

# Golimumab (Simponi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2017

## **Autorzy**

[Redacted]

## **Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/ fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

## **Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

## **Zamawiający**

[Redacted]

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>4</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	9
2.1.1 Etiologia i patogenezą .....	10
2.1.2 Rozpoznawanie.....	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....	14
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	15
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....	18
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
2.2 Wybór populacji docelowej.....	30
<b>3 Interwencja</b> .....	<b>31</b>
3.1 Charakterystyka interwencji .....	31
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	32
3.1.2 Przeciwwskazania.....	32
3.1.3 Przedawkowanie .....	32
3.1.4 Działania niepożądane .....	33
3.1.4.1 Monitorowanie stosowania technologii.....	36
3.1.4.2 Kompetencje personelu.....	36
3.2 Status refundacyjny w Polsce .....	36
3.2.1 Warunki refundacji dla golimumabu .....	36
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla golimumabu.....	38
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMNT .....	39
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach .....	49
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	50
3.3 Komparatory.....	51
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	51
3.3.2 Charakterystyka komparatorów.....	52
3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora .....	53
3.3.2.2 Przeciwwskazania.....	54
3.3.2.3 Przedawkowanie .....	54
3.3.2.4 Działania niepożądane .....	54
3.4 Efekty zdrowotne .....	58

---

3.5	Rodzaj i jakość dowodów .....	60
<b>4</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>61</b>
	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>63</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>64</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>65</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASAS</b>	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
<b>ASDAS</b>	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
<b>axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa (ang. <i>axial spondyloarthritis</i> )
<b>BASDAI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
<b>BASFI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
<b>BASMI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>COX</b>	cyklooksigenaza
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
<b>DC-ART</b>	terapia kontrolująca przebieg choroby( ang. <i>disease-controlling antirheumatic treatments</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EULAR</b>	<i>European League Against Rheumatism</i>
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HLA-B27</b>	ludzki antygen leukocytarny (ang. <i>Human Leukocyte Antigen B27</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>MASES</b>	<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>nr-axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> )
<b>NRS</b>	skala numeryczna oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i> )
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>PICO(S)</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>quality of life</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RM</b>	rezonans magnetyczny
<b>RTG</b>	zdjęcie rentgenowskie
<b>SKB</b>	stawy krzyżowo-biodrowe
<b>SpA</b>	spondyloartropatia
<b>SPARCC</b>	<i>the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i> )
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych golimumabu (Simponi®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Spondyloartropatie (ang. *spondyloarthritis*, SpA) stanowią wzajemnie powiązaną grupę chorób reumatycznych charakteryzujące się wspólnymi objawami klinicznymi i podobieństwem uwarunkowań genetycznych. W przebiegu SpA dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych oraz zmian zapalnych w innych układach i narządach

Spondyloartropatie można podzielić na SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiową) i SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodową). SpA osiową z kolei można podzielić na:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) – SpA z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym;
- spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA) – SpA z zapaleniem SKB bez zapalenia potwierdzonego w badaniu obrazowym.

Spondyloartropatia osiowa (ZZSK i nr-axSpA) to przewlekły, zazwyczaj postępujący proces zapalny w stawach krzyżowo-biodrowych, drobnych stawach kręgosłupa, pierścieniach włóknistych i więzadłach kręgosłupa, skutkujący stopniowym ich usztywnieniem. Należy zaznaczyć, że nr-axSpA może z czasem przekształcić się w ZZSK. Obrazy kliniczne obu chorób oraz obciążenie chorobą są do siebie bardzo podobne, a rozpoznanie nr-axSpA pozwala rozpocząć leczenie chorego zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego oraz zmiany w zdjęciu rentgenowskim (RTG) stawów krzyżowo-biodrowych.

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów chorych na ZZSK jest szacunkowo przynajmniej 1,5 razy wyższy niż dla populacji ogólnej. Ok. 20-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach ZZSK. Nie odnaleziono analogicznych danych dla pacjentów z nr-axSpA. Długofalowe badania kliniczne pokazują, że u części chorych z nr-axSpA obserwuje się wydłużone fazy remisji. Rozpoznanie u chorych nr-axSpA pozwala na zastosowanie właściwych interwencji w celu złagodzenia objawów i spowolnienia rozwoju i/lub progresji do ZZSK.

Nie ma wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w Polsce. Liczebność populacji z nr-axSpA w Polsce można jedynie oszacować na podstawie danych dotyczących częstości występowania ZZSK w Polsce oraz porównania częstości występowania ZZSK i nr-axSpA w innych krajach. Rozpowszechnienie ZZSK szacuje się na 0,3%-1,5% populacji ogólnej, a częstość występowania w Europie Środkowej na 0,3%-0,5%. Zapadalność roczną szacuje się na 0,5-14/100 000 osób.

W niniejszej analizie sposób szacowania wielkości populacji z nr-axSpA zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Założono, że liczba chorych z nr-axSpA leczonych inhibitorami czynnika martwicy guza alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor alfa*, TNF- $\alpha$ ) – golimumabem i certolizumabem – będzie proporcjonalna do liczby chorych aktywnie leczonych w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK. Wiele danych literaturowych wskazuje na podobne rozpowszechnienie nr-axSpA i ZZSK, jednak istnieją przesłanki, zgodnie z którymi we wniosku dla certolizumabu założono konserwatywnie, że występowanie nr-axSpA jest nawet ok. dwukrotnie częstsze niż ZZSK (1,9-2,5 razy większe za Reveille 2013). Pomimo dużej niepewności tego oszacowania, w niniejszej analizie podtrzymano to założenie

ze względu na jego konserwatywny charakter. Zakładając, że liczebność pacjentów z nr-axSpA może być 1-2,5 razy większa niż liczebność pacjentów z ZZSK oraz oszacowaną liczbę pacjentów z ZZSK w Polsce (Pentek 2014), można spodziewać się, że liczba pacjentów z nr-axSpA będzie mieścić się w zakresie ok. 30 500-76 000.

Do głównych celów długoterminowych i krótkoterminowych leczenia chorego na spondyloartropatię osiową należą: zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz sztywności porannej, zachowanie odpowiedniego poziomu funkcjonalności i odpowiedniej postawy ciała, powstrzymanie rozwoju choroby i utrzymanie jakości życia pacjenta oraz jego zdolności do pracy na wysokim poziomie.

Optymalne leczenie chorego na spondyloartropatię osiową wymaga łączenia metod niefarmakologicznych i farmakologicznych (Stanisławska-Biernat 2010). Leczenie niefarmakologiczne opiera się na edukacji pacjentów i regularnych ćwiczeniach. Leczenie farmakologiczne obejmuje: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwbólowe, sulfasalazynę lub metotreksat u chorych z zajęciem stawów obwodowych oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). W razie braku skuteczności powyższego leczenia i przy utrzymującej się dużej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF- $\alpha$ .

We wszystkich dziewięciu zebranych rekomendacjach klinicznych rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF w leczeniu nr-axSpA po nieskuteczności NLPZ (brak jest pozycjonowania terapii w wytycznych kanadyjskich). Pomimo trwających badań dotyczących stosowania innych leków biologicznych w SpA osiowej, nie odnaleziono rekomendacji alternatywnych dla leczenia anty-TNF. W wytycznych podkreśla się, że wybór inhibitora TNF- $\alpha$  powinien być dokonywany indywidualnie przez lekarza i pacjenta.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania golimumabu ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA w ramach programu lekowego.

Golimumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1050.4, blokery TNF - golimumab.

W analizowanym wskazaniu (nr-axSpA po nieskuteczności leczenia NLPZ) w Polsce refundowany jest obecnie jedynie certolizumab pegol w ramach programu lekowego B.82. „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w porównaniu do certolizumabu pegol.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ
Interwencja (I)	golimumab
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• certolizumab pegol</li> <li>• placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40</li> <li>• odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR)</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50</li> <li>• ocena aktywności choroby w skali ASDAS</li> <li>• ocena aktywności choroby w skali BASDAI</li> <li>• ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI</li> <li>• ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI</li> <li>• ocena objawów zapalenia w skali SPARCC</li> <li>• stężenie białka C-reaktywnego</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych w skali MASES</li> <li>• ocena bólu pleców</li> <li>• ocena jakości życia</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane</li> <li>• zgony</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną</li> <li>• badania wtórne</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>

ASAS – *Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group*; ASDAS – *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI – *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI – *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; MASES – *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PR – *partial response*; SPARCC – *the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych golimumabu (Simponi®) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniających kryteria włączenia do programu lekowego.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania golimumabu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

**Spondyloartropatie** (ang. *spondyloarthritis*, SpA) stanowią wzajemnie powiązaną grupę chorób reumatycznych charakteryzujące się wspólnymi objawami klinicznymi i podobieństwem uwarunkowań genetycznych. W przebiegu SpA dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w innych układach i narządach (Stanisławska-Biernat 2012, Szczeklik 2016).

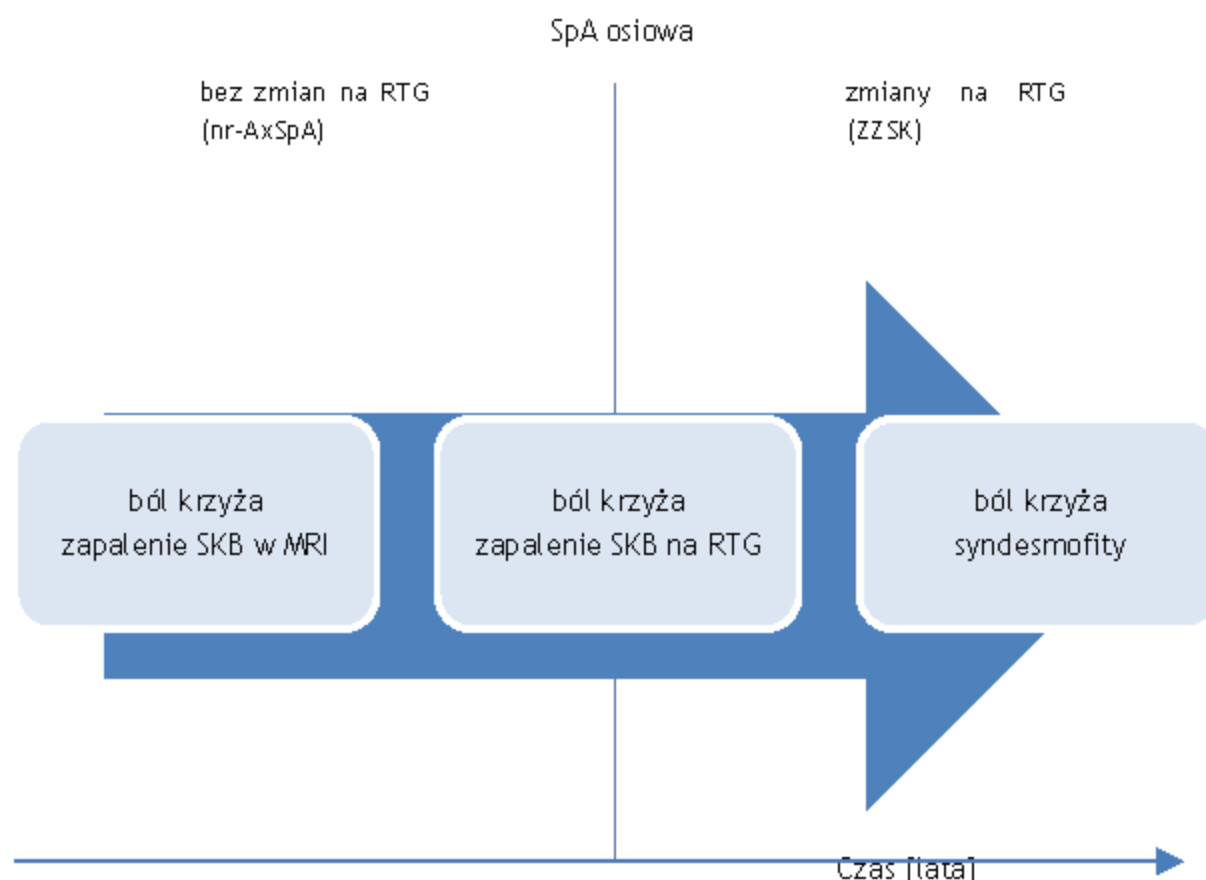
Pacjentów ze SpA można podzielić na podgrupy w zależności od obrazu klinicznego (patrz ryc. poniżej). Grupa ASAS (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*) opracowała kryteria klasyfikacyjne dla chorych na:

- SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiową [ang. *axial spondyloarthritis*, axSpA]):
  - zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) – SpA z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym;
  - **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych** (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, **nr-axSpa**) – SpA z zapaleniem SKB bez zapalenia potwierdzonego w badaniu obrazowym;
- SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodową):
  - reaktywne zapalenie stawów;
  - łuszcycowe zapalenie stawów;
  - zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit;
  - zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka;
  - zespół SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*);
  - SpA niezróżnicowaną (Szczeklik 2016, van den Berg 2010).

Należy pamiętać, że u wielu chorych występują jednocześnie objawy osiowe i obwodowe (Stanisławska-Biernat 2012).

Spondyloartropatia osiowa (ZZSK i nr-axSpA) to przewlekły, zazwyczaj postępujący proces zapalny w stawach krzyżowo-biodrowych, drobnych stawach kręgosłupa, pierścieniach włóknistych i więzadłach kręgosłupa, skutkujący stopniowym ich usztywnieniem. Należy zaznaczyć, że **nr-AxSpA** może z czasem przekształcić się w ZZSK (patrz wykres poniżej). Obrazy kliniczne obu chorób są do siebie bardzo podobne, a rozpoznanie nr-axSpA pozwala rozpocząć leczenie chorego zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego oraz zmiany w zdjęciu rentgenowskim (RTG) stawów krzyżowo-biodrowych (Sieper 2002, Szczeklik 2016, van den Berg 2010).

Rys. 1. Koncepcja spondyloartropatii osiowej (van den Berg 2010).



### 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia spondyloartropatii osiowej jest nieznaną, najprawdopodobniej wieloczynnikową, wynikającą z nieprawidłowego funkcjonowania wielu genów (Zhao 2012).

Stwierdzono silną zależność między procesem chorobotwórczym a obecnością ludzkiego antygenu leukocytarnego HLA-B27 (ang. *Human Leukocyte Antigen B27*), jednak jego rola w patogenezie choroby nie jest znana. Prawdopodobnie powstanie stanów zapalnych związane jest z interakcją limfocytów T i antygenu HLA-B27 prowadzącą do uwolnienia cytokin prozapalnych, w tym najistotniejszego z nich, czynnika martwicy guza alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor alfa*, TNF- $\alpha$ ). Obecność genu HLA-B27 nie determinuje wystąpienia spondyloartropatii osiowej, ale zwiększa ryzyko zachorowania na ZZSK trzykrotnie. Występowanie genu HLA-B27 stwierdza się u 90-95% pacjentów z rozpoznaniem ZZSK, a w populacji ogólnej jedynie u 8% osób. Przyczyną spondyloartropatii mogą być również zakażenia (Kim 2005, McHugh 2012, Sieper 1995).

