

Cosentyx® (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego za- palenia stawów kręgosłupa

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

październik 2016

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

- [REDACTED] wyszukiwanie informacji, przygotowanie i edycja dokumentu
- [REDACTED] kierownictwo prac, kontrola ostatecznej wersji raportu
- [REDACTED] aktualizacja wytycznych oraz rekomendacji klinicznych
- [REDACTED] konsultacje merytoryczne

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Spis treści

Skróty i akronimy	6
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.2 Etiologia i patogenezą	9
2.3 Obraz kliniczny	10
2.4 Rozpoznanie i diagnostyka.....	11
2.4.1 Zmodyfikowane kryteria nowojorskie	11
2.4.2 Kryterium ASAS	11
2.4.3 Aktywna postać choroby	12
2.4.4 Badania pomocnicze	12
2.5 Przebieg naturalny	13
2.6 Epidemiologia.....	13
2.7 Skutki społeczne ZZSK.....	17
2.8 Wytyczne praktyki klinicznej.....	18
2.9 Leczenie ZZSK w Polsce.....	28
3 Interwencja – sekukinumab	31
3.1 Mechanizm działania.....	31
3.2 Zarejestrowane wskazania.....	32
3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	32
3.4 Przeciwwskazania	32
3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.....	33
3.6 Działania niepożądane.....	34
4 Komparatory	35
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów	35
4.2 Adalimumab.....	36
4.2.1 Mechanizm działania	37
4.2.2 Zarejestrowane wskazania.....	37
4.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	38

4.2.4	Przeciwwskazania	38
4.2.5	Działania niepożądane.....	38
4.3	Etanercept.....	40
4.3.1	Mechanizm działania.....	40
4.3.2	Zarejestrowane wskazania.....	41
4.3.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	42
4.3.4	Przeciwwskazania	42
4.3.5	Działania niepożądane.....	43
4.4	Golimumab.....	43
4.4.1	Mechanizm działania.....	44
4.4.2	Zarejestrowane wskazania.....	44
4.4.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	45
4.4.4	Przeciwwskazania	45
4.4.5	Działania niepożądane.....	46
4.5	Inflixymab.....	46
4.5.1	Mechanizm działania.....	47
4.5.2	Zarejestrowane wskazania.....	48
4.5.3	Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu.....	49
4.5.4	Przeciwwskazania	50
4.5.5	Działania niepożądane.....	50
4.6	Placebo.....	51
5	Oceniane punkty końcowe	52
5.1	Wybór punktów końcowych.....	52
5.2	Skale i testy w ocenie ZZSK.....	53
6	Rekomendacje refundacyjne	56
7	Aktualny status finansowania ze środków publicznych.....	59
8	Schemat PICO	60
Aneks 1. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu ZZSK – stan na dzień 1 września 2016 r.....		62
Spis tabel.....		64
Piśmiennictwo		65

Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	Międzynarodowe Towarzystwo Badania Spondyloartropatii (ang. <i>Assessment in SpondyloArthritis international Society</i>)
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
ASQoL	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
CD	Cena detaliczna
CH	Cena hurtowa
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DMARD	Leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i>
G-BA	niem. <i>Gemeinsame Bundesausschuss</i>
INAHTA	ang. <i>The International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
LF	Limit finansowania
MR	Rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NRS	Skala numeryczna (ang. <i>numerical rating scale</i>)
OB	Odczyn Biernackiego
PLN	Polski złoty
RTG	Zdjęcie rentgenowskie
SAARD	Wolno działające leki przeciwreumatyczne (ang. <i>slow-acting anti-rheumatic drugs</i>)

SpA	Spondyloartropatia (ang. <i>spondyloarthropathy</i> albo <i>spondyloarthritis</i>)
UCZ	Urzędowa cena z bytu
USG	Ultrasonografia
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. <i>visual analogus scale</i>)
ZZSK	Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

1 Cel analizy

Celem niniejszego opracowania jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Cosentyx® (substancja czynna: sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. Podmiot Odpowiedzialny proponuje włączenie sekukinumabu do istniejącego programu lekowego („Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”) jako kolejnej opcji terapeutycznej, obok inhibitorów TNF-alfa, utrzymując jednocześnie zapisy programu w ich aktualnym brzemieniu. W praktyce oznacza to, że sekukinumab mógłby być stosowany w programie jako lek pierwszego, drugiego, a także trzeciego wyboru (czyli po niepowodzeniu stosowania komparatorów).

W szczególności celem analizy jest zbudowanie opisu problemu decyzyjnego w ramach schematu PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie uwzględniono następujące aspekty:

- problem zdrowotny (rozdz. 2.1-2.7),
- przegląd aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wraz z uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w ww. wytycznych klinicznych (rozdz. 2.8),
- leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w Polsce (rozdz. 2.9),
- przedmiotową interwencję (rozdz. 3),
- wybór komparatorów, czyli opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, wraz z zestawieniem danych farmakologicznych dla wybranych komparatorów (rozdz. 4),
- efekty zdrowotne dotyczące analizowanej jednostki chorobowej i jej przebiegu, istotne z perspektywy chorego (rozdz. 4.6),
- przegląd rekomendacji agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health Care*) (rozdz. 6),
- aktualny statusu finansowania ze środków publicznych analizowanej substancji leczniczej (rozdz. 7),
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO wraz z opisem strategii opracowania dokumentacji HTA dla analizowanego leku (rozdz. 8).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, inaczej: choroba Bechterewa, choroba Marie-Strümpfla-Bechterewa, ang. *ankylosing spondylitis*, ICD-10: M45) to przewlekły proces zapalny obejmujący stawy krzyżowo-biodrowe, drobne stawy kręgosłupa, pierścienie włókniste i więzadła kręgosłupa, który prowadzi do ich stopniowego usztywnienia [Szczeklik 2015]. Wraz z zespołem Reitera, łuszczycą, reaktywnym zapaleniem stawów oraz zmianami stawowymi w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroby Leśniowskiego-Crohna i choroby Whipple’a należy do grupy spondyloartropatii seroujemnych (tzn. z ujemnym czynnikiem reumatoidalnym) [Bolanowski 2007].

Spondyloartropatie (SpA, ang. *spondyloarthropathy* albo *spondyloarthritis*) to zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa [Szczeklik 2015]. Są to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych oraz zmian zapalnych w innych układach i narządach. Do SpA zalicza się:

- ZZSK,
- łuszczycowe zapalenie stawów,
- reaktywne zapalenie stawów,
- spondyloartropatię młodzieńczą,
- zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit,
- zapalenia stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka,
- Zespół SAPHO (*Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis*),
- spondyloartropatie niezróżnicowane.

Wyróżnia się postać osiową SpA, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa, oraz postać obwodową, charakteryzującą się głównie zapaleniem stawów kończyn dolnych oraz stawów krzyżowo-biodrowych, zapaleniem ścięgien i palców.

2.2 Etiologia i patogenezą

Zarówno etiologia, jak i patogenezą ZZSK nie zostały do tychczas poznane i są przedmiotem intensywnych badań w wielu ośrodkach na świecie.

Większość teorii dotyczących mechanizmu powstawania choroby wiąże ją z występowaniem antygeny HLA-B27, który jest obecny u około 80-98% chorych na ZZSK, należących do rasy białej. Jednym z możliwych wyjaśnień początku procesu zapalnego jest jego interakcja z limfocytami T oraz wtórne uwolnienie cytokin zapalnych, w tym TNF-alfa. Badania immunohistochemiczne materiału pobranego drogą biopsji ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie wykazały obecność nacieków złożonych z limfocytów T

CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W okolicy tych komórek znajdowano mRNA dla TNF- α , natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominował mRNA dla TGF- β . Antygeny mogące odgrywać rolę w patogenezie spondyloartropatii to proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych i w błonie naczyniowej oka [Szczeklik 2015]. Istnieją dane, które świadczą o tym, że ZZSK może mieć charakter dziedziczny, niemniej jednak dane te nie są w pełni potwierdzone i wymagają dalszej weryfikacji.

Proces zapalny dotyczy początkowo przyczepów ścięgniastych, gdzie powstaje ziarnina złożona z limfocytów i plazmacytów. W miejscach zmienionych chorobowo szybko dochodzi do odkładania się soli wapnia, następnie do kostnienia. Kostnienie pierścieni włóknistych, stawów międzykręgowych i więzadeł kręgosłupa prowadzi do jego zeszywnienia. Powstają mostki kostne łączące sąsiednie kręgi (tzw. *syndesmofity*). Początkowo tworzą się one w odcinku lędźwiowym, a potem stopniowo obejmują odcinek piersiowy. Kręgosłup przybiera wygląd „kija bambusowego” [Zimmermann-Górska 1993].

2.3 Obraz kliniczny

ZZSK występuje 3-4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Początek choroby przypada między 20. a 40. r.ż. [Bolanowski 2007]. Szacuje się, że czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów choroby a postawieniem diagnozy wynosi około 8-9 lat [Feldtkeller 2003].

ZZSK wyływa przede wszystkim na układ ruchu, powodując m.in. ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych oraz przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego [Szczeklik 2015]. Przewlekły ból kręgosłupa nasila się w nocy i rano, nie ustępuje po odpoczynku, lecz zmniejsza się po ćwiczeniach. Towarzyszy mu uczucie sztywności porannej. Ponadto ból z okolicy krzyżowo-lędźwiowej może promieniować do pośladków i pachwin. Po dłuższym czasie trwania choroby pojawiają się bóle odcinka piersiowego kręgosłupa i szyi. Mogą im towarzyszyć bóle opasujące klatki piersiowej dające uczucie ściskania obręczą klatki piersiowej [Stanisławska-Biernat 2015].

Ból i ograniczenie ruchomości kręgosłupa narastają stopniowo w miarę obejmowania przez proces zapalny coraz wyższych odcinków kręgosłupa. W wyniku długotrwałego procesu zapalnego może dojść do nieodwracalnych zmian w kręgosłupie, czego wyrazem u części chorych może być nawet całkowite jego usztywnienie. Występuje trudność w schylaniu się do przodu i do boku, dotknięciu palcami do podłogi, obróceniu szyi w bok, do tyłu i do boku [Stanisławska-Biernat 2015].

Poza zmianami kostnymi i stawowymi, ZZSK może wpływać także na [Szczeklik 2015; Bolanowski 2007]:

- narząd wzroku - u ok. 30% chorych zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, które w rzadkich przypadkach prowadzi do upośledzenia widzenia lub utraty wzroku,
- układ krążenia - u niedużego odsetka pacjentów: niedomykalność zastawki aortalnej, dusznica bolesna, zapalenie osierdzia oraz zaburzenia przewodnictwa,
- układ oddechowy - zmiany śródmiąższowe o charakterze włóknienia górnego płata płuca,
- układ moczowo-płciowy - zmiany w nerkach, prowadzące do białkomoczu,
- układ nerwowy - objawy neurologiczne wywołane przez ucisk korzonków nerwowych lub ręk kulszową oraz złamanie kręgow lub ich podwichnięcie,
- układ pokarmowy - często występująca choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy.

Należy zaznaczyć, że wymienione objawy pozaszkieletowe występują u 30%-50% chorych [Wiland 2008].

2.4 Rozpoznanie i diagnostyka

2.4.1 Zmodyfikowane kryteria nowojorskie

W rozpoznaniu ZZSK stosuje się zmodyfikowane kryteria nowojorskie z 1984 r. [van der Linden 1984].

Kryterium radiologiczne:

- obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych co najmniej II stopnia lub jednostronne III-IV stopnia.

Kryteria kliniczne:

- ból krzyża i sztywność tej okolicy trwające dłużej niż 3 miesiące, które zmniejszają się pod wpływem ćwiczeń, a nie po odpoczynku,
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej,
- ograniczenie ruchomości klatki piersiowej (w odniesieniu do wartości prawidłowych dla płci i wieku).

Rozpoznanie ZZSK wymaga spełnienia kryterium radiologicznego oraz przynajmniej dwóch z trzech kryteriów klinicznych. O prawdopodobnym rozpoznaniu można mówić, gdy spełnione są trzy kryteria kliniczne lub tylko kryterium radiologiczne.

2.4.2 Kryterium ASAS

Rozpoznanie ZZSK rzadko jest ustalane jeszcze przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian kostno-stawowych. Tymczasem wczesne rozpoznanie i wdrożenie postępowania terapeutycznego pozwala zmniejszyć ryzyko trwałego kalectwa [Wiland 2007]. W 2010 r.

