Initial biologic therapy may be considered for patients with risk factors and involvement of high-risk joints (e.g., cervical spine, wrist, or hip), high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage.	Low
Subsequent therapy: Low disease activity (cJADAS-10 ≤ 2.5 and ≥ 1 active joint) For children receiving a DMARD and/or biologic:	
• Escalating therapy is conditionally recommended over no escalation of therapy (PICO B.5, B.6). Escalation of therapy may include: Intraarticular glucocorticoid injection(s), optimization of DMARD dose, trial of methotrexate if not done, and adding or changing biologic.	Very low
Subsequent therapy: Moderate/high disease activity (cJADAS-10 > 2.5)	
If patient is receiving DMARD monotherapy:	
• Adding a biologic to original DMARD is conditionally recommended over changing to a second DMARD (PICO B.7).	Low
• Adding a biologic is conditionally recommended over changing to triple DMARD therapy (PICO B.8).	Low
If patient is receiving first TNFi ($\pm$ DMARD):	
• Switching to a non-TNFi biologic (tocilizumab or abatacept) is conditionally recommended over switching to a second TNFi (PICO B.9). A second TNFi may be appropriate for patients with good initial response to their first TNFi (i.e., secondary failure).	Very low
If patient is receiving second biologic:	
• Using TNFi, abatacept, or tocilizumab (depending on prior biologics received) is conditionally recommended over rituximab (PICO B.10).	Very low

* Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context. TNFi = tumor necrosis factor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† Risk factors include the presence of any of the following: positive anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, positive rheumatoid factor, or presence of joint damage. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. For the purposes of these recommendations, triple DMARD therapy is methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine. The term biologic refers to TNFi, abatacept, or tocilizumab for each of the recommendations, with the exception of PICO B.10, which includes rituximab. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment.