Badania immunohistochemiczne materiału pobranego drogą biopsji ze stawów krzyżowobiodrowych zmienionych zapalnie wykazały obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W okolicy tych komórek znajdowano mRNA dla TNF- $\alpha$ , natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominował mRNA dla TGF- $\beta$ . 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 2016).

Aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych wykazywana wśród chorych na SpA osiową bez zmian widocznych na RTG jest taka sama jak u chorych z rozpoznaniem ZZSK. Na podobnym poziomie utrzymuje się zachorowalność oraz odpowiedź na leczenie. Uznaje się często, że obie postaci spondyloartropatii osiowej są dwoma stadiami tej samej choroby prowadzącej do stopniowego usztywniania kręgosłupa, mimo że SpA osiowa bez zmian radiograficznych nie musi zawsze przerodzić się w ZZSK (Szczeklik 2016).

W początkowym stadium choroby zapalenie pojawia się w miejscach, w których więzadła łączą się z kośćmi. Podczas ustępowania zapalenie dochodzi do tworzenia kości w więzadłach, co skutkuje zgrubieniem oraz twardnieniem kości, a nawet sztywnością kręgosłupa (Zhao 2012).

## 2.1.2 Rozpoznawanie

Istnieje kilka zestawów kryteriów do klasyfikowania chorych na SpA. Najstarsze z nich, odnoszące się do całej grupy SpA, zostały opracowane w latach 90. XX wieku – kryteria Amora i kryteria ESSG (*European Spondyloarthritis Group*). Do kryteriów ESSG zalicza się zapalny ból krzyża i zapalenie stawów obwodowych jako kryteria wstępne, natomiast kryteria Amora nie zawierają żadnych kryteriów wstępnych. Według kryteriów ESSG pacjenta można sklasyfikować jako chorego na SpA, gdy jest spełnione przynajmniej jedno kryterium wstępne i jedno kryterium mniejsze (np. entezopatia, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub SpA w wywiadzie), natomiast w przypadku kryteriów Amora żaden z objawów nie jest bezwzględnie konieczny, aby zdiagnozować SpA. Obecność objawów jest punktowana na 1 lub 2 punkty, a do postawienia rozpoznania wymaganych jest 6 punktów (van den Berg 2010).

Nowe kryteria ASAS dla SpA osiowej z 2010 r. pozwalają wykryć chorobę u pacjentów bez cech zapalenia SKB widocznych na RTG - nr-AxSpA. Dzięki dwóm zestawom kryteriów ASAS istnieją oddzielne kryteria klasyfikacyjne dla postaci z dominującym zajęciem szkieletu osiowego i postaci z dominującym zajęciem stawów obwodowych (van den Berg 2010, Stanisławska-Biernat 2012).

Kryteria klasyfikacyjne SpA osiowej zostały przedstawione na wykresie poniżej, a najważniejsze cechy bólu pleców o charakterze zapalnym, zdefiniowane przez ekspertów ASAS - w Tab. 2. Definicje zmian odpowiadających zapaleniu stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie RM przedstawiono w Tab. 3.

**Rys. 2. Kryteria klasyfikacyjne ASAS spondyloartropatii osiowej - u chorych z bólem pleców trwającym  $\geq 3$  miesiące o początku w wieku  $< 45$  lat (z lub bez objawów obwodowych) (Stanisławska-Biernat 2012).**

sacroiliitis w badaniach obrazowych  
plus  
 $\geq 1$  objaw SpA

obecny HLA-B27  
plus  
 $\geq 2$  inne objawy SpA

Objawy SpA:

- ból pleców o charakterze zapalnym
- zapalenie stawów
- zapalenie przyczepów ścięgniastych (pięta)
- zapalenie tęczówki
- dactylitis
- łuszczyca skóry
- choroba Leśniowskiego-Crohna/wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- dobra odpowiedź na NLPZ
- wywiad rodzinny SpA

Termin *sacroiliitis* w badaniach obrazowych obejmuje: w obrazie RTG zmiany zdefiniowane wg kryteriów nowojorskich (obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie  $\geq$  II lub jednostronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie III-IV) lub objawy zapalenia w obrazie RM sugerujące *sacroiliitis*

SpA - spondyloartropatia, HLA-B27 - ludzki antygen leukocyтары B27 (*human leukocyte antigens*), NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne, CRP - białko C-reaktywne (*C-reactive protein*), RTG - rentgenogram, RM - rezonans magnetyczny

**Tab. 2. Ból pleców o charakterze zapalnym wg ASAS - kryterium do stosowania u chorych z przewlekłym bólem pleców (>3 miesięcy) (Stanisławska-Biernat 2012).**

Objawy
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek w czasie pojawienia się dolegliwości &lt; 40 lat</li> <li>▪ początek przewlekły</li> <li>▪ poprawa po ćwiczeniach</li> <li>▪ brak poprawy po odpoczynku</li> <li>▪ ból w nocy (z poprawą po wstaniu z łóżka)</li> </ul>
Kryteria są spełnione, jeśli obecne są co najmniej 4 z 5 objawów

**Tab. 3. Definicja zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych mocno sugerująca spondyloartropatie w rezonansie magnetycznym („dodatni wynik RM”) do stosowania w kryteriach klasyfikacyjnych ASAS (Stanisławska-Biernat 2012).**

Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia <i>sacroiliitis</i> w obrazie rezonansu magnetycznego
<p>Aby spełnić definicję „<i>sacroiliitis</i> w obrazie RM wg ASAS”, konieczne jest uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych</p> <p>Konieczny jest jednoznaczny obrzęk szpiku kostnego [w STIR (<i>short TI inversion recovery</i>)] lub <i>osteitis</i> (w T1 post Gd) silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okołostawowym szpiku kostnym)</p> <p>Obecność wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgnistych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku/<i>osteitis</i> jest niewystarczające do spełnienia kryterium „<i>sacroiliitis</i> w obrazie RM”</p> <p>Zmiany strukturalne, takie jak złogi tłuszczu, stwardnienie (<i>sclerosis</i>), nadżerki lub ankyloza kostna, prawdopodobnie odzwierciedlają przebyte zapalenie. Zdaniem ekspertów, same zmiany strukturalne przy braku obrzęku szpiku/<i>osteitis</i> nie spełniają kryteriów „dodatniego wyniku RM wg ASAS”</p>
Liczba wymaganych sygnałów
Jeśli jest tylko jeden sygnał (zmiana) sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach. Jeśli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający

U chorych z bólem pleców trwającym dłużej niż 3 miesiące celem rozpoznania należy wykonać następujące badania:

- badanie podmiotowe i przedmiotowe uwzględniające objawy SpA, w tym występowanie zapalnego bólu pleców,
- oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* - CRP) (uwaga: nieprawidłowe tylko u 30-40% chorych);
- u chorych z podejrzeniem SpA klasyczne zdjęcie RTG stawów krzyżowo-biodrowych;
- w przypadku prawidłowego/niepewnego wyniku badania RTG oznaczenie ludzkiego antygenu leukocytarnego B27 (*human leukocyte antigens* - HLA-B27);
- w przypadku dalszych wątpliwości diagnostycznych - badanie stawów krzyżowo-biodrowych metodą RM (Stanisławska-Biernat 2012).

### 2.1.3      **Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

Terminem SpA osiowej określa się szerokie spektrum przewlekłych zapaleń stawów kręgosłupa i/lub stawów krzyżowo-biodrowych. Dominujący objaw SpA osiowej stanowi przewlekły ból pleców o charakterze zapalnym pojawiający się u około 70% pacjentów (ang. *chronic inflammatory back pain*). Jest to tzw. zapalny ból kręgosłupa, który można odróżnić od mechanicznego bólu pleców na podstawie następujących kryteriów:

- pojawienie się przed 40. rokiem życia;
- tzw. „podstępny początek” choroby i stopniowe pogarszanie się stanu zdrowia;
- czas trwania dolegliwości powyżej trzech miesięcy;
- poranne zesztywnienie pleców;
- zmniejszenie dolegliwości po aktywności fizycznej;
- brak poprawy podczas odpoczynku;
- naprzemienne bóle pośladków;
- wzmożony ból w ciągu nocy z poprawą po wstaniu z łóżka (Rudwaleit 2004, Sieper 2009).

Choroba może charakteryzować się także zapaleniem stawów międzywyrastkowych i przyczepów ścięgnistych kręgosłupa, a także wystąpieniem zapalenia ogólnoustrojowego z zajęciem oczu, skóry oraz jelit. Powyższe zmiany powodują u pacjenta zmęczenie, ból pleców i sztywność i mogą prowadzić do ankylozy, czyli zesztywnienia stawów do tego stopnia, że stale zrosną się one ze sobą. W przebiegu SpA osiowej może także dojść do stopniowego, nieodwracalnego uszkodzenia kości (tj. erozja i skleroza kości). W okresie początkowym wiąże się to z osteoporozą kręgosłupa i może skutkować większym ryzykiem jego złamania w późniejszym życiu. Objawy pozastawowe występują u ok. 60% pacjentów. Inne objawy kliniczne współistniejące ze SpA osiową to: zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego, zapalenie osierdzia, zapalenie aorty prowadzące do niedomykalności zastawki aortalnej, zapalenie korzeni nerwowych, włóknienie szczytów płuc. (Carette 1983, NASS 2014).

W przeciwieństwie do ZZSK, w nr-axSpA nie ma zmian zapalnych widocznych na obrazie RTG stawów-krzyżowo-biodrowych. Zmiany te mogą być widoczne na obrazie rezonansu magnetycznego. Początek SpA osiowej występuje przed 45 r.ż. w najbardziej produktywnym wieku u kobiet i mężczyzn, jednak często zdarzają się przypadki zachorowań wśród młodzieży. Szacowany czas pomiędzy zauważeniem pierwszych objawów choroby a diagnozą wynosi ok. 5-10 lat. Ok. 57% pacjentów z nr-AxSpA stanowią kobiety (podczas gdy w przypadku ZZSK częściej chorują mężczyźni - ok. 65%). Nie u wszystkich pacjentów z nr-AxSpA rozwinię się ZZSK. (u ok. 12% chorych nr-axSpA ulega progresji do pełnobjawowego ZZSK w okresie 2 lat) (Rudwaleit 2005, NASS 2014).

Pacjenci z nr-axSpA mają podobne objawy do pacjentów z ZZSK (przede wszystkim ból pleców o charakterze zapalnym) i podobne obciążenie chorobą. Leczenie SpA osiowej

---

prowadzi zazwyczaj do złagodzenia objawów choroby do tego stopnia, że chorzy mogą prowadzić normalny tryb życia. U niektórych pacjentów, pomimo zastosowanego leczenia, utrzymanie właściwej postawy ciała oraz utrzymanie mobilności może być problemem (Carette 1983, NASS 2014). Objawy nr-axSpA mogą wpływać na zdolność do pracy i powodować niepokój związany z możliwością jej utraty (NASS 2014).

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów chorych na ZZSK jest szacunkowo przynajmniej 1,5 razy wyższy niż dla populacji ogólnej. Nie odnaleziono podobnych danych dla pacjentów z nr-axSpA (Braun 2002). Długofalowe badania kliniczne pokazują, że u części chorych z nr-axSpA obserwuje się wydłużone fazy remisji (Goh 2012). Rozpoznanie u chorych nr-axSpA pozwala na zastosowanie właściwych interwencji w celu złagodzenia objawów i spowolnienia rozwoju i/lub progresji do ZZSK (Burness 2012). Ok. 20-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach ZZSK (Szczeklik 2016).

### **2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą**

Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących rozpowszechnienia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w Polsce. Liczebność populacji z nr-axSpA w Polsce można jednak oszacować na podstawie danych dotyczących częstości występowania ZZSK w Polsce oraz porównania częstości występowania ZZSK i nr-AxSpA w innych krajach.

Rozpowszechnienie ZZSK szacuje się na 0,3%-1,5% populacji ogólnej, a częstość występowania w Europie Środkowej na 0,3%-0,5%. Zapadalność roczną szacuje się na 0,5-14/100 000 osób (Szczeklik 2016).

W badaniu Strand 2013 szacowano częstość występowania spondyloartropatii osiowej w Stanach Zjednoczonych. Badanie prowadzono w losowo wybranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat ze 101 ośrodków reumatologicznych cierpiących na przewlekły ból krzyża. W badanej grupie 514 (63%) pacjentów spełniało nowe kryteria diagnostyczne SpA osiowej, co pozwoliło na oszacowanie częstości występowania SpA osiowej (ZZSK i nr-axSpA) na 0,7% (701 na 100 tysięcy osób) w ogólnej populacji. Wyniki badania wskazują na rozpowszechnienie ZZSK i nr-axSpA na podobnym poziomie – 0,35%, czyli 350/100 000 osób (Strand 2013).

Wyniki badania NHANES 2009 również wskazują na to, że częstość występowania nr-axSpA może być zbliżona do częstości występowania ZZSK. Badanie przeprowadzono w Stanach Zjednoczonych w latach 2009-2010 na grupie 5 103 pacjentów. Wyniki badania wskazują na częstość występowania ZZSK w zakresie 0,52-0,55% a SpA osiowej w zakresie 1,0-1,4%. Zgodnie z tymi danymi chorobowość na spondyloartropatię osiową jest od 1,9 do 2,5 razy większa niż ZZSK. Należy zaznaczyć, że w badaniu nie zastosowano najnowszych kryteriów diagnostycznych ASAS (z 2010 r.), a jedynie starsze kryteria klasyfikacji spondyloartropatii – Amor i ESSG (*European Spondyloarthropathy Study Group Criteria*), na podstawie których oszacowano występowanie prawdopodobnej i definitywnej SpA osiowej (0,9% w przypadku kryteriów Amora i 1,4% w przypadku kryteriów ESSG) (Reveille 2013).

