



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*1 из 1*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**Краткое резюме**

1. Объект экспертизы	Применение ингибиторов интерлейкина-1 в терапии резистентного системного варианта ювенильного идиопатического артрита
2. Заявитель, номер, дата исх.письма	Национальный научный центр материнства и детства корпоративного фонда «University Medical Center»
3. Заявленные показания к применению	- резистентный системный вариант ювенильного идиопатического артрита
4. Компараторы, применяемые в Республике Казахстан	- Ингибиторы интерлейкина-6; - Ингибиторы ФНО-альфа.
5. Краткое описание, предварительная стоимость	Воспаление при системном ювенильном идиопатическом артите и заболевании Стилла у взрослых опосредовано семейством цитокинов интерлейкина-1, которое тесно связано с врожденным воспалительным иммунным ответом. Семейство цитокинов интерлейкина-1 включает 11 цитокинов; из них интерлейкин-1 $\beta$ играет главную роль в качестве терапевтической мишени при некоторых аутовоспалительных заболеваниях, включая системный ювенильный идиопатический артрит. Нейтрализация интерлейкина-1 $\beta$ вызывает быструю и длительную блокаду воспаления. Ориентировочная стоимость проведения курсового лечения на год для одного пациента варьируется от 6 500 000 тенге (кинерет) до 27 000 000 тенге (иларис), без учета стоимости пребывания пациента в стационаре.
6. Специалисты/Персонал/Условия для проведения вмешательства	Выделенных условий и персонала для лечения данным медицинским препаратом в медицинской организации не требуется.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№318 от 08 ноября 2019 г.**

**2 из 2**

**Отчет оценки медицинской технологии**

**7. Результаты ОМТ**

Несмотря на имеющиеся данные, свидетельствующие об успехе раннего лечения ингибиторами интерлейкин-1, в настоящее время эта терапия все еще не является стандартной практикой в раннем лечении системного ювенильного идиопатического артрита. Однако в случае тяжелого течения заболевания и таких осложнений, как синдром активации макрофагов, рекомендуется раннее лечение ингибиторами интерлейкин-1.



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*3 из 3*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**ОМТ**

**1. Описание заболевания**

1.1. Описание, причины заболевания, причины факторов рисков

В 1897 г. сэр Дж.Ф. Стилл описал синдром, включающий хронический артрит, лихорадку, аденопатию и спленомегалию. Первоначально этот симптомокомплекс носил название «синдром Стилла», а позднее стал рассматриваться как системная форма ювенильного ревматоидного артрита.

Системная форма ювенильного ревматоидного артрита - заболевание неизвестного происхождения с воспалением в одном или нескольких суставах, у детей в возрасте до 16 лет, продолжительностью не менее 6 недель, при исключении других возможных причин повреждения суставов - по данным Международной лиги ассоциаций ревматических заболеваний (ILAR).<sup>1</sup>

Течение системной формы заболевания имеет свои особенности – чаще суставной синдром появляется в то же время, что и внесуставные проявления. Однако возможно отсроченное появление стойкого суставного синдрома с превалированием в дебюте ЮИА лихорадки, сыпи, лимфаденопатии, гепатосplenомегалии, полисерозита. В таком случае говорят об аллергосептическом варианте ЮИА.<sup>2</sup>

Гиперпродукция ИЛ1 $\beta$  характерна для так называемых наследственных аутовоспалительных заболеваний, многие из которых связаны с мутациями генов инфламмасом, развиваются в раннем детском возрасте и характеризуются рецидивирующими атаками системного воспалительного процесса, проявляющегося поражением суставов, кожи, гиперпродукцией острофазовых белков в сыворотке. Именно эти заболевания являются одними из первых и нередко единственных официальных показаний для применения биологических препаратов, подавляющих активность ИЛ1.<sup>3</sup>

1.2. Популяция (характеристика, количество)

Первичная заболеваемость ЮИА в Казахстане в 2016 году - 14,48 на 100 000 детского населения. В РК наблюдается тенденция к увеличению уровня распространенности на 49,5% и первичной заболеваемости на 65,3% в 2016 году в сравнении с 2014 годом.<sup>4</sup>

1.3. Распространённость/заболеваемость

Распространенность ЮИА составила 32,82 на 100 000 детского населения. По данным официальной статистики РК на 2016 год зарегистрировано 1739 детей с ЮИА, в

<sup>1</sup> Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. JRheumatol 2004;

<sup>2</sup> Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. 2011 American College of Rheumatology. Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features //Arthritis Care & Research. 2011. Vol. 63. № 4. P. 465–482.