Międzynarodowe Towarzystwo Badania Spondyloartropatii (ASAS, ang. *Assessment in SpondyloArthritis international Society*) wprowadziło nowe kryteria klasyfikacyjne SpA [por. van der Heijde 2010], pozwalające na wczesne wykrycie choroby, zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych [Szczeklik 2015].

Według Towarzystwa wszyscy pacjenci spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK, spełniają także kryteria ASAS dla osiowej SpA. Dlatego rekomendowane jest rozpoczęcie leczenia już na wcześniejszym etapie [van der Heijde 2010]. Kryteria ASAS dla osiowej SpA można stosować u chorych, u których ból krzyża trwa co najmniej 3 miesiące oraz początek choroby wystąpił przed 45 r. ż. Wówczas osiową SpA można rozpoznać u osób z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, udokumentowanym badaniem obrazowym (MR lub RTG), oraz co najmniej jedną inną cechą SpA albo poprzez wystąpienie antygeny HLA-B27 i co najmniej dwóch innych cech SpA. Do innych cech SpA zalicza się:

- zapalny ból krzyża,
- zapalenie stawów obwodowych,
- zapalenie przyczepów ścięgnistych (w obrębie pięty),
- zapalenie błony naczyniowej oka,
- zapalenie palców,
- tuszczycyca,
- choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ),
- SpA w wywiadzie rodzinnym,
- HLA-B27,
- zwiększone stężenie CRP w surowicy.

2.4.3 Aktywna postać choroby

Należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie refundacyjne dla przedmiotowego produktu leczniczego dotyczy leczenia aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych. Zgodnie z zaleceniami ASAS [van der Heijde 2010] kryterium dla choroby aktywnej to:

- czas trwania powyżej 4 tygodni,
- wartość wskaźnika BASDAI (por. rozdz. 5.2) co najmniej 4, oceniane na 0-10 wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analogue scale*) lub skali numerycznej (NRS, ang. *numerical rating scale*),
- potwierdzająca opinia eksperta (tj. lekarza, zazwyczaj reumatologa).

2.4.4 Badania pomocnicze

Do badań stosowanych w rozpoznaniu ZZSK można zaliczyć [Szczeklik 2015]:

- badania laboratoryjne

- o przyśpieszony OB i zwiększone stężenie CRP w surowicy w okresach zaostrzeń,
- o leukocytoza,
- o niewielka niedokrwistość normobarwliwa,
- o białkomocz i krwinkomocz,
- o zwiększenie stężenia gammaglobulin w surowicy,
- o czynnik reumatoidalny w klasie IgA,
- o obecny antygen HLA-B27,
- badanie płynu stawowego,
- badania obrazowe,
 - o RTG: stawów krzyżowo-biodrowych, kręgosłupa, stawów obwodowych, klatki piersiowej,
 - o MR,
 - o USG,
 - o DXA (badanie densytometryczne).

2.5 Przebieg naturalny

Choroba może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji [Szczeklik 2015], przy czym przebieg najczęściej jest przewlekły i postępujący. Choroba przyczynia się do zmiany postawy i powstawania przykurczów w obrębie kończyn. Objawy, takie jak ból czy sztywność poranna, utrudniają aktywność życiową. Mimo że ZZSK jest chorobą prowadzącą potencjalnie do ciężkiej niepełnosprawności, około 90% pacjentów zachowuje całkowitą sprawność lub jest niepełnosprawnych jedynie w niewielkim stopniu przez większość ich życia.

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności pacjentów chorych na ZZSK jest szacunkowo co najmniej 1,5 razy wyższy niż w przypadku populacji ogólnej [Barun 2002].

2.6 Epidemiologia

W 2015 r. przeprowadzono przegląd systematyczny oraz metaanalizę badań dotyczących epidemiologii SpA i jej podtypów, w tym ZZSK [Stolwijk 2015]. Autorzy odnaleźli 53 badania dotyczące rozpowszechnienia ZZSK (179 pojedynczych oszacowań).

W Tab. 1. przedstawiono rozpowszechnienie ZZSK na świecie na podstawie wyników z omawianego badania. Najwyższy współczynnik odnotowano wśród rdzennych społeczności zamieszkujących Północną Arktykę (ok. 0,35%). Populacja ta została wyróżniona, ponieważ cechuje się dużym rozpowszechnieniem HLA-B27. Na kolejnych miejscach uplasowała się Europa (ok. 0,25%) i Ameryka Północna (ok. 0,20%).

Tab. 1. Rozpowszechnienie ZZSK na świecie (%)

Obszar	Rozpowszechnienie (%)
Ameryka Północna	0,20 (0,20-0,34)
Ameryka Południowa	0,14 (0,02-0,34)
Europa	0,25 (0,18-0,33)
Afryka Subsaharyjska	0,02 (0,00-0,21)
Azja Wschodnia	0,16 (0,10-0,25)
Azja Południowa	0,06 (0,00-0,37)
Afryka Północna/Środkowy Wschód	0,11 (0,02-0,27)
Azja Południowo-Wschodnia	0,07 (0,00-0,32)
Północna Arktyka	0,35 (0,24-0,48)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [Stolwijk 2015]

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy (Tab. 2; wykluczono populację osób zamieszkujących Arktykę, aby nie zawyżyć wyników) można stwierdzić, że m.in. rozpowszechnienie ZZSK jest wyższe wśród mężczyzn niż kobiet, u osób zamieszkujących tereny pozamiejskie niż miejskie oraz gdy chorobę diagnozowano za pomocą kryteriów ASAS. Ostatecznie, całkowite rozpowszechnienie ZZSK na świecie oszacowano na 0,18%.

Tab. 2. Rozpowszechnienie ZZSK w podziale na poszczególne subpopulacje (%)

Zmienna	Liczba badań	Rozpowszechnienie (95%CI)	Wartość p
Płeć			
Kobieta	48	0,12 (0,09-0,17)	<0,01
Mężczyzna	51	0,31 (0,23-0,41)	
Średni wiek			
20-30	17	0,15 (0,04-0,23)	0,44
30-40	23	0,18 (0,03-0,29)	
40-50	24	0,27 (0,16-0,41)	
50-60	16	0,24 (0,12-0,41)	
60-70	13	0,16 (0,05-0,32)	
70+	12	0,14 (0,03-0,33)	
Region geograficzny			
Ameryka Północna	15	0,20 (0,20-0,34)	<0,01
Ameryka Południowa	6	0,14 (0,02-0,34)	
Europa	43	0,25 (0,18-0,33)	
Afryka Subsaharyjska	3	0,02 (0,00-0,21)	
Azja Wschodnia	44	0,16 (0,10-0,25)	
Azja Południowa	2	0,06 (0,00-0,37)	
Afryka Północna/Środkowy Wschód	7	0,11 (0,02-0,27)	
Azja Południowo-Wschodnia	3	0,07 (0,00-0,32)	
Obszar			
Miejski	45	0,20 (0,14-0,28)	<0,01
Pozamiejski	14	0,52 (0,35-0,72)	
Mieszany	64	0,12 (0,08-0,16)	
Rok			
Przed 2000	71	0,19 (0,14-0,26)	0,75
Po 2000	52	0,18 (0,12-0,25)	
Rozmiar populacji w badaniu			
<5000	88	0,23 (0,18-0,30)	<0,01
>5000	32	0,11 (0,06-0,17)	
Operat			

Zmienna	Liczba badań	Rozpowszechnienie (95%CI)	Wartość p
Spis powszechny	22	0,56 [0,41-0,74]	<0,01
Rejestr gospodarstw domowych	59	0,13 [0,08-0,18]	
Lekarz ogólny	2	0,36 [0,05-0,92]	
Szpital	7	0,11 [0,02-0,22]	
Baza danych	27	0,13 [0,08-0,21]	
Specyficzna grupa pacjentów	3	0,28 [0,08-0,59]	
Sposób identyfikacji pacjentów (przy włączaniu do badań)			
Zgłoszenie objawów przez pacjenta	2	1,35 [0,58-2,42]	0,22
Podejście 2-stopniowe oparte na diagnozie (zgłoszenie diagnozy przez pacjenta i jej zewnętrzne potwierdzenie)	5	0,24 [0,06-0,54]	
Podejście 2-stopniowe oparte na objawach (zgłoszenie objawów przez pacjenta i ich zewnętrzne potwierdzenie)	80	0,22 [0,16-0,28]	
Diagnoza eksperta	5	0,13 [0,01-0,26]	
Rejestr medyczny (dane medyczne szpitalne i identyfikacja na podstawie kodów ICD)	33	0,13 [0,07-0,20]	
Kryteria choroby			
Zmodyfikowane nowojorskie, rzymskie	87	0,23 [0,08-0,29]	0,03
ASAS	2	0,32 [0,00-1,11]	
Kliniczna diagnoza	19	0,10 [0,04-0,18]	
Wynik metaanalizy	123	0,18 [0,15-0,23]	

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [Stolwijk 2015]

Także w 2014 r. opublikowano przegląd systematyczny dotyczący rozpowszechnienia ZZSK na świecie [Dean 2014]. Nie rozważano w nim jednak danych dla rdzennych społeczności. Ostatecznie do analizy włączono 36 badań, z których 14 dotyczyło Europy, 15 Azji, 4 Ameryki Łacińskiej, 2 Ameryki Północnej, a 1 Afryki Południowej. Na podstawie badań populacyjnych oszacowano średnie rozpowszechnienie ZZSK w Europie na 15,6 na 10 000 mieszkańców, przy czym największy współczynnik odnotowano w Turcji (49,0) oraz w Grecji (29,3), najniższy zaś na Litwie (9,4) i w Finlandii (15,0). Biorąc pod uwagę badania na podstawie danych szpitalnych, najniższe rozpowszechnienie odnotowano w Grecji (2,9 na 10 000 mieszkańców), zaś najwyższe w Norwegii (26,3). Widać więc wyraźnie różnice w szacunkach w zależności od metodyki badania. Według autorów duże zróżnicowanie zaobserwowano także ze względu na metodę diagnozowania ZZSK.

W roku 2015 opublikowano pierwsze polskie badanie dotyczące rozpowszechnienia ZZSK w Polsce [Śliwczyński 2015]. Przeanalizowano dane z baz NFZ z lat 2008-2013 dotyczące pacjentów (uwzględniano niepowtarzające się numery PESEL) leczonych z powodu ICD-10 M45.

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono, że w latach 2008-2013 ZZSK zdiagnozowano jako główną lub współwystępującą chorobę u 28 800-32 800 osób. W 2013 r. najwięcej chorych odnotowano w województwach śląskim (4616) i mazowieckim (4092), najmniej w województwach podlaskim (542) i warmińsko-mazurskim (667). Ogólnie rozpowszechnienie choroby w Polsce oszacowano na 7,48 na 10 000 mieszkańców (0,07%) - najwyższe w województwach kujawsko-pomorskim (10,92 na 10 000 mieszkańców) i śląskim (10,04), a najniższe w podlaskim (4,54). Średnio na terenach pozamiejskich rozpowszechnienie oszacowano na 5,62 na 10 000 mieszkańców, a na terenach miejskich na 8,86. Wśród mężczyzn z kolei wyniosło 8,91 na 10 000, zaś wśród kobiet 6,15, co daje stosunek 1,45:1 - autorzy podkreślają dużą wiarygodność tego oszacowania. Zaobserwowano także (dane z 2013 r.) trend ze względu na wiek - początkowo rozpowszechnienie rośnie, osiągając maksimum w grupach wiekowych 60-64 lat (18,7 na 10 000 mieszkańców), a następnie maleje. Szczegóły przedstawiono na Ryc. 1.

Oczywiście przedstawiona analiza posiada swoje ograniczenia, z których jako główne należy wymienić konieczność właściwej diagnozy ZZSK oraz podjęcia leczenia w ramach NFZ. Stąd przedstawione współczynniki mogą być niedoszacowane.

Oszacowane rozpowszechnienie (ok. 0,07%) jest znacznie niższe niż wynik dla Europy (0,25%) w odnalezionej najnowszej metaanalizie (por. [Stolwijk 2015]). Niemniej, jest zbliżone do wyniku z Litwy (ok. 0,09%), przedstawionego w starszym opisanym przeglądzie systematycznym (por. [Dean 2014]). Zdaniem autorów polskiego badania różnicowanie w oszacowaniach wynika z różnic metodologicznych, a nie z różnic w populacjach. Z drugiej strony warto podkreślić, że polskie społeczeństwo (jaki litewskie) jest relatywnie bardzo homogeniczne etnicznie, w przeciwieństwie do wielu pozostałych państw Europy Zachodniej.

Ryc. 1. Rozpowszechnienie ZZSK w Polsce (l. chorych na 10 000 mieszkańców) wg grup wiekowych i płci w 2013 r.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie [Śliwczyński 2015]

Zgodnie z danymi z publikacji Pentek 2014 estymowana liczba pacjentów z ZZSK w Polsce w 2013 r. wynosiła 30 500 (co jest bliskie liczbie przedstawionej w polskim badaniu - 32 800). Liczbę biologicznie leczonych pacjentów oszacowano na 1261 (4,1%), w tym 452 chorych leczonych adalimumabem, 729 etanerceptem i 80 infliksymabem.

Z pewnością przy szacowaniu populacji docelowej w przedmiotowym problemie decyzyjnym ważnym źródłem danych mogą być protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Zgodnie z najbardziej aktualnym protokołem z dnia 13.04 2016 w programie leczenia biologicznego ZZSK znajduje się 2801 pacjentów [Protokół 2016].

2.7 Skutki społeczne ZZSK

Szacuje się, że koszty społeczne związane z odległymi następstwami długotrwałego ZZSK są przynajmniej takie same, jak w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów [Wiland 2007]. Ponieważ ZZSK rozpoczyna się zwykle we wczesnym wieku, społeczno-ekonomiczne skutki choroby zarówno dla pacjenta, jak i dla społeczeństwa mogą być znaczne [Boonen 2002]. Badania wykazały istotny wpływ choroby na nabytą niezdolność do pracy, przy czym istnieją znaczne różnice pomiędzy krajami. Roczne średnie koszty ogółem (bezpośrednie i pośrednie) spowodowane ZZSK oszacowano na 6720 USD na pacjenta w USA, zaś w Europie 9462 EUR na pacjenta, stosując podejście kapitału ludzkiego do oszacowania kosztu utraconej produktywności [Boonen 2002].

W badaniu przeprowadzonym w Polsce, w którym analizowano rozpowszechnienie oraz koszty ZZSK na podstawie bazy danych NFZ [Śliwczyński 2015] stwierdzono, że koszty leczenia ZZSK dla płatnika publicznego wzrosły z 13,2 mln PLN w 2008 r. do 72,6 mln PLN w 2013 r. Średnio w 2013 r. NFZ wydał 2520 PLN na jednego pacjenta z ZZSK. Dla porównania w tym samym roku koszt przypadający na jednego chorego z cukrzycą wyniósł

1230 PLN. Koszty różnią się znacznie pomiędzy województwami - najwyższe odnotowano w województwie podlaskim - ok. 4236 PLN a najniższe w województwie lubuskim - ok. 830 PLN.

W drugim odnalezionym badaniu opublikowanym w postaci abstraktu [Malinowski 2015] wyznaczono z kolei koszty pośrednie spowodowane absencją chorobową związaną z ZZSK w Polsce w 2013 r. w Polsce. Koszty szacowano z wykorzystaniem danych dotyczących krótko- i długotrwałej niezdolności do pracy, przy użyciu m.in. PKB na jednego mieszkańca. Ostatecznie całkowity koszt pośredni ZZSK w roku 2013 w Polsce oszacowano na 24,4 mln EUR (ok. 107 mln PLN). Z badania wynika, że koszt pośredni ZZSK w Polsce jest wysoki, a najwyższą jego część generuje długotrwała niezdolność do pracy.

2.8 Wytyczne praktyki klinicznej

W toku przeprowadzenia analizy zidentyfikowano następujące wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w ZZSK:

- Polskie wytyczne:
 - o Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, 2008 [Wiland 2008],
- Wytyczne zagraniczne:
 - o American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research/Treatment Network (ACR/SAA/SR/TN), 2015 [Ward 2015],
 - o The British Society for Rheumatology (BRS), 2015 [Hamilton 2015],
 - o The Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (CRA/SPARC), 2014 [Rohekar 2014],
 - o The Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society/The European League against Rheumatism (ASAS/EULAR), 2010 [Braun 2011].

Odnalezione wytyczne są ze sobą bardzo spójne. Na ich podstawie można stwierdzić, że w leczeniu ZZSK lekami pierwszego rzutu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Następnie, w przypadku niepowodzenia terapii, czyli dalszego utrzymywania się aktywnej postaci choroby, zalecane jest leczenie inhibitorami TNF. Według wytycznych brak jest dowodów na różnice pomiędzy dostępnymi lekami, z wyjątkiem pacjentów ze szczególnymi objawami, np. zapalnej choroby jelit. W przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF wytyczne nie są wyczerpujące. Przede wszystkim zaleca się stosowanie innego inhibitora TNF, nie jest jednak określone, co w przypadku dalszej aktywności choroby. Niektóre wytyczne dopuszczają warunkowo leczenie pacjenta lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD, ang. *Disease-modifying antirheumatic drugs*; opisywane szczególnie w starszej literaturze jako wolno działające leki przeciwreumatyczne, SAARD, ang. *slow-acting anti-rheumatic drugs*) albo rytuksymabem, jeśli występują przeciwwskazania do inhibitorów TNF. We wszystkich zagra-

nicznych wytycznych stwierdzono, że nie ma dostatecznych dowodów na stosowanie innych leków biologicznych niż inhibitory TNF. Należy jednak zauważyć, że sekukinumab dopiero pod koniec 2015 r. został zarejestrowany w leczeniu ZZSK. Polskie wytyczne nie odnoszą się do kwestii pozostałych leków biologicznych. W większości wytycznych nie zalecano stosowania DMARD, w tym metotreksatu i sulfasalazyny, oraz glikokortykosteroidów, z wyjątkiem szczególnych sytuacji.

Szczegółową treść wytycznych przedstawiono w Tab. 3.

Warto podkreślić, że na tegorocznej konferencji *European Congress of Rheumatology* (EULAR) w Londynie przedstawiono informację na temat planowanej aktualizacji wytycznych ASAS/EULAR. Zgodnie z planowanymi zmianami, w przypadku niepowodzenia terapią inhibitorem TNF-alfa rekomendowane jest zastosowanie innego inhibitora TNF-alfa lub terapii z wykorzystaniem inhibitora IL-17.

Tab. 3. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ZZSK

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
Wytyczne polskie	
Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, 2008 [Wiland, 2008]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie nefarmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> o Edukacja chorego, o Regularne ćwiczenia fizyczne w domu oraz okresowe w grupie pod kontrolą fizjoterapeuty, o W niektórych przypadkach zabiegi fizjoterapeutyczne. 2. Leczenie farmakologiczne standardowe: <ul style="list-style-type: none"> o [rzut: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), <ul style="list-style-type: none"> ▪ w przypadku zwiększonego ryzyka powikłań w układzie pokarmowym: nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub inhibitor COX-2, ▪ W przypadku braku możliwości stosowania NLPZ: leki analgetyczne (np. paracetamol lub tramadolol). o W przypadku ostrego zapalenia tęczy lub znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych oraz w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł: glikokortykosteroidy. o Brak dowodów na skuteczność leków modyfikujących przebieg choroby, z wyjątkiem sulfasalazyny (u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych). 3. Leki biologiczne (blokery TNF-alfa): <ul style="list-style-type: none"> o Kwalifikacja: <ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, ▪ u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych lub przyczepów ścięgnowych nie przyniosło rezultatów, ▪ z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci. o Leczenie szczególnie wskazane, gdy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozpoczęcie choroby przed 16. rokiem życia, ▪ Powikłania narządowe, w tym wtórna amyloidozą potwierdzoną badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, ▪ Zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami, ▪ Zapalenie stawu biodrowego.
Wytyczne zagraniczne	
ACR/SAA/SR/TN, 2015 [Ward 2015]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie farmakologiczne aktywnej postaci ZZSK u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> o Zaleca się leczenie NLPZ w porównaniu z brakiem takiego leczenia, o Warunkowo zaleca się ciągłe leczenie NLPZ w porównaniu z leczeniem doraźnym, o Nie zaleca się jednego konkretnego NLPZ jako preferowanego,

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ○ U pacjentów z aktywną chorobą, pomimo stosowania NLPZ, nie zaleca się stosowania wolno działających leków przeciwreumatycznych (SAARD). <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zaleca się leczenie inhibitorami TNF w porównaniu z brakiem takiego leczenia. ▪ Nie zaleca się jednego konkretnego inhibitora TNF jako preferowanego, z wyjątkiem pacjentów z jednoczesną zapalną chorobą jelit lub nawracającym zapaleniem tęczy. ○ U dorosłych z aktywnym ZZSK, pomimo leczenia NLPZ, i którzy mają przeciwwskazania do inhibitorów TNF, zaleca się warunkowo leczenie SAARD w porównaniu z leczeniem innym lekiem biologicznym, nie inhibitorem TNF. ○ U pacjentów z aktywną chorobą, pomimo stosowania pierwszego inhibitora TNF, warunkowo zaleca się leczenie innym inhibitorem TNF w porównaniu z: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dodaniem terapii SAARD, ▪ leczeniem innym lekiem biologicznym, nie będącym inhibitorem TNF. ○ Nie zaleca się leczenia glikokortykosteroidami systemowymi. ○ U dorosłych z aktywną chorobą i izolowanym aktywnym stanem zapalnym stawów krzyżowo-biodrowych, pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidami miejscowymi podawanymi pozajelitowo w porównaniu z brakiem leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami. ○ U dorosłych z ZZSK ze stabilną chorobą ośiową i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgnowych albo aktywnym zapaleniem stawów obwodowych, pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidami miejscowymi podawanymi pozajelitowo w porównaniu z brakiem leczenia miejscowymi glikokortykosteroidami. <p>2. Rehabilitacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Zaleca się fizykoterapię w porównaniu z jej brakiem. ○ Zaleca się warunkowo aktywne interwencje fizykoterapeutyczne (nadzorowane ćwiczenia) w porównaniu z pasywną fizykoterapią (masaż, ultradźwięki, ciepło). ○ Zaleca się warunkowo ćwiczenia fizyczne niewykonywane w wodzie, w porównaniu z tymi wykonywanymi w wodzie.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>PODSUMOWANIE</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> zeleny: zalecane ciemnoniebieski: zalecane z zastrzeżeniami niebieski: nie zalecane niebieski: nie zalecane z zastrzeżeniami niebieski: nie zalecane z zastrzeżeniami niebieski: nie zalecane z zastrzeżeniami <p>Flowchart Summary:</p> <ul style="list-style-type: none"> NSAID (zalecane): pierwsza linia leczenia. Brak preferencji leku. Fizjoterapia (zalecane): czynna + pasywna, równowaga sił mięśni. Inhibitory GRS (nie zalecane): nie ma dowodów na korzyść w porównaniu z placebo, dawką, dawką, dawką (750). TNF-α (zalecane): pierwsza linia leczenia. Brak preferencji leku. IL-17 (nie zalecane): brak dowodów na korzyść. IL-23 (nie zalecane): brak dowodów na korzyść. Alternatywy TNF-α (zalecane): <ul style="list-style-type: none"> niezawieszne preparaty biologiczne: mipsykowy GRS zawieszne preparaty biologiczne: mipsykowy GRS (nie zalecane z zastrzeżeniami) zawieszne preparaty biologiczne: mipsykowy GRS (nie zalecane z zastrzeżeniami) <p>Notes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wskazano na konieczność monitorowania działań niepożądanych, szczególnie infekcji i nowotworów. Monitorowanie i leczenie infekcji, szczególnie grzybiczych i wirusowych, jest konieczne.
<p>BRS, 2015 [Hamilton, 2015]</p>	<p>1. Terapia lekami biologicznymi w osiowej SpA:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia inhibitrami TNF jest efektywna w zmniejszaniu aktywności choroby i bólu kręgosłupa w osiowej SpA (w ramach osiowej SpA rozróżnia się ZZSK – radiograficzną osiową SpA oraz nieradiograficzną osiową SpA) [Poziom dowodów: 1+, siła rekomendacji: A]. Obecnie brak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować leczenie innymi biologicznymi lekami w osiowej SpA [Poziom dowodów 1+, siła rekomendacji: B]. Zaleca się rozważenie terapii inhibitorem TNF u pacjentów, którzy mają aktywną osiową SpA [Poziom dowodów: 1+, siła rekomendacji: B].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> o Aktywną chorobę definiuje się przy użyciu skali BASDAI bólu kręgosłupa mierzonego na skali VAS >4, pomimo stosowania terapii standardowej [Poziom dowodów: 1+, siła rekomendacji: B]. o Powinno się mierzyć BASDAI dwukrotnie w odstępie co najmniej 4 tygodni [Poziom dowodów: 2+, siła rekomendacji: C]. <p>2. Wybór leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Pozastawowe objawy i wybór pacjenta powinny być brane pod uwagę przy wyborze inhibitora TNF [Poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: D]. <p>3. Ocena odpowiedzi i monitorowanie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Wstępna ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona po 3-6 miesiącach terapii, a pacjenci z odpowiedzią powinni być ponownie poddawani ocenie co 6 miesięcy [Poziom dowodów: 2+, siła rekomendacji: D]. o Odpowiedź jest definiowana jako zmniejszenie wskaźnika BASDAI i bólu kręgosłupa mierzonych na skali VAS o co najmniej 2 jednostki od stanu wyjściowego [Poziom dowodów: 1+, siła rekomendacji: B]. o Jeżeli z powodu trudności w komunikacji lub problemów kognitywnych skala BASDAI nie może być użyta w monitorowaniu aktywności choroby, decyzja o rozpoczęciu i kontynuacji terapii powinna być podjęta na podstawie oceny lekarza [Poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: D]. <p>4. Zakończenie leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> o W przypadku braku pierwszej odpowiedzi klinicznej w 6. miesiącu lub niepowodzenia w utrzymaniu odpowiedzi przez 2 następujące po sobie wizyty oceniające (odbywające się w odstępie co najmniej 4 tygodni), należy rozważyć wycofanie pacjenta z terapii inhibitorem TNF [Poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: D]. o Brak jest dowodów na celowość przerywania leczenia inhibitorami TNF u pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie [Poziom dowodów: 2+, siła rekomendacji: D]. <p>5. Zmiana leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> o W przypadku niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF z powodu braku efektywności lub z powodu działań niepożądanych, inny inhibitor TNF powinien być zastosowany [Poziom dowodów: 2+, siła rekomendacji: C]. <p>Poziom dowodów: 1++ – wysokiej jakości metaanalizy, przegląd systematyczny RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem błędów; 1+ – dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem błędów; 1- – metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z wysokim ryzykiem błędów; 2++ – wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych; wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne z bardzo niskim ryzykiem czynników zakłócających lub błędów i wysokim prawdopodobieństwem, że występuje związek przyczynowo-skutkowy; 2+ – dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem czynników zakłócających lub błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że występuje związek przyczynowo-skutkowy; 2- – badanie kliniczno-kontrolne lub kohortowe z wysokim ryzykiem czynników zakłócających lub błędów i istotnym ryzykiem, że nie występuje związek przyczynowo-skutkowy; 3 – badania nieanalityczne (np. studia przypadku); 4 – opinia eksperta.</p> <p>Siła rekomendacji: A – na podstawie dowodów z poziomu 1; B – na poziomie dowodów z poziomu 2 lub ekstrapolacji z poziomu 1; C – na poziomie dowodów z poziomu 3 lub ekstrapolacji z poziomu 1 lub 2; D – poziomie dowodów z poziomu 4 lub ekstrapolacji z poziomu 2 lub 3.</p>

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
CRA/SPARC, 2014 [Rohekar 2014]	<p>1. Leczenie nefarmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Niefarmakologiczne leczenie SpA powinno składać się z edukacji pacjentów [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)] i regularnych ćwiczeń fizycznych [Poziom dowodów: ((, siła rekomendacji: B)], preferowanie w centrach edukacyjnych lub z doświadczonymi fizjoterapeutami [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)]. o Palenie tytoniu przyczynia się do postępu osiowej SpA w obrazie radiograficznym, więc zleca się zerwanie z nałogiem [Poziom dowodów: ((, siła rekomendacji: B)]. <p>2. Leczenie farmakologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> o NLPZ i środki przeciwbólowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ NLPZ są zalecane jako leczenie pierwszoliniowe pacjentów z objawami osiowej SpA [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)]. ▪ Wybór NLPZ powinien nastąpić na podstawie oceny ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)]. ▪ Przy braku korzyści terapeutycznej, terapia selektywnym inhibitorem COX-2 powinna być stosowana u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych w układzie pokarmowym; u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem, którzy odpowiadają najlepiej na terapię tradycyjnymi NLPZ, lek gastroprotekcyjny może być zastosowany [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)]. ▪ Pacjenci, którzy stosują długoterminowo NLPZ, powinni być regularnie monitorowani pod kątem zmian w nerkach, w układzie pokarmowym i układzie krążenia [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: B)]. ▪ Jeżeli leczenie NLPZ nie jest wystarczające lub jest przeciwwskazane, stosowanie opcjonalnych leków przeciwbólowych (np. opioidów, acetaminofenu) powinno być rozważone; leki przeciwbólowe, nie będące NLPZ, nie kontrolują stanów zapalnych [Poziom dowodów: (V, siła rekomendacji: D)]. o Kortykosteroidy: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Można rozważać zastrzyki z kortykosteroidami w miejscach zapaleń (np. w stawach krzyżowo-biodrowych) [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)], stawach obwodowych, przyczepach ścięgniętych [Poziom dowodów: (V, siła rekomendacji: D)]. ▪ Podanie krótkich cykli kortykosteroidów systemowych może być rozważane przy specyficznych objawach; przedłużone stosowanie steroidów systemowych nie jest zalecane [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)]. o DMA RD (leki modyfikujące przebieg choroby, ang. <i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i>): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecnie brakuje dowodów na efektywność SAARD, włącznie z sulfasalazyną i metotrexatem, w leczeniu osiowej SpA [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)]. ▪ Sulfasalazyna, metotreksat i leflunomid mogą być rozważane u pacjentów z obwodową SpA, choć dowody na ich efektywność są umiarkowane [Poziom dowodów: (, siła rekomendacji: A)]. ▪ Terapia złożona z SAARD powinna być rozważana w obwodowej SpA, w szczególności u pacjentów z negatywnymi czynnikami prognostycznymi, o umiarkowanej/wysokiej aktywności choroby i u pacjentów z niedawnym początkiem choroby, a także u pacjentów z nieodpowiednią odpowiedzią na monoterapię [Poziom dowodów: (V, siła rekomendacji: D)]. o Inhibitory TNF:

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibitory TNF powinny być podawane jedynie pod nadzorem reumatologa, pacjentom ze stale wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania innej terapii [Poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D]. ▪ Brak jest dowodów na konieczność stosowania DMARD przed lub razem z inhibitorami TNF u pacjentów z osiową SpA [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A]. ▪ Inhibitory TNF powinno się stosować u pacjentów z przewagą osiowej SpA, z ciągłymi objawami, po zastosowaniu terapii NLPZ i z występującą aktywną chorobą [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A], charakteryzującą się przynajmniej dwoma cechami z wymienionych: BASDAI >4, podwyższony poziom CRP lub OB, stany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych lub kręgosłupie widoczne w MRI [Poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: n/a]. ▪ Inhibitory TNF powinno się stosować u pacjentów z przewagą obwodowej SpA, z ciągłymi objawami zapalenia [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A], pomimo stosowania NLPZ i DMARD [Poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D]. ▪ W przypadku pacjentów z nawracającym zapaleniem przyczepów ścięgniowych [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A] i palców inhibitory TNF powinno się stosować u tych pacjentów, u których występuje przewlekły stan zapalny [Poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B]. ▪ Dostępnych jest kilka inhibitorów TNF w leczeniu SpA, w tym inflixymab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab; wybór leku powinien zależeć od konsultacji pomiędzy lekarzem a pacjentem; dawkowanie i monitorowanie tych leków powinno być dostosowane indywidualnie do pacjenta i przebiegać zgodnie ze standardową opieką [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: B]. ▪ Kontynuacja terapii inhibitorami TNF powinna być oparta na uzyskaniu odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia; w osiowej SpA odpowiedź kliniczna jest definiowana jako zmniejszenie BASDAI o 2 na skali 0-10 lub zmniejszenie o 50% [Poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: D]. ▪ Wybór inhibitora TNF powinien uwzględniać występowanie lub brak pozastawowych objawów [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A]. ▪ Leczenie skojarzone metotreksatem i inhibitorami TNF nie wpływa na kliniczną efektywność [Poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B]. ▪ Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie inhibitorem TNF mogą uzyskać korzyść z zmiany na inny inhibitor TNF [Poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B]. ○ Inne leki biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rytuksymab może być rozważany w leczeniu osiowej SpA u pacjentów, u których inhibitory TNF są przeciwwskazane [Poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B]. ▪ Ustekinumab może być rozważany w leczeniu pacjentów ze SpA z współwystępującą umiarkowaną/ciężką łuszczycą [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A]. ▪ Brak jest obecnie wystarczających dowodów na skuteczność leczenia innymi biologicznymi lekami w SpA, włącznie z abataceptem [Poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B], tocilizumabem [Poziom dowodów: I, siła rekomendacji: A] oraz anakinrą [Poziom dowodów: II, siła rekomendacji: B].

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<p>Poziom dowodów: I – metaanaliza, przegląd systematyczny RCT albo pojedyncze RCT; II – metaanaliza, przegląd systematyczny badań obserwacyjnych lub indywidualne badania obserwacyjne lub RCT w podgrupie pacjentów/analiza post-hoc; III – badania nieanalityczne (badania przypadku); IV – opinia ekspertów.</p> <p>Sila rekomendacji: A – silna rekomendacja, B – umiarkowana rekomendacja, C – słaba rekomendacja, D – rekomendacja na podstawie konsensusu ekspertów (bardzo mało dowodów naukowych).</p>
ASAS/EULAR, 2010 [Bram, 2011]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie nefarmakologiczne: <ul style="list-style-type: none"> o Najważniejszą metodą leczenia nefarmakologicznego ZZSK są edukacja pacjentów i regularne ćwiczenia fizyczne. o Ćwiczenia fizyczne w domu są efektywne; fizjoterapia z nadzorowanymi ćwiczeniami, indywidualna lub grupowa, jest jednak bardziej skuteczna. o Stowarzyszenia pacjentów lub grupy samopomocy mogą być przydatne. 2. Pozostawowe objawy i choroby współwystępujące: <ul style="list-style-type: none"> o Często obserwowane pozostawowe objawy, np. łuszczyca czy zapalenie tęczy, powinny być leczone we współpracy z odpowiednimi specjalistami. o Reumatolodzy powinni być świadomi zwiększonego ryzyka chorób naczyniowych i osteoporozy u pacjentów. 3. NLPZ: <ul style="list-style-type: none"> o NLPZ, włącznie z inhibitorem COX-2, są zalecane w pierwszej linii leczenia ZZSK u pacjentów z bólem i zesztywnieniem. o Ciągłe leczenie NLPZ jest preferowane u pacjentów z uporczywie aktywną, objawową chorobą. o Przepisując NLPZ powinno się uwzględnić zwiększone ryzyko chorób naczyniowych, przewodu pokarmowego i nerek. 4. Leki przeciwbólowe: <ul style="list-style-type: none"> o Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być rozważane w leczeniu bólu resztkowego, jeśli wcześniejsza rekomendowana terapia nie przyniosła efektów lub jest źle tolerowana. 5. Glikokortykosteroidy: <ul style="list-style-type: none"> o Można rozważać zastrzyki kortykosteroidów bezpośrednio w miejscu zapalenia mięśniowo-szkieletowego. o Stosowanie systemowych glikokortykosteroidów w osiowej chorobie nie jest poparte dowodami naukowymi. 6. DMARD: <ul style="list-style-type: none"> o Brak jest dowodów na efektywność DMARD, włącznie z sulfasalazyną i metotreksatem, w leczeniu choroby osiowej. 7. Inhibitory TNF: <ul style="list-style-type: none"> o Inhibitory TNF powinny być stosowane u pacjentów z uporczywie wysoką aktywnością choroby, pomimo leczenia standardowego zgodnie z rekomendacjami ASAS. o Brak jest dowodów naukowych potwierdzających konieczność stosowania DMARD przed lub w skojarzeniu z terapią inhibitorem TNF u pacjentów z osiową chorobą. o Brak jest dowodów naukowych potwierdzających różnice w skuteczności pomiędzy różnymi inhibitorami TNF w przypadku objawów choroby osiowej oraz stawowej/zapalenia przyczepów ścięgnistych, ale w przypadku zapalnej choroby jelit różnice we wpływie na układ pokarmowy powinny być uwzględnione. o Zmiana na drugi inhibitor TNF może być korzystna, w szczególności u pacjentów, którzy utracili odpowiedź na leczenie.

Towarzystwo, rok	Treść wytycznych
	<ul style="list-style-type: none">o Brak jest dowodów naukowych przemawiających na korzyść stosowania innych leków biologicznych niż inhibitory TNF w ZZSK.

2.9 Leczenie ZZSK w Polsce

W Polsce pacjenci z aktywną postacią ZZSK leczeni po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej są w ramach programu lekowego B. 36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”. Poniżej przedstawiono najistotniejsze założenia tego programu.

W ramach programu lekowego pacjent może być leczony następującymi inhibitorami TNF (w nawiasie podano dawkowanie):

- **adalimumabem** (wstrzyknięcie podskórne w dawce 40 mg co 2 tygodnie),
- **etanerceptem** (wstrzyknięcie podskórne w dawce 50 mg co tydzień),
- **golimumabem** (wstrzyknięcie podskórne w dawce 50 mg raz na miesiąc tego samego dnia każdego miesiąca),
- **infliksymabem** (w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni).

W aneksie przedstawiono szczegóły dotyczące dostępnych produktów leczniczych i ich cen (Aneks 1).

Do programu kwalifikuje się pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (por. rozdz. 2.4.1),
- z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane NLPZ, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii.

Jako aktywną postać choroby definiuje się spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- wartość BASDAI (por. rozdz. 5.2), określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni - nie mniejsza niż 4,
- oznaczenie bólu kręgosłupa na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określone w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni - nie mniej niż 4 cm,
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz innego lekarza - eksperta, do świadczonego w leczeniu chorób z kręgu SpA zapalnych inhibitorami TNF-alfa - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

U pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpo-

wiedź. Adekwatną odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia:

- brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF-alfa po 12 tygodniach terapii,
- utrata adekwatnej odpowiedzi na drugi zastosowany inhibitor TNF-alfa, stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących,
- uzyskanie przez świadczeniobiorcę niskiej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI <3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy,
- wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:
 - o reakcja alergiczna na lek,
 - o zakażenie o ciężkim przebiegu,
 - o objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązanych z amyloidozą),
 - o pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,
 - o stwierdzenie choroby nowotworowej,
 - o inne objawy, wymienione w kryteriach stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie.

Jako kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie należy wymienić:

- ciążę lub laktację,
- aktywne zakażenie (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlica, infekcja wirusem HIV lub przewlekłe zapalenie wątroby typu B),
- przebycie w okresie 2 miesięcy przed kwalifikacją zakażenia oportunistycznego, aktywnej infekcji Cytomegalowirusem lub *Pneumocystis carinii*,
- infekcyjne zapalenie stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy,
- zakażenie endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony,
- ciężką niewydolność krążenia (klasa III lub IV wg NYHA),
- zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół
- czynną chorobę nowotworową lub chorobę nowotworową, której leczenie zakończono w ciągu ostatnich 5 lat,
- inne obojętne dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF-alfa - wg decyzji lekarza prowadzącego.

Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (wzrost BASDAI do wartości co najmniej 4), jest włączany do programu bez kwalifikacji i otrzymuje leczenie substancją czynną, której zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję

Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:

- wystąpienia nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze,
- wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej substancji czynnej,
- stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego,
- braku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na pierwszy zastosowany inhibitor TNF-alfa po 12 tygodniach terapii lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących

Co istotne, w ramach programu omawianego programu lekowego **nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF-alfa**. Oznacza to, że w przypadku dalszej aktywności choroby, pomimo zastosowania drugiego inhibitora TNF-alfa, brakuje obecnie w Polsce dostępnej opcji terapeutycznej. Zatem wprowadzenie do programu lekowego innego preparatu, który nie podlega takiemu ograniczeniu, nie tylko poszerza zakres możliwych terapii, ale w ogóle pozwala objąć leczeniem dodatkowych pacjentów. Z tego wynika specyfika doboru komparatorów, omówiona dalej (por. rozdz. 4).

Monitorowanie leczenia następuje po każdym kolejnych 12 tygodniach (+/- 14 dni) od pierwszego podania leku. Należy wykonać następujące badania:

- morfologię krwi z rozmazem,
- odczyn Biernackiego (OB),
- białko C-reaktywne (CRP),
- aminotransferazę asparaginianową (AspAT),
- aminotransferazę alaninową (AlAT)

oraz dokonać oceny skuteczności leczenia celem ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie.

3 Interwencja – sekukinumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sekukinumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Cosentyx [ChPL Cosentyx].

Tab. 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa międzynarodowa (INN)	sekukinumab
Opatentowane nazwy handlowe	Cosentyx®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny, kod ATC: L04AC10
Postać	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: <ul style="list-style-type: none"> • 150 mg sekukinumabu Wykaz substancji pomocniczych: <ul style="list-style-type: none"> • Trehalozę dwuwodną • L-histydynę • L-histydyny chlorowodorek jednowodny • L-metioninę • Polisorbat 80 • Woda do wstrzykiwań
Data dopuszczenia do obrotu w UE	15.01.2015
Data rejestracji w przedmiotowym wskazaniu	19.11.2015
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited

3.1 Mechanizm działania

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i **neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A)**. Jest to inny mechanizm niż inhibitorów w TNF-alfa, których działanie polega na neutralizacji biologicznej czynności TNF (czynnika martwicy nowotworu), charakteryzującego się dwukierunkowym, przeciwstawnym efektem działania w odniesieniu do procesu kancerogenezy (por. rozdz. 4.2.1, 4.3.1, 4.4.1, 4.5.1).

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie tuszczycy plackowatej, tuszczycowego zapalenia stawów i zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, a jej stężenie jest podwyższone w zmiennej chorobowo skórze w przeciwieństwie do niezmiennych fragmentów skóry pacjentów z tuszczycą plackowatą oraz w tkance maziowej pacjentów z tuszczycowym zapaleniem stawów. Częstość występowania komórek wytwarzających IL-17 była również znamienne większa w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach.

W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i tuszczczenia się zmian skórnych w tuszczycy plackowatej.

3.2 Zarejestrowane wskazania

tuszczycy plackowatej

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu tuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.

tuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Cosentyx, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci tuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3 i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.

Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną zazwyczaj uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16 tygodnia terapii. Niektórzy pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

3.4 Przeciwwskazania

Ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia

Produkt leczniczy Cosentyx może zwiększać ryzyko zakażeń. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano zakażenia. Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia.

W związku z mechanizmem działania produktu leczniczego Cosentyx, w badaniach klinicznych we wskazaniu tuszycyca zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry nie zdefiniowane jako ciężkie, które występowały częściej wśród pacjentów przyjmujących sekukinumab niż w grupie placebo (3,55 na 100 pacjentolat w grupie otrzymującej 300 mg sekukinumabu w porównaniu z 1,00 na 100 pacjentolat w grupie placebo).

Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Cosentyx u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. Jeśli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, jego stan należy ściśle monitorować, a podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy przerwać aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak produktu leczniczego Cosentyx nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą. U pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx.

Choroba Crohna

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Cosentyx pacjentom z chorobą Crohna, ponieważ w badaniach klinicznych, zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx, jak i w grupie placebo, obserwowano zaostrzenia choroby Crohna, które w niektórych przypadkach były poważne. Pacjenci z chorobą Crohna leczeni produktem leczniczym Cosentyx wymagają ścisłego monitorowania.

Reakcje nadwrażliwości

W badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości podawanie produktu leczniczego Cosentyx należy natychmiast przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Cosentyx mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko

meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek zdrowych ochotników wotrzymujących 150 mg sekukinumabu, jak z zdrowych ochotników wotrzymujących placebo zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną, polegającą na co najmniej 4-krotnym zwiększeniu miana przeciwciał przeciwko meningokokom i grypie. Dane sugerują, że produkt leczniczy Cosentyx nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie.

Jednoczesne leczenie immunosupresyjne

W badaniach dotyczących tarczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cosentyx w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią.

3.6 Działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tab. 5) przedstawiono listę działań niepożądanych związanych z sekukinumabem wg ChPL. Profil bezpieczeństwa obserwowany u pacjentów z ZZSK leczonych produktem leczniczym Cosentyx jest zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z tarczycą leczonych produktem leczniczym Cosentyx.

Działania niepożądane zostały podzielone zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz częstością występowania, z użyciem poniższej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 5. Działania niepożądane w trakcie leczenia sekukinumabem (Cosentyx) według ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Opryszczka jamy ustnej	Często
	Kandydoza jamy ustnej	Niezbyt często
	Grzybica stóp	
	Zapalenie ucha zewnętrznego	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne	Rzadko
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Wodnisty wyciek z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka	Niezbyt często

4 Komparatory

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Analizując wskazanie rejestracyjne oraz ogólne, proponowane wskazanie refundacyjne dla przedmiotowego produktu leczniczego można zauważyć, że są one takie same (lub - w przypadku adalimumabu - z blizone) jak refundowanych w Polsce inhibitorów TNF-alfa (por. Tab. 6). Zakładają one konieczność wystąpienia aktywnej postaci ZZSK pomimo stosowania leczenia konwencjonalnego, czyli NLPZ.

Tab. 6. Zestawienie wskazania rejestracyjnego sekukinumabu oraz refundowanych inhibitorów TNF-alfa w ZZSK (na podst. ChPL)

Produkt leczniczy	Zarejestrowane wskazanie w ZZSK
Sekukinumab	W leczeniu aktywnej postaci ZZSK u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.
Adalimumab	W leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.
Etanercept	W leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym ZZSK w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.
Golimumab	W leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.
Inflixymab	W leczeniu ciężkiej, czynnej postaci ZZSK u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab są obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)” (por. rozdz. 2.9), w ramach osobnych grup limitowych (1050.1-1050.4, por. Aneks 1). Do programu kwalifikują się pacjenci z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów w nowojorskich, z aktywną i ciężką postacią choroby oraz z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne. Takie kryteria zgodne są z zarejestrowanymi wskazaniami dla wymienionych leków, a także dla przedmiotowego produktu leczniczego.

Wydaje się zatem, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej sekukinumab mógłby być dostępny dla pacjentów w ramach wspólnego programu lekowego, przy czym ze względu na inny mechanizm działania niż inhibitory TNF-alfa¹ powinien znajdować się w osobnej grupie limitowej². Oznacza to automatycznie konieczność uwzględnienia innych leków w programie lekowego (tj. adalimumabu, golimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu) jako komparatorów.

Należy jednak zauważyć jakościową różnicę w proponowanym wskazaniu refundacyjnym dla sekukinumabu (w porównaniu z inhibitorami TNF-alfa) - lek mógłby być stosowany

¹ Choć sekukinumab jest zaliczany także do leków biologicznych.

² Dodatkowo, poszczególne inhibitory TNF-alfa są refundowane także w ramach osobnych grup limitowych.

również po niepowodzeniu terapii dwoma inhibitorami TNF-alfa. Innymi słowy, Podmiot Odpowiedzialny wnioskuje o możliwość stosowania sekukinumabu jako leku pierwszego, drugiego albo trzeciego wyboru w programie lekowym (przy jednoczesnym pozostawieniu ograniczenia dotyczącego stosowania dwóch inhibitorów TNF-alfa³, co jest konsekwencją utrzymania zapisów programu w obecnym brzmieniu) i z tego powodu dla niewielkiej części pacjentów sekukinumab może stać się jedyną dostępną opcją terapeutyczną. Stąd jako dodatkowy komparator należy rozważyć placebo dla kompletności formalnej wniosku, choć jest to mniej istotny komparator z klinicznego i pragmatycznego punktu widzenia, z uwagi na fakt, że obecnie obserwuje się niewielką liczbę pacjentów wyłączonych z programu lekowego po niepowodzeniu drugiego inhibitora TNF-alfa (por. [BIA 2016]).

4.2 Adalimumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące adalimumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Humira [ChPL Humira].

Tab. 7. Charakterystyka produktu leczniczego Humira

Nazwa międzynarodowa (INN)	adalimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α). Kod ATC: L04AB04
Postać	Roztwór do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: 40 mg adalimumabu Substancje pomocnicze: <ul style="list-style-type: none"> • Mannitol • Kwas cytrynowy jednowodny • Sodu cytrynian • Sodu diwodorofosforan dwuwodny • Disodu fosforan dwuwodny • Sodu chlordek • Polisorbat 80 • Sodu wodorotlenek • Woda do wstrzykiwań
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.09.2003 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.09.2008

³ Warto w tym miejscu zauważyć (na podstawie wstępnie przeprowadzonego przeglądu systematycznego), że brakuje badań ukazujących skuteczność inhibitorów TNF-alfa u pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia innym inhibitorem. Przyczyn tego można doszukiwać się w przewidywanej mniejszej skuteczności kolejnego leku po niepowodzeniu wcześniejszego. W odnalezionym badaniu MEASURE 2, w którym porównywano sekukinumab z placebo, tacy pacjenci nie byli wykluczani i wykazano skuteczność działania przedmiotowego preparatu również w takiej populacji. Dlatego – zgodnie z propozycją Podmiotu odpowiedzialnego – sekukinumab mógłby być stosowany w dowolnej kolejności w programie lekowym.

Nazwa międzynarodowa (INN)	adalimumab
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AbbVie Ltd M Maidenhead SL6 4UB Wielka Brytania

4.2.1 Mechanizm działania

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.

Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Produktu Humira nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.

Łuszczyca z wyczejną (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy z wyczejnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną.

lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Leczenie produktem Humira powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których produkt Humira jest wskazany. Pacjenci leczeni produktem Humira powinni otrzymać specjalną kartę ostrzeżeń informującą o możliwych zagrożeniach.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt Humira, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną.

Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, w wieku 6 lat i starszych, wynosi 24 mg/m² pc. do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu podawanej co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

4.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

4.2.5 Działania niepożądane

Poniżej (Tab. 8) przedstawiono wykaz działań niepożądanych, ustalony na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Ograniczono się przy tym do działań występujących według klasyfikacji układów i narządów bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $<1/10$).

Tab. 8. Działania niepożądane w trakcie leczenia adalimumabem wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia dróg oddechowych	Bardzo często
	Zakażenia układowe	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka, nowotwór łagodny	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia Niedokrwistość	Bardzo często
	Leukocytoza Zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość Alergia	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
	Parestezje Migrena Ucisk korzenia nerwowego	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie stężenia lipidów Hipokaliemia Zwiększenie stężenia kwasu moczowego Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi Hipokalcemia Hiperglikemia Hipofosfatemia Odwodnienie	Bardzo często Często
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju Niepokój Bezsenność	Często
Zaburzenia oka	Pogorszenie widzenia Zapalenie spojówek Zapalenie powiek Obrzęk oka	Często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca Krwiak	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma Duszność Kaszel	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha Nużności i wymioty	Bardzo często
	Krwotok z przewodu pokarmowego Dyspepsja Choroba refluksowa przełyku Zespół suchości	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Bardzo często
	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy Pokożówka Sińczenie Zapalenie skóry Łamliwość paznokci Nadmierne pocenie się Łysienie Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowo-szkieletowe	Bardzo często
	Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek Krwionoc	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Bóle w klatce piersiowej Obrzęki Gorączka	Często
Badania diagnostyczne	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia Dodatni test w kierunku autoprzeciwciał Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Zaburzenia gojenia	Często

4.3 Etanercept

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące etanerceptu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Enbrel [ChPL Enbrel].

Tab. 9. Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel

Nazwa międzynarodowa (INN)	etanercept
Opatentowane nazwy handlowe	Enbrel®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01
Postać	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: Etanercept 10 mg/25 mg/50 mg Substancje pomocnicze: Mannitol (E421) Sacharoza Trometamol Woda do wstrzykiwań
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.2000 Data przedłużenia pozwolenia: 03.02.2010
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania

4.3.1 Mechanizm działania

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny.

Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

4.3.2 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Enbrel w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwrheumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Enbrel może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Enbrel jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Enbrel stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Produkt Enbrel nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że Enbrel powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego lub zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ.

Łuszczyca z wytką (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą z wytką (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).

Łuszczyca z wytką (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

4.3.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Leczenie produktem Enbrel powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczykowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej). Pacjenci stosujący lek Enbrel powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Enbrel jest dostępny w dawkach 10 mg, 25 mg i 50 mg.

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg produktu Enbrel lub 50 mg raz w tygodniu.

Dostępne dane wskazują, że w powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczną uzyskuje się z wykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym okresie czasu.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Enbrel u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

4.3.5 Działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tab. 10) przedstawiono wykaz działań niepożądanych, ustalony na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Ograniczono się przy tym do działań występujących według klasyfikacji układów i narządów bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tab. 10. Działania niepożądane w trakcie leczenia etanerceptem wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia ogólnej stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
	Gorączka	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Infekcje	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne Powstawanie autoprzeciwciał	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często

4.4 Golimumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące golimumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Simponi [ChPL Simponi].

Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego golimumab

Nazwa międzynarodowa (INN)	golimumab
Opatentowane nazwy handlowe	Simponi®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- α), kod ATC: L04AB06
Postać	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, Smartject
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: 50 mg golimumabu Substancje pomocnicze: Sorbitol (E420) L-histydyna L-histydyny chlorowodorek jednowodny Polisorbat 80 Woda do wstrzykiwań
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.10.2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.06.2014
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands

4.4.1 Mechanizm działania

Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

4.4.2 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Simponi w skojarzeniu jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem.
- dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem.

Wykazano, że produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby było niewystarczające. Wykazano, że leczenie produktem Simponi powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby oraz poprawia sprawność fizyczną.

Spondyloartropatia osiowa

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego lub wyniki badań obrazowych MRI, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.

4.4.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Leczenie produktem Simponi powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, tłuszczowego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pacjenci leczeni produktem Simponi powinni otrzymać specjalną Kartę Bezpieczeństwa.

Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia.

Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg:

Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, tłuszczowym zapaleniem stawów, zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg. Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.

4.4.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA)

4.4.5 Działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tab. 12) przedstawiono wykaz działań niepożądanych, ustalony na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Ograniczono się przy tym do działań występujących według klasyfikacji układów i narządów bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tab. 12. Działania niepożądane w trakcie leczenia golimumabem wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Bardzo często
	Zakażenia bakteryjne	Często
	Zakażenie dolnych dróg oddechowych	
	Zakażenia wirusowe	
	Zapalenie oskrzeli	
	Zapalenie zatok	
	Powierzchniowe zakażenia grzybicze	
Ropień		
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha	Często
	Nudności	
	Choroby zapalne przewodu pokarmowego	
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne Obecność autoprzeciwciał	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd Wysypka Łysienie Zapalenie skóry	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja Bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Bóle głowy Parestezja	Często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma i powiązane objawy	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Złamania kości	Często

4.5 Infliksymab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące infliksymabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktów Remicade, Inflectra oraz Remsima [ChPL Remicade, ChPL Inflectra, ChPL Remsima].

Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego infliksymab.

Nazwa międzynarodowa (INN)	infliximab
Opatentowane nazwy handlowe	Remicade®, Inflectra®, Remsima®
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), kod ATC: L04AB02
Postać	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Skład jakościowy i ilościowy	Substancja czynna: Infliksymab Substancje pomocnicze: Sacharoza Polisorbat 80 Sodu diwodorofosforan jednowodny Disodu fosforan dwuwodny
Data dopuszczenia do obrotu w UE	Inflectra: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.2013 Remicade: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.1999 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.07.2009 Remsima: Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.09.2013
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Inflectra: Hospira UK Limited Horizon Honey Lane Hurley Maidenhead SL6 6RJ Wielka Brytania Remicade: Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden Holandia Remsima: Celltrion Healthcare Hungary Kft. 1051 Budapest Bajcsy-Zsilinszky út 12. 4. em. 410. Węgry

4.5.1 Mechanizm działania

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF α), ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNFSF3).

4.5.2 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:

- dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem;
- dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna u dorosłych

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade jest wskazany w:

- leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami lub środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia;
- leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne).

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby była niewystarczająca.

Produkt leczniczy Inflectra należy podawać:

- w skojarzeniu z metotreksatem;
- lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.

W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.

Łuszczycyca

Produkt leczniczy Inflectra/Remsima/Remicade jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA.

4.5.3 Dawkowanie i sposób podawania w przedmiotowym wskazaniu

Leczenie infliksymabem powinno być rozpoczęte i prowadzone przez wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w diagnostyce i leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalnych chorób jelit, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów lub łuszczycy. Infliksymab należy podawać dożylnie. Infuzje infliksymabu powinny być wykonywane przez doświadczony personel medyczny, przeszkolony w wykrywaniu wszelkich problemów związanych z infuzjami. Pacjenci leczeni infliksymabem powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta i dodatkowo specjalną Kartę Ostrzeżeń.

W czasie leczenia infliksymabem, dawki stosowanych jednocześnie innych leków, np. kortykosteroidów czy leków immunosupresyjnych, powinny być zoptymalizowane.

5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a po tem co 6 do 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie do 6. tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.

4.5.4 Przeciwwskazania

Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).

4.5.5 Działania niepożądane

W tabeli poniżej (Tab. 14) przedstawiono wykaz działań niepożądanych, ustalony na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Ograniczono się przy tym do działań występujących według klasyfikacji układów i narządów bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tab. 14. Działania niepożądane w trakcie leczenia infliksymabem wg ChPL

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia wirusowe	Bardzo często
	Zakażenia bakteryjne	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Neutropenia Leukopenia Niedokrwistość Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędnikowego	Często
	Niedoczulica	
	Parestezja	
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja Bezsenność	Często
Zaburzenia oka	Zapalenie spojówek	Często
Zaburzenia serca	Tachykardia Kołatania serca	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie Nadciśnienie tętnicze Śniadki Uderzenia gorąca Zaczerwienienie twarzy	Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zakażenia górnych dróg oddechowych Zapalenie zatok	Bardzo często
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych Duszność Krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha Nużności	Bardzo często
	Krwotoki z ośłdkowo-jelitowe Biegunka Dyspepsja Refluks ośłdkowo-przełykowy Zaparcie	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zaburzenia czynności wątroby Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy Poczerwka Wysypka Świąd Nadmierne pocenie Sucha skóra Grzybica skóry Wyprysk Łysienie	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów Bóle mięśni Ból pleców	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zakażenie układu moczowego	Często
Zaburzenia ogólnej i stany w miejscu podania	Reakcje związane z infuzją Ból	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej Zmęczenie Gorączka Reakcje w miejscu podania Dreszcze Obrzęk	Często

4.6 Placebo

W przypadku niepowodzenia terapii dwoma inhibitorami TNF-alfa pacjentów z aktywną postacią ZZSK w Polsce pacjenci przede wszystkim kontynuują leczenie NLPZ, a niekiedy także DMARD, takimi jak: sulfasalazyna czy metotreksat. Substancje te mogą być stosowane również w czasie terapii lekami biologicznymi.

5 Oceniane punkty końcowe

5.1 Wybór punktów końcowych

W celu określenia istotnych punktów końcowych w rozpatrywanym problemie zdrowotnym przeanalizowano:

- wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu ZZSK,
- program lekowy dla inhibitorów w TNF-alfa,
- ChPL sekukinumabu oraz komparatorów.

Przeprowadzono także wstępny przegląd systematyczny dla RCT dotyczących sekukinumabu w ZZSK, w ramach którego zidentyfikowano dwa badania III fazy Measure 1 i 2 opublikowane w jednym artykule [Baeten 2015], w których porównywano sekukinumab z placebo.

Dodatkowo odnaleziono dokument EMA z 2009 r. dotyczący oceny klinicznej produktów medycznych stosowanych w leczeniu ZZSK [EMA 2009]. Zawiera on informację na temat zalecanych pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych w ZZSK.

Na podstawie opisanych dowodów naukowych za najczęściej wykorzystywane punkty końcowe uznano (por. rozdz. 5.2):

- w zakresie analizy skuteczności:
 - o odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS (ASAS20),
 - o odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę wg ASAS (ASAS40),
 - o odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w pięciu z sześciu domen (ASAS5/6),
 - o ocenę aktywności choroby - BASDAI,
 - o ocenę aktywności choroby - ASDAS,
 - o ocenę ruchomości - BASMI,
 - o ocenę sprawności fizycznej - BASFI,
 - o jakość życia,
- w zakresie analizy bezpieczeństwa:
 - o zaburzenia układu oddechowego,
 - o zaburzenia układu nerwowego,
 - o zaburzenia oka,
 - o zaburzenia żołądka i jelit,
 - o zaburzenia krwi,
 - o zakażenia i zarażenia pasożytnicze,
 - o zgony,
 - o przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy klinicznej należy przeprowadzić ocenę skuteczności i bezpieczeństwa z uwzględnieniem powyższych punktów końcowych, o ile będą one dostępne w ramach badań dla sekukinumabu. Powyższy wykaz stanowi zestaw najczęściej pojawiających się składowych zdarzeń niepożądanych wykorzystywanych w badaniach dotyczących ZZSK. Nie oznacza to jednak, że w każdym badaniu dokładnie taki zestaw punktów końcowych musi być uwzględniony.

5.2 Skale i testy w ocenie ZZSK

Poniżej opisano najczęściej stosowane skale oceny klinicznej nasilenia ZZSK oraz skale oceny odpowiedzi na leczenie według ASAS.

Ocenę aktywności choroby wykonuje się za pomocą **BASDAI** (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) [Calin 1999, Zochling 2011]. Wskaźnik BASDAI, przyjmujący maksymalną wartość 10 pkt, oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się na skali VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań. Pytania dla BASDAI:

- ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości,
- ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra,
- ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra,
- ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała,
- ogólne nasilenie sztywności porannej i wieczornej w chwili przebudzenia,
- czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min).

W odpowiedzi na leczenie definiuje się **BASDAI50** - poprawę wyniku na skali BASDAI o przynajmniej 50%.

Alternatywnie, ocenę aktywności choroby można wykonać z wykorzystaniem wskaźnika **ASDAS** (ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) [Lukas 2009, Zochling 2011], który łączy ze sobą parametry oceniane przez pacjenta - trzy pytania ze skali BASDAI i całkowitą ocenę choroby oraz jeden z markerów zapalnych (CRP lub OB). Punkty odcięcia dla aktywności choroby to: <1,3 - brak aktywności, 1,3-2,0 umiarkowana aktywność, 2,1-3,5 wysoka aktywność, >3,5 bardzo wysoka aktywność, natomiast w odpowiedzi na leczenie: zmniejszenie ASDAS co najmniej o 1,1 - **klinicznie istotną poprawa**, a o co najmniej 2 punkty - **znaczna poprawa**.

Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu **BASFI** (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) [BASFI, Zochling 2011]. Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza

pełną aktywność, a 10 brak możliwości wykonania takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 pytań. Zadania:

- samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstop,
- pochylenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie otówki z podłogi,
- samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki,
- samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozabawionego podłokietników,
- samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach,
- samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu,
- samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu,
- obejrzenie się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała,
- wykonywanie czynności fizycznych wymagających sprawności (np. uprawianie sportu, ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie),
- całodzienna aktywność w domu lub w pracy.

Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się przy zastosowaniu indeksu **BASMI** (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) [Zochling 2011]. Wskaźnik BASMI ocenia się w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 - duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa: test Schöbera, odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość między kostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo.

Ocenę jakości życia w ZZSK, oprócz standardowych kwestionariuszy jakości życia, można wykonać z wykorzystaniem skali **ASQoL** (ang. *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) [Doward 2003, Zochling 2011]. Kwestionariusz zawiera 18 pytań dotyczących wpływu choroby na sen, nastrój, motywację, aktywność w życiu codziennym, samodzielność, związki i życie społeczne. Wyniki zawierają się w przedziale od 0 do 18, gdzie wyższa liczba oznacza gorszą jakość życia.

Zgodnie z wytycznymi EMA 2009 zastosowanie złożonego punktu końcowego, wykorzystującego domeny z opisanych wcześniej skal jest właściwym sposobem oceny skuteczności leku. Oczywiście jedynie zwalidowane punkty złożone są dopuszczalne jako pierwszo- lub drugorzędowe punkty końcowe. Do takich punktów można zaliczyć ASAS20, ASAS40, a także ASAS5/6.

Kryteria odpowiedzi **ASAS** obejmują poprawę w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:

- całkowity ból pleców oraz nocny ból pleców (domena złożona);
- globalna ocena zdrowia przez pacjenta (VAS);
- niepełnosprawność funkcjonalna - złożony wynik 10 podpunktów w skali BASFI;
- zapalenie kręgosłupa (domena złożona z 5 i 6 podpunktu skali BASDAI).

Kryteria odpowiedzi **ASAS20** obejmują poprawę o co najmniej 20% i co najmniej o jednostkę (w skali 0-10) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% pogorszenie dla czwartej z domen.

Kryteria **ASAS40** obejmują poprawę o co najmniej 40% i co najmniej dwie jednostki (w skali 0-10) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen.

Kryteria **ASAS5/6** obejmują poprawę o co najmniej 20% w pięciu z sześciu domen (do wymienionych powyżej czterech domen ASAS dodatkowo dodano dwie: ruchomość kręgosłupa oraz CRP).

Częściowa odpowiedź ASAS - wartość najwyższej 2 (na skali od 0 do 10) w każdej z czterech domen.

6 Rekomendacje refundacyjne

Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumab) w przedmiotowym wskazaniu nie był do tej pory przedmiotem obrad Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Przeprowadzono przeszukanie stron internetowych innych agencji oceny technologii medycznych, w tym zrzeszonych w INAHTA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne w przedmiotowym wskazaniu, wszystkie wydane w 2016 r. przez:

- australijską agencję *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC),
- kanadyjską agencję *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH),
- niemiecką agencję *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) oraz decydenta *Gemeinsamer Bundesausschuss* (G-BA)
- brytyjską agencję *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

Agencja PBAC uznała skuteczności i bezpieczeństwo sekukinumabu jako nie gorsze od refundowanych w leczeniu ZZSK inhibitorów TNF-alfa (tj. adalimumabu, etanerceptu, golimumabu, infliksymabu oraz certolizumabu). Uznano, że sekukinumab należy traktować jako lek wymienny w tej grupie, stosowany w zależności od indywidualnych cech pacjenta. Na podstawie przeprowadzonej analizy minimalizacji kosztów PBAC uznał, że cena sekukinumabu powinna być skalkulowana w taki sposób, aby zrównała koszt infliksymabu (najtańszej opcji terapeutycznej).

Agencja CADTH rekomenduje refundację sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca, o ile roczny koszt terapii ZZSK z wykorzystaniem sekukinumabu nie przekracza rocznego kosztu terapii ZZSK z wykorzystaniem najtańszego refundowanego leku biologicznego. Agencja decyzję wydała w oparciu o wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych (MEASURE 1 i MEASURE 2), w których wykazano wyższość sekukinumabu w porównaniu z placebo w zakresie odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ASAS 20 w 16 tygodniu. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących sekukinumab z innymi refundowanymi lekami biologicznymi przeprowadzono metaanalizę sieciową, której wyniki wskazują na brak podstaw do stwierdzenia wyższości sekukinumabu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu z lekami biologicznymi. Przy założeniu cen jednostkowej leku, roczny koszt terapii sekukinumabem jest niższy niż wszystkich inhibitorów TNF-alfa.

Niemiecki decydent G-BA rekomenduje stosowanie sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. Decyzja została wydana m.in. w oparciu o raport niemieckiej agencji *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), która stwierdziła, że nie ma możliwości oceny dodatkowych korzyści ze stosowania sekukinumabu w ZZSK

z powodu braku odpowiednich badań. Dodatkowo, G-BA oszacowała, że roczny koszt terapii sekukinumabem jest niższy niż pozostałymi lekami biologicznymi.

Agencja NICE rekomenduje stosowanie sekukinumabu w ramach wskazania rejestracyjnego jako opcji w leczeniu aktywnego ZZSK u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na terapię konwencjonalną (NLPZ lub inhibitory TNF-alfa). Lek jest rekomendowany pod warunkiem, że firma dostarczy go z ustaloną obniżką. Zgodnie z zaleceniami Agencji u pacjentów stosujących sekukinumab należy przeprowadzić ocenę odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach i kontynuować terapię, jeśli jest jasny dowód na odpowiedź, definiowaną jako:

- zmniejszenie BASDAI o 50% w stosunku do poziomu wyjściowego lub o co najmniej 2 jednostki,
- zmniejszenie bólu kręgosłupa o co najmniej 2 punkty na skali VAS.

NICE podkreśla, że używając oceny BASDAI i bólu kręgosłupa, lekarze powinni wziąć pod uwagę wszelką fizyczną lub sensoryczną niepełnosprawność pacjentów, trudności w uczeniu się lub kłopoty w komunikacji, które mogą wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszach, i powinni je ewentualnie skorygować.

Warto zauważyć, że na podstawie analiz przedstawionych przez Podmiot Odpowiedzialny oraz ERG NICE uznano, że sekukinumab jest tańszy i podobnie skuteczny (pod względem QALY) jak inhibitory TNF-alfa u pacjentów, którzy nie stosowali wcześniej leków biologicznych. W populacji zaś osób po niepowodzeniu leczenia biologicznego ICER oszacowano na ok. 2,2 tys. £/QALY, co jest poniżej przyjętego progu opłacalności.

Podsumowanie informacji dotyczących odnalezionych rekomendacji dla sekukinumabu przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 15). Praktyka refundacyjna wskazuje zatem, że sekukinumab powinien być dostępny na równi z innymi inhibitarami TNF-alfa, zaś decyzja o jego finansowaniu powinna być podyktowana porównaniem o charakterze minimalizacji kosztów.

Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla sekukinumabu (Cosentyx®), stan na 2016.10.12.

Kraj	Institucja, data	Rekomendacja	Komentarz
Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2016 [PBAC 2016]	pozytywna	<p>PBAC zaleca wprowadzenie sekukinumabu na listę leków refundowanych w leczeniu ZZSK, na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z infliksymabem.</p> <p>Za dawki jednakowej efektywności uznano 150 mg sekukinumabu podawanych w tygodniach 0, 1, 2, 3 i 4, a następnie 150 mg co cztery tygodnie w ciągu 2 lat, oraz 5 mg/kg infliksymabu w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie co sześć tygodni.</p> <p>We wniosku o refundację przedstawiono pięć porównań pośrednich, na podstawie 12 RCT, w tym jednego badania sekukinumabu vs placebo.</p>
Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016 [CADTH 2016]	pozytywna	CDEC rekomenduje refundację sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca, o ile roczny koszt terapii ZZSK z wykorzystaniem sekukinumabu nie przekracza rocznego kosztu terapii ZZSK z wykorzystaniem najtańszego refundowanego leku biologicznego.
Niemcy	Gemeinsamer Bundesausschuss 2016 [G-BA 2016]	pozytywna	G-BA rekomenduje stosowanie sekukinumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym ZZSK, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.
	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016 [IQWiG 2016]		Na podstawie sprawozdań złożonych przez wnioskodawcę nie jest możliwe dokonanie oceny dodatkowych korzyści sekukinumabu w porównaniu z odpowiednim komparatorem (inhibitorami TNF-alfa) w aktywnym ZZSK ze względu na brak odpowiednich badań.
Wielka Brytania	National Institute for Health and Care Excellence [NICE 2016]	pozytywna	Sekukinumab jest rekomendowany w ramach wskazań rejestracyjnych (dokładnie: dopuszczenia do obrotu) jako opcja w leczeniu aktywnego ZZSK u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na terapię konwencjonalną (NLPZ lub inhibitory TNF-alfa). Lek jest rekomendowany pod warunkiem, że firma dostarczy go z ustaloną obniżką.

7 Aktualny status finansowania ze środków publicznych

Sekukinumab (Cosentyx) nie znajduje się w wykazie leków w refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

8 Schemat PICO

W wyniku przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego ustalono następujący schemat PICO (Tab. 16).

Tab. 16. Kontekst kliniczny według schematu PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca
Rodzaj interwencji (I)	Sekukinumab
Komparator MED.	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Etanercept • Golimumab • Infliksymab • Placebo* (dodatkowy komparator, w praktyce dotyczący niewielkiej liczby pacjentów)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności w zakresie takich punktów końcowych, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź wg AASL, • aktywność choroby w skali BASDAI • aktywność choroby w skali ASDAS, • jakość życia. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • zgony, • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzony przegląd systematyczny na podstawie powyższego schematu PICO. Należy poszukiwać badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku braku takich badań konieczne będzie przeprowadzenie porównań pośrednich (poprzez wspólny komparator) - wstępne wyniki sugerują konieczność porównań poprzez placebo. Należy pamiętać, że porównania pośrednie wiążą się z większą niepewnością niż badania bezpośrednie. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa należy przeprowadzić - w miarę możliwości - z uwzględnieniem punktów końcowych wskazanych w PICO.

Analizę ekonomiczną, zgodnie z wymogami formalnymi, należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (NFZ + pacjent), przy czym wydaje się, że perspektywy te będą tożsame, ponieważ leki są finansowane w ramach programu lekowego. Dobór techniki analitycznej dla przeprowadzenia analizy ekonomicznej będzie zależał od wyników uzyskanych w przeglądzie systematycznym. W ramach wstępnie przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne (MEASURE 2), w którym porównywano stosowanie sekukinumabu (we właściwej dawce) z placebo w populacji chorych z ZZSK. O ile przeprowadzone w ramach analizy klinicznej porównania pośrednie skuteczności sekukinumabu z komparatorami nie wykazują różnic w wynikach zdrowotnych, w ramach analizy ekonomicznej właściwą techniką

* W przypadku braku określonego schematu leczenia (np. po niepowodzeniu leczenia dwoma inhibitorami TNF-alfa), w analizie HTA można wykorzystać placebo.

analityczną będzie analiza minimalizacji kosztów. Taka technika została wykorzystana we wniosku refundacyjnym rozpatrywanym przez australijską agencję HTA - PBAC (por. rozdz. 6). W przypadku porównania przedmiotowego leku z placebo (w niewielkiej grupie pacjentów po niepowodzeniu terapii dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa) konieczne zaś będzie przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów.

W ramach analizy wpływu na budżet można założyć dwuletni horyzont czasowy, podykotowany czasem trwania ewentualnej pozytywnej decyzji refundacyjnej. W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej można oczekiwać nieznacznego zwiększenia liczby chorych leczących się z powodu ZZSK, wynikającą z dostępu do kolejnej opcji terapeutycznej w przypadku niepowodzenia terapii dwoma inhibitorami TNF-alfa. Na podstawie danych z programu lekowego (por. [BIA 2016]) można jednak stwierdzić, że wzrost populacji będzie nieduży, ponieważ niewielu pacjentów jest wyłącanych z programu lekowego z powodu niepowodzenia terapii. Przede wszystkim należy oczekiwać zmian w strukturze rynku, wśród pacjentów nowo włączanych do programu lekowego albo tych po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa. Wydaje się, że do prognozowania szacowanych udziałów sprzedaży opakowań sekukinumabu w okresie objętym analizą można wykorzystać dane historyczne sprzedaży golimumabu od momentu wprowadzenia jego refundacji w przedmiotowym wskazaniu w 2014 r.

Aneks 1. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w leczeniu ZZSK – stan na dzień 1 września 2016 r.

Tab. 17. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego B. 36 – stan na dzień 1 września 2016 roku [Dwiesz-czenie MZ]

Nazwa, postaci i dawka leku	Zawartość opakowa-nia	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązy-wania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]
1050.1, blokery TNF – adalimumab							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	2016-03-01/2016-09-01	3 lata/2 lata	4155,84	4363,63	4363,63
1050.2, blokery TNF – etanercept							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	2016-07-01	3 lata/2 lata	2997,00	3146,85	3146,85
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2016-07-01	3 lata/2 lata	2997,00	3146,85	3146,85
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	2016-07-01/2014-11-01	3 lata/2 lata	3996,00	4195,80	3146,85
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	2016-07-01/2014-11-01	3 lata/2 lata	3996,00	4195,80	3146,85
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzyki-wań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	2016-09-01/2014-11-01	3 lata/2 lata	1998,00	2097,90	1573,43
1050.4, blokery TNF – golimumab							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	2016-03-01	2 lata	3696,84	3881,68	3881,68
1050.3, blokery TNF – infliksymab							
Inflectra, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	2016-01-01	3 lata/2 lata	1436,40	1508,22	1508,22


Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	LF [PLN]
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. po 20 ml	5909990900114	2016-07-01/2015-03-01	3 lata/2 lata	2113,80	2219,49	1508,22
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	2016-01-01/2015-07-01	3 lata/2 lata	1436,40	1508,22	1508,22

UCZ – urzędowa cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; LF – limit finansowania

Spis tabel

Tab. 1. Rozpowszechnienie ZZSK na świecie (%)	14
Tab. 2. Rozpowszechnienie ZZSK w podziale na poszczególne subpopulacje (%)	14
Tab. 3. Zestawienie wytycznych klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z ZZSK	20
Tab. 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego	31
Tab. 5. Działania niepożądane w trakcie leczenia sekukinumabem (Cosentyx) według ChPL	34
Tab. 6. Zestawienie wskazań rejestracyjnego sekukinumabu oraz refundowanych inhibitorów TNF-alfa w ZZSK (na podst. ChPL)	35
Tab. 7. Charakterystyka produktu leczniczego Humira	36
Tab. 8. Działania niepożądane w trakcie leczenia adalimumabem wg ChPL	38
Tab. 9. Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel	40
Tab. 10. Działania niepożądane w trakcie leczenia etanerceptem wg ChPL	43
Tab. 11. Charakterystyka produktu leczniczego golimumab	43
Tab. 12. Działania niepożądane w trakcie leczenia golimumabem wg ChPL	46
Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego infliksymab	47
Tab. 14. Działania niepożądane w trakcie leczenia infliksymabem wg ChPL	50
Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla sekukinumabu (Cosentyx®), stan na 2016.10.12.	58
Tab. 16. Kontekst kliniczny według schematu PICO	60
Tab. 17. Leki znajdujące się w wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego B. 36 – stan na dzień 1 września 2016 roku [Obwieszczenie MZ]	62

Piśmiennictwo

- Baeten 2015 Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, Deodhar A, Porter B, Martin R, Andersson M, Mporfu S, Richards HB, MEASURE 1 Study Group, MEASURE 2 Study Group. Secukinumab, an Interleukin-17A inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*. 2015 Dec 24;373(26):2534-48.
- BASF [on-line] <http://poruszycswiat.pl/files/wkazniki/zzsk/6-BASF1.pdf>
- BIA 2016 
- Bolanowski 2007 Bolanowski J, Wrzosek Z. Choroby reumatyczne. Podręcznik dla studentów fizjoterapii. Wrocław 2007.
- Boonen 2002 Boonen A. Socioeconomic consequences of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002.
- Braun 2002 Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20 (6 Suppl 28):S16-22.
- Braun 2011 Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hamoudeh M, Inman RD, Jongkees M, Khan MA, Kiltz U, Kvien T, Leirisalo-Repo M, Maksymowych WP, Olivieri L, Pavelka K, Sieper J, Stanisławska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen B, van der Heijde D. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011.
- CADTH 2016 CADTH. Secukinumab. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. [on-line] https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/5R0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf
- Calin 1999 Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity (index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Sep;38(9):878-82.
- ChPL Cosentyx Charakterystyka Produktu Leczniczego - Cosentyx. [on-line] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003729/human_med_001832.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- ChPL Enbrel Charakterystyka Produktu Leczniczego - Enbrel. [on-line] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

ChPL Humira	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Humira. [on-line] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
ChPL Inflectra	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Inflectra. [on-line] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002778/human_med_001677.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
ChPL Remicade	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Remicade. [on-line] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
ChPL Remsima	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Remsima. [on-line] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
ChPL Simponi	Charakterystyka Produktu Leczniczego - Simponi. [on-line] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000992/human_med_001053.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
Dean 2014	Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2014 Apr;53(4):650-7.
Doward 2003	Doward L, Spoorenberg A, Cook S, Whalley D, Helliwell P, Kay L, McKenna S, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain M. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2003 Jan; 62(1): 20-26.
EMA 2009	Committee For Medicinal Products For Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of ankylosing spondylitis. European Medicines Agency, 2009. [on-line] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003424.pdf
Feldtkeller 2003	Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. <i>Rheumatol Int</i> . 2003 Mar;23 (2):61-6.
G-Ba 2016	[on-line] https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02_AM-RL-XII_Sekukinumab-nAWG_D-202_BAnz.pdf
Hamilton 2015	Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G, Mackay K, Marshall D, Marzo-Ortega H, Murphy D, Riddell C, Sengupta R, Siebert S, Van Rossen L, Gaffney K. BSR Guideline - biologics for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis). 2015. [on-

- line]http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2015/o/open_consultation_biologics_as_full_gl_draft.pdf
- IQWiG 2016 [IQWiG. Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Berichte Nr. 374 [on-line] https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1274/2016-03-10_A15-53_Secukinumab_nAWG_Nutzenbewertung-%C2%A735a-SGB-V.pdf
- Lukas 2009 Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, van der Linden S, van der Heijde D. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):18-24.
- Malinowski 2015 Malinowski K, Kawalec P. Costs of Absenteeism In Ankylosing Spondylitis Based on Real-Life Data From Poland's Social Insurance Institution Database In 2013. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A642.
- NICE 2016 National Institute for Health and Care Excellence. Secukinumab. [on-line] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag517>
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 r. [Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79]
- PBAC 2016 SECUKINUMAB, 150 mg/1 mL pre-filled pen, Cosentyx®, Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. [on-line] https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&est=c&source=web&cd=2&cad=rja&uact=B&ved=0ahUKEwi2vBDI4vDOAhVLX5wKHbns-BeYQFggjMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpbac-outcomes%2F2016-03%2Fpositive-recommendations-2016-03.docx&usq=APQjCNE4ytePgPZalc6eYlMYLqqlJ41u3w&sig2=f01Dim3mBfn_K1ybbvjplQ&bvml=bv.131669213.d.bGg
- Pentek 2014 Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejáróvá M, Brzosko M, Codreanu C, Brodsky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
- Protokół 2016 Protokół Nr B7 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. [on-line]: <http://www.nfz.gov.pl/dla-swia-dzeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen9.html>
- Rohekar 2014 Rohekar S, Chan J, Tse SM, Haroon N, Chandran V, Bessette L, Mosher D, Flanagan C, Keen KJ, Adams K, Mallinson M, Thorne C, Rahman P, Gladman DD, Inman RD. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol*. 2015 Apr;42(4):665-81.

- Śliwczyński 2015 Śliwczyński A, Raciborski F, Kłak A, Brzazowska M, Czeleko T, Kwiatkowska B, Jędrzejczyk T, Marczak M. Prevalence of ankylosing spondylitis in Poland and costs generated by AS patients in the public healthcare system. *Rheumatol Int.* 2015 Aug; 35(B):1361-7.
- Stanisławska-Biernat 2015 Stanisławska-Biernat E. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Poradnik dla pacjentów. UCB/VEDIM 2015 [on-line]: http://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/Zesztywniajace%20Zapalenie%20Stawow%20Kregoslupa_Poradnik%20dla%20Pacjentow.pdf
- Stolwijk 2015 Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. The global prevalence of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015.
- Szczeklik 2015 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015.
- van der Heijde 2010 van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011.
- van der Linden 1984 van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984 Apr; 27(4):361-8.
- Ward 2015 Ward MM, Deodhar A, Akle EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA6, Borenstein D, Hiratzka J, Weiss PF, Inman RD, Majithia V, Haroon N, Maksymowych WP, Joyce J, Clark BM, Colbert RA, Figgie MP, Hallegua DS, Prete PE, Rosenbaum JT, Stebulis JA, van den Bosch F, Yu DT, Miller AS, Reveille JD, Caplan L. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb; 68(2):282-98.
- Wiland 2008 Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P, Kuchartz EJ, Maśliński W, Samborski W, Szechiński J, Tłustochowicz W, Brzosko M. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008; 46, 4: 191-197.
- Zimmermann-Górska 1993 Zimmermann-Górska I. Choroby reumatyczne. Podręcznik dla studentów medycyny. PZWL Warszawa, 1993.
- Zochling 2011 Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index
-

(DIF), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:547-58.