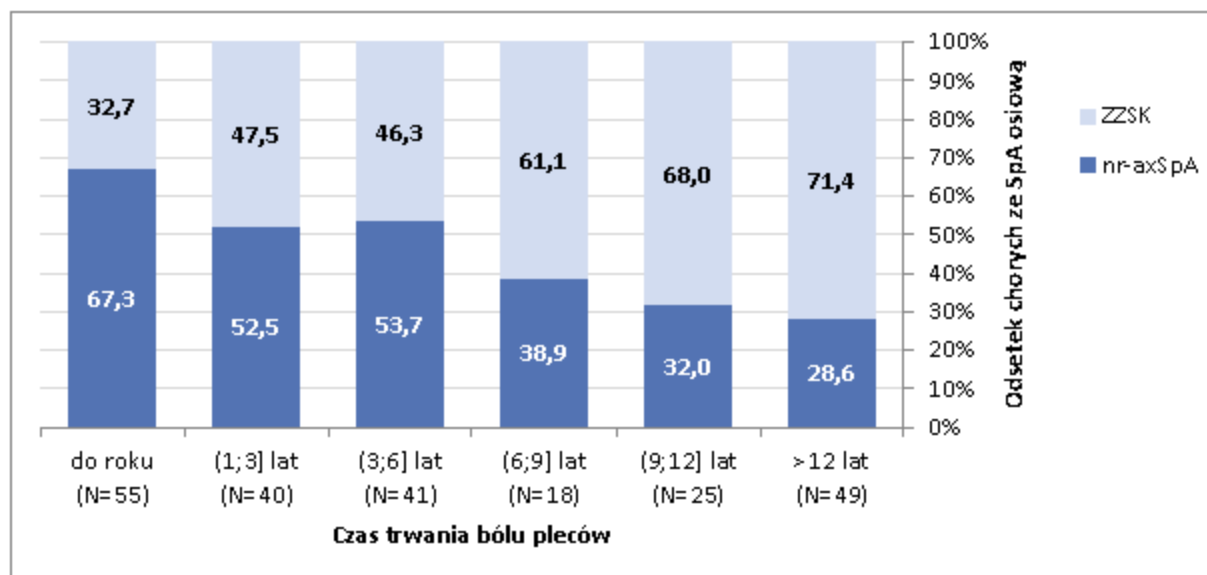
Wyniki badania Poddubnyy 2012 przeprowadzonego w Berlinie na grupie 522 pacjentów z przewlekłym bólem pleców trwającym >3 mies., który rozpoczął się przed 45 r.ż. wskazują, że prawdopodobieństwo zdiagnozowania ZZSK jest wyższe u pacjentów, u których objawy występują dłużej. U 228 (43,7%) pacjentów zdiagnozowano SpA osiową (z czego u 52,2% pacjentów zdiagnozowano ZZSK, a u 47,8% pacjentów nr-axSpA). Częstość występowania

---



ZZSK i nr-axSpA była porównywalna w przypadku bólu trwającego 1-6 lat. Większą częstość występowania nr-axSpA w porównaniu z ZZSK stwierdzono w przypadku bólu trwającego <1 rok, a większą częstość ZZSK w przypadku bólu trwającego >6 lat - patrz wykres poniżej (Poddubnyy 2013)

**Rys. 3. Proporcje ZZSK i nieradiograficznej postaci spondyloartropatii osiowej w zależności od długości trwania objawów bólowych (Poddubnyy 2013).**



Wyniki badania Burgos-Vargas 2016 przeprowadzonego na 2 517 pacjentach z przewlekłym bólem dołu kręgosłupa z 51 klinik reumatologicznych w 19 krajach (Ameryka Łacińska, Afryka, Europa i Azja) wskazują na niższą częstość występowania nr-axSpA w porównaniu z ZZSK. Spośród 974 pacjentów, którzy spełnili kryteria zapalnego bólu pleców 29,10% pacjentów spełniło kryteria nr-axSpA, a 53,72% kryteria ZZSK. Częstość występowania nr-axSpA w badanej grupie pacjentów różniła się w zależności od regionu (od 16,02% w Afryce do 36,46% w Azji). Autorzy badania wskazują jednak na liczne ograniczenia, m.in. obserwacyjny charakter badania, co może wiązać się z brakiem odpowiednich danych dla wszystkich pacjentów. Brak danych takich jak wynik badania HLA-B27 mógł wpłynąć na niedoszacowanie częstości występowania nr-axSpA. Ponadto badanie prowadzono w formie opisu przypadków z pojedynczą oceną, z zastosowaniem kwestionariusza, który może dokładnie nie odzwierciedlać historii medycznej pacjenta (Burgos-Vargas 2016).

Zgodnie z wynikami ekstrapolacji danych pochodzących z przeglądu literaturowego (Pentek 2014) liczebność populacji chorych z ZZSK w 2014 r. w Polsce oszacowano na 30 500. Do oszacowania liczby chorych autorzy badania przyjęli liczebność populacji osób  $\geq 16$  r.ż. wg Eurostat Statistics Database w 2013 r. oraz chorobowość (osoby  $\geq 16$  r.ż.) dla ZZSK na 94,2/100 000. Otrzymane wyniki zaokrąglono do 100. Liczbę pacjentów z ZZSK leczonych biologicznie oszacowano na 1 261 (4,1%). Dane epidemiologiczne z publikacji Pentek 2014 dotyczące występowania i leczenia biologicznego ZZSK w Polsce i innych krajach Europy zestawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 4. Oszacowana liczba pacjentów z ZZSK w wybranych krajach europejskich (Pentek 2014).**

Państwo	Liczba pacjentów z ZZSK	Liczba (odsetek) chorych z ZZSK leczonych biologicznie
Bułgaria	5 900	766 (13,0%)
Czechy	8 400	260 (3,1%)
Węgry	7 800	1 955 (25,1%)
<b>Polska</b>	<b>30 500</b>	<b>1 261 (4,1%)</b>
Rumunia	15 700	2 580 (16,4%)
Słowacja	4 300	265 (6,2%)
łącznie	72 600	7 087 (9,8%)

Sposób szacowania wielkości populacji z nr-axSpA zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Założono, że liczba chorych z nr-axSpA leczonych inhibitorami czynnika martwicy guza alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor alfa*, TNF- $\alpha$ ) – golimumabem i certolizumabem – będzie proporcjonalna do liczby chorych aktywnie leczonych w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK. Wiele danych literaturowych wskazuje na podobne rozpowszechnienie nr-axSpA i ZZSK, jednak istnieją przesłanki, zgodnie z którymi we wniosku dla certolizumabu założono konserwatywnie, że występowanie nr-axSpA jest nawet ok. dwukrotnie częstsze niż ZZSK (1,9-2,5 razy większe za Reveille 2013). Pomimo dużej niepewności tego oszacowania, w niniejszej analizie podtrzymano to założenie ze względu na jego konserwatywny charakter. Zakładając, że liczebność pacjentów z nr-axSpA może być 1-2,5 razy większa niż liczebność pacjentów z ZZSK oraz oszacowaną liczbę pacjentów z ZZSK w Polsce (Pentek 2014), można spodziewać się, że liczba pacjentów z nr-axSpA będzie mieścić się w zakresie ok. 30 500-76 000.

Istotną różnicą między ZSKK a spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych jest częstość występowania choroby wśród kobiet i mężczyzn. Do znaczących czynników ryzyka spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK należy bowiem płeć męska. Mężczyźni chorują na zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa 2-3-krotnie częściej niż kobiety, ponadto przebieg choroby u kobiet jest zwykle łagodniejszy niż u mężczyzn. Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa u kobiet rozpoczyna się później, ale częściej pojawiają się manifestacje choroby w stawach obwodowych. Wśród chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych z kolei większość stanowią kobiety. Różnica ta może być spowodowana niższym prawdopodobieństwem występowania uszkodzeń strukturalnych w kręgosłupie wśród kobiet, a w związku z tym dłuższym pozostawianiem w fazie nieradiograficznej choroby (Sieper 2002, Strand 2013).

SpA osiowa dotyczy mężczyzn i kobiet w wieku produkcyjnym. U chorych ze SpA następuje ograniczenie stanu funkcjonalnego i obniżenie jakości życia. Obciążenie chorobą u chorych na nr-axSpA jest podobne do chorych z ZZSK. Spondyloartropatia jako choroba przewlekła obciąża także otoczenie chorego, system ochrony zdrowia i ogół społeczeństwa (Boonen 2015).

W badaniu Sieper 2016, do którego włączono 631 pacjentów z nr-axSpA z Niemiec, Francji, Hiszpanii, Włoch i Wielkiej Brytanii, choroba była związana z istotnym obciążeniem jakości życia (ang. *quality of life*, QoL) oraz obciążeniem społecznym. Wyniki dotyczące QoL uzyskane z zastosowaniem kwestionariusza EuroQol 5-Dimensions (3L) były gorsze u pacjentów z nr-axSpA w porównaniu z populacją ogólną (analizowano 187 par dopasowanych osób) (0,0776 vs 0,884;  $p < 0,001$ ; różnica istotna klinicznie). U pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie częściej obserwowano pogorszoną aktywność mierzoną kwestionariuszem *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire* – 47,7% vs 33,3% ( $p < 0,001$ ) w porównaniu z pacjentami, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (analizowano 67 par dopasowanych pacjentów). Pogorszenie w zakresie pracy obserwowano odpowiednio u 53% vs 20% pacjentów (Sieper 2016).

W badaniu Sieper 2016 wykazano również, że leczenie pacjentów z zastosowaniem leków biologicznych było związane z polepszeniem wyników klinicznych i mniejszym obciążeniem chorobą w porównaniu z pacjentami nieleczonymi biologicznie (analizowano 62 pary dopasowanych pacjentów). 94% pacjentów leczonych biologicznie, przed rozpoczęciem obecnego leczenia zostało zakwalifikowanych jako ciężko chorzy w porównaniu z 92% pacjentów nieleczonych biologicznie ( $p < 0,01$ ). Podczas wypełniania ankiety odsetki te wynosiły odpowiednio 23% vs 51% ( $p < 0,001$ ). Poziom bólu oceniany przez lekarza przed rozpoczęciem leczenia wynosił odpowiednio 6,6 u pacjentów leczonych biologicznie i 6,2 u pacjentów nieleczonych biologicznie ( $p = 0,72$ ). Podczas przeprowadzania ankiety poziom bólu wynosił odpowiednio 2,5 i 4,0 ( $p < 0,001$ ). Wśród pacjentów leczonych biologicznie obserwowano również większe prawdopodobieństwo remisji w porównaniu z pacjentami nieleczonymi biologicznie (67% vs 34%,  $p < 0,001$ ) i mniejsze prawdopodobieństwo doświadczenia ostrego epizodu choroby (12% vs 36%,  $p < 0,001$ ). U pacjentów nieleczonych biologicznie raportowano wyższy prezenteizm w porównaniu z pacjentami stosującymi leki biologiczne (średnio 28% vs 16%,  $p = 0,037$ ), ogólne pogorszenie pracy (średnio 31% vs 23%,  $p = 0,045$ ), ale różnica w absenteizmie nie była istotna statystycznie (średnio 10% vs 9%,  $p = 0,896$ ). Przyjmując średni dochód pacjenta na poziomie €30 171,83 u pacjentów nieleczonych biologicznie i różnicę w pracy ogółem 18,4% pomiędzy grupą leczoną i nieleczoną biologicznie, koszt/pacjenta z perspektywy pracodawcy wyniesie €5549,13/rok (Sieper 2016).

### **2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne**

Do głównych celów długoterminowych i krótkoterminowych leczenia chorego na spondyloartropatię osiową należą: zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz sztywności porannej, zachowanie odpowiedniego poziomu funkcjonalności i odpowiedniej postawy ciała, powstrzymanie rozwoju choroby i utrzymanie jakości życia pacjenta oraz jego zdolności do pracy na wysokim poziomie (Stanisławska-Biernat 2010).

Optymalne leczenie chorego na spondyloartropatię osiową wymaga łączenia metod niefarmakologicznych i farmakologicznych (Stanisławska-Biernat 2010). Leczenie niefarmakologiczne opiera się na edukacji pacjentów i regularnych ćwiczeniach. Leczenie farmakologiczne obejmuje: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwbólowe, sulfasalazynę lub metotreksat u chorych z zajęciem stawów obwodowych oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). W razie braku skuteczności powyższego leczenia i

---

przy utrzymującej się dużej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF (Stanisławska-Biernat 2012).

Chorego należy jak najwcześniej poinformować o istocie choroby oraz o konieczności aktywnego zapobiegania kalectwu. Chory powinien spać na twardym podłożu z niewielką poduszką pod głową, przystosować warunki pracy i zrezygnować z palenia tytoniu. Ważna jest również rozmowa z rodziną chorego (Szczeklik 2016).

U chorych ważne jest również zastosowanie odpowiedniej fizjoterapii. Podstawą zapobiegania sztywnieniu tkanek kręgosłupa jest kinezyterapia. Ćwiczenia powinny być prowadzone pod kierunkiem fizjoterapeuty, a następne kontynuowane w domu. W profilaktyce i leczeniu wykorzystuje się również fizykoterapię i balneoterapię (Szczeklik 2016).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) zaleca się jako leki pierwszego rzutu u chorych ze sztywnością i z bólem. W razie długiego utrzymywania się dużej aktywności choroby należy kontynuować ich stosowanie (w sposób ciągły), zwracając uwagę na działania niepożądane. W chorobie stabilnej preferuje się stosowanie NLPZ w razie potrzeby (ból) (Szczeklik 2016).

Paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane (Szczeklik 2016).

Stosuje się wstrzyknięcia glikokortykosteroidów do stawów (w przypadku objawów aktywnego zapalenia 2 stawów obwodowych, w szczególnych sytuacjach do stawów krzyżowo-biodrowych pod kontrolą badań obrazowych) i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym oraz leczeniu zmian ocznych (Szczeklik 2016).

Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh; sulfasalazyna i metotreksat) nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć stosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 mies. Sulfasalazyna „może zapobiegać nawrotom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej (Szczeklik 2016).

Inhibitory TNF (etanercept, adalimumab, certolizumab i golimumab zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA) są wskazane u chorych z aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego mierzonego wskaźnikiem BASDAI. Wskaźnik BASDAI jest narzędziem służącym do oceny aktywności choroby (ZZSK i nr-axSpA), który oblicza się na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia w skali od 0 do 10 pkt. lub od 0 do 10 cm. Według ASAS stosowanie leków biologicznych należy rozważyć u pacjentów z:

- utrzymująca się  $\geq 4$  tyg. aktywność choroby w ocenie reumatologa;
- wskaźnik BASDAI  $\geq 4$ ;
- nieskuteczność wcześniejszego leczenia co najmniej 2 różnymi NLPZ stosowanymi łącznie przez 4 tyg. w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach (Szczeklik 2016).

W osiowej postaci choroby nie ma uzasadnienia stosowania syntetycznych LMPCh przed rozpoczęciem terapii anty-TNF ani w jej trakcie. U chorych z dominującymi objawami

---

zapalenia stawów obwodowych (i stabilnymi objawami ze strony szkieletu osiowego) można rozpocząć leczenie anty-TNF, gdy sulfasalazyna okazała się nieskuteczna i nie uzyskano odpowiedzi na  $\geq 1$  wstrzyknięcie dostawowe glikokortykosteroidów (w przypadkach kwalifikujących się do takiego leczenia). U chorych z zapaleniem ścięgien można rozważyć zastosowanie inhibitora TNF, gdy zawiodło leczenie miejscowe. Efekt leczenia ocenia się najwcześniej po 12 tyg. Decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje się, gdy lek jest skuteczny (zmniejszenie BASDAI o 50% lub 2 pkt.) (Szczeklik 2016).