<sup>3</sup> Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017

<sup>4</sup> Annual report No. 12 "Report on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical organization and the contingent of patients under dispensary supervision, data from the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan 2016



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*4 из 4*

**Отчет оценки медицинской технологии**

в том числе 1305 детей в возрасте до 14 лет и 434 - в возрасте 1517 лет, из которых 51,3% девочки.<sup>5</sup>

**1.4. Последствия для общества, нагрузка на бюджет**

Современное лечение ювенильного идиопатического артрита, включая системную форму, должно следовать подходу лечения к цели с достижением полной клинической и лабораторной ремиссии заболевания, или в случаях, когда это невозможно, с минимальной активностью заболевания.<sup>6</sup> Поскольку длительная нетрудоспособность тесно связана с длительностью активного заболевания, раннее превентивное лечение важно для достижения цели результат ориентированной терапии.

Другим аспектом лечения ЮИА является возникновение побочных эффектов от проводимой терапии. В то время как глюкокортикоиды по-прежнему занимают основное место среди самых сильных противовоспалительных препаратов с быстрым разрешением воспаления, долгосрочные побочные эффекты лечения глюкокортикоидами ограничивают их длительное применение. За исключением более высокого риска инфицирования при лечении ингибиторами интерлейкина-1, при длительном применении ингибирования интерлейкина-1 не наблюдается таких долговременных побочных эффектов, которые могут иметь разрушительные последствия при длительном применении глюкокортикоидов. Если по-прежнему невозможно полностью избежать применение глюкокортикоидов у некоторых пациентов, раннее начало лечения ингибиторами интерлейкина-1 может, по крайней мере, значительно снизить суммарную дозу глюкокортикоидов у большинства пациентов. Это даже более важно для детей, чем для пациентов с болезнью Стилла у взрослых из-за влияния терапии глюкокортикоидами на рост и развитие ребенка.

**2. Существующие методы лечения/диагностики /реабилитации в Казахстане**

**2.1. Лекарственная терапия/хирургические методы/прочее**

Лечение системного ЮИА чрезвычайно трудный процесс. В комплексе терапии используются нестероидные противовоспалительные препараты, парентеральные глюкокортикоиды, внутривенный иммуноглобулин в сочетании с традиционной иммуносупрессивной терапией. Пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 15–20 мг/кг оказывает быстрый противовоспалительный эффект и позволяет избежать развития тяжелых жизнеугрожающих состояний, таких как синдром активации макрофагов, прервать лихорадку и развитие висцеритов. По данным А.О. Adebaio и М.А. Hall, до 17% пациентов с системным ЮИА на фоне пульс-терапии метилпреднизолоном достигают ремиссии.<sup>7</sup> Однако у большинства больных эффект пульс-терапии метилпреднизолоном – временный и не позволяет предотвратить дальнейшее развитие заболевания. Пероральные

<sup>5</sup> Zaire Mukusheva, Maikesh Asylbekova, Zhanara Albekova, Leyla Sadibekova, 10 - year experience in the application of biological therapy to patients with juvenile idiopathic arthritis. JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE OF KAZAKHSTAN, 2017.

<sup>6</sup> Consolario A, Negro G, Lanni S, Solari N, Martini A, Ravelli A. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4 Suppl 73):S157–S162

<sup>7</sup> Adebaio A.O., Hall M.A. The use of intravenous pulse dmethylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenilechronic arthritis // British Journal of Rheumatology. 1998. Vol. 37. № 11. P. 1240–1242.



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*5 из 5*

**Отчет оценки медицинской технологии**

глюкокортикоиды после первоначального эффекта при снижении дозы перестают контролировать заболевание, а также приводят к развитию тяжелых осложнений – отставанию в росте, ожирению, развитию вторичного синдрома Иценко–Кушинга, артериальной гипертензии и остеопороза.<sup>8</sup> Обоснованность назначения внутривенного иммуноглобулина дискутировалась детскими ревматологами, однако было доказано, что препарат эффективен при раннем назначении у части больных.<sup>9</sup> Эффективность метотрексата, являющегося препаратом «номер один» для всех других вариантов ЮИА, при системной форме недостаточна.<sup>2</sup>

## 2.2. Стоимость/Затраты

Ориентировочная стоимость проведения курсового лечения на год для одного пациента варьируется от 6 500 000 тенге (кинерет) до 27 000 000 тенге (иларис), без учета стоимости пребывания пациента в стационаре.

## 2.3. Недостатки

К недостаткам данной технологии можно отнести высокую стоимость медицинских препаратов.

