

**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: 2024-B-286-z Sarilumab

Stand: Januar 2025

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

Sarilumab

[polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)]

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Tofacitinib (Beschluss vom 3. März 2022)
- Baricitinib (Beschluss vom 2. Mai 2024)

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:	
Sarilumab	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:</u> <i>Kevzara ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritits und ausgedehnte Oligoarthritits) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.</i>
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 generisch	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritits (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 P01BA02 generisch	[...] Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01	<u>Juvenile idiopathische Arthritis</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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> <i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</i> Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet 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. <i>Enthesitis-assoziierte Arthritis</i> Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, 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> <i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)</i> Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) 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>IL-6-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>	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Abatacept L04AA24 Orencia®	<u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u> ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat 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.
<i>JAK-Inhibitoren</i>	
Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®	<u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u> Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritis und erweiterte Oligoarthritis) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben: – Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positive [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär). Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.
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: ○ 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)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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 (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)
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)	
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	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 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 M01AE01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-286-z (Sarilumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Dezember 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	8
3.3 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	32
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA; rheumatoid factor positive or negative polyarthritis and extended oligoarthritis) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with conventional synthetic DMARDs (csDMARDs). [...] as monotherapy or in combination with MTX"

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *juvenile idiopathische Arthritis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.11.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 748 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Renton TJ et al., 2024 [7].

Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis (Review)

Fragestellung

To assess the benefits and harms of methotrexate for children and young people with juvenile idiopathic arthritis.

Methodik

Population:

- children and young people with juvenile idiopathic arthritis (≤18 Jahre)

Intervention/ Komparator:

- Methotrexate versus placebo
- Methotrexate versus no treatment
- Methotrexate plus co-intervention versus co-intervention alone
- Methotrexate versus alternative DMARD

Endpunkte:

- Treatment Response, Sustained clinically inactive disease, Function, assessed by the Child Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Pain (VAS, FACES Scale etc.), Safety-data

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: Februar 2023 (CENTRAL, MEDLINE, EMBASE), Cochrane, Guideline etc.
- This is an update of a Cochrane review first published in 2001.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool RoB 1

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs (n=575)
 - Methotrexate versus placebo (3 RCTs)
 - Methotrexate plus intra-articular corticosteroid therapy versus intra-articular corticosteroid therapy alone (1 RCT)
 - Methotrexate versus Leflunomide (1 RCT)

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the trial participants								
Trial (country)	Treatment groups (n)	Age and sex	JIA inclusion criteria	JIA subtype	Permitted concomitant medications	Duration of disease	Baseline medication characteristics	Clinical assessments
MTX versus placebo (3 trials)								
Bharadwaj 2003 (India)	MTX (n = 14)	Age range 3–18 years 36% female	ACR criteria; 4 or more active joints unresponsive to 6 weeks' treatment with NSAIDs or steroids	14% oligoarticular onset; 64% polyarticular; 21.4% systemic onset	Glucocorticoids ≤ 0.5 mg/kg/day	Range 6–84 months	Not reported	Monthly for 6 months
	Placebo (n = 11)	Age range 2–22 years 45% female		9% oligoarticular onset; 63.6% polyarticular; 27% systemic onset		Range 6–108 months	Not reported	
Giannini 1992 (USA and Russia)	Low-dose MTX (n = 46)	Mean age 10.1 years 72% female	ACR criteria for JRA or equivalent criteria used in the Soviet Union & Eastern Europe; minimum 3 joints with active arthritis as per ACR criteria	20% systemic onset disease; 80% non-systemic disease	≤ 2 NSAIDs, prednisolone dose ≤ 0.5 mg/kg/day (≤ 10 mg/day)	Mean 57.6 months	Low-dose prednisone: 33% 2 NSAIDs: 11%	Monthly for 6 months
	Very low-dose MTX (n = 40)	Mean age 9.6 years 73% female		28% systemic onset disease; 72% non-systemic disease		Mean 57.6 months	Low-dose prednisone: 37% 2 NSAIDs: 7.5%	
	Placebo (n = 41)	Mean age 10.6 years 83% female		29% systemic onset disease; 71% non-systemic disease		Mean 69.6 months	Low-dose prednisone: 34% 2 NSAIDs: 7.3%	
Woo 2000 (UK and France)	MTX (crossover; n = 44)	Mean age 8 years 69% female	ILAR criteria for extended oligoarthritis or systemic arthritis; for children with systemic arthritis, ≥ 3 months' disease duration despite prednisolone > 5 mg/day and	All participants, regardless of subtype, underwent both methotrexate and placebo phase (crossover trial)	NSAIDs and oral prednisolone	Mean 43.7 months	Not reported	Monthly for 10 months
	Placebo (crossover; n = 44)							
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the trial participants (Continued)								
NSAIDs; for children with extended oligoarthritis, active polyarthritis not responding to NSAID or local steroid treatment for at least 1 year								
MTX plus intra-articular glucocorticoid therapy versus intra-articular glucocorticoid therapy alone (1 trial)								
Ravelli 2017 (Italy)	MTX plus IAGC (n = 105)	Mean age 4.1 years; age range 2.4–8.9 years 80% female	ILAR criteria Oligoarticular JIA	100% oligo-articular subtype JIA	Nil allowed other than the co-intervention of IAGC injection provided; NSAIDs had to be ceased before enrolment.	Mean 6.9 months	Prednisone: 4% Previous IAGC injection: 44% NSAIDs: 11%	1, 3, 6, and 12 months
	IAGC alone (n = 102)	Mean age 2.8 years; age range 1.6–6 years 72% female		100% oligo-articular subtype JIA		Mean 6.7 months	Prednisone: 2% Previous IAGC injection: 44% NSAIDs: 9%	
MTX versus alternative DMARD (1 trial)								
Silverman 2005 (Austria, Australia, Canada, Denmark, Finland, France, Germany, Netherlands, New Zealand, Spain, Switzerland, USA)	MTX (n = 47)	Mean age 10.2 years 72% female	ACR criteria for JRA with a polyarticular disease course	Polyarticular JIA: 83%; pauciarticular JIA: 17%; systemic onset: 0%	NSAIDs, ≤ 0.2 mg/kg/day of prednisolone or equivalent (≤ 10 mg/day) if dose remained unchanged 2 weeks before enrolment and during study; ≤ 2 intra-articular steroid injections (THA) allowed during study	Mean 16.44 months	Glucocorticoid use at entry: 19%	Monthly for 4 months
	Leflunomide (n = 47)	Mean age 10.1 years 75% female		Polyarticular JIA: 77%; pauciarticular JIA: 21%; systemic onset: 2%		Mean 20.28 months	Glucocorticoid use at entry: 19%	

Qualität der Studien:

- We judged two trials at low risk of bias across all domains (Giannini 1992; Silverman 2005), while Woo 2000 provided insufficient information for us to judge one domain.
- The other two trials were at high risk of bias in at least one domain (Bharadwaj 2003; Ravelli 2017).

Studienergebnisse:

Methotrexate versus placebo

- Methotrexate compared with placebo may increase the number of children and young people who achieve treatment response up to six months (absolute difference of 163 more per 1000 people; risk ratio (RR) 1.67, 95% confidence interval (CI) 1.21 to 2.31; I² = 0%; 3 trials, 328 participants; low-certainty evidence).
- However, methotrexate compared with placebo may have little or no effect on pain as measured on an increasing scale of 0 to 100 (mean difference (MD) -1.10 points, 95% CI -9.09 to 6.88; 1 trial, 114 participants), improvement in participant global assessment of well-being (absolute difference of 92 more per 1000 people; RR 1.23, 95% CI 0.88 to 1.72; 1 trial, 176 participants), occurrence of serious adverse events (absolute difference of 5 fewer per 1000 people; RR 0.63, 95% CI 0.04 to 8.97; 3 trials, 328 participants), and withdrawals due to adverse events (RR 3.46, 95% CI 0.60 to 19.79; 3 trials, 328 participants) up to six months.
- We could not estimate the absolute difference for withdrawals due to adverse events because there were no withdrawals in the placebo group. All outcomes were reported within six months of randomization. We downgraded the certainty of the evidence to low for all outcomes due to indirectness (suboptimal dosing of methotrexate and diverse outcome measures) and imprecision (few participants and low event rates).
- No trials reported function or the number of participants with sustained clinically inactive disease. Serious adverse events included liver derangement, abdominal pain, and inadvertent overdose.

Methotrexate plus intra-articular corticosteroid therapy versus intra-articular corticosteroid therapy alone

- Methotrexate plus IAGC therapy compared with IAGC therapy alone may have little or no effect on the probability of sustained clinically inactive disease or the rate of withdrawals due to adverse events up to 12 months in children and young people with the oligoarticular subtype of JIA (low-certainty evidence). We could not calculate the absolute difference in withdrawals due to adverse events because there were no withdrawals in the control group. We are uncertain if there is any difference between the interventions in the risk of severe adverse events, because none were reported. The study did not report treatment response, function, pain, or participant global assessment of well-being.

Methotrexate versus an alternative disease-modifying antirheumatic drug

- Methotrexate compared with leflunomide may have little or no effect on the probability of treatment response or on function, participant global assessment of well-being, risk of serious adverse events, and rate of withdrawals due to adverse events up to four months. We downgraded the certainty of the evidence for all outcomes to low due to imprecision. The study did not report pain or sustained clinically inactive disease.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Oral methotrexate (5 mg/m²/week to 15 mg/m²/week) compared with placebo may increase the number of children and young people achieving treatment response but may have little or no effect on pain or participant global assessment of well-being. Oral methotrexate plus IAGC injections compared to IAGC injections alone may have little or no effect on the likelihood of sustained clinically inactive disease among children and young people with oligoarticular JIA. Similarly, methotrexate compared with leflunomide may have little or no effect on treatment response, function, and participant global assessment of well-being. Serious adverse events due to methotrexate appear to be rare. We will update this review as new evidence becomes available to inform the living guideline.

3.2 Systematische Reviews

Ishikawa T et al., 2024 [3].

Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review

Fragestellung

This systematic review assessed the efficacy and safety of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methodik

Population:

- patients with systemic JIA

Intervention/Komparator:

- treatment with TNF inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol), abatacept and/or rituximab

Endpunkte:

- improvement of disease activity index, systemic symptoms, joint symptoms, activities of daily living, growth disturbance and relapse or safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- 1 January 2000 and 20 February 2021
- PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ichushi-Web (NPO Japan Medical Abstracts Society), and the clinical trial website (Clinicaltrials.gov)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias version 2
- other study types were assessed for selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, and other types of bias according to the manual for development clinical practice guidelines by Minds, a project promoting evidence-based medicine in Japan

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29, davon nur eine RCT

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of the included studies on TNF inhibitors.

Study ID, country	Study design	Number of participants, ^a treatment, and condition before TNF inhibitor administration	Medications, number of patients administered (concomitant drugs) ^a	Outcomes (evaluation period or PY)
Ruperto 2007, international study [3]	RCT	122 JIA (including 19 sJIA), IFX versus placebo, age 11.1 ± 4.0 years, insufficient response to MTX for 3 months, active joints, no systemic symptoms	IFX 3 mg/kg/dose: 5 pts (GC 43%) versus placebo: 59 pts (GC 34%)	Disease activity index, serious infection, malignancy, infusion reaction (14 weeks)
Nerome 2007, Japan [17]	Prospective OS	4 sJIA	IFX 4–5 mg/kg/infusion: 4 pts (GC 100%, CyA 50%, actarit 25%) IFX (unknown)	DAS-28, serious infection, infusion reaction (2 months)
Konopelko 2013, Russia [18]	Prospective OS	25 JIA (including 15 sJIA), high disease activity	IFX (unknown)	Disease activity index, growth disturbance (12 months)
Russo 2009, Argentina [19]	Retrospective OS	14 sJIA	IFX 5–10 mg/kg/dose (MTX)	Infusion reaction (≥ 6 months)
Russo 2017, Argentina [4]	Retrospective OS	47 sJIA	ETN: 29 pts, ADA: 11 pts, IFX: 4 pts (unknown)	Serious infection, malignancy, MAS, infusion reaction (152.5 PY)
Pastore 2018, Italy [20]	Prospective OS	78 JIA (including 8 sJIA)	ETN: 64 pts, ADA: 28 pts, IFX: 18 pts (unknown)	Serious infection, anaphylaxis (390.5 PY)
Horneff 2017, Germany [10]	Prospective OS	245 sJIA, age: 9.4 ± 5.0 years in ETN group, pre-registration treatment: GC 100%, MTX 88%, DMARDs 95%, biologics 1.4%	ETN: 143 pts (GC 83%, MTX 81%)	Disease activity index, systemic symptoms, joint symptoms, relapse (24 months)
Prince 2009, Netherlands [21]	Prospective OS	146 JIA (including 39 sJIA), insufficient response to MTX	ETN: 39 pts, 0.4–0.8 mg/kg/dose (GC 46%, NSAIDs 84%, GC 46%, MTX 77%, other DMARDs 9%)	Disease activity index (24 months)
Russo 2002, Argentina [22]	Prospective OS	15 sJIA, non-responders to MTX therapy for 3 months	ETN 15 pts, 0.4 mg/kg/dose (MTX 100%, GC 80%, CyA 13%)	Disease activity index, joint symptoms, activities of daily living, administration site reaction (12 months)
Zuber 2011, Poland [23]	Retrospective OS	188 JIA (including 28 sJIA). Only sJIA was used for results. unresponsive or intolerant to MTX	ETN 188 pts (unknown)	Disease activity index, malignancy (72 months)
Hu 2016, China [24]	Retrospective OS	12 sJIA, GC dependent or ineffective with GC in combination treatment with MTX, AZA, or CyA	ETN 12 pts, 0.4 mg/kg/dose (GC 100%, CyA 50%, AZA 33%, MTX 16.7%)	Joint symptoms, relapse, anaphylaxis (18 months)
Lovell 2000, USA [25]	Prospective OS	69 JIA (including 19 sJIA). Used the intervention arm of the randomised withdrawal trial, active disease despite treatment with NSAIDs and MTX	ETN 69 pts, 0.4 mg/kg/dose (unknown)	Joint symptoms, serious infection, administration site reaction (12 months)
Halbig 2009, Germany [26]	Prospective OS	437 JIA (including 76 sJIA). Only 12 sJIA were used for results. non-responders to MTX	ETN 76 pts (unknown)	Activities of daily living (24 months)
Kimura 2005, USA [27]	Retrospective OS	82 sJIA	ETN 82 pts, increased from baseline 0.42 $\pm$ 0.7 mg/kg/dose (GC 73%, MTX 76.8%)	Serious infection, MAS, administration site reaction (24.8 $\pm$ 12.3 months)
Woerner 2015, France [28]	Retrospective OS	77 sJIA	ETN 12 pts (NSAIDs 92%, GC 83%, MTX 8%)	Serious infection, malignancy (median: 34 months)
Quartier 2003, France [29]	Prospective OS	61 JIA (including 22 sJIA). Only 22 sJIA were used for results. intolerance to or lack efficacy of MTX, active chronic arthritis	ETN: 61 pts, 0.4 mg/kg/dose (GC 100%, MTX 100%)	Serious infection, administration site reaction (12 months)
Windschall 2015, Germany [30]	Prospective OS	12 JIA (including 4 sJIA). Only 4 sJIA were used for results. non-responders to GC	ETN: 12 pts (MTX 100%, GC 55%, CyA 8%)	Serious infection, malignancy (24 months)

(continued)

Table 1. (Continued)

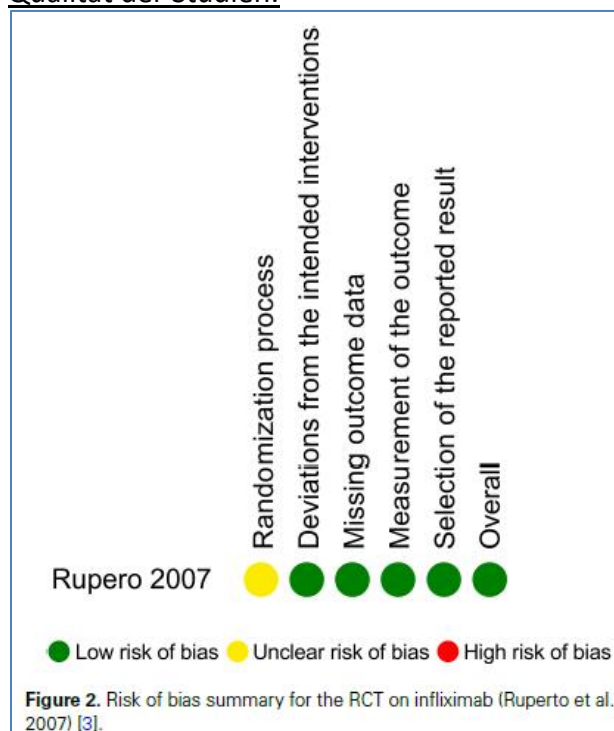
Study ID, country	Study design	Number of participants, ^a treatment, and condition before TNF inhibitor administration	Medications, number of patients administered (concomitant drugs) ^a	Outcomes (evaluation period or PY)
Horneff 2018, Germany [31]	Retrospective OS	278 sJIA	ETN: 152 pts, ADA: 19 pts (unknown)	Serious infection, malignancy, MAS, anaphylaxis (3 months)
Seraya 2017, Russia [32]	Prospective OS	125 JIA (including 50 sJIA), high disease activity	ETN: 25 pts, ADA: 25 pts (unknown)	Growth disturbance (24 months)
Muzaffer 2019, Saudi Arabia [33]	Retrospective OS	38 JIA (including 9 sJIA), non-responders to NSAIDs and DMARDs	ADA (MTX 82%, GC 50%, NSAIDs 18%)	Disease activity index, administration site reaction (unknown)
Aygun 2019, Turkey [34]	Retrospective OS	307 JIA (including 52 sJIA), insufficient response to NSAIDs or DMARDs for 3 months	ADA: 60 pts, IFX: 11 pts (unknown)	Serious infection (12 months)
Pontikaki 2013, Italy [35]	Retrospective OS	25 JIA (including 2 sJIA), non-responders to MTX, other TNF inhibitors, anti-CD20 and anti-IL-1	GLM: 50mg/dose (unknown)	Disease activity index (unknown)
Pontikaki 2013, Italy [36]	Retrospective OS	12 JIA (including 2 sJIA), non-responders to MTX, other TNF inhibitors, anti-CD20 and anti-IL-1	CZP: 12 pts, 400 mg at 0, 2, and 4 weeks and 200 mg every other week (unknown)	Disease activity index (unknown)

Data with insufficient information were not listed.