Wybór inhibitora TNF powinien być dokonany wspólnie z chorym, po uwzględnieniu objawów pozastawowych i preferowanego sposobu podania leku. W razie nieskuteczności (zwłaszcza wtórnej) inhibitora TNF korzystna może być jego zmiana na inny lek z tej grupy (Szczeklik 2016).

Endoprotezoplastykę stawu biodrowego przeprowadza się u chorych z silnym bólem lub dużą niesprawnością, z równoczesnymi zmianami radiograficznymi (ZZSK) świadczącymi o destrukcji stawu, niezależnie od wieku. Ogólnie nie zaleca się chorym ze znaczną kifozą planowanej osteotomii kręgosłupa, ale leczenie takie można rozważyć w szczególnych przypadkach (Szczeklik 2016).

## 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) – <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>;
- stronę internetową *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* – <http://www.asas-group.org/mission-statement.php>;
- stronę internetową *European League Against Rheumatism (EULAR)* – [https://www.eular.org/eular\\_mission.cfm](https://www.eular.org/eular_mission.cfm);
- stronę internetową *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – <https://www.nice.org.uk/>;
- stronę internetową *British Society for Rheumatology (BSR)* – <https://portal.bsrhosting.org.uk>;
- stronę internetową *Scottish Society of Rheumatology* – <http://www.scottishrheumatology.org.uk/>;
- stronę internetową *American College of Rheumatology (ACR)* – <http://www.rheumatology.org/>;
- stronę internetową *Canadian Rheumatology Association (CRA)* – <https://rheum.ca/>;
- stronę internetową *Spondyloarthritis research Consortium of Canada (SPARCC)* – <http://www.sparcc.ca/index.html>.

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych.

We wszystkich dziewięciu zebranych rekomendacjach klinicznych rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF w leczeniu nr-axSpA po nieskuteczności NLPZ (brak

umiejscowienia terapii w konsensusie australijskiej grupy ekspertów ds. reumatologii i radiologii, Robinson 2014). Pomimo trwających badań dotyczących stosowania innych leków biologicznych w SpA osiowej, nie odnaleziono rekomendacji alternatywnych dla leczenia anty-TNF. W wytycznych zwraca się uwagę na indywidualny wybór inhibitora TNF- $\alpha$  u pacjenta.

Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stanisławska - Biernat 2012	Zalecenia dotyczą leczenia SpA. Poniżej przedstawiono wytyczne dotyczące leczenia SpA osiowej (na przykładzie ZZSK).
	Leczenie SpA powinno być kompleksowe. Przyjmuje się, że w przypadku SpA osiowej leczenie powinno być takie jak w ZZSK.
	Leczenie ZZSK powinno być kompleksowe i prowadzone na podstawie rekomendacji ASAS/EULAR.
	Leczenie nefarmakologiczne polega na edukacji pacjentów i regularnych ćwiczeniach.
	Leczenie farmakologiczne obejmuje: NLPZ, leki przeciwbólowe, SSZ lub MTX u chorych z zajęciem stawów obwodowych oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów.
	<b>Do leczenia inhibitorem TNF kwalifikują się chorzy na ZZSK, u których utrzymuje się duża aktywność choroby oraz wykazano brak skuteczności i leczenia NLPZ w pełnych dawkach.</b> Wskazania powinny bazować na rekomendacjach ASAS/EULAR.
	Leczenie NLPZ powinno uwzględniać ocenę czynników ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i nerek. Dawkę leku należy dostosować indywidualnie u każdego pacjenta. Nie należy przekraczać dawek maksymalnych NLPZ.
U chorych leczonych inhibitorem TNF konieczna jest ocena skuteczności leczenia po 3 miesiącach, a następnie co kolejne 3 miesiące. O dobrej odpowiedzi na leczenie świadczy zmniejszenie wartości BASDAI ( <i>bath ankylosing spondylitis disease activity index</i> ) o 50% lub o $\geq 2$ jednostki, a następnie utrzymywanie się tej poprawy. U osób niereagujących na leczenie inhibitorem TNF po 3 miesiącach leczenie należy uznać za nieskuteczne.	
ASAS/EULAR 2016 (Europa)	Rekomendacje dotyczą leczenia SpA osiowej.
	Głównym celem leczenia axSpA jest osiągnięcie maksymalnych długotrwałych wyników w zakresie jakości życia poprzez kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie progresywnym zniszczeniom strukturalnym oraz prezerwację/normalizację funkcjonowania i udziału w życiu społecznym.
	Leczenie pacjenta z axSpA powinno być prowadzone indywidualnie zgodnie z występującymi oznakami i objawami choroby (osiowe, obwodowe, pozastawowe) oraz charakterystyką pacjenta uwzględniającą choroby współistniejące i czynniki psychospołeczne.
	Terapia powinna być prowadzona zgodnie z predefiniowanym celem leczenia.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>U pacjentów cierpiących na bóle zeszywnienie leczenie pierwszej linii powinny stanowić NLPZ w maksymalnej dawce uwzględniającej ryzyko i korzyści. U pacjentów z odpowiedzią na leczenie zaleca się kontynuację stosowania NLPZ.</p> <p>Można rozważyć stosowanie leków przeciwbólowych, tj. paracetamol i leki opioidopodobne w przypadku występowania bólu szczątkowego (ang. <i>residual pain</i>), jeśli wcześniej zalecane leczenie zawiodło, jest przeciwwskazane i/ lub słabo tolerowane.</p> <p>Należy rozważyć podawanie zastrzyków glukokortykoidowych do miejsca zapalenia mięśniowo-szkieletowego. Pacjenci z axSpA nie powinni otrzymywać długotrwałego leczenia systemowego glukokortykoidami.</p> <p>Pacjenci z czysto osiową postacią choroby nie powinni być leczeni konwencjonalnymi LMPCh (sulfasalazyna, metotreksat). Można rozważyć stosowanie sulfasalazyny u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych.</p> <p><b>Stosowanie leków biologicznych należy rozważyć u pacjentów z trwałą wysoką aktywnością choroby pomimo zastosowania konwencjonalnego leczenia (patrz rys. 4); aktualna praktyka zakłada rozpoczęcie terapii TNF.</b> Istnieje również możliwość zastosowania IL-17i, jednak tylko w przypadku występowania radiograficznego <i>sacroiliitis</i> (ZZSK).</p> <p><b>W przypadku nieskuteczności terapii TNF, należy rozważyć leczenie innym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> lub IL-17i (w ZZSK).</b></p> <p>Jeśli pacjent jest w trwałej remisji, można rozważyć zmniejszenie dawkowania leków biologicznych.</p>
NICE 2017	<p>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia spondyloartropatii. Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej. Rekomendacje dotyczące stosowania leczenia anty-TNF pochodzą z rekomendacji NICE z 2016 r. dotyczących stosowania inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK i nr-axSpA.</p> <p>Pacjentom z bólem związanym ze SpA osiową należy zaproponować leczenie NLPZ w najniższej efektywnej dawce i rozważyć odpowiednią ocenę kliniczną, monitorowanie czynników ryzyka oraz zastosowanie terapii gastroprotekcyjnej.</p> <p>W przypadku braku zmniejszenia bólu podczas przyjmowania NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce w ciągu 2-4 tyg., należy rozważyć zmianę na inny NLPZ.</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab są rekomendowane, zgodnie z pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia ciężkiego ZZSK wśród dorosłych pacjentów bez adekwatnej odpowiedzi lub z nietolerancją NLPZ. Infliksymab jest rekomendowany jedynie pod warunkiem rozpoczęcia terapii najtańszym preparatem infliksymabu.</p> <p><b>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są rekomendowane, zgodnie z pozwoleniami na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia ciężkiej nr-axSpA wśród pacjentów bez adekwatnej odpowiedzi lub z nietolerancją NLPZ.</b></p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Wybór terapii powinien być dokonany po rozmowie między lekarzem a pacjentem na temat pozytywnych i negatywnych stron leczenia. Mogą one uwzględniać współistniejące stany, tj. pozastawowe manifestacje choroby. Jeśli właściwych jest kilka opcji leczniczych, należy wybrać najtańszą (biorąc pod uwagę koszty podania i <i>patient access schemes</i>).</p> <p>Odpowiedź na leczenie adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem powinna być oceniana 12 tyg. po rozpoczęciu leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku występowania jasnych dowodów odpowiedzi zdefiniowanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja wyniku BASDAI do 50% wartości przed rozpoczęciem leczenia lub o <math>\geq 2</math> jednostki;</li> <li>• redukcja oceny bólu w skali VAS o 2 cm lub więcej.</li> </ul> <p>Leczenie innym inhibitorem TNF jest zalecane u pacjentów, którzy nie tolerują pierwszego inhibitora TNF-<math>\alpha</math>, lub u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, lub u których odpowiedź na leczenie zatrzymała się pomimo osiągnięcia odpowiedzi początkowej.</p>
BSR/BHPR 2016	<p>Terapia anty-TNF jest skuteczna w zmniejszeniu aktywności choroby oraz bólu kręgosłupa w przebiegu SpA osiowej.</p> <p><b>Terapia anty-TNF jest skuteczna w zmniejszeniu aktywności choroby oraz bólu kręgosłupa w przebiegu SpA osiowej.</b> Krótkoterminowe wyniki MRI potwierdzają skuteczność terapii anty-TNF w leczeniu zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych.</p> <p><b>Obecnie nie ma wystarczających dowodów pozwalających na rekomendację innych leków biologicznych w leczeniu SpA osiowej.</b></p> <p>Pacjenci, u których rozważa się stosowanie terapii anty-TNF powinni mieć aktywną postać choroby zdefiniowaną jako wynik BASDAI i oceny bólu kręgosłupa w skali VAS <math>\geq 4</math> pomimo terapii standardowej.</p> <p>Wskaźnik BASDAI powinien być mierzony dwukrotnie z co najmniej 4 tyg. odstępem czasu.</p> <p>Pacjenci z chorobą aktywną niespełniający zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich dla ZZSK powinni również mieć pozytywny wynik MRI i/lub podwyższony poziom CRP.</p> <p>Przy wyborze leku anty-TNF należy uwzględnić pozastawowe manifestacje choroby i wybór pacjenta. Brak jest badań <i>head-to-head</i> porównujących inhibitory TNF-alfa. Przeglądy systematyczne wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności infliksymabu, golimumabu, etanerceptu i adalimumabu w leczeniu ZZSK (dane dla certolizumabu nie zostały włączone do przeglądów, ale jego efektywność została oceniona w badaniu klinicznym). Nie ma wystarczających dowodów, aby skomentować relatywną skuteczność poszczególnych leków z grupy inhibitorów TNF w leczeniu nr-axSpA. Jednakże, nie wszystkie leki biologiczne są dopuszczone do obrotu lub skuteczne w leczeniu choroby z manifestacją poza-obwodową, więc wybór leku powinien uwzględniać występujące przeciwwskazania, preferencje leczenia i częstość podawania leku.</p> <p>Początkowa odpowiedź na leczenie powinna być oceniana po 3-6 mies. terapii, a kolejne co 6 mies.</p>



Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako redukcję BASDAI i bólu kręgosłupa w skali VAS o <math>\geq 2</math> od stanu początkowego.</p> <p>W przypadku braku odpowiedzi początkowej w ciągu 6 mies. lub niepowodzeniu w jej utrzymaniu na 2 kolejnych wizytach, należy rozważyć zakończenie terapii stosowanym lekiem anty-TNF.</p> <p>Nie ma dowodów popierających zakończenie terapii anty-TNF u pacjentów z odpowiedzią na leczenie.</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii anty-TNF z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych, należy zaproponować inny inhibitor anty-TNF.</p>
ACR 2015	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia nr-axSpA.</p> <p>U pacjentów z aktywną lub stabilną nr-AxSpA rekomenduje się ciągłą terapię NLPZ ponad terapię stosowaną na żądanie (ang. <i>on-demand therapy</i>).</p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA rekomenduje się terapię NLPZ ponad brak leczenia NLPZ.</p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA nie rekomenduje się żadnego NLPZ jako <b>preferowanego wyboru</b>.</p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA zdecydowanie zaleca się brak leczenia systemowego glukokortykoidami.</p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA nie rekomenduje się żadnego inhibitora TNF jako <b>preferowanego wyboru</b> z wyjątkiem pacjentów cierpiących na chorobę zapalną jelit lub nawracające zapalenie tęczówki, u których zaleca się stosowanie inhibitorów TNF będących przeciwciałami monoklonalnymi.</p> <p><b>U pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo leczenia NLPZ warunkowo rekomenduje się terapię inhibitorami TNF ponad brak leczenia inhibitorami TNF.</b></p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo leczenia NLPZ warunkowo rekomenduje się brak stosowania wolnodziałających leków przeciwreumatycznych.</p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo leczenia NLPZ warunkowo rekomenduje się terapię wolnodziałającymi lekami przeciwreumatycznymi ponad stosowanie leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF.</p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo leczenia inhibitorem TNF warunkowo rekomenduje się terapię innym inhibitorem TNF ponad dodanie wolnodziałających leków przeciwreumatycznych.</p> <p>U pacjentów z aktywną nr-axSpA pomimo leczenia inhibitorem TNF warunkowo rekomenduje się terapię innym inhibitorem TNF ponad stosowanie innych leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF.</p> <p>U pacjentów ze stabilną nr-axSpA leczonych inhibitorami TNF i NLPZ rekomenduje się kontynuację leczenia inhibitorami TNF ponad stosowanie obu terapii.</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	U pacjentów ze stabilną nr-axSpA leczonych inhibitorami TNF i wolnodziałające leki przeciwreumatyczne rekomenduje się kontynuację leczenia inhibitorami TNF ponad stosowanie obu terapii.
	U pacjentów z nr-axSpA i izolowanym, aktywnym <i>sacroiliitis</i> pomimo leczenia NLPZ zaleca się warunkowo miejscowe stosowanie glukokortykoidów ponad brak ich stosowania.
	U pacjentów z nr-axSpA i izolowanym, aktywnym zapaleniem spojówek pomimo leczenia NLPZ zaleca się warunkowo miejscowe stosowanie glukokortykoidów ponad brak ich stosowania.
	U pacjentów z nr-axSpA i zapaleniem stawów obwodowych pomimo leczenia NLPZ zaleca się warunkowo miejscowe stosowanie glukokortykoidów ponad brak ich stosowania.
CRA/SPARCC 2014	<p>Rekomendacje dotyczą diagnostyki i leczenia spondyloartropatii.</p> <p>NLPZ są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia pacjentów z objawową SpA osiową. Wystarczający schemat leczenia jest zdefiniowany jako co najmniej 2 NLPZ, każdy podawany przez co najmniej 2 tyg. w maksymalnej tolerowanej dawce, poza przypadkami występowania przeciwwskazań.</p> <p>Decyzja dotycząca rozpoczęcia leczenia NLPZ powinna być podjęta z uwzględnieniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta. Preferowane powinny być NLPZ z najlepszym profilem bezpieczeństwa ze strony układu sercowo-naczyniowego.</p> <p>Długookresowo pacjenci leczeni NLPZ powinni być regularnie monitorowani pod względem stanu układu pokarmowego i sercowo-naczyniowego oraz nerek.</p> <p>Jeśli leczenie NLPZ nie jest wystarczające lub jest przeciwwskazane, należy rozważyć alternatywne strategie kontroli bólu (np. acetaminofen, opioidy). Należy podkreślić, że leki przeciwbólowe nie będące NLPZ nie kontrolują stanów zapalnych.</p> <p>Można rozważyć stosowanie zastrzyków kortykosteroidów miejscowo w miejscu zapalenia.</p> <p>Krótkie schematy leczenia systemowego kortykosteroidami można rozważyć dla specyficznych manifestacji.</p> <p>Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh, w tym sulfasalazyny i metotreksatu w leczeniu SpA osiowej.</p> <p>Nie ma dowodów świadczących o obowiązkowym stosowaniu LMPCh przed lub podczas leczenia anty-TNF.</p> <p><b>U pacjentów z przeważającą SpA osiową leczenie anty-TNF powinno być zaproponowane w przypadku utrzymywania się objawów choroby pomimo terapii NLPZ zdefiniowanej powyżej i aktywności choroby zdefiniowanej jako co najmniej 2 z poniższych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math>;</li> <li>• podwyższony poziom CRP lub ESR;</li> <li>• zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych i/lub kregostupie na MRI.</li> </ul>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p><b>W leczeniu SpA dostępnych jest kilka inhibitorów TNF, włączając w to infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab. Wybór leku powinien być dokonany w wyniku konsultacji pomiędzy lekarzem a pacjentem.</b> Dawkowanie i monitorowanie leków powinno być dostosowane indywidualnie do pacjenta i wynikać z aktualnego standardu leczenia.</p> <p>Kontynuacja terapii anti-TNF powinna bazować na osiągnięciu odpowiedzi klinicznej 16 tyg. po rozpoczęciu leczenia. W SpA osiowej odpowiedź kliniczna jest zdefiniowana jako bezwzględna redukcja BASDAI o 2 (skala 0-10) lub względna redukcja o 50%.</p> <p>Wybór inhibitora TNF powinien być uzależniony od występowania manifestacji pozastawowych. Jeśli możliwe, wybrany inhibitor TNF powinien skutecznie leczyć jednocześnie SpA, jak i występujące manifestacje pozastawowe.</p> <p>Można rozważyć stosowanie rytuksymabu u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF.</p> <p>Można rozważyć zastosowania ustekinumabu w leczeniu pacjentów ze SpA i jednoczesną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą skórą.</p> <p>Nie ma aktualnie dowodów na skuteczność stosowania innych leków biologicznych w SpA, włączając w to abatacept, tocilizumab i anakinę.</p>
SER 2015	<p>Rekomendacje dotyczą leczenia pacjentów ze SpA osiową i łuszczycowym zapaleniem stawów. Poniżej zamieszczono jedynie zalecenia dotyczące SpA osiowej.</p> <p>U pacjentów z aktywną SpA osiową rekomenduje się jak najszybsze rozpoczęcie farmakoterapii.</p> <p><b>Terapię anti-TNF rekomenduje się jako leczenie farmakologiczne z wyboru dla pacjentów z aktywną (zdefiniowaną przez obiektywną charakterystykę zapalenia – wzrost CRP i/lub obrazowanie MRI) nr-axSpA opornych na leczenie NLPZ.</b></p> <p>Stosowanie tocilizumabu nie jest rekomendowane u pacjentów z nr-axSpA, którzy są oporni na leczenie NLPZ i/lub inhibitorem TNF.</p> <p>U pacjentów ze SpA osiową, u których osiągnięto cel kliniczny, zaprzestanie terapii anti-TNF nie jest wskazane.</p> <p>U pacjentów z ZZSK, u których osiągnięto cel kliniczny podczas przyjmowania inhibitora TNF w standardowej dawce, powinno się ocenić możliwość redukcji dawki leku.</p>
Konseensus australijskiej grupy ekspertów ds. reumatologii i radiologii (Robinson 2014)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia nr-axSpA.</p> <p>NLPZ są rekomendowane jako pierwsza linia leczenia farmakologicznego nr-axSpA.</p> <p><b>Inhibitory TNF są użyteczne w leczeniu nr-axSpA.</b></p> <p>Glukokortykosteroidy mogą odgrywać ograniczoną rolę w terapii nr-axSpA.</p>
	Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów ze spondyloartropatią.

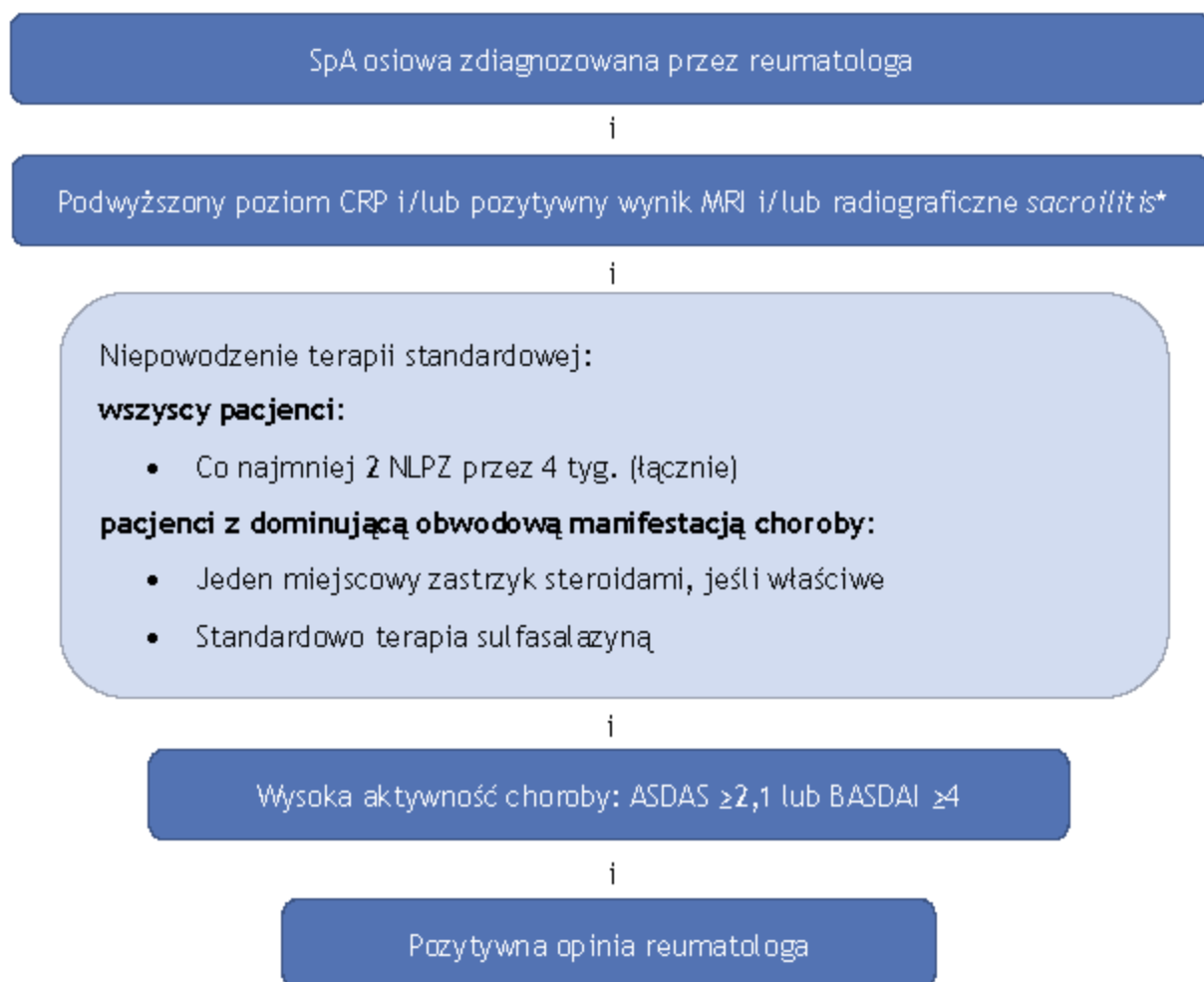
Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
SFR 2014	Cele u pacjentów ze spondyloartropatią wyznaczają: poprawa jakości życia, kontrola objawów i zapalenia, przeciwdziałanie uszkodzeniom strukturalnym i zachowanie lub przywrócenie zdolności funkcjonalnych, samowystarczalności i udziału w życiu społecznym.
	Celem leczenia powinno być osiągnięcie remisji klinicznej lub niski poziom aktywności choroby ocenionej na podstawie różnych składowych choroby (manifestacje osiowe, obwodowe i pozastawowe) oraz schorzenia współistniejące.
	W przypadku braku przeciwwskazań, NLPZ stanowią pierwszą linię leczenia farmakologicznego objawowej spondyloartropatii.
	Schemat leczenia NLPZ powinien być dostosowywany indywidualnie do pacjenta. Powinno się stosować najniższą dawkę i najkrótszą długość leczenia zapewniające właściwą kontrolę objawów. Przy wyborze NLPZ powinno się uwzględnić ryzyko zdarzeń niepożądanych oraz wpływ na układ pokarmowy i funkcjonowanie nerek.
	Leki przeciwbólowe mogą być stosowane u pacjentów z bólem resztkowym pomimo stosowania terapii NLPZ u pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją NLPZ.
	Można rozważyć stosowanie zastrzyków glukokortykoidów w miejscach objawowych.
	Aktualnie nie ma wskazania do stosowania konwencjonalnych LMPCh (metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna) w leczeniu izolowanych manifestacji osiowych i zapaleniu spojówek.
	Zastosowanie konwencjonalnych LMPCh można rozważyć u pacjentów z zapaleniami stawów obwodowych po niepowodzeniu terapii standardowej.
	<b>Terapię anty-TNF powinno się zaproponować pacjentom z utrzymującą się aktywnością choroby pomimo konwencjonalnego leczenia. Niewystarczającą odpowiedź na NLPZ można zdefiniować jako utrzymywanie się objawów pomimo stosowania NLPZ w maksymalnej dawce lub występowanie aktywności choroby z wynikiem BASDAI <math>\geq 4/10</math> lub ASDAS <math>\geq 2,1</math> podczas trwania terapii NLPZ.</b>
	Odpowiedź na leczenie anty-TNF powinna być oceniona z użyciem obiektywnych pomiarów aktywności choroby po 3 mies. stosowania terapii.
	W przypadku pierwotnego lub wtórnego braku skuteczności leczenia inhibitorami TNF, nie ma odpowiednich dowodów na korzyści związane ze zwiększeniem dawki leku. Po powtórnej diagnozie spondyloartropatii i wykluczeniu innych schorzeń oraz ich powikłań, należy rozważyć zmianę dotychczasowego inhibitora TNF.
	W przypadku wystąpienia remisji choroby lub niskiej aktywności choroby utrzymującej się przez co najmniej 3 do 6 mies. podczas stosowania leczenia anty-TNF, można rozważyć zwiększenia interwału podawania leku lub zmniejszenie jego dawki.
Nie ma dowodów świadczących o występowaniu różnic pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF odnośnie skuteczności w przypadku osiowych lub obwodowych manifestacji choroby/zapalenia przyczepów ścięgniętych. W przypadku pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit występują różnice w skuteczności leczenia manifestacji choroby ze strony przewodu pokarmowego, które powinny być wzięte pod uwagę.	

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	Nie ma jak dotąd dowodów dotyczących stosowania leków biologicznych innych niż inhibitory TNF u pacjentów ze SpA osiową.

ACR – *American College of Rheumatology*; ASAS – *Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group*; axSpA – spondyloartropatia osiowa (ang. *axial spondyloarthritis*); BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BSR – *British Society for Rheumatology*; CRA – *Canadian Rheumatology Association*; EULAR – *European League Against Rheumatism* IL-17i – inhibitor IL-17; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; MTX – metotreksat; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; nr-axSpA – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*); SER – *La Sociedad Española de Reumatología*; SFR – *French Society for Rheumatology*; SpA – spondyloartropatia; SPARCC – *the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*; SSZ – sulfasalazyna; TNF – czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*); ZZSK – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.

Na rysunku poniżej przedstawiono wymagania przed rozpoczęciem terapii biologicznej w leczeniu SpA osiowej według rekomendacji ASAS/EULAR 2016.

Rys. 4. Rekomendacje ASAS/EULAR dotyczące leczenia SpA osiowej lekami biologicznymi (ASAS/EULAR 2016).



\* Radiograficzne *sacroiliitis* jest konieczne w przypadku inhibitorów TNF- $\alpha$  i IL17i.

ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP – białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); IL17i – inhibitor interleukiny-17 (ang. interleukin-17 inhibitor); MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging); NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne.

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową, wskazaną we wniosku stanowią dorośli chorzy ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8) spełniający kryteria włączenia do programu lekowego.

Sposób szacowania wielkości populacji z nr-axSpA zaczerpnięto z Analizy Weryfikacyjnej (AWA) Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Założono, że liczba chorych z nr-axSpA leczonych inhibitorami czynnika martwicy guza alfa (ang. *Tumor Necrosis Factor alfa*, TNF- $\alpha$ ) – golimumabem i certolizumabem – będzie proporcjonalna do liczby chorych aktywnie leczonych w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK. Wiele danych literaturowych wskazuje na podobne rozpowszechnienie nr-axSpA i ZZSK, jednak istnieją przesłanki, zgodnie z którymi we wniosku dla certolizumabu założono konserwatywnie, że występowanie nr-axSpA jest nawet ok. dwukrotnie częstsze niż ZZSK (1,9-2,5 razy większe; za Reveille 2013).

Oszacowanie liczby pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych kwalifikujących się do programu lekowego oparto na danych dla programu ZZSK przy założeniu pochodzącym z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13/2015 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją etanerceptu (Enbrel®) w ramach programu lekowego: leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia), w której konsultanci w dziedzinie reumatologii, krajowy prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz oraz wojewódzki (lubelskiej) prof. dr. hab. n. med. Maria Majdan, określili stosunek liczebności chorych ze wskazaniem spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych do liczebności chorych z ZZSK na 2:1.