## 3. Вмешательство

### 3.1. Необходимость внедрения

Лечение пациентов с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита — одна из серьезных терапевтических проблем. Это наиболее тяжелые для курации пациенты, в некоторых случаях требующие использования всего имеющегося в настоящее время арсенала противоревматических средств, что не всегда оказывается успешным. Основные принципы терапии сИЮА у детей изложены в рекомендациях Американской коллегии ревматологов и сводятся к купированию острых системных проявлений, а в дальнейшем — персистирующего суставного синдрома.<sup>10</sup>

Революционным стало использование у больных сИЮА принципиально новых по механизму действия современных средств — генно-инженерных биологических препаратов, механизм действия которых основан на ингибиции основных провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли, а именно ИЛ 1 и 6, играющих существенную роль в патогенезе сИЮА.<sup>11</sup>

### 3.2. Описание вмешательства, показания, противопоказания, срок эксплуатации

<sup>8</sup> Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Улыбина О.В., Афонина Е.Ю. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 162–245.

<sup>9</sup> Laxer R.M., Schneider R. Systemic-onset juvenile chronic arthritis // Oxford Textbook of Rheumatology. 2004. Oxford University Press, Oxford, UK. P. 798–810.

<sup>10</sup> Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013;

<sup>11</sup> Astert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№318 от 08 ноября 2019 г.**

**6 из 6**

**Отчет оценки медицинской технологии**

Воспаление при системном ювенильном идиопатическом артите и заболевании Стилла у взрослых опосредовано семейством цитокинов интерлейкина-1, которое тесно связано с врожденным воспалительным иммунным ответом. Семейство цитокинов интерлейкина-1 включает 11 цитокинов; из них интерлейкин-1 $\beta$  играет главную роль в качестве терапевтической мишени при некоторых аутовоспалительных заболеваниях, включая системный ювенильный идиопатический артрит. Нейтрализация интерлейкина-1 $\beta$  вызывает быструю и длительную блокаду воспаления.<sup>12</sup> Другими цитокинами семейства интерлейкинов-1, участвующими в патогенезе системного ювенильного идиопатического артрита, являются интерлейкин-1 $\alpha$ , интерлейкин-18 и антагонист рецептора интерлейкина-1 (интерлейкин-1). 1Ra). Интерлейкин-1Ra является встречающимся в природе антагонистом интерлейкина-1 $\alpha$  и интерлейкина-1 $\beta$ , тогда как интерлейкин-18 является провоспалительным цитокином. Несколько недавних сообщений показали, что интерлейкин-18 можно использовать в качестве диагностического биомаркера, отличающего системный ювенильный идиопатический артрит от других лихорадочных заболеваний.<sup>13</sup>

Кроме того, было показано, что существенно повышенные уровни интерлейкина-18 могут быть связаны с риском синдрома активации макрофагов, потенциально летального осложнения системного ювенильного идиопатического артрита.<sup>14</sup>

**3.3. История создания, различные модели/версии/модификации**

Механизмы действия используемых в настоящее время генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) включают ингибирование цитокинов, интерлейкинов и Т-клеток, а также деплецию В-клеток. Первоначально ГИБП были доступны главным образом для лечения рефрактерных вариантов ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), включая системный ЮИА (болезнь Стилла), что давало возможность отказаться от длительного использования высоких доз глюкокортикоидов или цитостатических препаратов. Начиная с 2000 г. ряд рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых и открытых пилотных исследований убедительно продемонстрировал эффективность ГИБП у детей и подростков. Хотя ингибиторы фактора некроза опухоли а (ФНО а) этанерцепт и адалимумаб используются главным образом для лечения рефрактерного полиартрикулярного варианта ЮИА, блокаторы интерлейкина 1 и 6 показали удовлетворительные результаты в лечении системного ЮИА. Абатацепт рассматривается как вариант лечения полиартрикулярного ЮИА, когда болезнь-модифицирующие препараты и ингибиторы ФНО а неэффективны. Место ритуксимаба в лечении ЮИА до сих пор окончательно не определено. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, терапия ГИБП по-прежнему не способна вызвать полное излечение. ГИБП потенциально обладают рядом серьезных побочных эффектов, среди

<sup>12</sup> Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(14):3720–3732

<sup>13</sup> Xia Y, Cui P, Li Q, Liang F, Li C, Yang J. Extremely elevated IL-18 levels may help distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other febrile diseases. *Braz J Med Biol Res*. 2017;50(2):e5958

<sup>14</sup> Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, et al. Interleukin 18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2015;160(2):277–281



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*7 из 7*

**Отчет оценки медицинской технологии**

которых тяжелые инфекции, а также возможность развития злокачественных новообразований и аутоиммунных процессов.