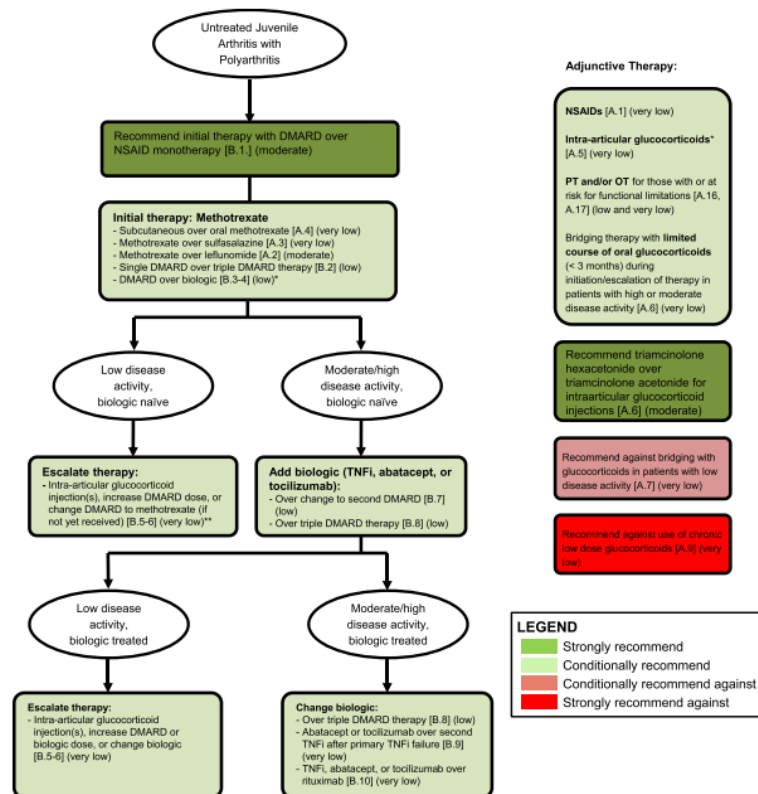


Figure 1. Summary of primary recommendations for the initial and subsequent treatment of children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active polyarthritis (see also Tables 3 and 4; for patients with sacroiliitis and/or enthesitis, see also Tables 5 and 6). The clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) was used to define low disease activity (≤ 2.5 with ≥ 1 active joint) versus moderate/high disease activity (> 2.5). Although it is provided as a general parameter, the cJADAS-10 should be interpreted within the clinical context. An adequate trial of methotrexate was considered to be 3 months. If no or minimal response is observed after 6–8 weeks, it was agreed that changing or adding therapy may be appropriate. Shared decision-making between the physician, parents, and patient, including discussion of recommended treatments and potential alternatives, is recommended when initiating or escalating treatment. The Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes (PICO) questions are shown in brackets, and quality of evidence is shown in parentheses. DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug; PT = physical therapy; OT = occupational therapy; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor. *DMARD therapy (methotrexate, leflunomide, or sulfasalazine) over biologic recommendation for patients without and those with risk factors, although initial biologic therapy may be appropriate for some patients with risk factors and involvement of high-risk joints, high disease activity, and/or those judged by their physician to be at high risk of disabling joint damage. **Adding a biologic may be considered in biologic-naïve patients with continued low disease activity after escalating therapy (not formally addressed in the guidelines).

Table 5. Recommendations for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and sacroiliitis*

Recommendation	Level of evidence
In children and adolescents with active sacroiliitis, treatment with an NSAID is strongly recommended over no treatment with an NSAID (PICO C.1).	Very low
In children and adolescents with active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs:	
• Adding TNFi is strongly recommended over continued NSAID monotherapy (PICO C.2).	Low
• Using sulfasalazine for patients who have contraindications to TNFi or have failed more than one TNFi is conditionally recommended (PICO C.3).	Low
• Strongly recommend <u>against</u> using methotrexate monotherapy (PICO C.4).	Very low
Glucocorticoids	
In children and adolescents with active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs:	
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy is conditionally recommended (PICO C.5).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of high disease activity, limited mobility, and/or significant symptoms.	Very low
• Intraarticular glucocorticoid injection of the sacroiliac joints as adjunct therapy is conditionally recommended (PICO C.6).	Very low
Physical therapy	
• In children and adolescents with sacroiliitis who have or are at risk for functional limitations, using physical therapy is conditionally recommended (PICO C.7).	Very low

* TNFi = tumor necrosis factor inhibitor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined as a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy.

Table 6. Recommendations for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and enthesitis*

Recommendation	Level of evidence
In children and adolescents with active enthesitis, NSAID treatment is strongly recommended over no treatment with an NSAID (PICO D.1).	Very low
In children and adolescents with active enthesitis despite treatment with NSAIDs:	
• Using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine (PICO D.2, D.3).	Low
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy is conditionally recommended (PICO D.4).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of high disease activity, limited mobility, and/or significant symptoms.	Very low
Physical therapy	
• In children and adolescents with enthesitis who have or are at risk for functional limitations, using physical therapy is conditionally recommended (PICO D.5).	Very low

* TNFi = tumor necrosis factor inhibitor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy.

Santos MJ et al., 2016 [5].

2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis.

Fragestellung

To provide evidence-based guidance for the rational and safe prescription of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIAs), considering the latest available evidence and the new licensed biologics.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für die Therapie der jPsA, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Update der Versionen 2007 und 2011

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search was performed, through November 2015, using primarily MEDLINE

LoE und GoE

- k.A.
- The level of agreement was voted online, using a 1–10 scale with a vote of 1 meaning total disagreement and 10 meaning full agreement with the recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