Ze względu na brak zgodności danych literaturowych i opinii ekspertów dotyczących rozpowszechnienia nr-axSpA i ZZSK, założenie o większym rozpowszechnieniu nr-axSpA niż ZZSK obarczone jest dużą niepewnością, jednak stanowi podejście konserwatywne.

W niniejszej analizie, podobnie jak w analizie dla certolizumabu pegol założono, że liczba pacjentów w programie będzie zwiększać się stopniowo w czasie (przyrost leczonych aktywnie pacjentów jest stały w czasie). Powyższe założenie przyjęto na podstawie analizy protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorbach Reumatycznych (NFZ Reumatologia - Protokoły) dla ZZSK.

Liczebność pacjentów z nr-axSpA kwalifikujących się co miesiąc do leczenia biologicznego w niniejszej analizie oszacowano na 72 chorych miesięcznie (864 pacjentów rocznie). Dokładne obliczenia i szczegółowy opis założeń znajduje się w osobnym dokumencie: ██████████ ██████████ Golimumab (Simponi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2017.

## 3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu golimumabu w leczeniu nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej do obrotu została wydana w dniu 21 maja 2015 r.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące golimumabu.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

**Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	<p>Simponi® 50 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.</p> <p>Produkt Simponi jest dostępny w opakowaniach zawierających jeden wstrzykiwacz / ampułko-strzykawkę.</p> <p>Kod EAN 5909990717187.</p> <p>Dostępny jest również golimumab w ampułko-strzykawce oraz opakowania zbiorcze produktu, jednak nie są one refundowane w Polsce.</p>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- $\alpha$ ), kod ATC: L04AB06
<b>Substancja czynna</b>	golimumabum
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i (lub) wyniki badań obrazowych MRI, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują NLPZ.
<b>Dawkowanie</b>	Golimumab należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca; można rozważyć zwiększeni dawki do 100 mg w miesiącu u pacjentów z masą ciała większą niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach.
<b>Droga podania</b>	Golimumab należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać golimumab po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zdecydował, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość golimumabu zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika



	<p>martwicy nowotworu alfa (TNF-<math>\alpha</math>), zapobiegając wiązaniu się TNF-<math>\alpha</math> z jego receptorami.</p> <p>Wykazano, że wiązanie ludzkiego TNF przez golimumab neutralizuje indukowaną przez TNF-<math>\alpha</math> ekspresję na powierzchni komórek cząsteczki adhezyjnej E-selektyny, cząsteczki adhezji międzykomórkowej na czyni (VCAM-1) i międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej (ICAM)-1 komórek śródbłonna. W badaniach <i>in vitro</i>, wydzielanie interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 8 (IL-8) oraz czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów (GM-CSF) indukowane przez TNF było hamowane przez golimumab.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>pierwsze pozwolenie: 1 października 2009 r.; ostatnie przedłużenie pozwolenia: 19 czerwca 2014 r., Decyzja Komisji Europejskiej</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia (w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych), wrzodziejące zapalenie jelita grubego</p>
<b>Status leku sierocego</b>	<p>brak</p>
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p>Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. <i>EURD list</i>), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>

### 3.1.2 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).

### 3.1.3 Przedawkowanie

W czasie badania klinicznego podano pojedyncze dożylnie dawki do 10 mg/kg. Nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. W przypadku przedawkowania zaleca się kontrolowanie pacjenta, czy występują u niego podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych oraz natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

### 3.1.4 Działania niepożądane

#### Pośmowanie profilu bezpieczeństwa

W kontrolowanej fazie głównych badań dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych. Wystąpiło ono u 12,6% pacjentów leczonych golimumabem i u 11,0% pacjentów z grupy kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania golimumabu należą ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne zakażenia grzybicze i zakażenia oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny), reakcje hematologiczne, ciężka ogólnoustrojowa nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń, chłoniak i białaczka.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie zebrano w tabeli poniżej. Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów uporządkowano wg. następujących kategorii częstości występowania: 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 8. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych golimumabu.

Częstość	Zdarzenia niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)
Często:	Zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (na przykład zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (na przykład grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień
Niezbyt często:	Posocznica, w tym wstrząs septyczny, odmiedniczkowe zapalenie nerek
Rzadko:	Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (na przykład inwazyjne zakażenia grzybicze [histoplazmoza, kokcydiodomikoza, pneumocystoza], bakteryjne, atypowa mykobakterioza i pierwotniakowe), wznowa

Częstość	Zdarzenia niepożądane
	zapalenia wątroby typu B, bakteryjne zapalenie stawów, infekcyjne zapalenie kaletki maziowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Nowotwory (na przykład rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe)
Rzadko:	Chłoniak, białaczka, czerniak, rak z komórek Merkla
Nieznana:	Wątrobowo-śledzionowy chłoniak T-komórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Niedokrwistość
Niezbyt często:	Leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia
Rzadko:	Niedokrwistość aplastyczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał
Rzadko:	Ciężkie ogólnoustrojowe reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna), zapalenie naczyń (uogólnione), sarkoidoza
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często:	Zaburzenia tarczycy (na przykład niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy i powiększenie tarczycy)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja
Niezbyt często:	Zaburzenia równowagi
Rzadko:	Choroby demielinizacyjne (ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego), zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Niezbyt często:	Zaburzenia widzenia (na przykład niewyraźne widzenie i obniżona ostrość wzroku), zapalenie spojówek, alergia oczna (na przykład świąd i podrażnienie)
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Arytmia, objawy choroby niedokrwiennej serca
Rzadko:	Zastoinowa niewydolność serca (pojawienie się lub nasilenie)
Zaburzenia naczyniowe	

<b>Częstość</b>	<b>Zdarzenia niepożądane</b>
Często:	Nadciśnienie
Niezbyt często:	Zakrzepica (na przykład żył głębokich i aorty), zaczerwienienie skóry
Rzadko:	Objaw Raynouda
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	Astma i powiązane objawy (na przykład świszczący oddech oraz nadmierna aktywność oskrzeli)
Niezbyt często:	Śródmiąższowa choroba płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	Niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (na przykład zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Niezbyt często:	Zaparcia, refluks żołądkowo-przłykowy
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
Niezbyt często:	Kamica żółciowa, zaburzenia wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często:	Świąd, wysypka, wysienienie, zapalenie skóry
Niezbyt często:	Skórne zmiany pęcherzowe, tuszczycyca (pierwsze wystąpienie lub zaostrzenie uprzednio rozpoznanej tuszczycy, tuszczycyca dłoniowo-podeszwowa i tuszczycyca krostkowa), pokrzywka
Rzadko:	Złuszczenie skóry, zapalenie naczyń (skórne)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Rzadko:	Zespół toczniopodobny
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Rzadko:	Zaburzenia pęcherza moczowego, zaburzenia nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często:	Zaburzenia piersi, zaburzenia menstruacji
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często:	Gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej
Rzadko:	Utrudnione gojenie
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Często:	Złamania kości

### 3.1.4.1 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

### 3.1.4.2 Kompetencje personelu

Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać golimumab po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania jeżeli lekarz zdecydował, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość golimumabu zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie w Polsce leczenie nr-axSpA golimumabem nie jest refundowane. Leczenie nr-axSpA jest jednak refundowane w przypadku innego inhibitora TNF, certolizumabu pegol, w ramach programu lekowego B82. Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).

Golimumab jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych w: leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08), leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) i leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45).

### 3.2.1 Warunki refundacji dla golimumabu

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

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla golimumabu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text line]

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie AOTMiT dotyczące terapii nr-axSpA przedstawiono poniżej.



Tab. 14. Wcześniejse uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii nr-axSpA.

Nr i data wy-dania	Uchwała/Sta nowisko /Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>nr-axSpA</b>		
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 26/2016 z dnia 26 kwietnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)”, w ramach istniejącej grupy limitowej, jako leku dostępnego bezpłatnie, pod warunkiem uwzględnienia proponowanych zmian w zapisach programu lekowego oraz wypracowania korzystniejszego RSS.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Wnioskowany program lekowy obejmuje populację z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi i zapalenia, w której adalimumab będzie stosowany jako trzecia linia leczenia, po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch leków z grupy NLPZ. Należy podkreślić, że część pacjentów z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych rozwija zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Żaden z leków z grupy anty-TNF posiadających wskazanie rejestracyjne w analizowanej populacji nie jest obecnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki+ 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46)” pod warunkiem obniżenia kosztu terapii adalimumabem do kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa zarejestrowanym w tym wskazaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, stwierdza, że adalimumab jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi lekami z grupy inhibitorów TNF-alfa (porównanie pośrednie z etanerceptem i certolizumabem pegol) w terapii nr-axSpA (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis). Nie dokonano jednak porównania z golimumabem, który jest również zarejestrowany w ocenianym wskazaniu i choć nie jest w nim refundowany (tak jak pozostałe inhibitory TNF-alfa), to mógłby stanowić technologię alternatywną dla adalimumabu.</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że inhibitory TNF-alfa stanowią aktualny standard leczenia nr-axSpA w świetle rekomendacji klinicznych oraz w opinii ekspertów, zaś adalimumab jest refundowany w większości krajów UE, w tym również w niektórych krajach o zbliżonym do Polski PKB per capita.</p> <p>Jednak wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, w opinii Prezesa warunkiem refundacji powinno być obniżenie kosztu terapii adalimumabem do najniższego kosztu terapii z zastosowaniem inhibitora TNF-alfa w ocenianym wskazaniu. Ponadto z uwagi na wskazaną powyżej niepewność co do efektu terapii, szczególnie w dłuższym horyzoncie czasowym, oraz wiarygodność wyników analiz ekonomicznych na zmianę parametrów związanych ze skutecznością, zasadne jest wprowadzenie instrumentu podziału ryzyka opartego na efektach leczenia.</p>

<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 52/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8).</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., kod EAN: 5909990734894,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramach obecnie finansowanego programu: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK” oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, obejmującego wszystkie inhibitory TNF-alfa, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii certolizumabem poniżej kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF alfa.</li> </ul> <p>Lek powinien być wydawany pacjentom bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) jest niewystarczający.</p> <p>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy precyzyjnie określić, jak liczyć 18-miesięczny okres leczenia;</li> <li>• należy zmienić zapis wymagający nagłego odstawienia leku, a nie stopniowego zmniejszania dawki leku lub odstępu między nimi, co z punktu widzenia finansów publicznych może okazać się korzystne. Obecnie większość chorych ma nawroty choroby po nagłym odstawieniu leku. Koncepcja stopniowego odstawienia, dostosowana indywidualnie do chorego, zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi, byłaby bardziej uzasadniona. Nie ma też rekomendacji leczenia, które zalecałyby odstawianie inhibitora TNF alfa w przypadku utrzymywania się jego skuteczności;</li> <li>• należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania inhibitorów TNF alfa, istotnie lepszy efekt leczenia uzyskuje się przez jego włączenie przed powstaniem nadżerek. Nie dojdzie wówczas do tworzenia się nowej tkanki kostnej;</li> <li>• wątpliwości budzi zasadność podziału pacjentów w zależności od dominiujących objawów ze strony stawów obwodowych i zapalenia ścięgien, a także wykonywania części badań (Aspat, Alat, CB).</li> </ul> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Jedno randomizowane badanie kliniczne dobrej jakości RAPID-axSpA potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianym wskazaniu. Stwierdzono, że zmniejszenie aktywności choroby ocenianej w zarówno w skali</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia, certolizumab pegol, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN 5909990734894, w programie lekowym „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia, certolizumab pegol, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN 5909990734894, w ramach jednego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, który by obejmował również inne terapie biologiczne inhibitorami TNF-alfa, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa zarejestrowanym w tym wskazaniu.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie certolizumabu dla wskazanej we wniosku populacji docelowej jest zasadne.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego certolizumabu (CERT) z adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA) oraz golimumabem (GOL) wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa po 12 tyg. terapii. Wykazano istotność statystyczną na korzyść CERT dla porównania z ADA i z ETA w zakresie niektórych drugorzędowych punktów końcowych, ale większość obserwowanych różnic jest stosunkowo nieduża i może nie być istotna klinicznie.</p> <p>Bezpośrednie badanie porównujące certolizumab z placebo wykazało istotną statystycznie różnicę skuteczności na korzyść CERT dla ocenianych punktów końcowych. W porównaniu do placebo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia do 16. tygodnia. Interpretując wyniki analizy klinicznej należy zdawać sobie sprawę z jej ograniczeń, m.in. z faktu, że badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, co może wpływać na wyniki analizy.</p> <p>Przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej porównanie kosztów wykazało, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem i etanerceptem. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że jest również tańsza od terapii golimumabem, ale wyniki obliczeń Agencji sugerują, że może być</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>ASDAS, jak i BASDAI, było istotnie statystycznie większe w ramieniu pacjentów leczonych certolizumabem w dawce 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg., niż w grupie otrzymującej placebo, po 12 i 24 tyg. obserwacji. Podobnie, w 12 i 24 tyg. badania, istotność statystyczną na korzyść certolizumabu 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg., względem placebo, odnotowano w zakresie zmiany wyniku w skali BASMI (ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych) oraz zmiany wyniku w skali BASFI (ocena sprawności fizycznej).</p> <p>Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF-alfa, natomiast porównania pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. W żadnym z wymienionych powyżej punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi certolizumabu nad innymi inhibitorami TNF-alfa. Istotną statystycznie przewagę na korzyść certolizumabu wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w porównaniu z adalimumabem - jedynie w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI (tylko dla grupy łączonej certolizumab 200 mg + certolizumab 400 mg) oraz zmiany wyniku w skali BASFI (wszystkie grupy badane) po 12 tyg. obserwacji,</li> <li>• w porównaniu z etanerceptem - w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI (tylko wyniki dla grupy łączonej stosującej obie dawki leku), zmiany wyniku w skali BASMI i BASFI po 12 tyg. obserwacji.</li> </ul> <p>Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru leku z grupy inhibitorów TNF-alfa dla chorych z SpA, o ile będzie on stosowany w ramach rozszerzonego o tę grupę chorych programu: „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”.</p>	<p>nieznacznie droższa. Wyniki analizy użyteczności kosztów porównujące certolizumab z placebo nie są wiarygodne, gdyż przedstawiony model nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z rozpoczęciem finansowania ocenianej technologii, jednak jej głównym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnego oszacowania liczebności populacji, co czyni uzyskany wynik niepewnym.</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że inhibitory TNF-alfa stanowią aktualny standard leczenia nr-axSpA w świetle rekomendacji klinicznych oraz w opinii ekspertów. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne odnoszą się pozytywnie do finansowania certolizumabu w rozpatrywanej jednostce chorobowej.</p> <p>Z uwagi na brak dowodów na wyższą skuteczność CERT nad GOL, niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, w opinii Prezesa, warunkiem refundacji powinno być obniżenie kosztu terapii certolizumabem do najniższego kosztu terapii z zastosowaniem inhibitora TNF-alfa w ocenianym wskazaniu.</p>
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2015, 74/2015 i 75/2015 z dnia 25 maja 2015</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 46/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</b></p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN: 5909990777938, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)” zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Obraz kliniczny ciężkiej aktywnej nr-axSpA (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia) nie jest jeszcze dokładnie opisany i może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa). W przeglądzie systematycznym nie odnotowano istotnej różnicy efektywności inhibitorów TNF pomiędzy chorymi z ZZSK i nr-axSpA. Istniejące dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują, że antagoniści TNF mogą być lekami skutecznymi w ZZSK oraz ciężkiej postaci nr-axSpA (ICD 10: M 46). Porównania pośrednie nie rozstrzygają jednoznacznie, który z</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept): proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz porównanie kosztów terapii wnioskowanej w populacji chorych z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia stwierdza, że etanercept jest terapią porównywalną pod względem efektywności</p>