**3.4. Кадровый потенциал, материально-техническое обеспечение для внедрения в Казахстане**

Выделенных условий и персонала для лечения данным медицинским препаратом в медицинской организации не требуется.

**3.5. Ожидаемый эффект от внедрения, побочные явления (рецензии, ЛЭК при наличии)**

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было.

**3.6. Опыт использования в мире**

Три препарата против интерлейкина-1 доступны на рынке для лечения системного ювенильного идиопатического артрита: анакинра, канакинумаб и рилонацепт. Европейское агентство по лекарственным средствам и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрили канакинумаб для лечения системного ювенильного идиопатического артрита и болезни Стилла у взрослых в 2013 и 2016 годах, соответственно. Первые сообщения и знаковые исследования, которые выявили эффективное лечение ингибитором интерлейкин-1 при системном ювенильном идиопатическом артите и заболевании Стилла у взрослых, были выполнены с помощью анакинры, первого изобретенного препарата ингибитора интерлейкин-1.

**3.7. Опыт использования в Казахстане**

Применение нового метода не представляется возможным на текущий момент в виду отсутствия регистрации данной группы препаратов для использования в клинической практике на территории Республики Казахстан.

**3.8. Затраты/Стоимость**

Ориентировочная стоимость проведения курсового лечения на год для одного пациента варьируется от 6 500 000 тенге (кинерет) до 27 000 000 тенге (иларис), без учета стоимости пребывания пациента в стационаре.

**3.9. Правовой статус на территории Казахстана**

Данные о регистрации ингибиторов интерлейкина-1 для использования в клинической практике на территории РК – Заявителем представлены не были.

**4. Поиск доказательств**

**4.1. Поиск (Ключевые слова).**

При проведении поиска литературы использовались следующие ключевые слова: systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA, interleukin-1, Still's disease, inhibitor interleukin-1, anti-IL1.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*8 из 8*

**Отчет оценки медицинской технологии**

Все опубликованные источники литературы идентифицировались в электронных базах данных доказательной медицины через PubMed. По результатам поиска без применения фильтров количество публикаций составило 24 источника. Также были использованы данные из информационных ресурсов международных институтов World Rheumatology Organization, American Society for Rheumatology, European Society of Rheumatology, American College of Rheumatology, HTAi database, ISPOR database, включая их клинические руководства, и данные, найденные с помощью других поисковых систем для обнаружения дополнительных источников, включая материалы различных конференций и встреч на межгосударственном уровне.

При поиске в качестве ограничительных фильтров были использованы: опубликованные за последние 6 лет (с 2013 по 2019 гг.), только на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров или мета-анализов. При поиске исследований по экономической эффективности были отобраны исследования, опубликованные за последние 15 лет (2004-2019 гг.), на английском языке, включающие анализы эффективности и минимизации затрат.

Исследования для включения, отобранные из обнаруженных источников литературы описаны в нижеследующей таблице:

<b>Популяция, пациенты</b>	Пациенты с резистентной формой системного варианта ювенильного идиопатического артрита
<b>Вмешательство</b>	Применение ингибиторов интерлейкина-1 в терапии резистентного системного варианта ювенильного идиопатического артрита
<b>Альтернативное вмешательство</b>	- Ингибиторы интерлейкина-6; - Ингибиторы ФНО-альфа.
<b>Исходы</b>	- ремиссия вне воспалительных манифестаций - показатель осложнений - длительность курса лечения - побочные эффекты
<b>- эффективности и безопасности</b>	- процедурные затраты - затраты на стационарное лечение - QALY - общие затраты за 1 год
<b>- экономической эффективности</b>	
<b>Источники</b>	- систематические обзоры - мета-анализы - анализ эффективности затрат - анализ минимализации затрат

В итоге были отобраны высококачественные исследования (систематические обзоры и мета-анализы) путем ограничительного фильтра, которые соответствуют вышеописанным критериям.