^aOnly medications that were TNF inhibitors and the number of patients who received them were used in the results.

ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CyA, cyclosporine A; CZP, certolizumab pegol; ETN, etanercept; GC, glucocorticoid; GLM, golimumab; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OS, observational study; pts, patients; PY, patient-years; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Improvement of the disease activity index

In the RCT on infliximab, ACR Pedi 30/50/70 responses at 14 weeks were 63.8%/50.0%/22.4%, and the RRs compared with the placebo group were 1.30 [95% confidence interval (CI): 0.94–1.79]/1.48 (95% CI: 0.95–2.29)/1.89 (95% CI: 0.81–4.40), respectively [3] (Table 2, Supplementary Figure S1). Since the study design, in which 122 patients with JIA, including only 19 with systemic JIA, were treated with 3 mg/kg infliximab, the indirectness was very serious and the quality of evidence was low. Table 3 presents the disease activity index for the observational studies. At 12 months, ACR Pedi 30/50/70 responses for infliximab were 73.3%/53.5%/40.0%, respectively, and 76.7%/64.7%/46.4%,

respectively, for etanercept. The achievement of inactive disease for adalimumab over an unknown evaluation period was 22.2%. The DAS- 28 responses for golimumab were 68.0% over an unknown evaluation period and 66.7% for certolizumab pegol at 8 months, and the quality of evidence for these results was very low.

Table 2. Body of evidence: disease activity index at 14 weeks for the infliximab RCT.

Outcome	Quality assessment					Summary of findings			
	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Number of patients (%)		Relative risk (95% CI)	Quality
						Placebo	Intervention		
ACR Pedi 30 response	0	NA	-2	0	0	29/59 (49.2)	37/58 (63.8)	1.30 (0.94–1.79)	○○○○ Low
ACR Pedi 50 response	0	NA	-2	0	0	20/59 (33.9)	29/58 (50.0)	1.48 (0.95–2.29)	○○○○ Low
ACR Pedi 70 response	0	NA	-2	0	0	7/59 (11.9)	13/58 (22.4)	1.89 (0.81–4.40)	○○○○ Low

The ACR Pedi 30/50/70 responses at 14 weeks in the RCT for infliximab are shown [3]. There were 122 patients with JIA, including 19 with systemic JIA. Quality assessment was scored as follows: 0, not serious; -1, serious; and -2, very serious. Inconsistency was not assessed because there was only one RCT.
ACR Pedi response, American College of Rheumatology pediatric response; CI, confidence interval; NA, not assessed; there was only one study.

Table 3. Body of evidence: disease activity index in the observational studies.

Outcome (number of studies)	Quality assessment					Summary of findings	
	Limitations	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Publication bias	Number of patients (%)	
						Intervention	Quality
ACR Pedi 30 response – 12 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	11/15 (73.3)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 12 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	8/15 (53.3)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 12 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	6/15 (40.0)	○○○○ Very low
DAS-28 response – 6 months, infliximab (1)	-1	NA	-2	0	0	3/4 (75.0)	○○○○ Very low
Inactive disease – 3 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	26/126 (20.6)	○○○○ Low
ACR Pedi 30 response – 3 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	116/170 (68.2)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 3 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	86/170 (50.6)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 3 months, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	53/178 (29.8)	○○○○ Low
ACR Pedi 90 response – 3 months, etanercept (2)	-2	0	0	0	0	16/130 (12.3)	○○○○ Very low
Inactive disease – 6 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	30/138 (21.7)	○○○○ Low
ACR Pedi 30 response – 6 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	92/134 (68.7)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 6 months, etanercept (3)	-1	0	0	0	0	78/134 (58.2)	○○○○ Low
ACR Pedi 70 response – 6 months, etanercept (3)	-1	0	0	0	0	50/153 (32.7)	○○○○ Low
ACR Pedi 90 response – 6 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	22/138 (15.9)	○○○○ Low
Inactive disease – 12 months, etanercept (3)	-1	0	0	0	0	40/161 (24.8)	○○○○ Low
ACR Pedi 30 response – 12 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	102/133 (76.7)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 12 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	86/133 (64.7)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 12 months, etanercept (4)	-2	0	0	0	0	77/166 (46.4)	○○○○ Very low
ACR Pedi 90 response – 12 months, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	28/137 (20.4)	○○○○ Low
Inactive disease – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	36/143 (25.2)	○○○○ Very low
ACR Pedi 30 response – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	75/92 (81.5)	○○○○ Very low
ACR Pedi 50 response – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	70/92 (76.1)	○○○○ Very low
ACR Pedi 70 response – 24 months, etanercept (3)	-2	0	0	0	0	55/143 (38.5)	○○○○ Very low
ACR Pedi 90 response – 24 months, etanercept (2)	-2	0	0	0	0	22/127 (17.3)	○○○○ Very low
Inactive disease ^a , adalimumab (1)	-1	NA	-2	-1	0	2/9 (22.2)	○○○○ Very low
DAS-28 response ^a , golimumab (1)	-1	NA	-2	-2	0	17/25 (68.0)	○○○○ Very low
DAS-28 response – 8 months, certolizumab pegol (1)	-1	NA	-2	-2	0	8/12 (66.7)	○○○○ Very low

Quality assessments were scored as follows: 0, not serious; -1, serious, and -2, very serious.
^aNo information on observation period.
ACR Pedi response, American College of Rheumatology pediatric response; DAS-28, modified disease activity score with 28 joint counts; NA, not assessed; there was only one study.

Improvement of systemic symptoms

Under steroid and methotrexate treatment, 2/143 (1.4%) patients had systemic symptoms at the start of etanercept treatment, and the rate of patients with residual systemic symptoms after 3/6/12/24 months of etanercept were 0.0%/0.0%/1.4%/0.0%, respectively, but the quality of evidence was very low (Table 4).

Improvement of joint symptoms

Under steroid and methotrexate treatment, the improvement of joint symptoms, which indicates the percentage of patients who had no active joint movement, for etanercept at 3/6/12/24 months were 48.0%/47.1%/42.9%/43.9%, respectively, and the quality of evidence was very low (Table 4).

Improvement of activities of daily living

CHAQ was used to assess activities of daily living for etanercept treatment (Table 4). Russo et al. reported the median CHAQ score as 1.1 before treatment and 0.7/0.9/0.6 at 3/6/12 months, respectively [22]. Halbig et al. reported the mean ± standard deviation (SD) CHAQ score as 1.0 ± 0.84 before treatment and 0.21 ± 0.43/0.23 ± 0.43/0.19 ± 0.39 at 6/12/24 months, respectively [26].

Improvement of growth disturbance

Konopelko et al. reported that the growth rate SD score (SDS) tended to improve with infliximab treatment, but the difference in growth rate after 1 year of infliximab treatment both before and after puberty was not significant [18] (Table 4). Seraya et al. reported that adalimumab treatment significantly improved the growth rate SDS after 24 months, but etanercept did not [32]. However, the quality of both studies was very low.

Relapse

Horneff et al. reported that the rate of relapse in 143 patients with systemic JIA treated with etanercept was 2.8 patient years (PY) to 355.8 PY [10] (Table 4). Hu et al. reported that 7/12 (58%) patients with systemic JIA treated with etanercept relapsed within 18 months [24]. The quality of these studies was low.

Table 4. Body of evidence: efficacy other than disease activity index in observational studies.

Outcome (number of studies)	Quality assessment					Summary of findings	
	Limitations	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Publication bias	Intervention Number of patients (%)	Quality
Improvement of systemic symptoms ^a – 3 months, etanercept (1)	–2	NA	–1	0	0	0/143 (0.0)	○○○○ Very low
Improvement of systemic symptoms ^a – 6 months, etanercept (1)	–2	NA	–1	0	0	0/143 (0.0)	○○○○ Very low
Improvement of systemic symptoms ^a – 12 months, etanercept (1)	–2	NA	–1	0	0	2/143 (1.4)	○○○○ Very low
Improvement of systemic symptoms ^a – 24 months, etanercept (1)	–1	0	–1	–1	0	0/143 (0.0)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms ^b – 3 months, etanercept (4)	–2	0	0	0	0	48/100 (48.0)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms ^b – 6 months, etanercept (4)	–2	0	0	0	0	49/104 (47.1)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms ^b – 12 months, etanercept (3)	–2	0	0	0	0	39/91 (42.9)	○○○○ Very low
Improvement of joint symptoms ^b – 24 months, etanercept (2)	–2	0	0	0	0	36/82 (43.9)	○○○○ Very low
Improvement of CHAQ – 3 months, etanercept (1)	–1	0	0	0	0	Details in the text	○○○ Low
Improvement of CHAQ – 6 months, etanercept (2)	–2	0	0	0	0	Details in the text	○○○○ Very low
Improvement of CHAQ – 12 months, etanercept (2)	–2	0	0	0	0	Details in the text	○○○○ Very low
Improvement of CHAQ – 24 months, etanercept (1)	–2	NA	–2	–1	0	Details in the text	○○○○ Very low
Improvement of growth disturbance, infliximab (1)	–1	NA	–2	–1	0	Pre-pubertal growth rate SDS: –0.54 ± 0.27 before infliximab, 0.62 ± 0.9 after infliximab ($P > .05$). Post-pubertal growth rate SDS: –0.73 ± 0.43 before infliximab, –0.004 ± 0.47 after infliximab ($P > .05$)	
Improvement of growth disturbance – 24 months, etanercept (1)	–1	NA	–2	–1	0	Growth rate SDS: –0.35 ± 0.34 before etanercept, –0.22 ± 0.34 after etanercept ($P > .05$)	○○○○ Very low
Improvement of growth disturbance – 24 months, adalimumab (1)	–1	NA	–2	–1	0	Growth rate SDS: –0.63 ± 0.29 before adalimumab, –0.31 ± 0.31 after adalimumab ($P = .02$)	○○○○ Very low
Relapse, etanercept (2)	–1	–1	0	0	–1	11/155 (7.1)	○○○ Low

Quality assessments were scored as follows: 0, not serious; –1, serious; and –2, very serious.
 NA: not assessed; there was only one study.
^aUnder steroid and methotrexate treatment, 2/143 patients had systemic symptoms at the start of etanercept. The number of patients with residual systemic symptoms is shown.
^bNumber of patients with improvement in all cases of active arthritis.
 CHAQ, Childhood Stanford Health Assessment Questionnaire; SDS, standard deviation score.

Safety

Table 5 shows the safety of TNF inhibitors in the observational studies. The incidence of MAS, serious infection, and malignancy ranged from 0% to 4%. In patients treated with infliximab, anaphylaxis occurred in 3/18 (17%). However, the quality of evidence was very low. Infusion reaction occurred in 18/80 patients (23%) with infliximab, and the quality of evidence was low.

Table 5. Body of evidence: safety of TNF inhibitors in the observational studies.

Outcome (number of studies)	Quality assessment					Summary of findings	
	Limitations	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Publication bias	Intervention	Quality
Macrophage activation syndrome, infliximab (1)	-2	NA	-2	0	0	0/4 (0.0)	○○○○ Very low
Macrophage activation syndrome, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	8/291 (2.7)	○○○ Low
Macrophage activation syndrome, adalimumab (2)	-1	0	-1	0	0	0/30 (0.0)	○○○ Low
Serious infection, infliximab (4)	-1	0	0	-1	0	1/95 (1.1)	○○○ Low
Serious infection, etanercept (7)	-1	0	0	0	0	13/325 (4.0)	○○○ Low
Serious infection, adalimumab (3)	-1	0	0	-1	0	1/107 (0.9)	○○○ Low
Anaphylaxis, infliximab (1)	-1	NA	-2	-1	0	3/18 (16.7)	○○○○ Very low
Anaphylaxis, etanercept (2)	-1	0	0	0	0	1/164 (0.6)	○○○ Low
Anaphylaxis, adalimumab (1)	-1	NA	-2	-1	0	0/28 (0.0)	○○○○ Very low
Infusion reaction, infliximab (3)	-1	-1	0	-1	0	18/80 (22.5)	○○○ Low
Malignancy, infliximab (2)	-1	0	-1	-1	0	0/61 (0.0)	○○○ Low
Malignancy, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	3/202 (1.5)	○○○ Low
Malignancy, adalimumab (1)	-2	NA	-2	0	0	0/19 (0.0)	○○○○ Very low
Administration site reaction, etanercept (4)	-1	0	0	0	0	22/138 (15.9)	○○○ Low
Administration site reaction, adalimumab (1)	-1	NA	-1	0	0	4/38 (10.5)	○○○ Low

Quality assessment was scored as follows: 0, not serious; -1, serious; and -2, very serious.
NA: not assessed; there was only one study.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our systematic review investigated the efficacy and safety of TNF inhibitors for systemic JIA reported in observational studies as well as RCTs. It was difficult to directly compare the efficacy of glucocorticoid therapy and TNF inhibitor combination therapy for systemic JIA. As indicated by ACR Pedi, treatment with TNF inhibitors did not sufficiently improve the disease activity index in patients with systemic JIA, but the improvement of systemic and joint symptoms, respectively, was comparable to that with IL-6 and IL-1 inhibitors, although the quality of evidence was very low. Therefore, TNF inhibitors are unlikely to be preferentially administered in patients with systemic JIA. Although TNF inhibitors may be relatively safe to administer, patients treated with infliximab must be closely monitored for allergy symptoms. Further studies, particularly well-designed RCTs, are necessary to confirm the efficacy and safety of TNF inhibitors for systemic JIA.

Kommentare zum Review

Aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden Indikationsgebiet, wurden abweichend auch SR extrahiert, die sich auf Beobachtungsstudien beziehen.

Nishimura K et al., 2024 [4].