	<p>inhibitorów TNF stosowanych w tym wskazaniu jest skuteczniejszy, jednak wyniki leczenia etanerceptem w zakresie oceny aktywności choroby, sprawności fizycznej, ruchomości kręgosłupa ustępują uzyskanym po certolizumabie pegol. Działanie niepożądane etanerceptu występuje z częstością podobną jak w populacji chorych na nr---axSpA. Trzy rekomendacje kliniczne organizacji i towarzystw naukowych są pozytywne i wskazują na skuteczność inhibitorów TNF zarówno w ZZSK, jak i nr---axSpA. Dalsze rekomendacje kliniczne są obecnie w trakcie opracowania. Jedna rekomendacja refundacyjna jest pozytywna, jedna negatywna. Lek nie został w tym wskazaniu zaakceptowany przez FDA. Lek jest refundowany w 15 wśród 39 krajów UE i EFTA, w tym w 5/7 państwach o PKB zbliżonym do Polski. W opiniach polskich ekspertów inhibitory TNF są lekami zalecanymi po niewystarczającej odpowiedzi na dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne; zwrócono jednak uwagę na wysoką cenę leku. Etanercept jest nieefektywny kosztowo. Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.</p>	<p>klinicznej z innymi antagonistami TNF ale nie jest terapią kosztowo efektywną.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe wskazują istotną statystycznie skuteczność w porównaniu do leczenia placebo, ale dokonane porównanie pośrednie z certolizumabem pegol wykazało niższą skuteczność wnioskowanej technologii. Należy mieć na względzie, że nie odnaleziono badań dokładnie odzwierciedlających charakterystykę chorych objętych leczeniem w ramach programu lekowego. W efekcie przeprowadzona analiza przedstawia wyniki dla populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania zostały przeprowadzonej na niedużej grupie chorych.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Golimumab nie był oceniany przez AOTMiT w analizowanym wskazaniu. Poniżej zestawiono uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie Agencji dla golimumabu w innych wskazaniach.

Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie Agencji dotyczące terapii nr -axSpA.

Nr i data wy-dania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Zmiana w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego		
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r. w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</b></p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za nie zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” we wnioskowanym kształcie. Jednocześnie, w odniesieniu do szczegółowych zakresów stosowania ww. leków we wnioskowanym programie</p> <p>Rada uważa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. W części dotyczącej reumatoidalnego zapalenia stawów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. za zasadne stosowanie innego inhibitora TNF alfa w sytuacjach: alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitora TNF alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie,</li> <li>b. za nie zasadne stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,</li> <li>c. za niezasadne stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,</li> <li>d. za zasadne zastosowanie w szczególnych przypadkach (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem. Jednocześnie Rada uważa za niezasadne zastosowanie w szczególnych przypadkach inhibitora TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem,</li> <li>e. za niezasadne stosowanie adalimumabu, golimumabu, certolizumabu, etanerceptu, tocilizumabu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. z sulfasalazyną lub leflunomidem;</li> </ol> </li> <li>2. W części dotyczącej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. za zasadne stosowanie innego inhibitora TNF alfa w sytuacjach: alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu</li> </ol> </li> </ol>	

Nr i data wy-dania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>innego niż dotychczas stosowany inhibitora TNF alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie,</p> <p>b. za niezasadne stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii toclizumabem,</p> <p>c. za niezasadne stosowanie adalimumabu, etanerceptu, toclizumabu z syntetycznym i lekami modyfikującym przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. sulfasalazyną.</p>	
<b>ZZSK</b>		
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2013 i 140/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 89/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)</b></p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci SK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, rozbior do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, rozbior do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenie biorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, w ramach oddzielnej grupy limitowej, wydawanego pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej, spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.</p>

Nr i data wy-dania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>RZS</p> <p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 143 /2013 i 144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 91/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</b></p>	<p><b>Stanowisko</b></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w II linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF - alfa.</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Produkt leczniczy imponi golimumab należy do grupy inhibitorów TNF - alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną, drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF - alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Również brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia a porównania pośrednie mogą być obciążone znaczącymi błędami i nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej. Rada opowiada się za zastosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF - alfa etanercept, adalimumab, infliximab znajdujących się w II linii leczenia RZS w w/w programie lekowym.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 59099907 17200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 59099907 17187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 59099907 17200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 59099907 17187, w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w II linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w skojarzeniu z metotreksatem.</p> <p>Wnioskowany produkt byłby dostępny dla pacjenta bezpłatnie i finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem dostosowania kosztu terapii rocznej do poziomu najniższego rzeczywistego kosztu terapii spośród obecnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa umieszczonych w wyżej wymienionym programie lekowym.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu z innymi inhibitorami TNF-alfa a wyniki porównań pośrednich nie wskazują na istotne różnice między skutecznością i bezpieczeństwem golimumabu a pozostałymi inhibitorami TNF-alfa.</p> <p>Brak jest również badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia. Porównania pośrednie, mogą być obciążone znaczącymi błędami, nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej.</p> <p>Golimumab nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. W związku z powyższym Prezes Agencji, w ślad za Radą, opowiada się za stosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak</p>



Nr i data wy-dania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 141/2013 i 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w programie lekowym „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”</b></p> <p><b>Rekomendacja nr 90/2013z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</b></p>	<p><b>Stanowisko</b></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa</p> <p><b>Uzasadnienie</b></p> <p>Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością, analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami i medycynami refundowanymi i w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p>innych inhibitorów TNF-alfa (etanersept, adalimumab, infliksimab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego.</p> <p><b>Stanowisko</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.</p>

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla golimumabu w leczeniu nr-axSpA. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>

Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>

Walia - <http://www.awmsg.org/>

Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>

Francja - <http://www.has-sante.fr/>

Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>

Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>

Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>

Kanada - <http://www.cadth.ca>

Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>

**Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla golimumabu.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2017_b	nr-axSpA	<b>W przygotowaniu</b> ; przewidywana data publikacji: grudzień 2017
SMC 2016	Leczenie dorosłych pacjentów z aktywną nr-axSpA z obiektywnymi oznakami zapalenia potwierdzonymi przez podniesiony poziom CRPi/lub obrazowanie MRI z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub z nietolerancją NLPZ.	<b>Golimumab (Simponi®) został zaakceptowany</b> do użycia w Szkocji w analizowanym wskazaniu. Stosowanie golimumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną poprawą w zakresie objawów u dorosłych pacjentów z nr-axSpA. Przy wydaniu rekomendacji uwzględniono korzyści wynikające z <i>Patient Access Scheme</i> na efektywność kosztową golimumabu.
AWMSG 2016	Leczenie dorosłych pacjentów z aktywną nr-axSpA, z obiektywnymi oznakami zapalenia potwierdzonymi przez podniesiony poziom CRPi/lub obrazowanie MRI z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub z nietolerancją NLPZ.	<b>Golimumab (Simponi®) jest rekomendowany</b> w Walii jako opcja leczenia w analizowanym wskazaniu. Rekomendacja znajduje zastosowanie tylko w przypadku wykorzystania walijskiego <i>Patient Access Scheme</i> lub gdy cena jest równa lub niższa od ceny

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		wynikającej z <i>Patient Access Scheme</i> .
NCPE	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
HAS 2016	Leczenie dorosłych pacjentów z ciężką nr-axSpA z obiektywnymi oznakami zapalenia po nieskuteczności NLPZ.	Odnaleziono ocenę skuteczności: Nie stwierdzono korzyści klinicznych w porównaniu golimumabu z innymi inhibitorami TNF w analizowanym wskazaniu. Ponieważ brak jest porównania golimumabu z innymi inhibitorami TNF w analizowanym wskazaniu, niemożliwa jest ocena golimumabu w porównaniu z innymi lekami z tej grupy.
NHCI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
G-BA	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
IQWiG	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
KUNNSKAPSSENTERET	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu nr-axSpA po nieskuteczności NLPZ jest certolizumab pegol (Cimzia®).

Szczegółowe dane dotyczące finansowania certolizumabu pegol przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla certolizumabu pegol.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDS, PLN
Certolizumabum pegol, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0,00

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

### 3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2012).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (AOTMiT 2016).”

#### 3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych we wskazaniu: **dorośli ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniający kryteria włączenia do programu lekowego** są inne inhibitory TNF- $\alpha$  zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA, tj. adalimumab, etanercept i certolizumab pegol. Zgodnie z zebranymi wytycznymi (patrz rozdz. 2.1.6) brak jest leków (w tym innych leków biologicznych), które zalecane są po nieskuteczności leczenia NLPZ na równi z inhibitorami TNF- $\alpha$ .

W analizowanym wskazaniu refundowany jest obecnie jedynie certolizumab pegol w ramach programu lekowego B.82. „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”. W związku z powyższym stanowi on odpowiedni komparator dla golimumabu.

Celem umocnienia dowodów w analizie klinicznej przedstawiono dodatkowo porównanie skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu z placebo.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wniosko dawcy
Komparator główny	
Certolizumab pegol	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lek ten jest aktualnie refundowany.</li> <li>W przypadku nieskuteczności NLPZ są powszechnie stosowane zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.</li> </ul>
Komparator dodatkowy	
Placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa.</li> </ul>

### 3.3.2 Charakterystyka komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące certolizumabu pegol.

Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tab. 19. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN</b>	<p>Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce</p> <p>1 ml ampułkostrzykawka (szkło typu I) z tłokiem uszczelniającym (z gumy bromobutylowej) zawierająca 200 mg certolizumabu pegol.</p> <p>Opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem.</p> <p>Dostępny jest również certolizumab pegol we wstrzykiwaczu oraz opakowania zbiorcze produktu, jednak nie są one refundowane w Polsce.</p>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF $\alpha$ ), kod ATC: L04AB05
<b>Substancja czynna</b>	Certolizumab pegol
<b>Wskazanie</b>	Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanym i badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka początkowa certolizumabu pegol u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0, 2, i 4.</p> <p>W spondyloartropatii osiowej zalecana dawka podtrzymująca certolizumabu pegol u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie certolizumab pegol m.ia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z ostoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF<math>\alpha</math>), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach <i>Escherichia coli</i> i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).</p> <p>Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF<math>\alpha</math> i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF<math>\alpha</math> jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF<math>\alpha</math> (IC<sub>90</sub> = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF<math>\alpha</math> w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 <i>in vitro</i>), ale nie neutralizuje limfotoksyny <math>\alpha</math> (TNFB).</p> <p>Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF<math>\alpha</math> w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z certolizumabem pegol spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF<math>\alpha</math> i IL1B w ludzkich monocytach.</p>

### 3.3.2.1 Status rejestracyjny komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny certolizumabu pegol.

Tab. 20. Status rejestracyjny certolizumabu pegol.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014; Decyzja Komisji Europejskiej.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Reumatoidalne zapalenie stawów, Osiowa spondyloartropatia (w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych), Łuszczycowe zapalenie stawów
<b>Status leku sierocego</b>	Brak

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. <i>EURD list</i> ), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.
---------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 3.3.2.2 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).

### 3.3.2.3 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

### 3.3.2.4 Działania niepożądane

#### Pośmumowanie profilu bezpieczeństwa

##### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Zastosowanie cerolizumabu pegol badano u 4 049 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez 92 miesiące. Dane w tabeli 1 pochodzą przede wszystkim z badań klinicznych z grupą kontrolną placebo, z udziałem 2 965 otrzymujących certolizumab pegol i 1 137 pacjentów otrzymujących placebo w okresie kontrolnym.

W badaniach z grupą kontrolną placebo, okres ekspozycji na działanie leku u pacjentów otrzymujących cerolizumab pegol był około 4-krotnie dłuższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Różnica ekspozycji wynikała głównie z faktu, że pacjenci otrzymujący placebo wykazywali większą tendencję do wczesnej rezygnacji z udziału w badaniu. Ponadto w badaniach RA-I i RA-II obowiązkowo wycofywano z udziału pacjentów niereagujących na leczenie w 16. tygodniu (większość z tych pacjentów otrzymywała placebo).

W kontrolowanych badaniach klinicznych, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 4,4% w przypadku pacjentów leczonych cerolizumabem pegol i 2,7% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęściej występujące działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów odnotowano w obrębie zakażeń i zarażeń pasożytniczych (14,4% pacjentów otrzymujących cerolizumab pegol i 8,0% pacjentów otrzymujących placebo). Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania zgłoszono u 8,8% pacjentów otrzymujących cerolizumab pegol i 7,4% pacjentów otrzymujących placebo, a zaburzenia skóry i tkanki podskórnej zgłoszono u 7,0% pacjentów przyjmujących certolizumab pegol i 2,4% pacjentów otrzymujących placebo.

### Osiowa spondyloartropatia

Produkt Cimzia badano u 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią w ramach badania klinicznego ASO01, przez okres do 4 lat obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 156-tygodni otwartej próby. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z osiową spondyloartropatią stosujących certolizumab pegol był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla certolizumabu pegol.

### Łuszczycowe zapalenie stawów

Produkt Cimzia badano u 409 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w ramach badania klinicznego PsA001 przez okres do 4 lat, obejmujący: 24-tygodnie z kontrolą placebo, 24-tygodnie z zaślepieniem dawki a następnie 168-tygodni otwartej próby. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów stosujących certolizumab pegol był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i wcześniejszymi danymi uzyskanymi dla certolizumabu pegol.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem certolizumabu pegol został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 21. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych certolizumabu pegol.

