

Etanercept (Erelzi®) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Analiza problemu decyzyjnego

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[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
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
PL-02-672 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy.....	7
2 Problem zdrowotny	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	8
2.2 Etiologia i patogenezę	9
2.3 Rozpoznawanie.....	10
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie	13
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	14
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	15
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
2.8 Wybór populacji docelowej.....	19
3 Interwencja	21
3.1 Charakterystyka interwencji	21
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	22
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	22
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	23
3.1.4 Mechanizm działania	25
3.1.5 Przeciwwskazania.....	25
3.1.6 Przedawkowanie	25
3.1.7 Działania niepożądane	26
3.1.8 Kompetencje personelu.....	27
3.2 Status refundacyjny w Polsce	27
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla etanerceptu Erelzi®.....	28
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla etanerceptu Erelzi®.....	29
3.5 Rekomendacje refundacyjne	29
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	29
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	33
4 Technologie opcjonalne.....	36
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania.....	36
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	36
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów.....	38
4.3.1 Zarejestrowane wskazania	38
4.3.2 Dawkowanie i sposób podania	39
4.3.3 Mechanizm działania	40
4.3.4 Przeciwwskazania.....	40
4.3.5 Przedawkowanie	41

4.3.6	Działania niepożądane	41
4.3.7	Kompetencje personelu.....	43
5	Efekty zdrowotne.....	45
6	Rodzaj i jakość dowodów	49
7	Podsumowanie	50
Aneks 1. Program lekowy		51
Spis tabel		60
Bibliografia		61

Wykaz skrótów i akronimów

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
BASRI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	białko C-reaktywne
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>Defined Daily Dose</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	non-radiographic axial spondyloarthritis
OB	Odczyn Biernackiego
p	poziom istotności statystycznej
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SpA	Spondyloartropatia (ang. <i>Spondyloarthritis</i>)
TNF- α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla planowanej analizy oceny technologii medycznej leku Etanercept (Erelzi®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych związanej z wnioskiem o finansowanie tego leku w ramach środków publicznych.

Problem zdrowotny

Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa, określane jako spondyloartropatie (SpA), to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27.

Odróżnia się postać osiową SpA, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa, oraz postać obwodową, manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców (dactylitis). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub - rzadziej - występować samodzielnie. Obecnie u chorych z klinicznymi objawami SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”, gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych obrazowaniem rentgenowskim (nr-axSpA, ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*). Chorobowość zarówno spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych oceniono na 0,35-0,7%.

Leczenie nr-axSpA powinno być kompleksowe. Przyjmuje się, że w przypadku nr-axSpA osiowej leczenie powinno być takie jak w ZZSK. Zgodnie z zaleceniami ASAS, u chorych na SpA osiową niereagujących na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy rozważyć zastosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (Tumor Necrosis Factor - TNF).

Sytuacja refundacyjna

Wnioskowane jest finansowanie Erelzi® w ramach istniejącego programu lekowego „B.82; Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).” Jedyнным preparatem, który jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, stosowanym w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, jest certolizumab pegol (Cimzia®). Etanercept obecnie jest refundowany w ramach programów lekowych: B.33, B.35, B.36 i B.47, które obejmują leczenie RZS, MIZS, ŁZS oraz łuszczycę.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych spełniający kryteria włączenia do programu lekowego B.82;
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi etanercept (Erelzi®);
- (C) komparator, którym jest certolizumab pegol (Cimzia®);
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - ból i inne objawy choroby,
 - aktywność choroby,
 - funkcjonowanie pacjentów,
 - z zakresu bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.
- (S) typ badań, tj.: randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych etanerceptu (Erelzi®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych (nr-axSpA).

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

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (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 wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych;
- prezentacja 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;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych.

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Spondyloartropatie (ang. *spondyloarthritis*, SpA) dzieli się tradycyjnie na kilka podtypów, do których należą: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit, zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów i spondyloartropatia niezróznicowana.

Do klasyfikowania chorych na SpA można użyć różnych zestawów kryteriów. Zgodnie z kryteriami nowojorskimi obowiązującymi od 1984 r., decydującą rolę w rozpoznaniu ZZSK stanowiło kryterium radiologiczne - obecność obustronnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych 2-4 stopnia lub jednostronnych 3-4 stopnia. W 2010 r. wprowadzono nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne zaliczenie chorego do spondyloartropatii osiowej zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w RTG stawów krzyżowo-biodrowych. [Braun 2011, Rudwaleit 2009] Grupa ASAS (ASsessment in Ankylosing Spondylitis) opracowała kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (tzw. SpA osiową), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) potwierdzonym w badaniu obrazowym lub bez takiego zapalenia, oraz kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych (tzw. SpA obwodową).

Spondyloartropatia osiowa z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa stanowi przewlekły proces zapalny, który dotyczy głównie stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba powoduje ból oraz prowadzi do stopniowego usztywniania kręgosłupa (tzw. kostnego zeszywnienia kręgosłupa). Postać obwodowa spondyloartropatii osiowej manifestuje się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien i palców. [Keat 2005, Szczeklik 2016]

Obecnie u chorych z klinicznymi objawami spondyloartropatii odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną” (nr-axSpA, ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*), gdy w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych nie można wykazać zmian zapalnych obrazowaniem rentgenowskim. [Szczeklik 2016]

Na ogół proces zapalny rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych i często upływa 6-8 lat, zanim się ujawni na RTG. Chorzy na SpA osiową bez zmian widocznych na RTG mają tak samo dużą aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak chorzy z ustalonym rozpoznaniem ZZSK. Przyjmuje się zatem, że chorzy z nr-axSpA i chorzy z rozpoznaniem ZZSK odzwierciedlają różne stadia radiologiczne jednej choroby. [Rudwaleit 2005]

Zgodnie z wynikami wielu badań pacjenci z ZZSK i nr-axSpA nie różnią się znacznie w wielu aspektach klinicznych. Jednak badania te pokazują także, że różnice istnieją w kilku innych ważnych aspektach. Nie zaobserwowano znacznych różnic w wynikach leczenia raportowanych przez pacjentów, takich jak ocena aktywności choroby w skali BASDAI czy jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality Of Life*, HRQoL). Natomiast różnice między grupami występowały w zakresie zapalenia oraz stopniu zmian

radiograficznych, które były większe w przypadku pacjentów z ZZSK. Kolejną różnicą jest większy odsetek kobiet w populacji z nr-axSpA*. [Kiltz 2012]

2.2 Etiologia i patogeneza

Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń.

Początek choroby przypada zwykle na 3. dekadę życia, jednak również nierzadko zdarzają się przypadki zachorowań u młodzieży. Szacuje się, że czas pomiędzy pojawieniem się pierwszych objawów choroby a postawieniem diagnozy wynosi około 8-9 lat. [Feldtkeller 2003] Na ogół zapalenie rozpoczyna się w stawach krzyżowo-biodrowych i często upływa 6-8 lat, zanim się ujawni na RTG. [Rudwaleit 2009]

Za genetycznym podłożem przemawia zbieżność występowania chorób z omawianej grupy z obecnością antygeny HLA-B27, uznanego za marker SpA - szczególnie ZZSK - co łączy się z ich wybitną agregacją rodzinną.

Czynniki zakaźne mogłyby brać udział w zapoczątkowaniu procesu zapalnego w przebiegu SpA za pośrednictwem antygeny HLA-B27. Przenikaniu drobnoustrojów do tkanek może sprzyjać zwiększona przepuszczalność błon śluzowych, stwierdzana u chorych na SpA, a także mikrourazy, które powodują zmiany w ścianach naczyń. Mikrourazy uważa się za jeden z czynników mających wpływ na powstawanie zmian zapalnych w obrębie przyczepów ścięgniastych. W przebiegu SpA nie znajduje się bakterii stawowej, z wyjątkiem reaktywnych zapaleń stawów związanych z zakażeniem przez *Chlamydia trachomatis*. Stwierdza się natomiast w ustroju lipopolisacharydy bakteryjne (LPS), cząsteczki DNA pochodzenia bakteryjnego i białka szoku termicznego. LPS mogą aktywować układ sygnałów związany z czynnikiem NF- κ B (ang. *Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells*). Stwierdzono bowiem, że u ludzi receptor błonowy dla LPS (TLR2, ang. *Toll-Like Receptor 2*) powoduje transkrypcję tego czynnika.