Efficacy and safety of abatacept for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review

Fragestellung

This systematic review assessed the efficacy and safety of abatacept in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methodik

Population:

- patients with systemic JIA

Intervention/Komparator:

- treatment with TNF inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol), abatacept and/or rituximab

Endpunkte:

- improvement of disease activity index, systemic symptoms joint symptoms, activities of daily living, growth disturbance and relapse or safety outcomes

Recherche/Suchzeitraum:

- 1 January 2000 and 20 February 2021
- PubMed (MEDLINE), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ichushi-Web (NPO Japan Medical Abstracts Society), and the clinical trial website (Clinicaltrials.gov)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The studies were assessed for selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, and other biases according to the Manual for Developing Clinical Practice Guidelines by Minds, a project to promote evidence-based medicine in Japan

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 observational studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Characteristics of the included studies on abatacept.

Study ID, country	Study design	Number of participants ^a	Medications, number of patients administered (concomitant drugs) ^a	Outcomes (evaluation period or PY)
Ruperto 2008, international study [4]	Prospective OS ^c	190 JIA (including 37 sJIA)	ABT 10 mg/kg/dose ^d (unknown)	Disease activity index, serious infection and malignancy (4 months)
Zholobova 2013, Russia [17]	Prospective OS	27 JIA (including 7 sJIA)	ABT 10 mg/kg/dose ^d (unknown)	Disease activity index and infusion reaction (12 months)
Ruperto 2018, international study [18]	Prospective OS	173 JIA (including 5 sJIA)	Subcutaneous ABT ^e (GC 32.4% and MTX 78.6% of JIA)	Disease activity index (12 months)
Russo 2017, Argentina [19]	Retrospective OS	47 sJIA	ABT ^f 5 pts (unknown)	MAS, serious infection, malignancy (4.2 PY)
Brunner 2018 ^b , international study [20]	Prospective OS	173 JIA (including 5 sJIA)	Subcutaneous ABT ^e (GC 32.4% and MTX 78.6% of JIA)	Malignancy, administration site reaction (309.8 PY)
Beukelman 2016, the USA [21]	Retrospective OS	6190 sJIA (including 490 sJIA)	ABT ^f 35 pts (GC 56% of JIA)	Serious infection (100 PY)
Woerner 2015, France, Switzerland and Belgium [22]	Retrospective OS	77 sJIA	ABT ^f 3 pts (unknown)	Serious infection (9.6 PY)

Data with insufficient information were not listed.
^aMedications are listed only for abatacept and number of patients used in the results for systematic review.
^bThis study was the same as Ruperto 2018, and only non-duplicate outcomes were used.
^cData from the open-label lead-in period before randomly assigned in randomised controlled withdrawal trial.
^dABT was administered at day 1, weeks 2 and 4 and every 4 weeks thereafter.
^eABT was administered weekly based on body-weight tier [10 to <25 kg (50 mg), 25 to <50 kg (87.5 mg), and ≥50 kg (125 mg)].
^fABT dosage and administration were unknown.
 ABT, abatacept; GC, glucocorticoid; MAS, macrophage activation syndrome; MTX, methotrexate; OS, observational study; PY, patient-years; sJIA, systemic juvenile idiopathic arthritis.

Qualität der Studien:

Supplementary Table S2. Risk of bias for each result.

Risk of bias was evaluated as follows: no risk and minor risk, 0; low risk, -1, and high risk, -2. Control bias was stated as NA because there was no control group in the observational studies. No ascenders (dose-response relationship, effect-diminishing confounding and effect size) were applicable in any study.

Supplementary Table S2-1. Improvement of the disease activity index.

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Ruperto 2008 [4]	-2	-1	-1	0	-1	0	-1	-2	0	NA	0	-2
Zholobova 2013 [17]	-2	-1	-1	-1*	-1	-1	-1	0	0	NA	0	0
Ruperto 2018 [8]	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	-1	NA	0	-1

* The attention bias at 12 months was -1, whereas at 6 months it was 0.

Supplementary Table S2-2. Macrophage activation syndrome.

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Russo 2017 [19]	-2	-1	0	-1	-1	0	-1	0	-1	NA	0	0

Supplementary Table S2-3. Serious infection.

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Ruperto 2008 [4]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	-1	-1	NA	0	-1
Russo 2017 [19]	-2	-1	0	-1	-1	0	-1	0	-1	NA	0	0
Beukelman 2016 [21]	-2	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	NA	0	-1
Woerner 2015 [22]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	-1	NA	0	0

Supplementary Table S2-4. Infusion reaction.

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Zholobova 2013 [17]	-2	-1	0	-1	-1	-1	-1	0	-1	NA	0	0

Supplementary Table S2-5. Malignancy.

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Ruperto 2008 [4]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	-1	0	NA	0	0
Russo 2017 [19]	-2	-1	0	0	-1	0	-1	0	0	NA	0	0
Brunner 2018 [20]	-2	-1	0	0	-1	-1	-1	-1	0	NA	0	0

Supplementary Table S2-6. Administration site reaction.

Study ID	Internal bias (Risk of bias)							External bias (Indirectness)				
	Selection bias	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Other		Total	Population bias	Intervention bias	Control bias	Outcome bias	Total
					Confounding bias	Other bias						
Brunner 2018 [20]	-2	-1	-1	0	-1	-1	-1	-1	-1	NA	0	-1

Studienergebnisse:

Improvement of the disease activity index

Table 2 presents the disease activity index. ACR Pedi 30/ 50/70/90 responses at 3 months were 64.8%/50.3%/27.9%/ 12.6%, respectively. The achievement of inactive disease at 3 months was 12.6%. ACR Pedi 30/50/70 responses at 6 months were 85.7%/71.4%/42.9%, respectively. ACR Pedi 30/50/70/90 responses at 12 months were 80.0%/50.0%/40.0%/20.0%, respectively. However, certainty for these results was very low. For disease activity at 3 months, almost all studies had high indirectness due to the large influence of population bias. For disease activity at 6 and 12 months, indirectness was low, but the low number of cases and studies introduced high levels of imprecision. Outcomes on improvement of systemic symptoms, joint symptoms, activities of daily living, growth disturbance, and reduction of relapse were not obtained.

Table 2. Evidence profile: disease activity index.

Certainty assessment							Summary of findings ^a		
Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Other considerations	Number of patient		Importance
							Abatacept	Certainty	
ACR Pedi 30 response (3 months) 1 [4]	Observational study	-1	NA	-1	-2	0	123/190 (64.7%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 50 response (3 months) 2 [4] [18]	Observational study	-1	0	-1	-2	0	98/195 (50.3%)	○○○○ Very Low	8
ACR Pedi 70 response (3 months) 1 [4]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	53/190 (27.9%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 90 response (3 months) 1 [18]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	24/190 (12.6%)	○○○○ Very low	7
Inactive disease (3 months) 1 [4]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	24/190 (12.6%)	○○○○ Very low	7
ACR Pedi 30 response (6 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	6/7 (85.7%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 50 response (6 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	5/7 (71.4%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 70 response (6 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	3/7 (42.9%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 30 response (12 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	4/5 (80.0%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 50 response (12 months) 2 [4] [17]	Observational study	-1	0	-2	-1	0	5/10 (50.0%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 70 response (12 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	2/5 (40.0%)	○○○○ Very low	8
ACR Pedi 90 response (12 months) 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	1/5 (20.0%)	○○○○ Very low	8

Certainty assessments were described as follows: 0, not serious; -1, serious and -2, very serious. Importance was described in 1-9 (9 was the most important).

NA: not assessed; there was only one study.

*All studies were observational, with no control group and no data on effect indicators were available.

Safety

Table 3 shows the safety of abatacept. MAS occurred in none of the five patients, although the quality of evidence was very low. Serious infection occurred in 6/233 patients (2.6%), and certainty was low. Infusion reaction occurred in none of the seven patients, and certainty was very low. Malignancy occurred in 3/368 patients (0.82%), and certainty was low. Administration site reaction occurred in 12/173 patients (6.9%), and certainty was low.

Table 3. Evidence profile: safety.

Number of studies	Study design	Risk of bias	Certainty assessment				Summary of findings ^a		Certainty	Importance
			Inconsistency	Imprecision	Indirectness	Other considerations	Abatacept	Number of patient		
Macrophage activation syndrome 1 [19]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	0/5 (0.0%)		○○○○ Very low	8
Serious infection 4 [4] [19] [21] [22]	Observational study	-1	-1	0	-1	0	6/233 (2.6%)		○○○ Low	7
Infusion reaction 1 [17]	Observational study	-1	NA	-2	0	0	0/7 (0.0%)		○○○○ Very low	8
Malignancy 3 [4] [19] [20]	Observational study	-1	0	0	0	0	3/368 (0.82%)		○○○ Low	8
Administration site reaction 1 [20]	Observational study	-1	NA	-1	-1	0	12/173 (6.9%)		○○○ Low	6

Certainty assessments were described as follows: 0, not serious; -1, serious and -2, very serious. Importance was described in 1-9 (9 was the most important).
NA: not assessed; there was only one study.
^aAll studies were observational, with no control group and no data on effect indicators were available.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our systematic review investigated the efficacy and safety of abatacept for systemic JIA. Abatacept improved the disease activity index as indicated by the ACR Pedi. In addition, abatacept was as safe as IL-6 and IL-1 inhibitors. However, because the quality of evidence is low or very low, both the efficacy and safety data in this systematic review should be carefully interpreted. Further studies are needed to confirm the efficacy and safety of abatacept for systemic JIA, especially its efficacy on joint symptoms.

Kommentare zum Review

Aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden Indikationsgebiet, wurden abweichend auch SR extrahiert, die sich auf Beobachtungsstudien beziehen.

Horneff G et al., 2023 [2].

Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review

Fragestellung

A systematic literature review was conducted to summarize efficacy and safety data from studies that evaluated tumor necrosis factor inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methodik

Population:

- Children, adolescents, and adults with JIA categorized as polyarthritis (rheumatoid factor positive or negative), extended oligoarthritis, psoriatic arthritis, enthesitis-related arthritis, or systemic arthritis.

Intervention/Komparator:

- Monotherapy or combination therapy (with conventional DMARD or other agent) with adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, or infliximab (including Benepali®, Eticovo®, Erelzi®, Amgevita®, Hadlima®, Hulio®, Hyrimoz®, Imraldi®, Abrilada®, Inflectra®, Renflexis®, Ixifi®, and Avsola® biosimilars).

Endpunkte:

- Efficacy/Effectiveness

- JIA-ACR score/ACR pediatric score, JADAS, inactive disease, remission (6 months of inactive disease), C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, active joint count, swollen joint count, joints with limitation of motion, Physician's Global Assessment, Patient/Parent Global Assessment, treatment duration, drug survival, discontinuation due to inefficacy, and discontinuation due to remission.
- Safety
 - Exposure-adjusted AEs (grade 3+), serious AEs, treatment-emergent AEs, treatment-related AEs, discontinuation due to AE, incidence of anti-drug antibodies, immunogenicity, death, and mortality.
- Quality of life
 - Quality-adjusted life years, disability-adjusted life years, CHQ, EQ-5D, PedsQL, PQRL, RAND-36, SF36, visual analog scales, and other tools.

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase®, MEDLINE®, and PubMed®
- updated on March 16, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias 2
- Newcastle–Ottawa Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 87 publications (3.7%) were included in the qualitative synthesis
- 13 RCTs, nRCTs, and open-label studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Summary of study type and patient characteristics in SLR-identified publications (<i>n</i> = 87) by TNFi treatment				
	Adalimumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab
Study type, <i>n</i>				
Total	26	67	7	14
Observational	22	55	5	12
RCT	3	8	1	1
nRCT	1	4	1	1
JIA category, <i>n</i>				
Multiple	9	26	3	5
PA	3	11	2	1
sJIA	1	5	0	0
nsJIA	1	3	0	0
ERA	1	7	0	0
Age at treatment start, years				
Mean	3.0–17.5	3.1–16.2	11.1–13.6	10.6–21.8
Median	4.9–13.9	10.0–21.0	13.0*	11.9*
Follow-up duration				
Mean, years	3.58–3.96	0.5–6.8	1.0*	0
Median, months	51.0–53.7	12.0–35.6	0	51.0–53.7
Range, months	3–120	3–216	7–40	12–120
Person-years	14–1,855	3–6,726	3.5–326	26–591
* Data are from a single study				
ERA Enthesitis-related arthritis, JIA Juvenile idiopathic arthritis, nRCT Nonrandomized controlled trial, nsJIA Nonsystemic juvenile idiopathic arthritis, PA Polyarticular arthritis, RCT Randomized controlled trial, SLR Systematic literature review, sJIA Systemic juvenile idiopathic arthritis, TNFi Tumor necrosis factor inhibitor				

Qualität der Studien:

Supplementary Table 8. Quality assessment of RCTs using ROB2

Source	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants, personnel	Blinding of outcome assessors	Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Overall
Alexeeva et al, 2021 (1)	+	+	+	+	+	+	+
Wallace et al, 2012 (14)	+	+	+	?	+	+	+
Lovell et al, 2000, 2003, 2006, 2008 (6-9)	+	+	+	+	+	+	+
Horneff et al, 2015 (5)	?	+	+	+	+	+	+

Key: + = low risk of bias; ? = unclear risk of bias.
ROB2 = Risk of Bias Tool version 2.

Supplementary Table 9. Quality assessment of nRCTs using Newcastle–Ottawa Scale

Source	Selection				Comparability	Outcome			Total
	Representativeness of exposed cohort	Selection of non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Outcome of interest not present at start	Comparability of cohorts on basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Follow-up long enough for outcomes to occur	Adequacy of follow-up of cohorts	
Horneff et al, 2014 (17)									
Constantin et al, 2016 (15)	1	0	1	0	0	1	1	1	5
Földvari et al, 2019 (16)									
Kingsbury et al, 2014 (18)	1	0	1	0	0	1	1	1	5
Ruperto et al, 2021 (19)	1	0	1	0	0	1	1	1	5

Interpretation of scores: 0–3 = poor, 4–5 = fair, ≥6 = good.

Studienergebnisse:

Summary of efficacy outcomes

Across the RCTs, nRCTs, and open-label studies, the following percentages of patients achieved JIA-ACR responses at Week 12 after initiation of adalimumab either as monotherapy or in combination with methotrexate): JIA-ACR30, 71–94%; JIA-ACR50, 68–90%; JIA-ACR70, 55–61%; and JIA-ACR90, 39–42% (Table 2).

Table 2 Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of adalimumab

JIA categories	Patients, <i>n</i>	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90, % of patients	Exposure, PY	SAE, <i>n</i>	SAE/100PY
NCT00048542 (3-part RCT) [15, 45]						
Multiple	ADA + MTX: 85	16 weeks lead-in	94/91/71/28	27.0	3	11.1
	ADA: 86		74/64/46/26	29.3	4	13.7
	PBO + MTX: 37	48 weeks randomized phase	38/38/27/27	15	1	6.7
	ADA + MTX: 38		63/63/63/42	18.3	0	0
	ADA: 30		57/53/47/30	14.4	0	0
	ADA + MTX: 71	104 weeks OLE	NR	127.4	7	5.5
	ADA: 57		NR	102.6	2	2.0
	ADA +/– MTX: 171	312 weeks	NR	592.8	75	12.7
NCT00775437 (Open-label study) [39]						
Multiple	ADA: 31	12 weeks	94/90/61/39	NR	X	X
	ADA: 30	24 weeks	90/83/73/37	NR	X	X
	ADA: 3	120 weeks	NR	45.1	5	11.1
NCT01166282 (RCT and OLE) [40]						
ERA	ADA: 31	12 weeks randomized phase	71/68/55/42	NR	1	NR
	ADA: 46	52 weeks OLE	> 80/ > 80/ > 75/ > 60	NR	5	NR

ACR American College of Rheumatology, ADA Adalimumab, JIA Juvenile idiopathic arthritis, MTX Methotrexate, *n* Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PBO Placebo, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, SAE Serious adverse event

Corresponding proportions of patients achieving these responses at Week 12 after initiation of etanercept (mono- or combination therapy) were as follows: JIAACR30, 73–94%; JIA-ACR50, 53–78%; JIA-ACR70, 36–59%; and JIA-ACR90, 28% (Table 3).

Table 3 Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of etanercept

JIA categories	Patients, n	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90/100, % of patients	Exposure, PY	SAE, n	SAE/100PY
NCT00357903 (RCT with open-label wash-in, double-blind randomized treatment phase, and OLE) [13, 34–36]						
Multiple	ETN: 69	3 months	74/64/36/NR/NR	NR	NR	NR
	ETN: 69	1 year	NR	57	5	9.0
	ETN: 52	2 years	69/67/57/NR/NR	50	8	16.0
	ETN: 48	3 years	NR	45	9	20.0
	ETN: 42	4 years	NR	40	5	13.0
	ETN: 37	5 years	NR	36	2	6.0
	ETN: 34	6 years	NR	33	0	0
	ETN: 31	7 years	NR	29	4	14.0
ETN: 69	LFU	83/77/61/41/18	318	39	12.0	
PA onset	ETN: 30	24 months OLE	73/73/63/NR/NR	NR	NR	NR
TREAT (Randomized treat-to-target concept trial with treatment switch from placebo to active if target not reached) [37]						
PA	ETN + MTX + pred: 42	16 weeks	NR/NR/71/NR/NR	NR	NR	NR
	PBO + MTX + PBO: 43	16 weeks	NR/NR/44/NR/NR	NR	NR	NR
	ETN + MTX + pred: 30	24 weeks	NR/NR/40/NR/NR	NR	NR	NR
CLIPPER; NCT00962741 (Open-label study and OLE) [38, 42]						
Multiple	ETN: 127	12 weeks	86/78/59/28/22	NR	NR	NR
		96 weeks	84/84/79/55/46	215.1	16	7.4
ExOA	ETN: 60	12 weeks	90/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
		96 weeks	88/88/83/55/48	103.6	2	1.9
ERA	ETN: 38	12 weeks	83/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
		96 weeks	79/76/68/53/40	61.3	11	17.9
CLIPPER2; NCT01421069 (Long-term OLE of CLIPPER) [44]						
Multiple	ETN: 109	6 years	NR	524.4	32*	6.1*
ExOA	ETN: 55	6 years	NR	245.6	11*	4.5*
ERA	ETN: 31	6 years	NR	158.9	17*	10.7*
REMINDER (24-week, open-label treatment phase following a 24-week withdrawal-design RCT) [41]						
ERA	ETN: 41	24 weeks	93/93/80/56/46	18.2	1	5.5
BeSt for Kids-study; NTR1574 (randomized, treat-to-target concept trial) [43]						
Multiple	MTX/SSZ: 32	3 months	50/31/25/NR/NR	NR	2	NR
	MTX + pred: 32		53/38/19/NR/NR	NR	1	NR
	ETN + MTX: 30		73/53/47/NR/NR	NR	0	NR
EudraCT 2015–003,384–11 (RCT) [46]						
Multiple	ETN + MTX: 35	12 weeks	94/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
	PBO + MTX: 33		61/NR/NR/NR/NR	NR	NR	NR
	ETN + MTX: 35	48 weeks	NR	NR	NR	NR
	PBO + MTX: 33		NR	NR	2	NR

*Treatment-emergent serious adverse events

ACR American College of Rheumatology, ERA Enthesitis-related arthritis, ETN Etanercept, ExOA Extended oligoarticular arthritis, JIA Juvenile idiopathic arthritis, LFU Last follow-up, MTX Methotrexate, n Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PA polyarticular arthritis, PBO Placebo, pred Prednisolone, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, RF Rheumatoid factor, SAE Serious adverse event, SSZ Sulfasalazine

In the golimumab RCT, the following percentages of patients achieved JIA-ACR30, -ACR50, -ACR70, and -ACR90 at Week 16 after golimumab initiation: 89%, 79%, 66%, and 36%, respectively (Table 4).

Table 4 Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of golimumab

JIA categories	Patients, n	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90, % of patients	Exposure, PY	SAE, n	SAE/100PY
GO KIDS; NCT01230827 (3-part RCT) [20]						
Multiple	GOL: 173	16 weeks OLE	89/79/66/36	53.7	8	16.8
	PBO: 76	48 weeks	NR	NR	10	32.5
	GOL: 78		53/51/47/39	NR	8	17.1
	PBO (to GOL): 76	96 weeks OLE	74/74/69/53	NR	7	10.4
	GOL: 78		69/69/65/49	NR	13	24.3
	GOL: 173	160 weeks	NR	325.6	39	18.1
NCT02277444 (1-arm, open-label study) [47]						
PA (RF –), PA (RF +), ERA, ExOA, PsA, sJIA	GOL: 127	28 weeks	84/80/70/47	NR	NR	NR
		52 weeks	76/74/65/49	NR	9	8.2

ACR American College of Rheumatology, ERA Enthesitis-related arthritis, ExOA Extended oligoarticular arthritis, GOL Golimumab, JIA Juvenile idiopathic arthritis, n Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PA Polyarticular arthritis, PBO Placebo, PsA Psoriatic arthritis, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, RF Rheumatoid factor, SAE Serious adverse event, sJIA Systemic juvenile idiopathic arthritis

In the single study of infliximab (3 mg/kg in combination with methotrexate), JIAACR30, -ACR50, and -ACR70 responses were achieved at Week 14 in 64%, 50%, and 22% of patients, respectively (JIA-ACR90 was not reported) (Table 5).

Table 5 Primary outcomes in RCTs, nRCTs, and open-label studies of infliximab

JIA categories	Patients, <i>n</i>	Time point	JIA-ACR 30/50/70/90, % of patients	Exposure, PY	SAE, <i>n</i> (%)	SAE/100PY
NCT00036374 (RCT with OLE) [14, 16]						
Multiple	PBO/IFX 6 mg/kg + MTX: 62	14 weeks	49/34/12/NR	NR	3 (5)	NR
	IFX 3 mg/kg + MTX: 60	14 weeks	64/50/22/NR	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 112 (AEP)	16 weeks	73/NR/NR/NR	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 112 (AEP)	52 weeks	NR/70/52/NR	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 78 (OLE)	52 weeks	85/81/60/41	NR	NR	NR
	IFX 3 or 6 mg/kg + MTX: 78 (OLE)	204 weeks	44/40/33/24	NR	17 (21.8)	NR

ACR American College of Rheumatology, AEP all-evaluable population, IFX Infliximab, JIA Juvenile idiopathic arthritis, MTX Methotrexate, *n* Number of patients included in the analysis at the indicated timepoint, NR Not reported, nRCT Nonrandomized controlled trial, OLE Open-label extension, PBO Placebo, PY Patient-years, RCT Randomized controlled trial, SAE Serious adverse event

JIA-ACR30/50/70/90 rates were not reported in the observational studies of adalimumab or infliximab (Supplementary Table 11 and Supplementary Table 14, respectively). Across the observational studies of etanercept, the percentages of patients who achieved JIAACR30/ 50/70/90 after 3 months of treatment ranged from 72 to 98%, 54 to 86%, 28 to 66%, and 10 to 45%, respectively (Supplementary Table 12). In an observational study of subcutaneous golimumab, after 6 months of treatment, the percentages of patients who achieved these endpoints were 56%, 56%, 35%, and 21%, respectively (Supplementary Table 13). In a single-arm open-label study of intravenous golimumab, after 7 months of treatment, corresponding rates of JIA-ACR30/50/70/90 were 84%, 80%, 70%, and 47%, respectively (Table 4).

Summary of safety outcomes

Across the RCTs, nRCTs, and open-label studies of adalimumab and etanercept in JIA, the incidence of SAEs ranged from 0 to 13.7 SAE/100PY and 0 to 20.0 SAE/100PY, respectively, across all time points for which data were available (Tables 2 and 3). In the single RCT of golimumab in which SAE data were available, the incidence of SAEs ranged from 10.4 to 24.3 SAE/100PY (Table 4). SAE incidence could not be obtained from the 2 publications describing the single study of infliximab (Table 5). Across the observational studies of adalimumab and etanercept in JIA, the incidence of SAEs ranged from 0.8 to 11.0 SAE/100PY and 0.01 to 22.07 SAE/100PY, respectively, across all time points for which data were available (Supplementary Tables 11 and 12). The corresponding ranges after initiation of golimumab and infliximab were 2.7 to 5.32 SAE/100PY and 3.4 to 11.8 SAE/100PY, respectively (Supplementary Tables 13 and 14).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the published evidence suggests that adalimumab, etanercept, golimumab, and infliximab are effective and well-tolerated treatments for JIA. This SLR could serve as the basis for a dedicated meta-analysis of the efficacy and safety of TNFis in JIA, as well as a future SLR dedicated to functional and QoL outcomes that would provide more precise guidance for the optimal use of TNFis in JIA.

3.3 Leitlinien

Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network, 2024 [1].

An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis

Zielsetzung/Fragestellung

An Australian Living Guideline for the Management of Juvenile Idiopathic Arthritis seeks to present the best available, current scientific evidence to assist decision making in the management of JIA. The guideline offers recommended courses of action subject to clinical judgement and patient preferences.

This guideline covers the management of JIA in children and young people.

The highest priority questions include choice of DMARDs, down-titration of treatment, the role of glucocorticoids and management of JIA associated uveitis.

Methodik

- Repräsentatives Gremium: Ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Ja
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Ja
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja (3-4 mal pro Jahr)

Recherche/Suchzeitraum:

- The database was initiated in early 2021 with an electronic database search of Ovid MEDLINE, Ovid Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (via Ovid) combining standard Cochrane search filters for 'juvenile idiopathic arthritis' and 'randomised trial'.

LoE/ GoR

- Recommendation for (Green) A strong recommendation is given when there is high-certainty evidence showing that the overall benefits of the intervention are clearly greater than the disadvantages. This means that all, or nearly all, patients will want the recommended intervention.
- Recommendation against (Red) A strong recommendation against the intervention is given when there is high-certainty evidence showing that the overall disadvantages of the intervention are clearly greater than the benefits. A strong recommendation is also used when the examination of the evidence shows that an intervention is not safe.
- Conditional Recommendation for (Yellow) A conditional recommendation is given when it is considered that the benefits of the intervention are greater than the disadvantages, or the available evidence cannot rule out a significant benefit of the intervention while assessing that the adverse effects are few or absent. This recommendation is also used when patient preferences vary.
- Conditional Recommendation against (Orange) A conditional recommendation is given against the intervention when it is judged that the disadvantages of the intervention are greater than the benefits, but where this is not substantiated by strong evidence. This recommendation is also used where there is strong evidence of both beneficial and harmful effects, but where the balance between them is difficult to determine. Likewise, it is also used when patient preferences vary.
- Consensus Recommendation (Bluish-Purple) A consensus recommendation can be given for or against the intervention. This type of recommendation is used when there is not enough evidence to give an evidence-based recommendation, but the panel still regards it as important to give a recommendation.

Empfehlungen

Management of JIA with DMARDs

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with JIA-associated uveitis who have not responded to methotrexate, b/tsDMARDs should be considered. Adalimumab is recommended over other b/tsDMARDs. Etanercept is not recommended (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

The panel considered evidence from RCTs that included patients with JIA-associated uveitis that has not adequately responded to methotrexate, treated with b/tsDMARDs.

Conclusions were limited by low participant numbers, relatively short follow up periods, heterogeneity with regard to outcome measures and a limited selection of bDMARDs assessed. The panel spent some time discussing outcome measures. Ocular damage (new structural ocular comorbidities or change in visual acuity) was highlighted as perhaps the most important long term outcome but one that is very difficult to assess in a randomised control trial environment. Two outcomes assessing ocular damage were deemed as being of very low certainty while the other included outcome measures were assessed as low certainty.

The panel agreed that not all bDMARDs and tsDMARDs are equal. All of the data considered by the panel were from patients treated with TNF- α inhibitors. The etanercept trial, albeit limited to 12 participants, did not show any apparent beneficial treatment effect while the two adalimumab trials suggested a positive treatment response. These findings are supported by observational studies and there are also physiological reasons to explain this discrepancy.

While medications with other mechanisms of action (such as interleukin-6 inhibitors) are also used for the treatment of refractory JIA associated uveitis, the panel did not feel confident in extrapolating the findings from this review to non-TNF- α bDMARDs or tsDMARDs.

The panel was strongly of the view that the benefits of adalimumab treatment were easily balanced by the burden of an injectable immunosuppressant medication, but that the decision to use it would be influenced by individual circumstances, preferences and values, and that a continuous, open and informed shared decision-making process should underpin any such decision. The panel considered the significant cost of adalimumab but still favoured it as a cost effective option given the risk of permanent ocular damage and lack of more cost effective, evidence based alternative treatments. The panel highlighted the importance of equitable access to high quality care including such treatments.

Referenzen aus Leitlinien

1. Quartier P., Baptiste A., Despert V., Allain-Launay E., Kone-Paut I., Belot A., et al. ADJUVITE: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(7):1003-1011 Pubmed Journal Website
2. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A., Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S., et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;376(17):1637-1646 Pubmed Journal Website
3. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E., Clarke G., Smith S., et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53(1):18-23 Pubmed Journal Website

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with Juvenile Idiopathic Arthritis requiring a systemic disease modifying anti-rheumatic drug, consider using methotrexate as initial therapy at a dose of 15mg/m² once a week (maximum dose of 25mg per week). Methotrexate is preferred over leflunomide unless specific contraindications to methotrexate are present (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

While the certainty of evidence was generally low, the panel agreed that the included randomised controlled trial evidence generally demonstrated some efficacy for methotrexate in the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA). The panel additionally considered other data from a comparative trial comparing two different doses of methotrexate and observational data that support the use of methotrexate. Internationally, methotrexate is generally regarded as a suitable initial treatment for many patients with JIA [53][54][55]. Use of methotrexate has been observed to drastically improve outcomes of JIA over recent decades [52].

From a practical perspective, the panel did not identify any major barriers such as cost, availability or acceptability to using methotrexate.

Methotrexate related side-effects such as nausea were discussed and noted to be significant for many patients. However, the panel agreed that methotrexate should still be considered as initial therapy in the context of a treat-to-target approach to care where alternative treatments are available in the event of methotrexate intolerance.

The panel also considered that in most cases methotrexate is favoured over leflunomide as the initial choice of DMARD. This was based on the findings of a head-to-head RCT which demonstrated superior efficacy of methotrexate versus leflunomide (as measured by pedACR30 and pedACR70) and a comparable safety profile [40].

Referenzen aus Leitlinien

38. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I, et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. The New England journal of medicine 1992;326(16):1043-9 Pubmed

41. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, Doré 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 and rheumatism 2000;43(8):1849-57 Pubmed

42. Bharadwaj A, Aggarwal A, Misra R. Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis: Randomized, Placebo Controlled Trial. J Indian Rheumatol Assoc 2003;11:30-34

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with juvenile idiopathic arthritis, initial treatment with oral methotrexate is often appropriate. However, we conditionally recommend consideration of subcutaneous administration over oral administration in some circumstances (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

There were no RCTs that compared subcutaneous to oral MTX in children and young people with JIA to help guide this recommendation. We therefore considered prospective registry-based observational studies to provide an evidence base for guiding our decision-making process. The evidence was considered very low certainty due to the high risk of bias for the efficacy outcomes and the very low adverse event rates. These studies were also not useful in providing guidance on other patient-relevant outcomes and patient preferences.

In making a recommendation, the panel also considered other important factors that may influence a decision regarding oral or parenteral MTX as described in the Evidence to Decision Framework. The panel agreed that the decision to start either oral or subcutaneous methotrexate should be made within a shared decision model between clinician and a patient and/or their carer. Factors that may influence this decision include previous experiences with subcutaneous medications, degree of disease activity, neurodevelopmental diagnoses such as autism, access to available support to safely administer methotrexate subcutaneously, and the willingness to administer injections.

This recommendation was also determined to be conditional due to the very low certainty of evidence based upon observational data only.

The lack of any high-quality evidence to guide this recommendation highlights the need for further research in this area, ideally in the form of comparative effectiveness RCTs.

Management of JIA with Glucocorticoids:

- **Conditional recommendation for:** In children and young people starting a DMARD for non-systemic JIA, we conditionally recommend the short-term use of glucocorticoids for those who are likely to benefit most, including those with prominent pain or extensive inflammatory disease. A clear plan for tapering and discontinuation should be established when using glucocorticoids (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed the use of short-term glucocorticoid therapy as a bridging therapy in JIA when used in conjunction with a disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD). Although our search strategy permitted both systemic and intra-articular glucocorticoids in the intervention group, no randomised controlled studies were identified that used intra-articular glucocorticoids as the glucocorticoid intervention in addition to an adjunct DMARD in the intervention group. There is a separate living guideline recommendation that considers the choice of intra-articular glucocorticoid in JIA, with or without DMARD therapy (see 5.2).

Only a single randomised controlled trial was identified that addressed the primary question of the use of a bridging systemic glucocorticoid for active JIA when used in conjunction with a DMARD [65]. While this study did not demonstrate a significant benefit of riding glucocorticoid, the panel exercised caution in drawing any definitive conclusions based on this single study. There were also several study characteristics

that may limit its applicability to usual clinical practice in Australia. This includes the use of dexamethasone rather than prednisolone which is more commonly used in Australian paediatric rheumatology, as well as the dosing regimen of pulse IV dexamethasone every six weeks without any bridging oral glucocorticoids. In addition bridging oral and intra-articular glucocorticoids were allowed in both the intervention and control groups as needed which may have hampered the ability to detect a benefit from the intervention if one had been truly present.

The panel discussed the likely benefits and risks of the use of bridging glucocorticoids in JIA based on the experiences of the consumer advocates and the clinicians on the panel. Although there may be a significant negative impact on a young person's wellbeing with prolonged glucocorticoid use, the immediate effect that glucocorticoids can have in severely active JIA means that patients would often still choose to proceed. There was also general consensus among clinicians from their experience that use of systemic glucocorticoids in severe JIA, when prescribed judiciously for a limited period of time with careful surveillance for adverse effects, is likely to be effective and generally well tolerated.

Referenzen aus Leitlinien

65. Bhardwaj U, Bagri NK, Lodha R, Kabra SK, Velpandian T, Pandey RM. Efficacy of Pulse Dexamethasone in non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: a double-blind randomised controlled trial. *Rheumatology* (Oxford, England) 2021. [Pubmed Journal](#)

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with juvenile idiopathic arthritis receiving intra-articular joint injection, consider use of topical and/or injectable anaesthesia based on a shared decision between patient, carer and clinician (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed the evidence associated with the use of local anaesthetic agents for intra-articular glucocorticoid injection. While the search strategy was designed to identify studies assessing any combination of local anaesthesia administered topically, intra-dermally, subcutaneously or intra-articularly, only two studies were identified [84][85]. One study compared topical anaesthesia to placebo [84] and one compared topical and injected local anaesthesia to topical anaesthesia alone [85]. Overall the evidence provides very low certainty regarding the benefits and harms of local or topical anaesthesia. The addition of subcutaneous local anaesthesia to topical anaesthetic may improve patient global assessment of wellbeing. Neither trial measured function, treatment success or procedure completion rate.

The existing evidence may have limited applicability to current practice. Many practitioners choose to use local anaesthesia in addition to other strategies such as oral analgesia prior to the procedure and/or sedation (e.g., inhaled nitrous oxide) during the procedure, minimise procedural pain. The trials only assessed the benefits and harms of local anaesthesia for intra-articular glucocorticoid injection into the knee which may limit the generalisability of the trial results to other joint sites. The knee is the most commonly injected joint by rheumatologists and also considered to be the least technically challenging. Topical anaesthesia agents such as Eutectic Mixture of Local Anesthetics (EMLA™) cream are easy to administer, cause little to no discomfort and may provide reassurance to the young person undergoing the procedure that steps have been taken to minimise their discomfort.

There is wide variation in the use of combination intra-articular local anaesthesia and glucocorticoid intra-articular injection. Some clinicians may use no intra-articular local anaesthesia, some may inject the local anaesthetic first, some mix the two together, and some may inject the local anaesthetic immediately after the glucocorticoid. While mixing intra-articular local anaesthesia with glucocorticoid is widely believed to reduce the risk of post-procedure pain and inflammation, this remains unproven. There are no randomised controlled trials comparing the outcomes of intra-articular glucocorticoid Injection with or without concomitant local anaesthesia in patients with JIA or in adults with inflammatory arthritis. There is also uncertainty about whether any benefits of intra-articular local anaesthesia vary by the intra-articular glucocorticoid preparation is used.

Many children and young people who would be unable to tolerate an intra-articular procedure while awake or under light sedation will instead undergo intra-articular glucocorticoid injection under general anaesthesia. It is uncertain whether local anaesthesia provides any added benefit in this population of patients.

Referenzen aus Leitlinien

84. Uziel Y, Berkovitch M, Gazarian M, Koren G, Silverman ED, Schneider R, et al. Evaluation of eutectic lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for steroid joint injection in children with juvenile rheumatoid arthritis: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2003;30(3):594-6 [Pubmed](#)

89. Local anaesthesia for the use of intraarticular joint injections in children and young people with juvenile idiopathic arthritis.

- **Conditional recommendation for:** In children and young people with juvenile idiopathic arthritis receiving intra-articular glucocorticoid injection, we conditionally recommend use of triamcinolone hexacetonide in preference to other intra-articular glucocorticoid preparations (*Evidence up to date as at 13 November 2024; reviewed, no new evidence*).

For the purposes of this recommendation, the panel reviewed evidence on intra-articular triamcinolone hexacetonide for active juvenile idiopathic arthritis (JIA). A separate living guideline recommendation has already been produced regarding the use of systemic glucocorticoid therapy in JIA.

Three randomised controlled trials were identified [81][82][83]. The only trial that compared triamcinolone hexacetonide with placebo or no treatment was conducted in patients with arthritis affecting the temporomandibular joint specifically. Two trials compared triamcinolone hexacetonide with alternative glucocorticoid preparations in more commonly affected peripheral joints in JIA. In general, evidence regarding the benefits and harms of intra-articular glucocorticoid therapy in people with JIA is of very low certainty. However, there was low certainty evidence from one trial that although there may be little difference between different glucocorticoid preparations in terms of the initial response to glucocorticoid injection, triamcinolone hexacetonide may reduce the number of joints with recurrence of arthritis compared to triamcinolone acetonide over a twelve month period. The more durable response to triamcinolone hexacetonide compared with other glucocorticoid preparations is consistent with its pharmacokinetic properties (as a low-solubility preparation that may persist longer in the joint).

The panel felt that intra-articular steroids are generally acceptable to families given the rapid symptomatic relief that they may provide. Furthermore, the panel felt that the potential for a more durable response from triamcinolone hexacetonide was an important consideration in recommending it as the first choice intra-articular glucocorticoid in most cases. Despite the logistical complexities involved in the use of triamcinolone hexacetonide, the panel felt that the putative benefits still warrant using it in preference to other alternatives. In healthcare settings where triamcinolone hexacetonide is not available then other intra-articular glucocorticoids such as triamcinolone acetonide or methylprednisolone are reasonable alternatives.

Referenzen aus Leitlinien

79. Triamcinolone Hexacetonide in children and young people with juvenile idiopathic arthritis.

81. Olsen-Bergem H, Bjørnland T. A cohort study of patients with juvenile idiopathic arthritis and arthritis of the temporomandibular joint: outcome of arthrocentesis with and without the use of steroids. International journal of oral and maxillofacial surgery 2014;43(8):990-5 Pubmed Journal

Onel KB et al., 2022 [5,6].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Zielsetzung/Fragestellung

To provide updated guidelines for pharmacologic management of juvenile idiopathic arthritis (JIA), focusing on treatment of oligoarthritis, temporomandibular joint (TMJ) arthritis, and systemic JIA with and without macrophage activation syndrome.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- August 2019 und Update im Juli 2020

LoE/GoR

- COCHRANE RoB
- GRADE methodology
- Interpretation of Recommendations:

Consensus required $\geq 70\%$ agreement on both direction (for or against) and strength (strong or conditional) of each recommendation, as per ACR practice.

- **Strong:** the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa)
- **Conditional:** denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision-making.

Recommendations

Aside from poor prognostic features specified within the recommendations themselves (e.g., specific joints for oligoarthritis, macrophage activation syndrome [MAS]), coexisting extraarticular conditions that would influence disease management, such as uveitis, **psoriasis**, or inflammatory bowel disease, are **not addressed within these guidelines**.

Active oligoarthritis (Figure 1 and Table 3)

Oligoarthritis refers to JIA presenting with involvement of ≤ 4 joints without systemic manifestations. It may include patients with different categories of JIA (10) but who share in common limited numbers of joints involved; guidance for patients with active uveitis, sacroiliitis, or enthesitis can be found in the 2019 guidelines (3,4). TMJ arthritis is discussed separately.

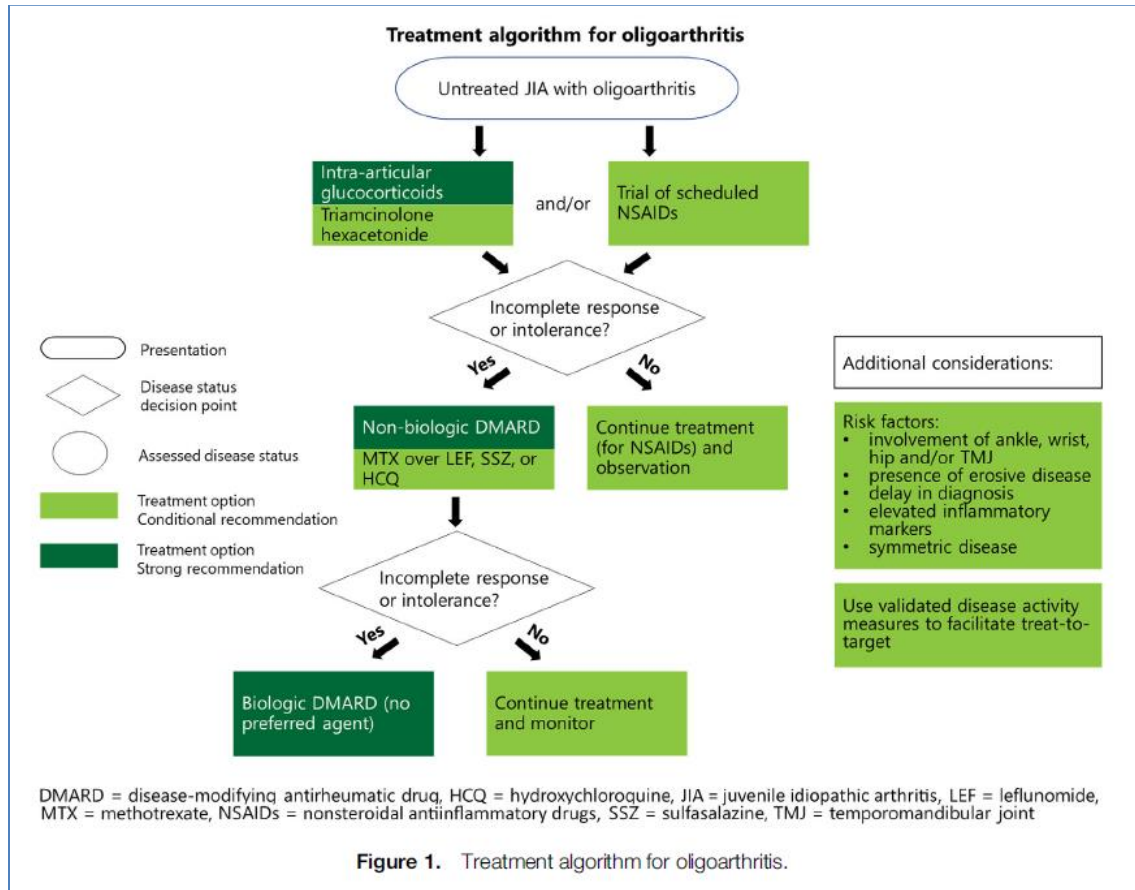


Table 3. Oligoarticular JIA*

Recommendation	Certainty of evidence	PICO evidence report(s) basis	Page no(s). of evidence tables†
A trial of scheduled NSAIDs is conditionally recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 1. In children with oligoarticular JIA, should a trial of scheduled NSAIDs be recommended?	6–9
IAGCs are strongly recommended as part of initial therapy.	Very low	PICO 2. In children with oligoarticular JIA, should adding IAGCs to initial therapy be recommended?	10–19
Triamcinolone hexacetonide is strongly recommended as the preferred agent.	Low	PICO 4. In children with oligoarticular JIA, should a specific steroid type be recommended for intraarticular injection?	21–27
Oral glucocorticoids are conditionally recommended <i>against</i> as part of initial therapy.	Very low	PICO 3. In children with oligoarticular JIA, should adding oral steroids to initial therapy be recommended?	19–20
Conventional synthetic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to scheduled NSAIDs and/or IAGCs. MTX is conditionally recommended as a preferred agent over LEF, SSZ, and HCQ (in that order).	Low (MTX); Very low (LEF, SSZ, HCQ)	PICO 5. In children with oligoarticular JIA, should DMARD therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: MTX (subcutaneous or oral), LEF, SSZ, and/or HCQ?	28–41
Biologic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 conventional synthetic DMARD.	Very low	PICO 6. In children with oligoarticular JIA, should biologic therapies be recommended, and should there be any preferred order of treatment: TNFi treatment, biologic treatments with other mechanisms of action?	42–47
There is no preferred biologic DMARD.			
Consideration of risk factors for poor outcome (e.g., involvement of ankle, wrist, hip, sacroiliac joint, and/or TMJ, presence of erosive disease or enthesitis, delay in diagnosis, elevated levels of inflammation markers, symmetric disease) is conditionally recommended to guide treatment decisions.	Very low	PICO 9. In children with oligoarticular JIA, should poor prognostic features alter the treatment paradigm? PICO 19. In children with JIA with active TMJ arthritis, should poor prognostic features alter the treatment paradigm?	51–52 60
Use of validated disease activity measures is conditionally recommended to guide treatment decisions, especially to facilitate treat-to-target approaches.	Very low	PICO 10. In children with oligoarticular JIA, should disease activity measures alter the treatment paradigm?	52

* JIA = juvenile idiopathic arthritis; PICO = Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; IAGCs = intraarticular glucocorticoids; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; SSZ = sulfasalazine; HCQ = hydroxychloroquine; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TMJ = temporomandibular joint.

† In Supplementary Appendix 3, on the *Arthritis & Rheumatology* website at <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.42037/abstract>.

Hintergrund:

Biologic DMARDs (bDMARDs)

Biologic DMARDs are strongly recommended if there is inadequate response to or intolerance of NSAIDs and/or IAGCs and at least 1 csDMARD for active oligoarthritis. **There is no preferred bDMARD.** Biologic DMARDs are preferred over combining csDMARDs or switching to a different csDMARD, due to a greater likelihood that bDMARDs will yield rapid and sustained improvement in JIA (29,30). While combination csDMARDs have been used for the treatment of rheumatoid arthritis in adults, in children the combination appears to be less effective and less tolerable (31). For these reasons, this recommendation is strong. Although tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) are the most commonly used bDMARDs in children (32–34), other bDMARDs of proven efficacy in the treatment of JIA may be used. In the absence of head-to-head trials in children with oligoarthritis (35), bDMARD selection may be driven by specific provider and patient/caregiver preferences and circumstances, with the exception of interleukin-1 (IL-1) inhibitors, which are preferentially used for the treatment of systemic JIA (29,36–38).

Referenzen:

- Alexeeva E, Dvoryakovskaya T, Denisova R, Sleptsova T, Isaeva K, Chomahidze A, et al. Comparative analysis of the etanercept efficacy in children with juvenile idiopathic arthritis under the age of 4 years

- and children of older age groups using the propensity score matching method. *Mod Rheumatol* 2019;29:848–55.
30. Anink J, Otten MH, Prince FH, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, Swart JF, et al. Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:712–7.
 31. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised openlabel clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1605–12.
 32. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al, Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763–9.
 33. Mannion ML, Xie F, Horton DB, Ringold S, Correll CK, Denny A, et al. Biologic switching among non-systemic juvenile idiopathic arthritis patients: a cohort study in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol* 2020;48:1322–9.
 34. Armaroli G, Klein A, Ganser G, Ruehlmann MJ, Dressler F, Hospach A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in JIA: an 18-year experience from the BiKeR registry. *Arthritis Res Ther* 2020;22:258.
 35. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, 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.
 36. Minden K, Horneff G, Niewerth M, Seipelt E, Aringer M, Aries P, et al. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71:471–81.
 37. Kearsley-Fleet L, Davies R, Lunt M, Southwood TR, Hyrich KL. Factors associated with improvement in disease activity following initiation of etanercept in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: results from the British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology Etanercept Cohort Study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:840–7.
 38. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2009;28:129–37.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2024) am 27.11.2024

#	Suchfrage
1	[mh "arthritis, juvenile"]
2	(juvenil* OR child* OR adolesc* OR infan* OR paediat* OR pediat*):ti,ab,kw OR [mh "adolescent"] OR [mh "child"] OR [mh "infant"]
3	(arthrit* OR arthropath* OR oligoarthritis* OR polyarthritis* OR psorias* OR (still* NEXT disease)):ti,ab,kw OR rheumat*:ti
4	#2 AND #3
5	(jia OR pjia OR jpsa):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2019 to present

Systematic Reviews und Leitlinien in PubMed am 27.11.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	arthritis, juvenile[mh]
2	juvenil*[tiab] OR child*[tiab] OR adolesc*[tiab] OR infan*[tiab] OR paediat*[tiab] OR pediat*[tiab] OR adolescent[mh] OR child[mh] OR infant[mh]
3	(rheumat*[ti] OR arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthritis*[tiab] OR polyarthritis*[tiab] OR psorias*[tiab] OR "still* disease"[tiab])
4	#2 AND #3
5	jia[tiab] OR pjia[tiab] OR jpsa[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR

#	Suchfrage
	selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	(#7) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
11	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2019/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])
14	(#10) NOT (#13)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 28.11.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network.** An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; v2.5 [online]. Sydney (AUS): The Australian Rheumatology Association (ARA); 2024. [Zugriff: 28.11.2024]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/c88f05e8-de60-4104-b4ee-0aa6c26da2b1/published_guideline_9211-2_5.pdf.
 2. **Horneff G, Minden K, Rolland C, Daly ACH, Borlenghi C, Ruperto N.** Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023;21(1):20.
 3. **Ishikawa T, Nishimura K, Okamoto N, Akamine K, Inoue N, Irabu H, et al.** Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Mod Rheumatol* 2024.
 4. **Nishimura K, Ishikawa T, Okamoto N, Akamine K, Inoue N, Irabu H, et al.** Efficacy and safety of abatacept for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Mod Rheumatol* 2024.
 5. **Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al.** 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74(4):505-520.
 6. **Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al.** 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022;74(4):521-537.
 7. **Tan J, Renton WD, Whittle SL, Takken T, Johnston RV, Tiller G, et al.** Methotrexate for juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2024(2):Cd003129. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003129.pub2>.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-286

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	3. Dezember 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
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 von 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. Die Oligoarthritis ist eine klinisch definierte Unterform der JIA. Die Oligoarthritis befällt ein bis vier Gelenke innerhalb der ersten sechs Erkrankungsmonate (1). Sie kann persistierend (stabil) verlaufen mit kumulativ im Verlauf maximal vier Gelenken (80 % der Betroffenen) oder erweitert (extended Oligoarthritis), wenn nach den ersten sechs Erkrankungsmonaten mehr als vier Gelenke in den Entzündungsprozess einbezogen sind (20 % der Betroffenen) (1, 2). 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 nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) 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-alpha-Inhibitoren) wie z. B. Etanercept oder Adalimumab (2, 5). Aber auch weitere biologische DMARDs (bDMARD) wurden kürzlich in der Indikation zugelassen, der TNF-alpha-Inhibitor Golimumab, der IL-6-Rezeptor-antikörper Tocilizumab und die JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib.

Methotrexat (MTX) (z. B. Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten oder MTX-ratiopharm 7,5 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) ist in der Indikation polyarthritische Formen schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) ab dem dritten Lebensjahr bei Kindern und Jugendlichen zugelassen, wenn das Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war (3). Die Anwendung der Fertigspritze bei Kindern unter drei Jahren wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen (4). 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 MTX nicht selten in der subkutanen Darreichungsform verordnet.

Etanercept (z. B. Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze) ist ein löslicher TNF-alpha-Inhibitor, der TNF-alpha bindet und zur Behandlung der Polyarthrit (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrit bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von zwei Jahren zugelassen, die unzureichend auf eine MTX-Behandlung angesprochen haben oder eine MTX-Behandlung nicht vertragen (6). 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 TNF-alpha bindet und in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven polyartikulären JIA bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von zwei Jahren 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). Die Dosis beträgt bei einem Körpergewicht von 10 kg bis < 30 kg 20 mg jede zweite Woche subkutan und bei einem Körpergewicht von über 30 kg 40 mg jede zweite Woche subkutan.

Golimumab (Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor) ist ein monoklonaler Antikörper, der TNF-alpha bindet und in Kombination mit MTX indiziert ist zur Behandlung der pJIA bei Kindern ab einem Alter von zwei Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben (8). Die Dosis für Kinder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg mit pJIA beträgt 30 mg/m² Körperoberfläche bis zur maximalen Einzeldosis von 40 mg einmal im Monat.

Tocilizumab (RoActemra® Fertigspritze) ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin 6 (IL-6) 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 (9). 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 antigenpräsentierenden Zellen an CD80 und CD86 bindet und den costimulatorischen Signalweg der Aktivierung der T-Lymphozyten so moduliert, dass die antigenspezifische Produktion von TNF α , Interferon- γ und Interleukin-2 durch T-Lymphozyten vermindert wird. Abatacept 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 (Gewicht 25 kg bis < 50 kg) zugelassen und wird intravenös oder subkutan einmal wöchentlich verabreicht in Kombination mit MTX oder als Monotherapie (10). Es wird nur selten in der Indikation eingesetzt und gehört trotz Zulassung nicht zur Standardtherapie und gilt als Reservemedikament.

Tofacitinib (XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen) ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der JAK-Kinase-Inhibitoren und zugelassen zur Behandlung der aktiven pJIA (Rheumafaktor-positiv oder -negative Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) bei Patienten ab einem Alter von zwei Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit MTX angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX nicht geeignet ist (11). Die Dosis beträgt 3,2 mg (3,2 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 10 bis unter 20 kg, 4 mg (4 ml Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von 20 bis unter 40 kg und 5 mg (5 ml Lösung zum Einnehmen oder eine 5 mg Filmtablette) zweimal täglich bei einem Körpergewicht von über 40 kg.

Baricitinib (Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten) ist als JAK-Kinase-Inhibitor unter anderem zugelassen zur Behandlung der aktiven JIA (pJIA-Rheumafaktor positiv und negativ) bei Patienten ab zwei Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmliche synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (12). Die empfohlene Dosis für Baricitinib beträgt 4 mg einmal täglich für Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg. Für Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg bis unter 30 kg beträgt die empfohlene Dosis 2 mg einmal täglich. Bei Patienten, bei denen nach zwölf Behandlungswochen kein therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden kann, ist ein Beenden der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Ist unter der MTX-Therapie (csDMARD) die Wirksamkeit unzureichend oder wird MTX nicht vertragen, ist ein TNF-alpha-Inhibitor (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 JIA (13) Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei MTX-refraktärer Uveitis der TNF-alpha-Inhibitor der Wahl ist (14).

Für Golimumab konnte für die Indikation pJIA keine ausreichende Wirksamkeit nachgewiesen werden, zudem fehlen im Vergleich zu den anderen in dieser Indikation zugelassenen TNF-alpha-Inhibitoren Daten für die Langzeitsicherheit (15). Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase-III-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren mit pJIA geprüft. Zwar hatten fast 90 % der Studienteilnehmer in Woche 16 ein ACR-PED-30 (American College of Rheumatology Pediatric 30)-Ansprechen erreicht, jedoch jeder dritte Patient wies eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden placebokontrollierten Phase traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche Flare-Raten (Flare: Zeitpunkt, an dem ein Krankheitsschub auftritt) auf: 47 % unter Placebo vs. 41 % unter Golimumab. Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht (16).

Als **zweckmäßige Vergleichstherapie** bei **pJIA**, die auf eine vorangegangene **Therapie mit csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben**, sind als bDMARDs die TNF-alpha-Inhibitoren Etanercept, Adalimumab und wegen der problematischen Studienlage allenfalls eingeschränkt auch Golimumab zusehen. Außerdem sind der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab und die beiden JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib zu nennen, für die es allerdings noch wenig klinische Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen gibt. Leider gibt es keine vergleichenden Studien der einzelnen Wirkstoffe. Als Alternative kann auch Abatacept angesehen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen mit JIA muss gesondert betrachtet werden, da für diese Betroffenen weniger Studien vorliegen. Wie oben ausgeführt, ist die Oligoarthritis eine klinisch gut definierte Unterform der JIA. Sie kann persistierend verlaufen und maximal vier Gelenke betreffen (80 % der Betroffenen) oder als erweiterte Oligoarthritis mit mehr als vier Gelenke (20 % der Betroffenen) (1, 2).

Bei der erweiterten Oligoarthritis ist Etanercept und Tofacitinib als Indikation in den Fachinformationen explizit erwähnt (6, 11), obwohl bei der Oligoarthritis auch second line die anderen Medikamente eingesetzt werden, die für die pJIA zugelassen sind. Für den Einsatz TNF-alpha-blockierender Substanzen bei der persistierenden Oligoarthritis liegen keine kontrollierten Studien vor. Die Leitlinie des American College of Rheumatology (ACR 2021) zur Behandlung der JIA kann als Therapiestandard gelten: Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und intraartikuläre Glukokortikoide werden als Erstlinientherapie bei Oligoarthritis empfohlen (17, 18). Konventionelle synthetische DMARDs (csDMARDs) sollten in Fällen unzureichender Reaktion auf die Erstlinientherapie bei Oligoarthritis eingesetzt werden.

Therapie der Oligoarthritis (aus (18))

- NSAIDs werden bedingt als Teil der Ersttherapie empfohlen.
- Intraartikuläre Glukokortikoide werden dringend als Ersttherapie empfohlen.
- Triamcinolonhexacetonid wird als bevorzugtes intraartikuläres Glukokortikoid empfohlen.
- Orale Glukokortikoide werden nicht als Teil der Ersttherapie empfohlen.
- Bei refraktärer Erkrankung werden csDMARDs empfohlen; Methotrexat wird primär empfohlen.
- Biologische DMARDs werden nach dem Versagen von mindestens einem csDMARD empfohlen.

Triamcinolonhexacetonid (Lederlon® 5 mg) ist zugelassen bei persistierender Entzündung in einem oder wenigen Gelenken nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen zur intraartikulären Injektion (19). Zwar liegen für Kinder und Jugendliche keine ausreichenden Daten zum Beleg der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor, aber in der Fachinformation wird auf die interdisziplinäre und evidenzbasierte Leitlinie der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie zur Behandlung der JIA verwiesen und Triamcinolonhexacetonid zur Behandlung großer Gelenke empfohlen. Die Dosierung von Triamcinolonhexacetonid intraartikulär beträgt 0,5–1 mg/kg Körpergewicht. Für kleinere Gelenke soll die Dosierung entsprechend verringert werden.

Sulfasalazin (Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten) ist unter anderem zugelassen zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis bei Kindern ab sechs

Jahren, die nicht ausreichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) und/oder lokale Glukokortikoid-Injektionen angesprochen haben (20).

Somit sind als **zweckmäßige Vergleichstherapie** bei ausgedehnter (extended) **Oligoarthritis** bei Patientinnen und Patienten, die auf eine vorangegangene **Therapie mit csDMARDs nur unzureichend angesprochen haben**, als bDMARDs die TNF-alpha-Inhibitoren Etanercept, Adalimumab und wegen der problematischen Studienlage eingeschränkt auch Golimumab zu sehen. Außerdem sind der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab und die beiden JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Baricitinib zu nennen, für die es allerdings noch wenig klinische Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen gibt. Als Alternative kann auch Abatacept angesehen werden.

Referenzliste:

1. Horneff G. Entzündliche Gelenkerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 2018; 166(7):572–84. doi: 10.1007/s00112-018-0511-5.
2. Baltruschat K, Deuter C, Foeldvari I, Ganser G, Haas J-P, Hinze C K et al. Federführend herausgegeben von der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“. AWMF-Register Nr. 027-020; Version 4.1; Stand: 30.11.2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10-verlaengert.pdf.
3. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation „Lantarel® 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg Tabletten“; November 2023.
4. Ratiopharm GmbH. Fachinformation „MTX-ratiopharm® Injektionslösung in einer Fertigspritze“; März 2023.
5. Niehues T, Özgür 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(42):703–10. doi: 10.3238/arztebl.2019.0703.
6. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation „Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche“; April 2024.
7. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation „Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze“; Juli 2024.
8. Janssen Biologics B.V. Fachinformation „Simponi® 45 mg/0,45 ml Injektionslösung in vorgefülltem Injektor“; Oktober 2024.
9. Roche Registration GmbH. Fachinformation „RoActemra® Fertigspritze“; März 2024.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation „Orencia® Injektionslösung in einer Fertigspritze“; Juni 2024.
11. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Xeljanz® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen; Juli 2024.
12. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation „Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten“; Juli 2024.
13. Heiligenhaus A, Minden K, Tappeiner C, Baus H, Bertram B, Deuter, C et al. S2k-Leitlinie „Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“. Leitlinie der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. AWMF-Register Nr. 045-012; Version 3.0; Stand: 3.5.2021. Verfügbar unter:

https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-012l_S2k_Diagnostik-antientzuendliche-Therapie-Uveitis-juveniler-idiopathischer-Arthritis_2021-06-verlaengert.pdf.

14. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376(17):1637–46. doi: 10.1056/NEJMoa1614160.
15. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(1):21–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456.
16. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Simponi® (Golimumab) – Assessment Report. London; 26.5.2026 Verfügbar unter: : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/simponi-h-c-992-ii-0063-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
17. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(4):553–69. doi: 10.1002/art.42037.
18. Shenoi S, Horneff G, Aggarwal A, Ravelli A. Treatment of non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2024; 20(3):170–81. doi: 10.1038/s41584-024-01079-8.
19. Esteve Pharmaceuticals GmbH. Fachinformation „Lederlon® 5 mg“; November 2021.
20. medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation „Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten“; Oktober 2024.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-286

Verfasser	
Name der Institution	GKJR Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden SP Kinder-Hämatologie, - Onkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf AÖR
Datum der Erstellung	7. Januar 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die Ziele der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit JIA sind die möglichst rasche und effiziente Entzündungskontrolle mit Remissionsinduktion/-erhalt, die Verhinderung von Folgeschäden sowie eine möglichst altersentsprechende soziale Teilhabe, Gewährleistung einer regelrechten somatischen und psychischen Entwicklung und somit Erhalt einer bestmöglichen Lebensqualität. In Analogie zur der Erwachsenen-Rheumatologie erfolgt die medikamentöse JIA-Behandlung anhand Evidenz-basierter Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen. So liegt für die Behandlung der JIA eine AWMF-Leitlinie zur Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis in der 3. Auflage vor, die aktuell erneut überarbeitet wird (1 Oommen et al. Clin Immunol. 2022). Diese stellt einen evidenz-basierten, interdisziplinären Konsens dar, mit ausführlichen Empfehlungen zu medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien der JIA. Die deutsche Initiative <i>Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (ProKind)</i> der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) hat zudem Konsensus-Therapiepläne/-strategien für die pJIA, sJIA und EAA zur Vereinheitlichung der Behandlung veröffentlicht (2, 3, 4). Bei der Behandlung der JIA kommt dem Treat-to-Target Konzept eine zentrale Bedeutung zu. Nach Erhebung der Krankheitsaktivität und dem Festlegen eines Therapieziels erfolgen innerhalb

eines definierten Zeitintervalls das Re-Assessment der Krankheitsaktivität und basierend auf dem Therapieansprechen, erforderliche Therapieanpassungen.

Sogenannte Head-To-Head Vergleichsstudien stehen für das Kindesalter nicht zur Verfügung; aus ethischen Gründen werden diese nicht angewandt. Ein gängiges Studiendesign in der Kinderrheumatologie ist das randomisierte Withdrawal- Design, bei dem alle Probanden für einen vorbestimmten Zeitraum das Verum erhalten. Im Anschluss daran werden die „Responder“ randomisiert und verblindet und erhalten in der Withdrawal-Phase entweder das Verum oder ein Placebo. Hierdurch wird, bei annehmbar wirksamen Therapien, die Placebo-Exposition reduziert. Das untersuchte Outcome ist gängigerweise die Rezidivrate oder die Zeit bis zum Rezidiv zwischen Placebo- und Verumgruppe.

Es konnte gezeigt werden, dass der frühzeitige Beginn einer Therapie bspw. mit Methotrexat mit einem besseren Ansprechen assoziiert zu sein scheint (5). Der Stellenwert einer frühen und intensiven („early aggressive“) Therapie einer zügig diagnostizierten JIA wurde von unterschiedlichen Gruppen untersucht. Die Chance, eine klinisch inaktive Erkrankung zu erreichen, scheint im Vergleich zu älteren Arbeiten höher zu sein, je früher eine intensive Therapie beginnt (5, 6, 7, 46).

Die Anwendung der bDMARDs bei der Behandlung der JIA ist dann indiziert, wenn keine Remission mit csDMARDs erreicht wird oder die Kortikosteroid-Dosis nicht dauerhaft unter eine akzeptable Dosis reduziert werden kann.

Zur Therapie der extended oJIA und pJIA nach unzureichendem Ansprechen auf eine csDMARD Therapie stehen mittlerweile eine Reihe Substanzen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus und pharmakologischen Angriffspunkten zur Verfügung (30, 31). So sind Substanzen, die zur Behandlung der JIA eingesetzt werden, gerichtet gegen proinflammatorische Zytokine oder Zytokinrezeptoren (TNF-alpha, Rezeptoren von IL-6) und Lymphozyten ko-stimulatorische Moleküle (CD80 / CD86). 2021 wurde zu dem ein erstes sogenanntes „small molecule“, der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib für die Behandlung der pJIA zugelassen; seit 2023 steht mit Baricitinib ein weiteres Medikament dieser Substanzklasse zur Behandlung der JIA Verfügung.

Auf der Grundlage entsprechender Zulassungsstudien wurden seit den frühen 2000er Jahren sukzessive biologische DMARDs durch die europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden (EMA, FDA) zugelassen (8). Das sog. randomisiert-kontrollierte Withdrawal-Design (RWD) der vorliegenden Biologika-JIA-Studien birgt ein methodisches Problem. Zusammengefasst ist der tatsächliche Wirknachweis einer Substanz mit RWT schwieriger zu erfassen, da a) nur die „Responder“ randomisiert werden (hierdurch wird die Substanz bevorteilt) und b) ein „Carryover“-Effekt aus der Einwaschphase zu erwarten ist, insbesondere wenn die Substanz eine lange Halbwertszeit hat (hierdurch wird die Substanz benachteiligt).

Anhand von Registerdaten aus Deutschland zeigt sich unter der Therapie mit Etanercept/Adalimumab/Tocilizumab nach drei Monaten eine Verbesserung um 67%/68%/61% nach den pädiatrischen ACR30-Kriterien. Eine Remission nach JADAS wurde nach 24 Monaten bei 27,9%/34,8%/27,9% der Patienten in den Adalimumab/Etanercept/Tocilizumab-Kohorten erreicht (41).

Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit der TNF-Inhibition durch Adalimumab, Golimumab und Etanercept bei der polyartikulären JIA (9,10,11). Es ist jedoch nur ein indirekter Vergleich möglich. Hierzu können Daten aus der Open-label-Lead-in Phase der Studien zu Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Tocilizumab herangezogen werden

Etanercept ist ein Fusionsprotein, das freies TNF-alpha bindet und aus einem humanen Fc Molekül und zwei p75 TNF-Rezeptoren besteht.

Adalimumab ist ein monoklonaler humaner Antikörper gegen TNF-alpha.

Sowohl Etanercept als auch Adalimumab wurden zumeist in randomisierten kontrollierten withdrawal Design Studien bei Patienten mit polyartikulärer JIA untersucht. Sie sind zwischenzeitlich beide für verschiedene JIA-Subtypen ab dem Alter von 2 Jahren zugelassen. Zu Etanercept und Adalimumab stehen deutsche Registerdaten zu mehr als 4000 Patienten im Kindesalter und Jugendalter zur Verfügung (12,13,14,15). Diese und andere Registerdaten dokumentieren den klinischen Einsatz, liefern wichtige Sicherheitsdaten (16, 17), geben Hinweise auf eine Verbesserung der Lebensqualität und dokumentieren den vereinzelt Einsatz auch bei Kindern außerhalb des Zulassungsalters (18,19).

In drei Arbeiten wurden Etanercept und Infliximab untersucht, die u.a. den Fokus auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns („early aggressive“) setzten. In jeweils relativ kleinen Kohorten vergleichen diese Arbeiten csDMARDs wie Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin, z.T. einzeln, z.T. in Kombinationstherapie jeweils mit einer Kombinationstherapie von MTX und Etanercept (bzw. Infliximab) (6,7, 20, 21).

Die Ergebnisse dieser Studien erlauben keine klare Empfehlung für eine Monotherapie mit einem TNF-Inhibitor. Der frühere Beginn einer intensiven Therapie scheint mit diskreten, jedoch nicht signifikanten, Unterschieden, bezüglich einer rascheren Remission und einem länger anhaltenden Symptom-freien Zustand einherzugehen (6,7).

Golimumab ist ein weiterer humaner monoklonaler Antikörper gegen TNF-alpha, der intravenös oder subkutan verabreicht werden kann.

Die Wirksamkeit von Golimumab wurde in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Phase 3-Studie bei 173 Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren mit polyartikulärer JIA geprüft. Fast 90% hatten in Woche 16 ein PED ACR 30 Ansprechen erreicht, jeder dritte Patient wies eine klinisch inaktive Erkrankung auf. In der sich anschließenden Placebokontrollierten Phase 24 traten allerdings in beiden Behandlungsarmen ähnliche „Flare“-Raten auf: 47% unter Placebo versus 41% unter Golimumab. Damit wurde der primäre Studienendpunkt nicht erreicht. Insgesamt fehlen für diese TNF-blockierende Substanz im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Substanzen Langzeiterfahrungen; Daten aus dem deutschen BiKeR-Register belegen eine gute Wirksamkeit bei günstigem Nebenwirkungsprofil. Die Zwischenergebnisse aus dem deutschen BiKeR - Register zeigen ein akzeptables Sicherheitsprofil der Therapie mit Golimumab, welches vergleichbar ist mit dem von anderen TNF-I oder MTX. Die bislang verfügbaren Daten belegen eine hohe Wirksamkeit von Golimumab in der der Behandlung der pJIA (44).

Sicherheitsaspekte umfassen mit anderen TNF-I vergleichbare AE wie Infektionen der oberen Atemwege.

In einer dreiarmligen, offenen multizentrischen Studie, die eine „early aggressive“ Therapie der polyartikulären JIA untersuchte, wurde in Arm 1 als TNF-alpha-inhibierende Substanz Infliximab in Kombination mit Methotrexat erfolgreich eingesetzt (20). Eine kleinere, retrospektive head-to-head Studie konnte keinen Unterschied in der Effizienz und Sicherheit zwischen Infliximab und Etanercept aufweisen (22). Auch eine weitere Arbeit, die mit hohen Infliximab-Dosen einen guten therapeutischen Effekt erreichen konnte, liegt vor (23). Infliximab kann als Reservemedikament zur

Behandlung der aktiven peripheren und axialen Enthesitis-assoziierten Arthritis in Betracht gezogen werden (24).

Eine weitere Therapieoption zur Behandlung der pJIA und extended oJIA nach unzureichendem Ansprechen auf csDMARD ist Abatacept. Abatacept ist ein rekombinantes lösliches Fusionsprotein aus der extrazellulären Domäne des humanen zytotoxischen T-Lymphozyten Antigens 4 (CTLA-4) und dem IgG1-Fc-Fragment.

In der ersten randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie (withdrawal design) bei Kindern mit polyartikulärer JIA wurde eine Drittelung des Rezidivrisikos unter Abatacept-Therapie im Vergleich zur Placebogruppe nachgewiesen (25). Die Nachbeobachtung der ursprünglichen Studienkohorte von 190 Patienten zeigt eine anhaltende Verbesserung des klinischen Status in allen untersuchten Gruppen (26). In einer großen Studie bei erwachsenen Biologika-naiven Patienten konnte im Vergleich zu Adalimumab bei Abatacept eine ähnliche therapeutische Effektivität (noninferiority, gemessen am ACR20) demonstriert werden (27).

Für das Kindes- und Jugendalter liegen keine Vergleichsstudien zwischen Abatacept und TNF-Inhibition vor. Die Studiendaten im Kindes- und Jugendalter beziehen sich auf Patienten mit pJIA und für bereits mit TNF-Inhibitoren vorbehandelte Patienten (26,32). Somit sieht die deutsche S2k-Leitlinie die Anwendung von Abatacept bei Patienten mit pJIA oder oligoextended JIA nach Versagen auf mindestens ein anderes bDMARD vor (1).

Für das Erwachsenenalter zeigte die Early AMPLE-Studie (NCT02557100) nach 23-wöchiger Behandlung numerisch höhere Wirksamkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Abatacept im Vergleich zu Adalimumab behandelt wurden (28). Es wird angenommen, dass insbesondere Patienten mit bestimmten genetischen Risikofaktoren für Rheumatoide Arthritis besser auf die Behandlung mit einem ko-stimulierenden T-Zell-Modulator wie Abatacept ansprechen, da Abatacept die Interaktion zwischen CD80/CD86 auf APCs und CD28 auf T-Zellen blockiert (29).

In einer Übersichtsarbeit zum Einsatz von TNF-Inhibitoren in der Behandlung der pJIA kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass TNF-Inhibitoren in der Behandlung der JIA wirksam und gut verträglich sind. Zusätzliche Erkenntnisse aus Vergleichsstudien und über längere Zeiträume, insbesondere im Zusammenhang mit dem Übergang von der Kinder- zur Erwachsenenversorgung, fehlen und wären nützlich (35).

Neben TNF-Inhibitoren und dem ko-stimulierenden T-Zell-Modulator Abatacept stellt Tocilizumab eine weitere relevante Therapieoption für die Behandlung der pJIA und extended oJIA dar.

In der randomisiert, kontrollierten Placebo-Entzugsstudie CHERISH konnte die Wirksamkeit von Tocilizumab in der Behandlung der polyartikulären JIA nachgewiesen werden (25). In der 16-wöchigen open-label-Einleitungsphase erreichten 168 von 188 Patienten (89%) eine ACR30-Therapieantwort, in der nachfolgenden 24-wöchigen randomisierten, kontrollierten Placebo-Entzugsphase traten bei 25,6% der Tocilizumab-behandelten Patienten ein Rezidiv auf, jedoch bei 48,1% der Placebo-behandelten Patienten und am Ende dieser Phase hatten 64,6%, bzw. 45,1%, eine ACR70-, bzw. ACR90-Therapieantwort.

Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt die Anwendung von Tocilizumab gleichrangig mit TNF- α -Inhibitoren oder nach Versagen auf TNF- α -Inhibitoren (1).

Eine neuere Substanzklasse zur Behandlung der JIA stellt die Gruppe der Januskinase-Inhibitoren (JAKI) dar. Da ca. ein Drittel der Patienten, die ein Biologikum erhalten innerhalb von 2 Jahren aufgrund einer refraktären Erkrankung auf eine andere Behandlung eingestellt werden, ist die Verfügbarkeit einer weiteren Substanzklasse für die Behandlung dieser Patienten von großer Bedeutung.

JAKI gehören zu den small molecules, die einen oder mehrere JAK-Rezeptoren inhibieren. Ein Vorteil von JAKI im Vergleich zu bDMARD ist im Kindes- und Jugendalter die orale Verabreichung. Seit August 2021 ist Tofacitinib für die Behandlung der polyartikulär verlaufenden JIA und der jPsA für Patienten ab 2 Jahren zugelassen, die auf eine DMARD-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben (33).

Zudem ist seit Juni 2023 Baricitinib durch die EMA für die Behandlung der pJIA, EAA und JPsA ≥ 2 Jahre mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehr csDMARDs oder bDMARDs zugelassen (34).

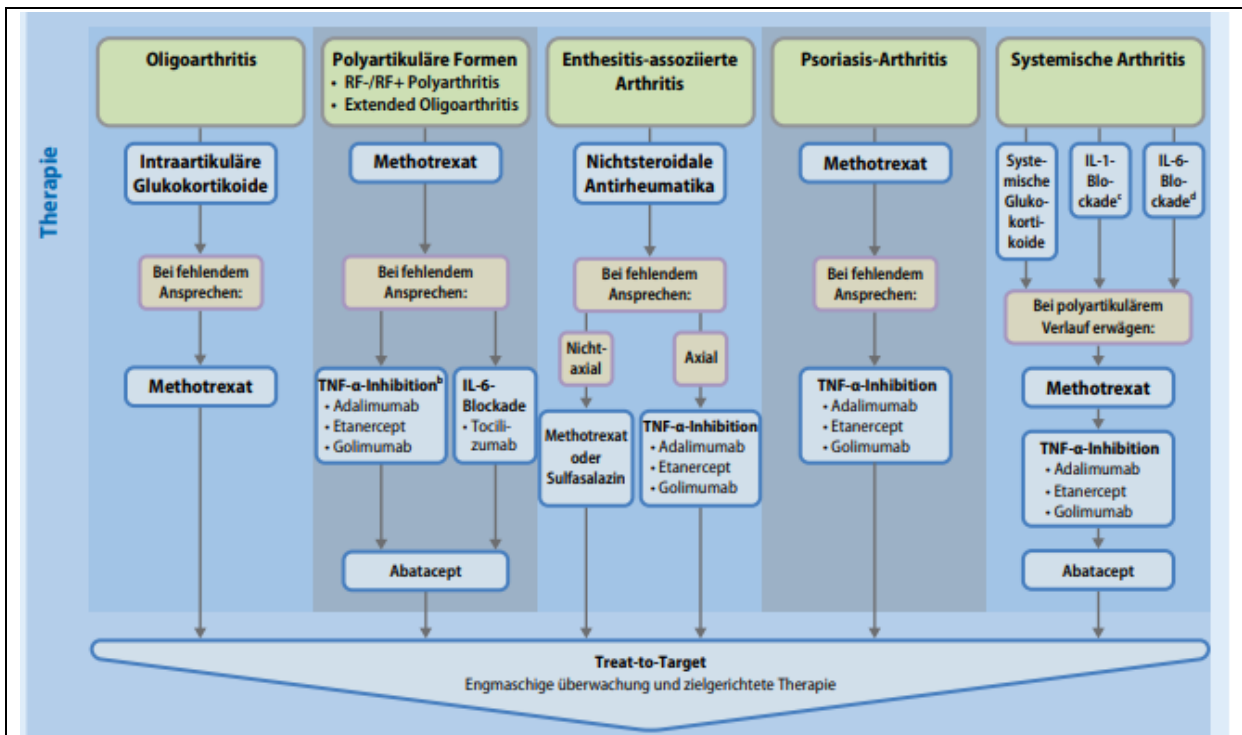
Bisher haben die beiden zugelassenen Substanzen der Gruppe der JAKI jedoch noch keinen Eingang in die deutsche S2k-Leitlinie gefunden; dies wird jedoch Bestandteil der anstehenden Überarbeitung sein.

Aus den Register Daten aus Deutschland zeigt sich unter Berücksichtigung der eingeschränkten Vergleichbarkeit der mit JAKI behandelten Patienten-Kohorte dennoch eine hohe Ansprechrates nach den PedACR-Kriterien, insbesondere unter Berücksichtigung des Ausmaßes an Vortherapie mit Biologika (45).

Zusammenfassend stehen zur Behandlung der pJIA und extended Oligoarthritis derzeit eine Reihe unterschiedlicher Substanzklassen und Präparate als gleichwertige Therapieoptionen nach Versagen einer csDMARD-Therapie zur Verfügung.

RCT, die im sogenannten Head-to-head Design den Einsatz unterschiedlicher Substanzklassen oder Präparate im Kindes- und Jugendalter untersuchen sind selten.

Abbildung1. Therapiealgorithmus in der Behandlung der JIA, Quelle (1):



*zu beachten bleibt die noch fehlende Berücksichtigung der JAKI in der aktuellen Fassung der Leitlinie

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen erfolgen unter Berücksichtigung einer Reihe von Kriterien. Insbesondere ist es wichtig, die Präferenzen von Seiten der Patienten/Familien in die Entscheidungsfindung über das therapeutische Vorgehen zu berücksichtigen (36) mit dem Ziel eine optimale Therapieadhärenz der Patienten und ihrer Familien zu erreichen [WHO 2003]. Zudem sind bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine csDMARD-Therapie (z.B. MTX) weitere Aspekte zu beachten und als Kriterien für die nachfolgende Behandlungsentscheidung zu berücksichtigen:

Beim Einsatz von TNF- Inhibitoren ist das Vorhandensein extraartikulärer Manifestationen, wie Hautbeteiligung, gastrointestinale Beteiligung oder das Vorliegen einer Uveitis zu berücksichtigen.

Bei Patienten mit einem erhöhten Uveitis-Risiko (junges Alter bei Erkrankung, ANA-Positivität, erhöhte BSG, Anzahl der aktiven Gelenke) sollte Adalimumab eingesetzt werden, da dies bei Methotrexatrefraktärem Uveitis-Verlauf die TNF-alpha-blockierende Substanz der Wahl ist (37). Für Etanercept liegen Daten für ein erhöhtes Risiko einer Uveitis-Erstmanifestation oder einem Uveitis-Rezidiv unter Therapie vor (15, 38). Im Vergleich zu Infliximab oder Adalimumab war Etanercept mit einem signifikant höheren Risiko für das Neuauftreten einer Uveitis bei JIA Patienten verbunden (39) oder Grund für einen Therapieabbruch (40).

Innerhalb der Substanzklasse der TNF-Inhibitoren kann als weiteres Kriterium das erforderliche Spritzenintervall die Therapieentscheidung herangezogen werden: Etanercept wird wöchentlich, Adalimumab zweiwöchentlich und Golimumab alle vier Wochen subkutan verabreicht.

Bei der polyartikulären JIA ist die therapeutische Effektivität der IL-6 Blockade mit Tocilizumab der mit TNF-I vergleichbar. Hier kann neben dem klinischen Verteilungsmuster (Arthritis der kleineren Gelenke vs Arthritis der großen Gelenke; Beteiligung des Achsenskeletts) das zu berücksichtigende Spritzenintervall ein Kriterium in der Entscheidungsfindung sein.

Tocilizumab kann zudem intravenös verabreicht werden, sodass insbesondere bei sehr florider Arthritis oder fehlender Compliance von Seiten des Patienten dies in die Therapieentscheidung mit einfließt.

Bei der systemischen JIA stehen verschiedene Behandlungsoptionen – aufgrund fehlender head-to-head Studien (s.o.) relativ gleichwertig zur Verfügung. So sind nach Diagnosestellung sowohl eine IL-1-blockierende Therapie mit Anakinra oder Canakinumab oder eine IL-6-blockierende Therapie mit Tocilizumab möglich, ohne dass hier gut untersucht ist, welche der beiden Optionen zu präferieren ist (47-49). Gegen den häufig praktizierten Einsatz von primären Steroiden liegen Hinweise vor, dass eine primäre IL-1-Blockade mit gutem Erfolg einsetzbar ist (50,51).

JAKI

Aufgrund der oralen Applikation und damit dem Verzicht auf Injektionen besteht schon ein Zusatznutzen dieser Substanzklasse. Insbesondere für kleinere Kinder sind Injektionen nachteilig und können eine Therapielimitierung darstellen. Injektionen können die Compliance beeinträchtigen und damit den Therapieerfolg beeinträchtigen. Langzeitdaten hierzu stehen aus.

Referenzliste:

1. Oommen PT, Strauss T, Baltruschat K, Foeldvari I, Deuter C, Ganser G, Haas JP, Hinze C, Holzinger D, Hospach A, Huppertz HI, Illhardt A, Jung M, Kallinich T, Klein A, Minden K, Mönkemöller K, Mrusek S, Neudorf U, Dückers G, Niehues T, Schneider M, Schoof P, Thon A, Wachowsky M, Wagner N, Bloedt S, Hofer M, Tenbrock K, Schuetz C. Update of evidence- and consensus-based guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis (JIA) by the German Society of Pediatric and Juvenile Rheumatic Diseases (GKJR): New perspectives on interdisciplinary care. Clin Immunol. 2022 Dec;245:109143. doi: 10.1016/j.clim.2022.109143. Epub 2022 Sep 30. PMID: 36191738
2. Hinze, C.H., et al., *Practice and consensus-based strategies in diagnosing and managing systemic juvenile idiopathic arthritis in Germany*. Pediatr Rheumatol Online J, 2018. **16**(1): p. 7.

3. Horneff, G., et al., *Protocols on classification, monitoring and therapy in children's rheumatology (PRO-KIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis*. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2017. **15**(1): p. 78.
4. Hospach A, Trauzeddel R, Windschall D et al. *Protokolle zur Klassifikation, Überwachung und Therapie in der Kinderrheumatologie (PRO-KIND): Enthesitis-assoziierte Arthritis. Ergebnisse der Arbeitsgruppe Enthesitis-assoziierte Arthritis in der GKJR-Kommission PRO-KIND. arthritis + rheuma 2018; 38(02): 132–140.*
5. Cellucci T, Guzman J, Petty RE, et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: a position statement from the pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. *J Rheumatol* 2016;43(10):1773–1776.
6. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, et al. Trial of Early Aggressive Therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012 Jun; 64(6): 2012-2021. 43
7. 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 Dec; 41(12): 2459-2465.
8. Magnani A, Pistorio A, Magni-Manzoni S et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first 5 years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:628–34
9. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666.
10. 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.
11. 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.
12. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 2794-2804.
13. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 519-525.
14. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1638-1644.
15. Klotsche J, Niewerth M, Haas JP, et al. Long-term safety of etanercept and adalimumab compared to methotrexate in patients with juvenile idiopathic arthritis(JIA). *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 855-61
16. Otten MH, Aninik J, Prince FH, et al. Trends in prescription of biological agents and outcomes of juvenile idiopathic arthritis: results of the Dutch national Arthritis and Biologics in Children Register. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1379-1386.

17. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis or psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2016; 43: 816-24.
18. Windschall D, Müller T, Becker I, et al. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int.* 2015 Apr;35(4):613- 8.
19. Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G, et al., Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol* 2014; 33(10): 1433-1441
20. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): a multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011 Sep; 70(9): 1605-1612
21. Hissink Muller PCE, Brinkman DMC, Schonenberg D et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic juvenile idiopathic arthritis: initial 3- months results of the best for kids-study. *Pediatric Rheumatology* 2017; 15:11
22. Lamot L, Bukovac LT, Vidovic M, et al. The „head-to-head“ comparison of etanercept and infliximab in treating children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 131-139
23. Tambralli A, Beukelman T, Weiser P, et al., High doses of infliximab in the management of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1749-1755.
24. Burgos-Vargas R, Casasola-Vargas J, Gutierrez-Suarez R, et al. Efficacy, safety, and tolerability of infliximab in juvenile-onset spondyloarthropathies (JO-SpA): results of a three-month, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial phase. *Arthritis Rheum* 2007; 56(suppl): S319
25. 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
26. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, et al. Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to seven years. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Oct;67(10):2759-70
27. Schiff M, Weinblatt ME, Valente R, et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: two-year efficacy and safety findings from AMPLE trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):86-94
28. Rigby W, Buckner JH, Louis Bridges S Jr., et al. HLA-DRB1 risk alleles for RA are associated with differential clinical responsiveness to abatacept and adalimumab: data from a head-to-head, randomized, single-blind study in autoantibody-positive early RA. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:245
29. Harrold, L.R., Wittstock, K., Kelly, S. *et al.* Comparative effectiveness of abatacept versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis patients who are ACPA and shared epitope positive. *Adv Rheumatol* 64, 10 (2024). <https://doi.org/10.1186/s42358-024-00352-4>
30. Ringold, S., Angeles-Han, S. T., Beukelman, T., Lovell, D., Cuello, C. A., Becker, M. L., Colbert, R. A., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Horonjeff, J., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Passo, M. H., Stoll, M. L., Rabinovich, C. E., Schneider, R., Halyabar, O., Hays, K., Shah, A. A., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Turgunbaev, M., Turner,

A. & Reston, J. 2019. 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 & research*, 71, 717-34. 40.

31. Onel, K. B., Horton, D. B., Lovell, D. J., Shenoi, S., Cuello, C. A., Angeles-Han, S. T., Becker, M. L., Cron, R. Q., Feldman, B. M., Ferguson, P. J., Gewanter, H., Guzman, J., Kimura, Y., Lee, T., Murphy, K., Nigrovic, P. A., Ombrello, M. J., Rabinovich, C. E., Tesher, M., Twilt, M., Klein-Gitelman, M., Barbar-Smiley, F., Cooper, A. M., Edelheit, B., Gillispie-Taylor, M., Hays, K., Mannion, M. L., Peterson, R., Flanagan, E., Saad, N., Sullivan, N., Szymanski, A. M., Trachtman, R., Turgunbaev, M., Veiga, K., Turner, A. S. & Reston, J. T. 2022. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 74, 553-69.

32. Ruperto, N., Lovell, D. J., Quartier, P., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C. A., Abud-Mendoza, C., Burgos-Vargas, R., Gerloni, V., Melo-Gomes, J. A., Saad-Magalhães, C., Chavez-Corrales, J., Huemer, C., Kivitz, A., Blanco, F. J., Foeldvari, I., Hofer, M., Horneff, G., Huppertz, H. I., Job-Deslandre, C., Loy, A., Minden, K., Punaro, M., Nunez, A. F., Sigal, L. H., Block, A. J., Nys, M., Martini, A. & Giannini, E. H. 2010. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 62, 1792-802.

33. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764.

34. [Fachinformation/at_olumiant_fachinformation.pdf](#)

35. Horneff G, Minden K, Rolland C, Daly ACH, Borlenghi C, Ruperto N. Efficacy and safety of TNF inhibitors in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023 Feb 24;21(1):20. doi: 10.1186/s12969-023-00798-8. PMID: 36829225; PMCID: PMC9951426.

36. Lipstein EA, Lovell DJ, Denson LA, et al. Parents' information needs and influential factors when making decisions about TNF- α inhibitors. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Sep 15;14(1):53

37. Ramanan AV, Dick AD, Jones AP et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2017 Apr 27;376(17):1637-1646

38. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1008-1011

39. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-3252.

40. Southwood TR, Forster HE, Davidson JE et al. Duration of etanercept treatment and reasons for discontinuation in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Rheumatology* 2011; 50: 189-195.

41. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz HI, Weller-Heinemann F, Kuemmerle-Deschner J, Haas JP, Hospach A. 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 Nov 24;18(1):272. doi: 10.1186/s13075-016-1170-3. PMID: 27881144; PMCID: PMC5122012.
42. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, CarcereriDe-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):810-20. doi: 10.1056/NEJMoa0706290. PMID: 18716298.
43. Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Del Rocio Maldonado Velázquez M, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajnbock F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised-withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jan;77(1):21- 29. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210456. Epub 2017 May 15. PMID: 28507219; PMCID: PMC5754736
44. Zimmer A, Klein A, Dressler F, *et al*
POS0776 SAFETY AND EFFECTIVENESS OF GOLIMUMAB FOR THE TREATMENT OF POLYARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS - UPDATES FROM THE BIKER REGISTRY *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024;83:1170-1171.
45. Horneff G *et al*. Vergleich der Therapie mit JAK-Inhibitoren bei der juvenilen idiopathischen Arthritis in der klinischen Praxis und in den arthritis + rheuma 2024; 44: 190–198.
46. Minden K, Horneff G, Niewerth M, *et al*. Time of disease-modifying antirheumatic drug start in juvenile idiopathic arthritis and the likelihood of a drug-free remission in young adulthood. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71:471–481.
47. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, *et al*. A multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5): 747-754. 67
48. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, *et al*. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2396-2406. 68
49. Yokota S, Imagawa T, Mori M, *et al*. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.
50. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulffraat NM. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a

prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):1034-43. doi: 10.1002/art.38296. PMID: 24757154.

51. Ter Haar NM, van Dijkhuizen EHP, Swart JF, van Royen-Kerkhof A, El Idrissi A, Leek AP, de Jager W, de Groot MCH, Haitjema S, Holzinger D, Foell D, van Loosdregt J, Wulffraat NM, de Roock S, Vastert SJ. Treatment to Target Using Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist as First-Line Monotherapy in New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results From a Five-Year Follow-Up Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1163-1173. doi: 10.1002/art.40865. Epub 2019 May 25. PMID: 30848528; PMCID: PMC6617757

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-286

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	10. Dezember 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Die aktive polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis ist eine Unterform der juvenilen idiopathischen Arthritis. Sie kann wie die anderen Formen der JIA bei Kindern und Jugendlichen zu einer Uveitis mit der Gefahr einer schweren und dauerhaften Schädigung der Augen bis hin zu einer Erblindung führen. Die Interdisziplinäre Leitlinie „Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ (AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012) verfolgte folgende Ziele: Verbesserung der Versorgung der Patienten, Berücksichtigung des aktuellen Standes der evidenzbasierten Medizin zum Thema Uveitis, Erarbeitung eines Therapiealgorithmus mit Darstellung als Flussdiagramm und Förderung der Patientenversorgung in interdisziplinären Netzwerken. Darin werden nachfolgende Kernaussagen getroffen. - Grundprinzipien: Die Behandlung der Uveitis erfolgt in Abhängigkeit von der Aktivität der Entzündung, den Komplikationen und den Risikofaktoren für eine Visusminderung. Bei der Medikation ist auch die entzündlich-rheumatische Grunderkrankung zu berücksichtigen, welche oft eine DMARD Therapie bereits erforderlich macht. - Statements: Eine aktive Uveitis soll behandelt werden.

Topische Kortikosteroide sollen als initiale Therapie bei der aktiven Uveitis eingesetzt werden.

Topische und systemische nichtsteroidale Antiphlogistika sollen nicht als alleinige Therapie der aktiven Uveitis eingesetzt werden, sondern nur zur Reduktion von topischen Kortikosteroiden.

Bei chronischer Uveitis soll eine topische Kortikosteroidgabe in möglichst niedriger Dosis je nach individuellem Verlauf erfolgen. Wenn eine Reizfreiheit mit einer Erhaltungstherapie von ≤ 2 Tropfen täglich innerhalb von 3 Monaten erzielt werden kann, soll eine systemische Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)-Therapie der Uveitis nicht erfolgen.

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 12 Wochen unter topischer Kortikosteroidtherapie mit ≤ 2 Tropfen täglich erzielt wird oder wenn unerwünschte Wirkungen der topischen Kortikosteroide auftreten oder unter dieser Therapie neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, soll eine konventionelle synthetische (cs)DMARD-Therapie erfolgen. Methotrexat ist derzeit das csDMARD der ersten Wahl zur Therapie der Uveitis bei JIA - Bei sehr schwerem Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall gewählt werden. Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der DMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Weitere Statements aus der o.g. Leitlinie:

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 16 Wochen unter Methotrexat-Monotherapie und topischer Kortikosteroidtherapie ≤ 2 Tropfen täglich erzielt wird oder neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, sollte eine TNFalpha Antikörpertherapie in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Bei einem sehr schweren Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall für diese Therapieeskalation gewählt werden. - Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der bDMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Bei fehlendem Wirkungseintritt oder –versagen einer Therapie mit einem TNFalpha Antikörper (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) sollte ein anderes Biologikum gewählt werden. – In diesem Therapieschritt sind Tocilizumab, Abatacept und Janus Kinase Inhibitoren eine Option, Rituximab sollte aktuell eher nachrangig verwendet werden. - Wegen eines erhöhten Risikos von Erstmanifestation oder Rezidiven der Uveitis sollte Etanercept nicht zur Behandlung der Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis verwendet werden

Referenzliste:

Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012, Version 3.0, Stand 03.05.2021, gültig bis 02.05.2026