24 публикации без применения фильтров



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

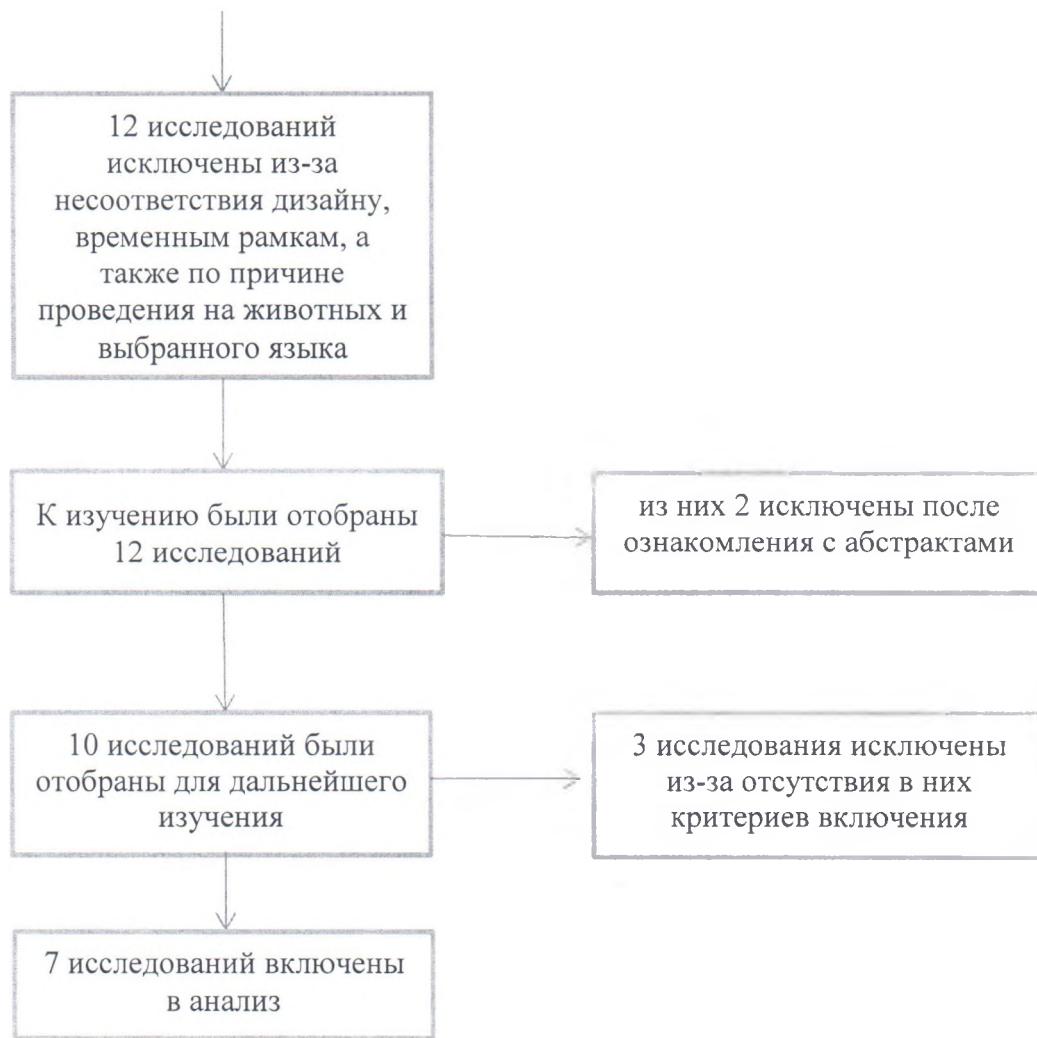
*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*9 из 9*

**Отчет оценки медицинской технологии**



4.2. Эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)

Поиск литературы выявил в общей сложности 7 исследований, соответствующих критериям включения.

Несмотря на имеющиеся данные, свидетельствующие об успехе раннего лечения ингибиторами интерлейкин-1, в настоящее время эта терапия все еще не является стандартной практикой в раннем лечении системного ювенильного идиопатического артрита. Однако в случае тяжелого течения заболевания и таких осложнений, как синдром активации макрофагов, рекомендуется раннее лечение ингибиторами интерлейкин-1. На основании опубликованного недавно проспективного исследования, в котором анakinra использовалась в качестве терапии первой линии и показало превосходный ответ почти у



Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№318 от 08 ноября 2019 г.

10 из 10

Отчет оценки медицинской технологии

всех пациентов, а также на основании недавних сообщений о том, что патогенез системного ювенильного идиопатического артрита следует двухфазному течению с врожденным иммунным ответом в начальной фазе и адаптивным иммунным ответом во второй фазе, по-видимому, существует окно возможностей для лечения терапией ингибиторами интерлейкин-1 на ранней стадии течения заболевания.<sup>15,16</sup> Если окно возможностей упущено, поздний курс при этом заболевании следует начинать с цитокина интерлейкин-17А, с хроническим артритом в качестве основного клинического признака; в этом случае другие методы лечения более подходят для контроля заболевания. В исследовании Gattorno M, Piccini A, Lasigle D и соавторов, было показано, что у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом, у которых тяжелый артрит является преобладающим признаком, терапия ингибиторами интерлейкин-1 обычно не имеет успеха.<sup>17</sup>

В исследовании Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, с соавторами, было показано, что лечение канакинумабом у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом приводит к быстрому снижению экспрессии генов, связанных с воспалением, и снижению уровня воспалительных цитокинов.<sup>18</sup> Уровень интерлейкина-6 снижался к 3-му дню и оставался на прежнем уровне, а также был подавлен и уровень интерлейкина-18, который снизился на 57-й день. Образцы, использованные в этом исследовании, были собраны из двух основных испытаний системного ювенильного идиопатического артрита. Критерий наблюдался у пациентов с более высокой базовой экспрессией дисрегулированных генов и сильным транскрипционным ответом на 3-й день. Было высказано предположение, что канакинумаб может, по крайней мере в некоторой степени, обратить картину молекулярных заболеваний вспять.

После первых двух сообщений об успешной терапии анакинрой у ребенка с системным ювенильным идиопатическим артритом и у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом и синдромом активации макрофагов, первое исследование было опубликовано Pascual с соавторами, в 2005 году.<sup>19</sup> В 2008 году ретроспективно исследование 21 пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом продемонстрировало превосходный ответ на лечение анакинрой у 10 из 21

<sup>15</sup> Kessel C, Lippitz K, Weinlage T, et al. Proinflammatory cytokine environments can drive interleukin 17 overexpression by gamma/delta T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(7):1480–1494

<sup>16</sup> Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid naive patients with new onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a prospective cohort study. Arthritis Rheum. 2014;66(4):1034–1043

<sup>17</sup> Gattorno M, Piccini A, Lasigle D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58(5):1505–1515

<sup>18</sup> Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):13

<sup>19</sup> Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2005;



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*11 из 11*

**Отчет оценки медицинской технологии**

пациента.<sup>20</sup> В этом исследовании были определены две группы пациентов. Первая группа продемонстрировала драматический ответ с нормализацией С-реактивного белка в первую неделю лечения и быстрым улучшением артрита. Во второй группе наблюдалось только временное улучшение или отсутствие улучшения уровня С-реактивного белка и артрита. Различия между двумя группами включали увеличение абсолютного количества нейтрофилов и более легкий артрит в группе респондентов. Было высказано предположение, что лучшую реакцию на анакинру можно ожидать у пациентов с артритом только в нескольких суставах по сравнению с пациентами с полиартритом.

Два рандомизированных исследования показали эффективность канакинумаба при системном ювенильном идиопатическом артите с активными системными особенностями.<sup>21</sup> В первом исследовании пациенты были рандомизированы для получения одной подкожной дозы канакинумаба или плацебо. На 15 день значительно больше пациентов в группе канакинумаба имели ответ Американского колледжа ревматологии по сравнению с группой плацебо (84% против 10%). Во втором исследовании пациенты, у которых был клинический ответ, были случайным образом распределены на продолжение лечения канакинумабом или плацебо. Риск воспаления был ниже среди пациентов, которые продолжали получать канакинумаб, чем среди тех, кто был переведен на плацебо: у 74% пациентов в группе канакинумаб не было вспышек воспаления, по сравнению только с 25% пациентов в группе плацебо. Средняя доза глюкокортикоидов была значительно снижена у пациентов, получавших канакинумаб, и была отменена у 33% пациентов. Инфекции чаще встречались в группе канакинумаба по сравнению с группой плацебо. Синдром активации макрофагов возник у семи пациентов, в том числе у двух в группе плацебо.

По сравнению с другими двумя препаратами ингибиторов интерлейкина-1, рилонацепт обычно не используется для лечения системного ювенильного идиопатического артрита, и он не одобрен для этого показания. Недавно был опубликован метаанализ рандомизированных клинических исследований биологических агентов при системном ювенильном идиопатическом артите. Пять рандомизированных клинических испытаний были приемлемы для включения; одно исследование для анакинры, канакинумаба и тоцилизумаба и два для рилонацепта. Все исследования были плацебо-контролируемыми и показали эффективность тестируемого препарата; однако мета-анализ показал, что канакинумаб, а также средство против интерлейкина-6 тоцилизумаб были более эффективными, чем рилонасепт. Биологические агенты проявляют себя безопасными и сопоставимыми по риску.

**4.3. Безопасность** (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты и т.д.)

<sup>20</sup> Gattorno M, Piccini A, Lasigle D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58(5):1505–1515

<sup>21</sup> 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



**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

**№318 от 08 ноября 2019 г.**

**12 из 12**

**Отчет оценки медицинской технологии**

В исследовании Pascual с соавторами, было показано, что также при системном ювенильном идиопатическом артрите интерлейкин-1 $\beta$  является критическим цитокином, но источник избытка этого цитокина остается неизвестным, и его роль при хроническом артрите не совсем ясна.<sup>19</sup> Исследователи показали, что сыворотка от пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом индуцировала транскрипцию генов врожденного иммунитета, включая интерлейкин-1, в здоровых мононуклеарных клетках периферической крови. Интересно, однако, что уровни сывороточного интерлейкина-1 $\beta$  у пациентов были столь же низкими как те из здорового контроля. Предполагалось, что сывороточные уровни цитокинов могут не отражать роль цитокинов в патогенезе заболевания. Исследователи вводили рекомбинантный антагонист интерлейкина-1R девятым пациентам с системным ювенильным идиопатическим артритом, резистентным к другим методам лечения; полная ремиссия была получена у 7/9 пациентов, что свидетельствует о том, что блокада цитокина интерлейкина-1 может быть эффективной целевой терапией при системном ювенильном идиопатическом артрите.

Недавние исследования Kessel с соавторами показали, что патогенез системного ювенильного идиопатического артрита, скорее всего, следует двухфазному течению.<sup>15</sup> На начальной стадии системное заболевание вызывается врожденным иммунным ответом с интерлейкином-1 $\beta$  в качестве ключевого цитокина. На втором этапе, в котором, вероятно, преобладают адаптивный иммунитет и цитокин интерлейкин-17A, хронический артрит становится ведущей клинической особенностью. Исходя из данных фактов, терапия ингибиторами интерлейкин-1 предстает рациональным терапевтическим подходом в первой фазе системного ювенильного идиопатического артрита, но в случае персистирующего заболевания с хроническим артритом другие биологические препараты могут оказывать лучший эффект.

4.4. Экономическая эффективность (Описание исследований: дизайн, популяция, год публикации, результаты, сравнение с существующими альтернативами и т.д.)/Результаты экономической оценки

В то время как глюкокортикоиды по-прежнему занимают основное место среди самых сильных противовоспалительных препаратов с быстрым разрешением воспаления, долгосрочные побочные эффекты лечения глюкокортикоидами ограничивают их длительное применение. За исключением более высокого риска инфицирования при лечении ингибиторами интерлейкина-1, при длительном применении ингибирования интерлейкина-1 не наблюдается таких долговременных побочных эффектов, которые могут иметь разрушительные последствия при длительном применении глюкокортикоидов. Если по-прежнему невозможно полностью избежать применение глюкокортикоидов у некоторых пациентов, раннее начало лечения ингибиторами интерлейкина-1 может, по крайней мере, значительно снизить суммарную дозу глюкокортикоидов у большинства пациентов. Это даже более важно для детей, чем для пациентов с болезнью Стилла у взрослых из-за влияния терапии глюкокортикоидами на рост и развитие ребенка.

4.5. Другие аспекты (Социальные/правовые/этические аспекты)

Заключение ЛЭК Заявителем представлено не было.



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*13 из 13*

**Отчет оценки медицинской технологии**

**5. Заключение**

**5.1. Выводы о клинической эффективности**

Несмотря на имеющиеся данные, свидетельствующие об успехе раннего лечения ингибиторами интерлейкин-1, в настоящее время эта терапия все еще не является стандартной практикой в раннем лечении системного ювенильного идиопатического артрита. Однако в случае тяжелого течения заболевания и таких осложнений, как синдром активации макрофагов, рекомендуется раннее лечение ингибиторами интерлейкин-1.

**5.2. Выводы о клинической безопасности**

**5.3. Выводы об экономической эффективности**

В то время как глюкокортикоиды по-прежнему занимают основное место среди самых сильных противовоспалительных препаратов с быстрым разрешением воспаления, долгосрочные побочные эффекты лечения глюкокортикоидами ограничивают их длительное применение. За исключением более высокого риска инфицирования при лечении ингибиторами интерлейкина-1, при длительном применении ингибирования интерлейкина-1 не наблюдается таких долговременных побочных эффектов, которые могут иметь разрушительные последствия при длительном применении глюкокортикоидов. Если по-прежнему невозможно полностью избежать применение глюкокортикоидов у некоторых пациентов, раннее начало лечения ингибиторами интерлейкина-1 может, по крайней мере, значительно снизить суммарную дозу глюкокортикоидов у большинства пациентов. Это даже более важно для детей, чем для пациентов с болезнью Стилла у взрослых из-за влияния терапии глюкокортикоидами на рост и развитие ребенка.

**5.4. Преимущества и недостатки метода**

Преимущества метода: более эффективное лечение ингибиторами интерлейкина-1, в сравнении с терапией глюкокортикоидами.

Недостатки метода: дороговизна используемых биологических препаратов.

**5.5. Конфликт интересов**

Эксперты не являются членами органов управления Заявителя, а также работниками, советниками, консультантами или доверенными лицами Заявителя. Не принимают участия в какой-либо деятельности, которая конкурирует с интересами Заявителя.

Таким образом, при проведении экспертизы конфликта интересов зарегистрировано не было.

**6. Список использованных источников**

1. Petty R. E., Southwood T. R., Manners P., et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. JRheumatol 2004;
2. Beukelman T., Patkar N.M., Saag K.G. et al. 2011 American College of Rheumatology. Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

Номер экспертизы и дата

Страница

№318 от 08 ноября 2019 г.

14 из 14

**Отчет оценки медицинской технологии**

Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features //Arthritis Care & Research. 2011. Vol. 63. № 4. P. 465–482;

3. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;
4. Annual report No. 12 "Report on the number of diseases registered in patients living in the service area of the medical organization and the contingent of patients under dispensary supervision, data from the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan 2016;
5. Zaure Mukusheva, Maikesh Asylbekova, Zhanara Albekova, Leyla Sadibekova, 10 - year experience in the application of biological therapy to patients with juvenile idiopathic arthritis. JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE OF KAZAKHSTAN, 2017.
6. Consolaro A, Negro G, Lanni S, Solari N, Martini A, Ravelli A. Toward a treat-to-target approach in the management of juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(4 Suppl 73):S157–S162
7. Adebajo A.O., Hall M.A. The use of intravenous pulse dmethylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenilechronic arthritis // British Journal of Rheumatology. 1998. Vol. 37. № 11. P. 1240–1242.
8. Жолобова Е.С., Шахбазян И.Е., Улыбина О.В., Афонина Е.Ю. Руководство по детской ревматологии / под ред. Н.А. Геппе, Н.С. Подчерняевой, Г.А. Лыскиной. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. С. 162–245.
9. Laxer R.M., Schneider R. Systemic-onset juvenile chronic arthritis // Oxford Textbook of Rheumatology. 2004. Oxford University Press, Oxford, UK. P. 798–810.
10. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013;
11. Astert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009;
12. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 2011;117(14):3720–3732
13. Xia Y, Cui P, Li Q, Liang F, Li C, Yang J. Extremely elevated IL-18 levels may help distinguish systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other febrile diseases. Braz J Med Biol Res. 2017;50(2):e5958
14. Shimizu M, Nakagishi Y, Inoue N, et al. Interleukin 18 for predicting the development of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Immunol. 2015;160(2):277–281
15. Kessel C, Lippitz K, Weinhage T, et al. Proinflammatory cytokine environments can drive interleukin 17 overexpression by gamma/delta T cells in systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheumatol. 2017;69(7):1480–1494



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий**

**Отдел оценки медицинских технологий**

*Номер экспертизы и дата*

*Страница*

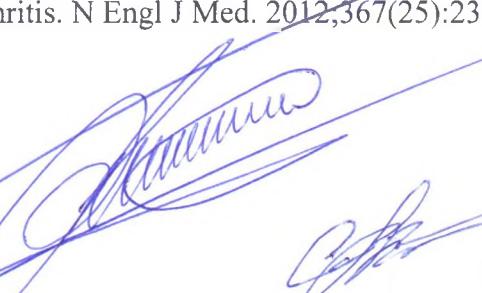
*№318 от 08 ноября 2019 г.*

*15 из 15*

**Отчет оценки медицинской технологии**

16. Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. 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 Rheum. 2014;66(4):1034–1043
17. Gattorno M, Piccini A, Lasigle D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2008;58(5):1505–1515
18. Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):13
19. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2005;
20. Gattorno M, Piccini A, Lasigle D, et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58(5):1505–1515
21. 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

**Эксперт по оценке  
медицинских технологий**

  
**Кулхан Т.Т.**

**Ведущий специалист отдела  
оценки медицинских технологий**

  
**Салпынов Ж.Л.**

**Главный специалист отдела  
оценки медицинских технологий**

  
**Мухаметжанова Г.Д.**

**Начальник отдела  
оценки медицинских технологий**

  
**Жолдасов З.К.**

**Руководитель ЦРИЛС и МТ**

  
**Табаров А.Б.**