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	Często
Posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica, zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów miękkich, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)	Niezbyt często
Nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	Rzadko
Rak z komórek Merckela*	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	Często



<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość DN</b>
Niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Niezbyt często
Pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	Rzadko
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Zapalenia naczyń, toczень rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)	Rzadko
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Zaburzenia tarczycy	Rzadko
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	Bardzo często
Hemosyderoza	Rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	Niezbyt często
Próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	Rzadko
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	Często
Neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	Niezbyt często
Drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	Rzadko
Stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*	Nieznana
<b>Zaburzenia oka</b>	
Zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często
<b>Zaburzenia serca</b>	
Kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	Niezbyt często
Zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy	Rzadko
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Nadciśnienie tętnicze	Często
Krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	Niezbyt często
Udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje	Rzadko
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	Niezbyt często
Śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko

<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość DN</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Nudności	Często
Wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej	Niezbyt często
Odynofagia, wzmożona motoryka	Rzadko
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	Często
Hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często
Kamica żółciowa	Rzadko
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Wysypka	Często
Łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoń) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	Niezbyt często
Złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów	Rzadko
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	Niezbyt często
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	Niezbyt często
Nefropatia (w tym zapalenie nerek)	Rzadko
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	Niezbyt często
Dysfunkcje płciowe	Rzadko
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
Dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	Niezbyt często
Przetoki (o dowolnej lokalizacji)	Rzadko
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	Niezbyt często
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	Niezbyt często

\* Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

Podczas stosowania cerolizumabu pegol w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermie.

### 3.4 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint, clinically relevant endpoint, patient important outcome, patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi ASAS 2009 skuteczność terapii spondyloartropatii ocenia się wielotorowo, biorąc pod uwagę m.in. takie aspekty, jak: ogólna sprawność fizyczna, ból, ruchomość kręgosłupa i inne. W poniższej tabeli przedstawiono zestaw narzędzi służących do oceny klinicznej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Tych samych narzędzi używać można do oceny pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych (ASAS 2009, HealthQuest 2014).

**Tab. 22. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK (ASAS 2009, HealthQuest 2014).**

Domena	Narzędzie
sprawność fizyczna	BASFI
ból zapalny kręgosłupa	NRS (skala numeryczna od 0 do 10)/VAS (skala wizualna od 0 do 100 mm) - ocena bólu kręgosłupa w nocy odnosząca się do ostatniego tygodnia; NRS/VAS - ocena bólu kręgosłupa odnosząca się do ostatniego tygodnia.
ruchomość kręgosłupa	ruchomość klatki piersiowej zmodyfikowany test Schobera test „potylica-podłóże” rotacja szyi zgięcie boczne kręgosłupa/BASM
pacjent ogólnie	NRS/VAS - ogólna ocena aktywności choroby odnosząca się do ostatniego tygodnia;

Domena	Narzędzie
stawy obwodowe i przyczepy ścięgna	liczba sztywnych stawów (od 0 do 44); zwalidowane skale oceniające zapalenie przyczepów ścięgniastych, np. MASES, San Francisco i Berlin;
sztywność	NRS/VAS czas trwania porannej sztywności kręgosłupa w ostatnim tygodniu;
wskaźniki stanu zapalnego	białko C-reaktywne (CRP) lub OB (ESR);

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20,
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40,
- odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,
- ocena aktywności choroby w skali ASDAS,
- ocena aktywności choroby w skali BASDAI,
- ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,
- ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI,
- ocena objawów zapalenia w skali SPARCC,
- stężenie białka C-reaktywnego,
- ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES,
- ocena bólu pleców,
- ocena jakości życia;

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia,
- poszczególne zdarzenia niepożądane,
- zgony.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Skale i kwestionariusze stosowane do oceny efektów zdrowotnych opisane są w osobnym dokumencie: ██████████ Golimumab (Simponi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Analiza kliniczna. Warszawa, 2017.

### **3.5 Rodzaj i jakość dowodów**

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne, spełniające kryteria przeglądów systematycznych oraz badania obserwacyjne pozwalające na ocenę efektywności praktycznej golimumabu. Badania pierwotne stanowią w szczególności badania randomizowane z grupą kontrolną dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu z certolizumabem pegol oraz z placebo. W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego golimumabu i certolizumabu pegol, wyszukiwane będą badania umożliwiające porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator.

## 4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniających kryteria włączenia do programu lekowego w porównaniu do certolizumabu pegol.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ
Interwencja (I)	golimumab
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• certolizumab pegol</li> <li>• placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa)</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40</li> <li>• odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR)</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50</li> <li>• ocena aktywności choroby w skali ASDAS</li> <li>• ocena aktywności choroby w skali BASDAI</li> <li>• ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI</li> <li>• ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASM</li> <li>• ocena objawów zapalenia w skali SPARCC</li> <li>• stężenie białka C-reaktywnego</li> <li>• ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali MASES</li> <li>• ocena bólu pleców</li> <li>• ocena jakości życia</li> </ul> <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie</li> <li>• zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane</li> <li>• zgony</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną</li> <li>• badania wtórne</li> <li>• badania oceniające efektywność praktyczną</li> </ul>

ASAS – *Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group*; ASDAS – *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASDAI – *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; BASFI – *Bath Ankylosing*

*Spondylitis Functional Index; BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; PR – partial response; SPARCC – the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.*

## Spis rysunków

Rys. 1. Koncepcja spondyloartropatii osiowej (van den Berg 2010) . . . . .	10
Rys. 2. Kryteria klasyfikacyjne ASAS spondyloartropatii osiowej - u chorych z bólem pleców trwającym $\geq 3$ miesiące o początku w wieku $< 45$ lat (z lub bez objawów obwodowych) (Stanisławska-Biernat 2012). . . . .	12
Rys. 3. Proporcje ZZSK i nieradiograficznej postaci spondyloartropatii osiowej w zależności od długości trwania objawów bólowych (Poddubnyy 2013) . . . . .	16
Rys. 4. Rekomendacje ASAS/EULAR dotyczące leczenia SpA osiowej lekami biologicznymi (ASAS/EULAR 2016) . . . . .	29



## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	7
Tab. 2. Ból pleców o charakterze zapalnym wg ASAS - kryterium do stosowania u chorych z przewlekłym bólem pleców (>3 miesięcy) (Stanisławska-Biernat 2012) .....	13
Tab. 3. Definicja zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych mocno sugerująca spondyloartropatie w rezonansie magnetycznym („dodatni wynik RM”) do stosowania w kryteriach klasyfikacyjnych ASAS (Stanisławska-Biernat 2012). ....	13
Tab. 4. Oszacowana liczba pacjentów z ZZSK w wybranych krajach europejskich (Pentek 2014) .....	17
Tab. 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	21
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. ....	31
Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	32
Tab. 8. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych golimumabu.....	33
.....	36
.....	37
.....	38
.....	39
.....	39
Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie Agencji dotyczące terapii nr-axSpA.....	40
Tab. 15. Wcześniejsze uchwały/ stanowiska/ rekomendacje/ opinie Agencji dotyczące terapii nr-axSpA.....	45
Tab. 16. Rekomendacje refundacyjne dla golimumabu. ....	49
Tab. 17. Rekomendacje refundacyjne dla certolizumabu pegol. ....	51
Tab. 18. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	52
Tab. 19. Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu. ....	52
Tab. 20. Status rejestracyjny certolizumabu pegol.....	53
Tab. 21. Tabelaiczny wykaz działań niepożądanych certolizumabu pegol.....	55
Tab. 22. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK (ASAS 2009, HealthQuest 2014). ....	58
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	61

## Bibliografia

- ACR 2015** Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, Smith JA, 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.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- AOTMiT Nr: OT.4351.13/2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego: leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.13/2016. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/094/AWA/094\\_AWA\\_OT\\_4351\\_13\\_Cimzia\\_nr-axSpA\\_2016.08.11.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/094/AWA/094_AWA_OT_4351_13_Cimzia_nr-axSpA_2016.08.11.pdf), dostęp: 17.08.2017 r.
- ASAS/EULAR 2016 (Europa)** van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M, van Gaalen F, Géher P, van der Horst-Bruinsma I, Inman RD, Jongkees M, Kiltz U, Kvien TK, Machado PM, Marzo-Ortega H, Molto A, Navarro-Compán V, Ozgocmen S, Pimentel-Santos FM, Reveille J, Rudwaleit M, Sieper J, Sampaio-Barros P, Wiek D, Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan 13. pii: annrheumdis-2016-210770
- AWMSG 2016** All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Golimumab (Simponi®) 50 mg solution for injection in prefilled pen, 50 mg solution for injection in prefilled syringe and 100 mg solution for injection in prefilled pen. Reference number: 1562. July 2016.
- Boonen 2015** Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, Vlahos B, Kotak S. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Apr;44(5):556-62.
- 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.
- BSR/BHPR 2017** 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. BS BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. R and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group.
- Burgos-Vargas 2016** Burgos-Vargas R, Wei JC, Rahman MU, Akkoc N, Haq SA, Hammoudeh M, Mahgoub E, Singh E, Llamado LJ, Shirazy K, Kotak S, Hammond C, Pedersen R, Shen Q, Vlahos B. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2016 Jun 7;18(1):132.
- Burness 2012** Burness CB, Deeks ED. Adalimumab: in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Drugs.* 2012 Dec 24;72(18):2385-95.

<b>Carette 1983</b>	Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Rheum.</i> 1983 Feb;26 (2):186-90
<b>Caro 2012</b>	Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. <i>Value Health</i> 2012;15:796-803.
<b>ChPL certolizumab pegol</b>	EMA. Product information 07/07/2017 Cimzia -EMA/H/C/001037 -IA/0063. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf</a> , dostęp: 17.08.2017 r.
<b>ChPL golimumab</b>	EMA. Product information 03/05/2017 Simponi -EMA/H/C/000992 -IA/0076/G. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf</a> , dostęp: 17.08.2017 r.
<b>CRA/SPARCC 2014</b>	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, <i>J Rheumatol.</i> 2015, 42(4):665-81 i 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 I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada, <i>J Rheumatol.</i> 2015, 42(4):654-64
<b>Goh 2012</b>	Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. <i>Int J Rheum Dis.</i> 2012 Oct;15(5):445-54.
<b>HAS 2016.</b>	Haute Autorite De Sante. Brief summary of the transparency committee opinion. Simponi, (golimumab), TNF inhibitor. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/simponi_summary_sparn_ct14930.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/simponi_summary_sparn_ct14930.pdf</a> , dostęp: 17.08.2017 r.
<b>Kim 2005</b>	Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2005 Jul;17(4):400-5.
<b>McHugh 2012</b>	McHugh K, Bowness P, The link between HLA-B27 and SpA – new ideas on an old problem. <i>Rheumatology</i> 2012;51:1529-39.
<b>NFZ Reumatologia - Protokoły</b>	NFZ. Reumatologia - Protokoły. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od początku 2011 r.). Źródło - Departament Gospodarki Lekami. <a href="http://nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html">http://nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/reumatologia-protokoly-z-posiedzen,9.html</a> , dostęp: 17.08.2017 r.
<b>NICE 2016</b>	NICE. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. Technology appraisal guidance [TA383]. 2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta383">https://www.nice.org.uk/guidance/ta383</a> , dostęp: 17.08.2017 r.
<b>NICE 2017</b>	NICE. Spondyloarthritis in Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. 2017. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349">https://www.nice.org.uk/guidance/ng65/resources/spondyloarthritis-in-over-16s-diagnosis-and-management-pdf-1837575441349</a> , dostęp: 17.08.2017 r.
<b>NICE 2017_b</b>	NICE. Axial spondyloarthritis (non-radiographic) - golimumab [ID903]. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10049">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10049</a> , dostęp: 17.08.2017 r.

<b>Obwieszczenie MZ z dnia 27 czerwca 2017 r.</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
<b>Pentek 2014</b>	Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, Brzosko M, Codreanu C, Brodsky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. <i>Eur J Health Econ.</i> 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
<b>Poddubnyy 2013</b>	Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012;71:1998-2001.
<b>Reveille 2013</b>	Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. <i>The American Journal of the Medical Science</i> 2013;345(6):431-6
<b>Robinson 2014</b>	Robinson PC, Bird P, Lim I, Saad N, Schachna L, Taylor AL, Whittle SL, Brown MA. Consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). <i>Int J Rheum Dis.</i> 2014 Jun;17(5):548-56.
<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Rudwaleit 2004</b>	Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. <i>Ann Rheum Dis</i> 2004;63:535-43.
<b>Rudwaleit 2005</b>	Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? <i>Arthritis Rheum.</i> 2005; 52: 1000-1008.
<b>SER 2015</b>	La Sociedad Española de Reumatología. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis (ESPOGUÍA). <a href="http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/06/ENGLISH_updated_GPC_Treatment_SpondyloArthritis.pdf">http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/06/ENGLISH_updated_GPC_Treatment_SpondyloArthritis.pdf</a> , dostęp: 17.08.2017 r.
<b>SFR 2014</b>	Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, Goupille P, Guillemin F, Hudry C, Miceli-Richard C, Dougados M; French Society for Rheumatology (SFR). Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. <i>Joint Bone Spine.</i> 2014 Jan;81(1):6-14.
<b>Sieper 1995</b>	Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, au-toimmunity, or both? <i>Arthritis Rheum.</i> 1995 Nov;38(11):1547-54.
<b>Sieper 2002</b>	Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2002;12;61(Suppl3):8-18.
<b>Sieper 2009</b>	Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009;68(6):784-8.
<b>Sieper 2016</b>	Sieper J, Holbrook T, Black CM, Wood R, Hu X, Kachroo S. Burden of illness associated with non-radiographic axial spondyloarthritis: a multiperspective European cross-sectional observational study. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2016 Nov-Dec;34(6):975-983.

- SMC 2016** Scottish Medicines Consortium. Golimumab (Simponi). [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1124\\_16\\_golimumab\\_Simponi/golimumab\\_Simponi](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1124_16_golimumab_Simponi/golimumab_Simponi), dostęp: 17.08.2017 r.
- Stanisławska-Biernat 2010** Stanisławska-Biernat E, Postępowanie w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa - aktualizacja zaleceń ASAS/EULAR 2010. *Medycyna praktyczna*, 16.01.2012. <http://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne-przegladowe/show.html?id=64388%20f,%20Stanis%C5%82awksa-Biernat%202012>, dostęp: 17.08.2017 r.
- Stanisławska-Biernat 2012** Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustołowicz W., Spondyloartropatie. *Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego*, *Reumatologia* 2012; 50, 2: 93-102
- Strand 2013** Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1299-306.
- Szczeklik 2013** Szczeklik A. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013*
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van den Berg 2010** van den Berg R, van der Heijde D. Tłum Goncerz G. Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS 2010 – przewodnik dla lekarzy praktyków. *Medycyna Praktyczna* 2010/12. <http://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne-przegladowe/show.html?id=56399>, dostęp: 17.08.2017 r.
- Zhao 2012** Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., *Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthropathy from network and pathway analysis*, *BMC Systems Biology*. 2012;6(Suppl 1):S4