- Zielpopulation juvenile idiopathische Arthritis



Recommendations

		Level evidence	Agreement Mean(SD)
General principles			
General principles			
7	Assessment of response and the decision to maintain treatment should be performed no longer than 3 months after starting a bDMARD and biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 or JADAS response	1b; 5	8.9 (1.1)
Biological therapy for systemic course JIA			
8	Systemic JIA is eligible for treatment with biologics if sustained severe systemic features persist regardless of concurrent therapy. Steroid dependence also constitutes an indication for bDMARD	1b; 5	9.6 (0.7)
9	IL-1 inhibitors (anakinra or canakinumab) or tocilizumab are recommended for refractory and/or steroid dependent sJIA	1b	9.3 (0.6)
10	Assessment of response and the decision to maintain treatment should be performed no longer than 1 month after starting a biologic in sJIA. Biologic treatment should only be maintained in patients who are free of systemic manifestations	1b; 5	8.6 (1.3)
Biological therapy for enthesitis-related arthritis			
11	Biological therapy should be considered in active polyarthritis and/or active enthesitis ERA patients with inadequate response to NSAIDs, at least one csDMARD, including MTX, and glucocorticoid injections, if appropriate	1b	9.2 (1.0)
12	TNFi are recommended for refractory ERA	1b	9.6 (0.2)
13	Assessment of response and the decision to maintain bDMARD should be performed no longer than 3 months after starting treatment in ERA patients. Biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 and have documented improvement of enthesitis	1b; 5	8.9 (1.1)
Biological therapy for juvenile psoriatic arthritis			
14	Biological therapy should be considered in jPsA patients who failed at least one csDMARD, including MTX in recommended doses for at least 3 months, unless contraindication, toxicity or intolerance	1b	9.5 (0.7)
15	TNFi are recommended for refractory jPsA. Other biologics may be considered in case of inadequate response and/or major cutaneous involvement	1b	9.4 (0.8)
16	Assessment of response and the decision to maintain treatment should be performed no longer than 3 months after starting a biologic in jPsA patients. Biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 and have documented improvement of extra-articular involvement (skin, dactylitis and enthesitis if applicable)	1b; 5	8.9 (0.9)
Tapering and stopping biological therapy			
17	Reducing and stopping biologic therapy might be attempted if sustained remission is achieved and maintained for more than 24 months	2b	9.1 (1.2)
Safety considerations			
18	All patients must be screened for tuberculosis, HIV, Hepatitis B and C virus infection prior to biological therapy	2b	9.9 (0.5)
19	Biological therapy should be discontinued prior to elective surgery and re-introduced only in the absence of infection and after satisfactory healing of surgical wound	4	9.7 (0.6)
20	Biological therapy should not be initiated in presence of active infection and must be discontinued until any serious infection is resolved	4	9.8 (0.5)

Referenzen aus Leitlinien

18. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. Ann

Rheum Dis. 2014;73(6):1114-1122.

40. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. Arthritis and rheumatism. 2005;52(7):2103-2108.

41. Hugle B, Burgos-Vargas R, Inman RD, et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3):424-431.

56. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-1117.
69. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):87-97.
83. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(11):1518-1524.
84. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(10):941-942.
85. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2005;294(13):1671-1684.
86. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2240-2249.
87. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1503-1512.
88. Jadon DR, Ramanan AV, Sengupta R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis — clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1797-1805.
89. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and metaanalysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):855-859.
90. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3564-3572.
91. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1431-1434.
92. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(10): 2055-2061.
93. Horneff G. Update on biologicals for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3):361-376.
94. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-1026.
95. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603.
96. Otten MH, Prince FH, Ten Cate R, et al. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):337-340.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2021) am 21.07.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Juvenile] explode all trees
2	(juvenile* OR child*):ti,ab,kw NEAR/4 (arthriti* OR arthropath*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jul 2016 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 21.07.2021

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	(juvenile*[tiab] OR child*[tiab]) AND (arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab]

#	Suchfrage
	AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))
5	(#4) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.07.2021

#	Suchfrage
1	Arthritis, Juvenile[mh]
2	Arthritis, Psoriatic[mh]
3	(psoria*[tiab] OR juvenile*[tiab] OR child*[tiab]) AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre JP, Mainbourg S, Duquesne A, et al.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2226-2236.
2. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKM).** Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer 027/020. Stand: 02.10.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKM).** Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-094. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 22.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-094l_S2k_Therapie-Psoriasis-Kinder-Jugendliche_2019-07.pdf.
4. **Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(6):717-734.
5. **Santos MJ, Conde M, Mourão AF, Ramos FO, Cabral M, Brito I, et al.** 2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Reumatol Port* 2016;41(3):194-212.
6. **Shi CL, Zhang Y, Zhang ZY, Zhou J, Tang XM.** Comparative efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Indian Pediatr* 2021;58(2):162-168.
7. **Song GG, Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of biological agents in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021;59(3):239-246.

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO