



**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: jPsA (Baricitinib)

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

**Baricitinib
[juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA)]**

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 03. März 2022)
- Secukinumab (Beschluss vom 05.01.2023)

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:	
Baricitinib L04AA37 Olumiant®	juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA)
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	<p>Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) ab dem 6. Lebensjahr, die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat.</p> <p>Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben.</p> <p>Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.</p>
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

<p>Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche</p>	<p>Behandlung der Polyarthritits (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritits bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Psoriasis-Arthritits (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritits bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p>
<p>Adalimumab L04AB04 Humira®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritits</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritits</i> Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritits 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.</p> <p><i>Enthesitis-assoziierte Arthritits</i> Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritits 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).</p>
<p>Golimumab L04AB04 Simponi®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritits</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritits (pJIA)</i> Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritits bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.</p>
<p>IL-6-Inhibitor</p>	
<p>Tocilizumab L04AC07 RoActemra i.v.®</p>	<p>RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikularer juveniler idiopathischer Arthritits (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritits) 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.</p>

IL-17-Inhibitor

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Secukinumab L04AC10 Cosentyx®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p><i>Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)</i> Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><i>Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)</i> Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p><i>nicht-konventionelle Wirkstoffe</i></p>	
<p>Abatacept L04AA24 Orencia®</p>	<p><u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p>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.</p>
<p><i>JAK-Inhibitoren</i></p>	
<p>Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) 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.</p>
<p>Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)</p>	
<p>Prednisolon H02AB06 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Prednison H02AB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritis (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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)
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)	
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) <p>[...]</p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.</p>
z. B. Ibuprofen M01AE01 generisch	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) <p>[...]</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-155z/196z (Baricitinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 29. August 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug
EAA	Enthesitis-assozierte Arthritis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
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
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
jPsA	juvenile Psoriasis-Arthritis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
pcJIA	polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	Relatives Risiko
sJIA	systemische aktive juvenile idiopathische Arthritis
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren bis 17 Jahren, die auf eine vorangegangene konventionelle oder biologische DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben:

- Polyartikulärer Verlauf der JIA (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden)
- Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)
- Juvenile Psoriasis-Arthritis (jPsA)

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 *juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA)* 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 (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 27.07.2023 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 1227 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

keine

3.2 Systematische Reviews

Cabrera N et al., 2020 [2].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Paediatric population aged <19 years old and diagnosed with JIA disease (**all JIA subgroups**)

Intervention/Komparator:

- BAs (etanercept, adalimumab, infliximab, anakinra, canakinumab, rilonacept, rituximab and abatacept) alone or in combination with conventional synthetic DMARDs or CS vs placebo or standard treatments
- Participants could take other DMARDs, NSAIDs or CS with stable doses, and were then randomly allocated to treatment with or without BAs.

Endpunkte:

- **efficacy** (response or relapse **ACRpedi30** [*>30% improvement in at least three of the six JIA ACR core response variables without >30% worsening in more than one of the remaining JIA ACR core response variables compared with baseline*]) and **safety** (SAEs)
- **net benefit:** shows in absolute values the number of patients who experience therapeutic success without SAEs

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2019, MEDLINE via PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 articles covering 19 trials (involving 1458 patients). 2 trial excluded from safety analyses (0 SAEs)
- 11 parallel group trials (1 excluded from efficacy analyses due to different endpoint); 8 withdrawal trials

Charakteristika der Population:

- Trials were mainly conducted in the OA and polyarticular (PA) JIA categories with two trials including patients with early PA JIA.

- Within the nonsystemic JIA subgroup, the standard treatments were used in the control arm. In the SoJIA (Systemic onset) subgroup, the control arm consisted of placebo.

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

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

Qualität der Studien:

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

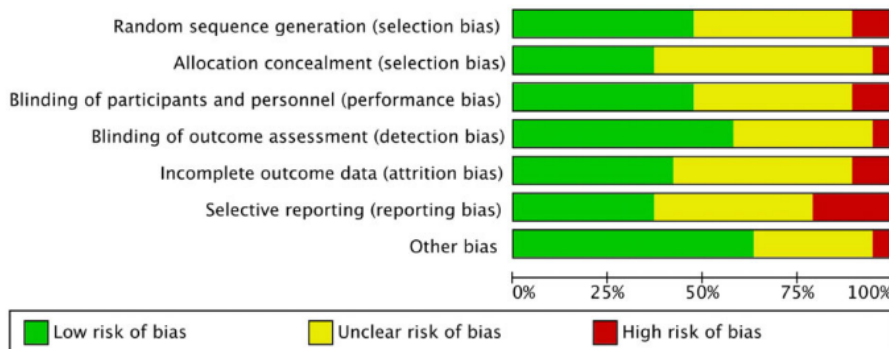
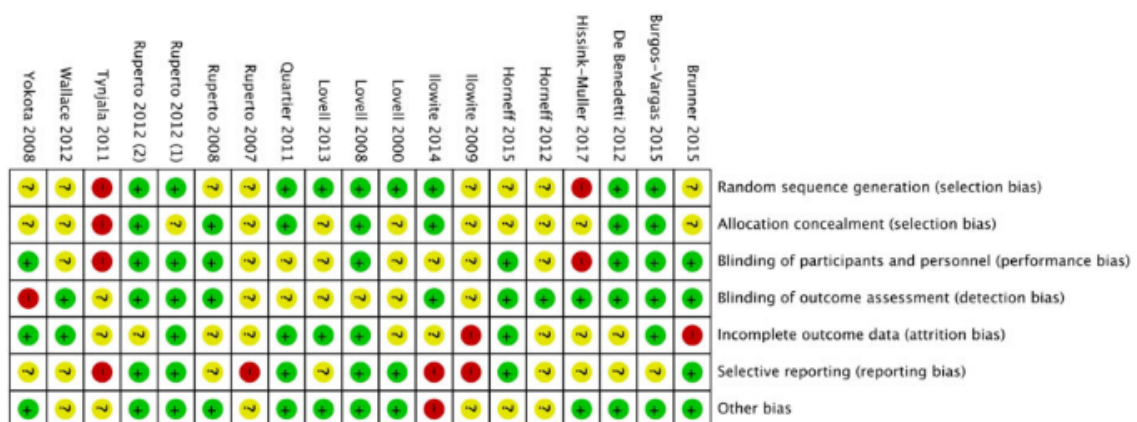


Fig. 3 Review authors' judgements about each risk of bias item for included studies.



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

Studienergebnisse:

Heterogeneity

[...] we did **not detect any significant heterogeneity** ($I^2 < 50\%$) for the [... non-systemic JIA] groups.

Efficacy

- In **parallel RCTs**, the **ACRpedi30 response was significantly improved for non-systemic JIA categories (OA or PA JIA, enthesitis-related arthritis and PsA)** (OR = 2.19, 95% CI: 1.35, 3.56) **in the BAs group compared with standard treatments**, as for the SoJIA category (OR=11.50, 95% CI: 3.37,39.21) compared with placebo.
- In **withdrawal RCTs**, **significantly fewer relapses** (ACRpedi30 worsening response) occurred **for non-systemic JIA categories in the BAs group** compared with standard treatment (OR= 0.27, 95% CI: 0.19, 0.39) and for SoJIA (OR=0.13,95%CI: 0.03, 0.63) compared with placebo
- In **meta-regression analysis**, the SoJIA category seems to be associated with better efficacy outcome [...] for both parallel and withdrawal RCTs. The other tested parameters (year of publication, **trial design type**, duration of randomized phase, study size, concomitant immunosuppressive treatment and age of patients) **were not associated with different treatment effects.** ...
- Additional analysis: efficacy meta-analysis with ACRpedi50 and ACRpedi70 only with parallel RCTs, and results of both meta-analyses were in line with the results of efficacy meta-analysis with the ACRpedi30 score.

Safety

Safety meta-analyses were only separated according to the trial design [*not JIA subgroup*]; SAE and JIA relapse had the same clinical weight

- There were **significantly more SAEs in the BAs group compared with the control group for parallel RCTs** (OR = 2.00, 95% CI: 0.94, 4.26). In withdrawal RCTs, the pooled OR was inconclusive (OR = 1.01, 95% CI: 0.45, 2.24). Except for anakinra and abatacept, all BAs had at least one SAE during the randomized period of follow-up.

Net benefit estimate

- There are large variations in RDs [Risk differences] between the different BAs for efficacy and safety outcomes. The baseline risk of efficacy outcomes [...] varied widely. [...] In general, BAs seemed to show higher efficacy in SoJIA in withdrawal (range 32.3–58.2%) and parallel (range 22.8–70.3%) RCTs compared with non-systemic JIA in withdrawal (2.4–36.7%) and parallel (range 2.4– 17.6%) RCTs. **However, because of the large CI of estimates, comparisons could not be established.** The two trials assessing anakinra had zero SAEs during the randomized period of interest and the net benefit could not be calculated.

Outcome/ intervention	N [references]	OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			N [references]	Peto's OR (95% CI)	Anticipated absolute effects, % (95% CI)			Net benefit (%)
			Without BAs	With BAs	Difference			Without BAs	With BAs	Difference	
Non-systemic JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Infliximab	n = 181 [22, 28]	3.39 (0.48, 24.11)	60.6 (46.1, 73.5)	83.9 (42.5, 97.4)	23.3 (1.1, 56.9)	n = 181 [22, 28]	2.14 (0.21, 21.99)	3.6 (1.7, 6.3)	16.0 (1.6, 164.2)	12.4 (1.3, 64.5)	10.9
Adalimumab	n = 78 [30, 36]	2.06 (0.79, 5.38)	76.0 (54.9, 89.2)	15.4 (1.0, 52.5)	19.3 (1.2, 58.5)	n = 78 [30, 36]	2.22 (0.29, 17.15)	16.6 (2.2, 128.1)	13.0 (1.2, 59.3)	2.4	
Etanercept	n = 94 [38]	2.58 (1.00, 6.65)	79.9 (60.6, 91.1)	43.1 (2.7, 134.4)	43.1 (2.7, 134.4)	n = 179 [32, 38]	0.70 (0.08, 6.12)	5.2 (0.6, 45.7)	1.6 (0.2, 8.9)	17.6	
Relapses in withdrawal RCT											
Etanercept	n = 89 [21, 37]	0.12 (0.05, 0.33)	56.6 (45.7, 67.0)	13.5 (6.1, 30.1)	43.1 (2.7, 134.4)	n = 89 [21, 37]	7.54 (0.77, 73.71)	2.8 (0.07, 6.1)	43.4 (4.4, 424.7)	40.6 (4.1, 206.3)	2.4
Adalimumab	n = 133 [23]	0.31 (0.15, 0.64)	28.8 (16.4, 45.5)	27.8 (0.6, 31.7)	27.8 (0.6, 31.7)	n = 133 [23]	0.13 (0.00, 6.52)	0.7 (3.0, 37.6)	2.1 (0.2, 11.3)	29.9	
Abatacept	n = 122 [24]	0.22 (0.10, 0.49)	22.3 (15.5, 39.0)	34.3 (1.2, 59.2)	34.3 (1.2, 59.2)	n = 122 [24]	0.14 (0.01, 2.22)	0.4 (0.0, 6.2)	2.4 (0.3, 17.3)	36.7	
Anakinra	n = 50 [26]	0.29 (0.08, 1.09)	27.4 (9.4, 58.7)	29.2 (1.2, 60.8)	29.2 (1.2, 60.8)	-	-	-	-	-	
Tocilizumab	n = 163 [35]	0.37 (0.19, 0.72)	32.5 (19.9, 48.4)	24.1 (0.5, 27.5)	24.1 (0.5, 27.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)	2.9 (0.7, 11.7)	0.1 (0.0, 0.7)	24.0	
Systemic-onset JIA											
ACRpedi30 in parallel RCT											
Anakinra	n = 24 [27]	22.00 (2.05, 236.05)	21.7 (12.0, 36.0)	85.9 (36.2, 98.5)	64.2 (1.4, 72.2)	-	-	3.6 (1.7, 6.3)	-	-	
Tocilizumab	n = 112 [29]	30.22 (10.25, 89.11)	89.3 (74.0, 96.1)	67.6 (0.8, 38.6)	67.6 (0.8, 38.6)	n = 112 [29]	4.64 (0.56, 38.36)	16.7 (2.0, 138.1)	13.1 (1.2, 62.0)	54.5	
Canakinumab	n = 84 [31]	40.47 (11.18, 146.45)	91.8 (75.6, 97.6)	70.1 (0.7, 37.4)	70.1 (0.7, 37.4)	n = 84 [31]	0.95 (0.13, 7.01)	3.4 (0.5, 25.2)	0.2 (0.0, 1.4)	70.3	
Rilonacept	n = 95 [33, 34]	3.30 (1.23, 8.87)	47.8 (25.4, 71.7)	26.1 (0.8, 41.1)	26.1 (0.8, 41.1)	n = 95 [33, 34]	1.90 (0.24, 15.19)	6.8 (0.9, 54.7)	3.2 (0.3, 15.9)	22.8	
Relapses in withdrawal RCT											
Tocilizumab	n = 43 [25]	0.05 (0.01, 0.24)	67.8 (33.2, 89.9)	9.5 (2.1, 33.6)	58.3 (6.2, 310.5)	n = 206 [25, 35]	1.03 (0.25, 4.19)	2.8 (0.07, 6.1)	2.8 (0.7, 11.3)	0.1 (0.0, 0.7)	58.2
Canakinumab	n = 100 [31]	0.26 (0.11, 0.62)	35.4 (18.8, 56.6)	32.4 (0.8, 39.8)	32.4 (0.8, 39.8)	n = 100 [31]	1.00 (0.30, 3.32)	2.8 (0.8, 9.0)	0.1 (0.0, 1.0)	32.3	

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

- Net benefit of biological agents for JIA is favourable, although variable.
- Benefit related to efficacy of biological agents is higher in systemic onset JIA [compared to non-systemic JIA categories].
- Safety of biological agents is higher in withdrawal trials than in parallel trials

Limitations: a risk of selective reporting was present in 19% of trials. Finally, the lack of scoring of SAEs, the short-term follow-up and the relative restricted size of participants may negatively impact the results of the pooled estimates of effect size of BAs.

BAs treatment could not be compared because of high risk of bias related to indirect comparisons.

Kommentare zum Systematic Review:

- Differenzierung nach JIA Subtyp (systemisch vs. nicht-systemisch) nur bei Efficacy Analysen, nicht bei safety Analysen
- Keine Unterscheidung von Subtypen innerhalb der nicht-systemischen JIA
- Keine Vergleiche der BAs untereinander möglich
- Hoher Anteil der Primärstudien (>50%) mit "unclear" oder "high risk of bias"

Kastrati K et al., 2022 [5].

A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases

Fragestellung

This systematic literature review (SLR) was conducted to inform a consensus task force charged with developing an update of the original recommendations on pharmacological interventions with biological DMARDs targeting IL-6 pathway to account for the latest

developments in indications, efficacy, safety as well as biomarker assessment, patient adherence and health economic aspects.

Methodik

Population:

- immune-mediated inflammatory diseases

Intervention:

- IL6-Inhibitoren (biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs))

Komparator:

- K.A.

Endpunkte:

- K.A.

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2021, MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB, Newcastle-Ottawa Scale für NRS

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nur sJIA und pcJIA: 2 RCTs (N=275)

Charakteristika der Population/Studien:

- sJIA: mittleres Alter 10 J., Krankheitsdauer 5 J., ca. 90% Steroide zu Baseline, inadäquate Response bei NSAIDs
- pcJIA: mittleres Alter 11 J., Krankheitsdauer 4,2 J., 46% Steroide zu Baseline, inadäquate Response auf Methotrexat

Qualität der Studien:

- 1 mal unklares, einmal niedriges RoB

Studienergebnisse:

- sJIA:
 - JIA ACR30 response plus absence of fever at week 12 (1 RCT, N=112)
 - Tocilizumab vs. Placebo 85% vs. 24%
 - JIA ACR90 nach 12 Wochen
 - 37,3 vs. 5,4%
- pcJIA:
 - JIA ACR30 flare nach 40 Wochen (1 RCT, N=163)
 - Tocilizumab vs. Placebo 48,1% vs. 25,6%
 - JIA ACR90 nach 40 Wochen
 - 45,1 vs. 23,5%

Anmerkung/Fazit der Autoren

Efficacy has been confirmed across various inflammatory diseases, especially in rheumatic diseases such as RA, JIA, AoSD, GCA, TAK and SSc-LD.

Kommentare zum Review

Hier nur Ergebnisse für sJIA und pcJIA dargestellt

3.3 Leitlinien

Onel K. et al., 2022 [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;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- 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.

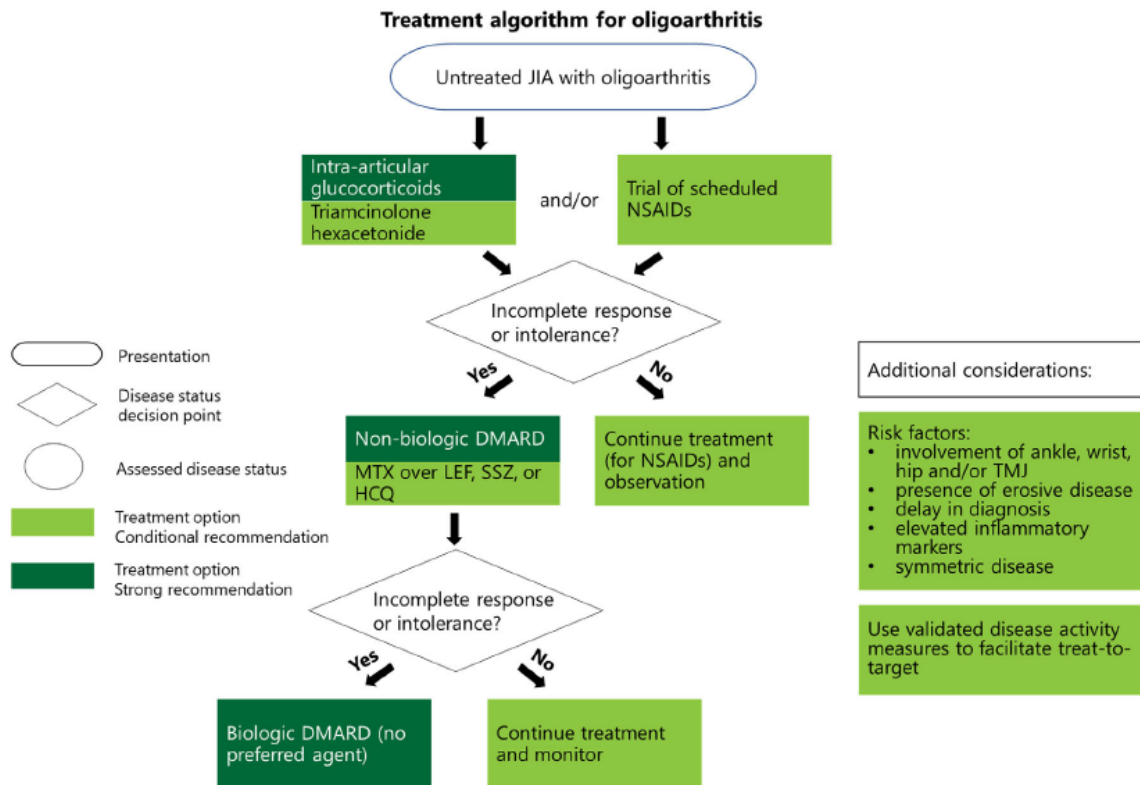
- **Strong:** the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa)
- **Conditional:** denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual 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.



DMARD = disease-modifying antirheumatic drug, HCQ = hydroxychloroquine, JIA = juvenile idiopathic arthritis, LEF = leflunomide, MTX = methotrexate, NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs, SSZ = sulfasalazine, TMJ = temporomandibular joint

Figure 1. Treatment algorithm for oligoarthritis.

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 treatment-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:

29. 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, Hoppenreijns 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, Dennos 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.

Ringold S et al., 2019 [7].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- October 2017.

LoE/GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

Recherche veraltet, daher nur Empfehlungen zur Enthesitis extrahiert

Recommendations

Subsequent therapy based upon disease activity

Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context:

Moderate/high disease activity: Clinical JADAS-10 >2.5

Low disease activity: Clinical JADAS-10 ≤2.5 and ≥1 active joint

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

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

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

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

Hintergrund:

Recommendations for the treatment of JIA and enthesitis (Table 6)

PICO D.2, D.3. In children and adolescents with JIA and active enthesitis despite treatment with NSAIDs, using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine. This recommendation is conditional based on the low quality of supporting evidence. While TNFi is preferred, the Voting Panel discussed that a trial of methotrexate or sulfasalazine may be warranted for patients with contraindications to TNFi, patients with mild enthesitis, and patients with concomitant active peripheral polyarthritis (80,90–95,100).

Referenzen:

- Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1407–15.
- Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1114–22.
- Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R230
- Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying antirheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol* 2018;45:107–14.
- Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1503–12.
- Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:61–9.
- Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, 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.
- Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies [letter]. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941–2.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, 2019 [4].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), AWMF-Register-Nr.: 013-094

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

Update 2021

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Leitlinie ist es, Klinik- und Praxisärzt*innen eine akzeptierte Entscheidungshilfe für die Vorgehensweise der Therapie bei juveniler Psoriasis zur Verfügung zu stellen. Insbesondere hat die Leitlinie zum Ziel, verbesserte Therapieergebnisse bis möglichst zur Erscheinungsfreiheit bzw. bestmögliche Reduktion der Psoriasisläsionen in Kombination mit einer Erhöhung der Lebensqualität und Verminderung der Inzidenz unerwünschter Wirkungen zu erreichen. Darüber hinaus soll eine Erhöhung der Kenntnisse sowie Sicherstellung der Umsetzung in Hinblick auf Besonderheiten zu Sicherheit und Monitoring im Kindes und Jugendalter geboten werden.

Im Rahmen der vorliegenden S2k-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen handelt es sich um konsentrierte Behandlungsempfehlungen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Da andere Leitlinien keine Empfehlungen für die Psoriasis-Arthritis beinhalten und aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A.

LoE/GoR

Konsensuspflichtige Passagen

Die Leitliniengruppe hat besonders relevante Abschnitte als konsensuspflichtige Passagen definiert und diese im Rahmen der Konsensuskonferenz verabschiedet. Diese Abschnitte sind grafisch durch graue, umrahmte Felder markiert.

Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:

↑↑	wird empfohlen	starke Empfehlung für eine Maßnahme
↑	kann empfohlen werden	Empfehlung für eine Maßnahme
→	kann erwogen werden	offene Empfehlung
↓	kann nicht empfohlen werden	Empfehlung gegen eine Maßnahme

Sonstige methodische Hinweise

Leitlinie gültig bis 1/2024

Empfehlungen

2018	Empfehlung	Konsens
Zur symptomatischen Therapie bei Arthralgien, d.h. ohne klinisch objektiven Nachweis einer Gelenkschwellung oder Daktylitis, wird eine Therapie mittels Paracetamol/Ibuprofen/Naproxen empfohlen .	↑↑	100 %
2018	Empfehlung	Konsens
Bei einer klinisch vorliegenden Arthritis/Daktylitis oder einem objektiven Nachweis dieser in Ultraschall, konventionellem Röntgen oder MRT wird bei mittelschwerer oder schwerer Erkrankung eine Systemtherapie empfohlen .	↑↑	100 %
2018	Empfehlung	Konsens
Zur Behandlung eines oligoartikulären Verlaufs wird in leichteren Fällen eine Therapie mit einem NSAR (Ibuprofen, Naproxen) empfohlen .	↑↑	100 %
Eine Monotherapie mit NSAR bei aktiver Arthritis mit Schmerz und Bewegungseinschränkung über > 4 Wochen wird nicht empfohlen .	↓	100 %
Intraartikuläre Glukokortikoidinjektionen in besonders entzündete Gelenke werden auch als alleinige Therapie empfohlen .	↑↑	100 %
2018	Empfehlung	Konsens
Bei Polyarthritis und mittelschwerer und schwerer Erkrankung wird eine immunsuppressive Therapie empfohlen .	↑↑	100 %

Hintergrund

Alleinig Etanercept ist für die Anwendung bei der juvenile Psoriasisarthritis ab einem Alter von 12 Jahren gezielt zugelassen. Adalimumab ist zur Behandlung der Arthritis für polyartikuläre Verläufe ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen. Zugelassene Medikamente für Erwachsene aus der Gruppe der Anti-IL-17-Antikörper (Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab), Anti IL-12/23-Antikörper (Ustekinumab, Guselkumab), Apremilast und/oder andere Biologika und Small Molecular Antagonists (SMA) sind bislang im Kindesalter noch nicht zugelassene Alternativen. Zumindest zu Secukinumab laufen derzeit Studien zur juvenilen Psoriasisarthritis. Doppelblind placebokontrollierte Studien speziell für die jPsA stehen nicht zur Verfügung. Lediglich für Etanercept erfolgte eine offene Zulassungstudie gezielt an jPsA-Patienten.

Referenzen aus Leitlinien

Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Annals of the rheumatic diseases* 2016; 75: 499-510.

Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 2016; 68: 1060-71.

AWMF-S2k-Leitlinie (027-020). Juvenile ideopathische Arthritis. In. 2019.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG 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; 63: 465-82.

Ringold S, Weiss PF, Colbert RA et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis care & research* 2014; 66: 1063-72.

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. *The Journal of rheumatology* 2016; 43: 1773-6.

Tse SM, Burgos-Vargas R, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations. *The American journal of the medical sciences* 2012; 343: 367-70.

Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Annals of the rheumatic diseases* 2014; 73: 1114-22.

Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) und Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2020 [3].

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

S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“, AWMF-Register Nr. 027/020

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei therapeutischen Maßnahmen dienen

Methodik

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

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2018, Medline

LoE/GoR

Klassifikation der Konsensusstärke

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

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

Sonstige methodische Hinweise

Leitlinie gültig bis 11/2023

Empfehlungen

Empfehlung 1:

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

Konsensusstärke: 83 %

Empfehlung 2:

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

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 3:

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

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

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 4:

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

Konsensstärke: 96%

MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96 %

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

Konsensstärke: 80 %

Empfehlung 5:

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

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 6:

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

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

Konsensstärke: 100 %

Empfehlung 7:

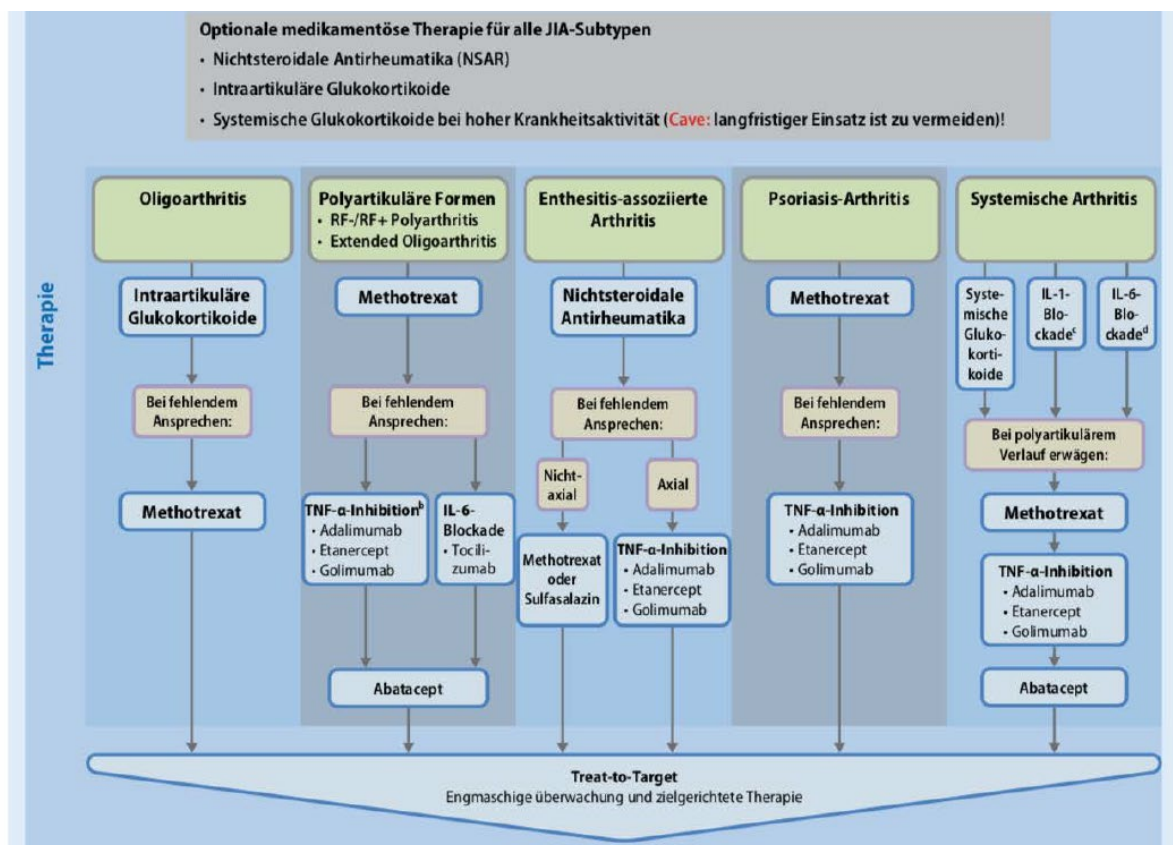
Abatacept kann bei Patienten mit polyartikulärer JIA bei Versagen eines DMARDs eingesetzt werden.

Konsensstärke: 87 %

Empfehlung 8:

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

Konsensstärke: 82 %



Referenzen

- Cespedes-Cruz A, Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 309-314
- Laxer RM, Silverman ED, St-Cyr C, et al. A six-month open safety assessment of a naproxen suspension formulation in the therapy of juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1988; 10: 381-387.
- Leak AM, Richter MR, Clemens LE, et al. A crossover study of naproxen, diclofenac and tolmetin in seronegative juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 157-160.
- Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone 'mini-pulses': a new modality of glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 24-27.

- Adebajo, A. O. and M. A. Hall. The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37(11): 1240-1242.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 1254-1259.
- Zulian F, Martini G, Gobber D, et al. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1288-1291.
- van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 808-816.
- van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1518-1524.
- Halle F. and Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(3): 297-302.
- Giannini EH., Brewer EJ, Kuzmina N, 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. *N Engl J Med* 1992 Apr 16; 326(16): 1043-9.
- Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug; 43(8): 1849-57.
- Niehues T, Horneff G, Michels H, et al. [Evidence-based use of methotrexate in children with rheumatic disorders. Consensus statement of the Working Group for Children and Adolescents with Rheumatic Diseases in Germany (AGKJR) and the Working Group Pediatric Rheumatology Austria]. *Z Rheumatol* 2004; 63: 147-158.
- Silverman E, Mouy R, Spiegel L, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-391.
- Foeldvari I, Szer IS, Zemel LS, et al. A prospective study comparing celecoxib with naproxen in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2009 Jan;36(1):174-81.
- Sobel RE, Lovell DJ, Brunner H, et al. Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the Phase 4 registry. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014 Jul 16;12:29.
- Lovell DJ, Dare JA, Francis-Sedlak M, et al. A 6-month, multicenter, open-label study of fixed dose naproxen/esomeprazole in adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018 Jun 26;16(1):41
- Steans A, Manners PJ, Robinson IG. A multicentre, long-term evaluation of the safety and efficacy of ibuprofen syrup in children with juvenile chronic arthritis. *Br J Clin Pract* 1990 May; 44(5) :172-175.
- Ansell BM, Hall MA, Loftus JK, et al. A multicentre pilot study of sulphasalazine in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(2): 201-203.
- Wanders A, Heijde D, Ladewé R, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-65.
- Kroon F, Landewé R, Dougados M, et al. Continuous NSAID reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1623-1629.
- Eccleston C, Cooper TE, Fisher E, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD012537.
- Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 749-756.
- Weiss JE, Haines KA, et al. A randomized study of local anesthesia for pain control during intra-articular corticosteroid injection in children with arthritis. *Pediatr. Rheumatol Online J* 2015 Aug 27; 13: 36.

- Peters SE, Laxer RM, Connolly BL, et al. Ultrasound-guided steroid tendon sheath injections in juvenile idiopathic arthritis: a 10-year single-center retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Apr 11;15(1):22.
- Beukelman T, Ringold S, Davis TE. Disease-modifying anti-rheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA-registry. *J Rheumatol.* 2012;39: 1867–1874.
- Gao JS, Wu H, Tian J. [Treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis with combination of leflunomide and methotrexate]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2003; 41: 435- 438.
- Ruperto N, Murray KJ, Gerlon V, et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2191-2201.
- Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009 Nov-Dec;27(6):1017-25.
- Hunt PG, Rose CD, McIlvain-Simpson G et al. 1997. The effects of daily intake of folic acid on the efficacy of methotrexate therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. A controlled study. *J Rheumatol* 1997;24:2230-2232.
- Ravelli A, Migliavacca D, Viola S et al. Efficacy of folic acid supplementation in patients with juvenile rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:625-627.
- Modesto C, Castro L. Folic acid supplementation in patients with juvenile rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *J Rheumatol* 1996; 23:403-404.
- Giannini, EH, Cassidy JT, Brewer EJ, et al. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1993 Aug; 23(1): 34-46.
- Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 2349-2356.
- Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, et al. Comparative effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying anti rheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol.* 2018 Jan; 45(1): 107-114.
- Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28; (2): CD004524.
- Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis.* 2002 Oct;61(10):941-2.
- Braun J, Zochling J, Baraliakos X, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006 Sep;65(9):1147-53.
- Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006 Apr;65(4):442-52.
- Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Mar;71(3):319-26.
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):978-991.
- Ozdogan H, Turunç M, Deringol B, et al. Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: a preliminary open trial. *J Rheumatol.* 1986 Feb; 13(1): 124-125.
- Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1987-1994.
- Prince FH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 635-641.
- Becker I, Horneff G. Risk of serious infection in juvenile idiopathic arthritis patients associated with tumor necrosis factor inhibitors and disease activity in the German biologics in Pediatric Rheumatology Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69(4): 552-560.
- Swart J, Giancane G, Horneff G et al. Pharmacovigilance in juvenile idiopathic arthritis patients treated with biologic or synthetic drugs: combined data of more than 15,000 patients from Pharmachild and national registries. *Arthritis Research & Therapy* 2018; 20:285.
- Horneff G, Hospach T, Dannecker G, et al. [Updated statement by the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR) on the FDA's report regarding malignancies in anti-TNF-treated patients from Aug. 4, 2009.]. *Z Rheumatol* 2010; 69: 561-567.
- Hospach T, Haas JP, Huppertz HI, et al. [Comment of the Society of Pediatric and Adolescent Rheumatology on the US Food and Drug Administration (FDA) announcement regarding cases of malignancy in anti-TNF-treated patients]. *Z Rheumatol* 2009; 68: 162-164.

Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, et al. Safety Assessment of Biological Therapeutics Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4): 1263-1271.

Horneff G, Klein A, Oommen PT, et al. Update on malignancies in children with juvenile idiopathic arthritis in the German BIKER Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 1113-1120.

Zuber Z, Rutkowska-Sak L, Postepski J, et al., Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: the polish registry. *MedSci Monit* 2011; 17(12): SR35-42.

Otten MH, Prince FH ten CR, et al. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis; are they effective. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2): 337-40.

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.

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.

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.

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.

Otten MH, Anirik 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.

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.

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.

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 yrs. *Clin Rheumatol* 2014;33:1433-41.

Minden K, Niewerth M, Zink A, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1407-15.

Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2240-9.

Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1114-1122.

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.

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.

Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol*. 2009 May; 36(5): 1078-1082.

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

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

Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013 Oct; 65(10): 2645-5.

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.

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.

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367(25): 2385-2395.

Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, et al. Radiographic improvement of damaged large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis following tocilizumab treatment. *Ann Rheum Dis* 2011;70: 1693-5.

Aoki C, Inaba Y, Choe H, et al. Discrepancy between clinical and radiological responses to tocilizumab treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41(6): 171-1177.

De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(3): 840-848.

Renton W., 2023 [1].

Australia & New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network

An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; version 01.0

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.

Methodik

Guideline development has been in accordance with the Standards prescribed by the National Health and Medical Research Council (NHMRC) under the direction of an interdisciplinary expert advisory panel. Full details of the NHMRC Standards are available at: <https://www.nhmrc.gov.au/guidelinesforguidelines/standards>

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- März 2021, Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), eigenes RCT-Register

LoE

- GRADE

GoR

- GRADE EtD Framework

Sonstige methodische Hinweise

- keine

Empfehlungen

Management of JIA with DMARDs:

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).

Rationale

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].

References

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

39. Ravelli A, Davi S, Bracciolini G, Pistorio A, Consolaro A, van Dijkhuizen EHP, et al. : Intra-articular corticosteroids versus intra-articular corticosteroids plus methotrexate in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a multicentre, prospective, randomised, open-label trial. Lancet (London, England) 2017;389(10072):909-916

40. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. : Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. The New England journal of medicine 2005;352(16):1655-66

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

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

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.

Rationale

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.

References

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

Intra-articular glucocorticoids for non-systemic 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.

Rationale

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.

References

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

82. Balogh Z, Ruzsonyi E : Triamcinolone hexacetonide versus betamethasone. A double-blind comparative study of the long-term effects of intra-articular steroids in patients with juvenile chronic arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology. Supplement* 1987;67 80-2

83. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P : Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2004;43(10):1288-91

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2023) am 26.07.2023

#	Suchfrage
1	[mh "arthritis, juvenile"]
2	(juvenil* OR child*):ti,ab,kw
3	(arthrit* OR arthropath*):ti,ab,kw OR (oligoarthrit* OR polyarthrit* OR psorias* OR (still* AND disease)):ti
4	#2 AND #3
5	(pediatric* OR paediatric*):ti,ab,kw
6	(rheumatic AND disease*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	(jia OR pjia OR jpsa):ti,ab,kw
10	#1 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from July 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 26.07.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	arthritis, juvenile[mh]
2	juvenil*[tiab] OR child*[tiab]
3	(arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthrit*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR psorias*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab]))
4	#2 AND #3
5	pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab]
6	rheumatic[tiab] AND disease*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	jia[tiab] OR pjia[tiab] OR jpsa[tiab]
10	#1 OR #8 OR #9
11	(#10) 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

#	Suchfrage
	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 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])
12	((#11) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 26.07.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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]
3	(arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthrit*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR psorias*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab]))
4	#2 AND #3
5	pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab]
6	rheumatic[tiab] AND disease*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	jia[tiab] OR pja[tiab] OR jpsa[tiab]
10	#1 OR #8 OR #9

#	Suchfrage
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
12	(#11) AND ("2018/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 27.07.2023

- 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)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Australia & New Zealand Musculoskeletal (ANZMUSC) Clinical Trials Network.** An Australian living guideline for the management of juvenile idiopathic arthritis; version 0.10 [online]. Melbourne (AUS): ANZMUSC; 2023. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://files.magicapp.org/guideline/73c527c7-a139-41eb-b7dc-828c4886130f/published_guideline_7120-0_10.pdf.
 2. **Cabrera N, Avila-Pedretti G, Belot A, Larbre JP, Mainbourg S, Duquesne A, et al.** The benefit-risk balance for biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2226-2236.
 3. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.** Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer 027-020. Stand: 30.11.2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020I_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
 4. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.** Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-094. Stand: 01.01.2022. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 27.07.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-094I_S2k_Therapie-der-Psoriasis-bei-Kindern-und-Jugendlichen_2022-04.pdf.
 5. **Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al.** A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open* 2022;8(2).
 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 Rheumatol* 2022;74(4):553-569.
 7. **Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):846-863.
-
- [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.2016.01.0>

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

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