Odrębnym zagadnieniem jest przyczyna zwiększonej częstości występowania SpA u chorych na HIV. W tych przypadkach spondyloartropatie mają cięższy przebieg niż u chorych bez zakażenia i są bardziej odporne na leczenie. Opisano przypadki zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych o ciężkim przebiegu u chorych z antygenem HLA-B27, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu leków przeciwzapalnych, natomiast skuteczne okazało się leczenie środkami przeciwwirusowymi. Uważa się, że być może rolę w zaostrzeniu procesu chorobowego w przebiegu SpA u osób zakażonych HIV odgrywa zwiększona ekspozycja na zakażenia bakteryjne w obrębie dróg moczowo-płciowych, a także jelit (u homoseksualistów).

W patogenezie choroby istotną rolę odgrywają limfocyty T. Badania immunohistochemiczne materiału pobranego drogą biopsji ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie wykazały obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W okolicy tych komórek znajdowano mRNA dla TNF- α , natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominował mRNA dla TGF- β . Antygeny mogące odgrywać rolę w patogenezie spondyloartropatii to proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych i w błonie naczyniowej

* Nie znajduje to potwierdzenia w innych badaniach klinicznych (patrz Analiza kliniczna)

gałki ocznej. Proces zapalny jest indukowany przez cytokiny prozapalne - IL-23, IL-17, IL-6; szczególnie ważną rolę odgrywa TNF- α . Istnieje zależność między aktywnością zapalenia a tworzeniem nowej tkanki kostnej (syndesmofitów) w obrębie kręgosłupa. [Szczeklik 2016]

2.3 Rozpoznawanie

W rozpoznaniu SpA wykorzystuje się kryteria Amora, kryteria diagnostyczne wg European Spondyloarthropathy Study Group (ESSG, Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii) z 1991 r. i kryteria ASAS. We wczesnym okresie choroby ustalenie jednoznacznego rozpoznania może stwarzać problemy, zwłaszcza gdy choroba rozpoczyna się w wieku młodzieńczym. Młodzieńczą spondyloartropatię (mSpA) - jedną z postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów - można rozpoznać wtedy, gdy choroba zaczyna się przed 16. rokiem życia. [Jeleniewicz 2011] We wczesnej diagnostyce ZZSK nie są przydatne kryteria nowojorskie, które dla ustalenia rozpoznania wymagają występowania zmian radiologicznych.

Tab. 1. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [Wiland 2008]

Kryteria kliniczne
Ból i sztywność dolnego odcinka kręgosłupa trwające dłużej niż 3 miesiące, które zmniejszają się pod wpływem ćwiczeń, ale nie pod wpływem odpoczynku.
Ograniczenie zakresu ruchów zarówno w płaszczyźnie strzałkowej, jak i czołowej.
Ograniczenie ruchomości klatki piersiowej (w odniesieniu do wartości należnych dla płci i wieku).
Kryterium radiologiczne: obustronnie obecne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych przynajmniej 2 stopnia lub niesymetryczne zmiany o typie zapalenia w stopniu 3-4.
Stopniowanie
Pewne rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jeśli jest obecne kryterium radiologiczne oraz przynajmniej jedno kryterium kliniczne.
Prawdopodobne rozpoznanie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa jeśli są obecne wszystkie trzy kryteria kliniczne.
Obecne jest kryterium radiologiczne, ale nie stwierdza się żadnych objawów podmiotowych i przedmiotowych należących do klinicznych kryteriów.

W zmodyfikowanych kryteriach nowojorskich z 1984 r. bardzo dużą uwagę przywiązuje się do występowania zmian radiologicznych. Posługując się nimi nie jest możliwe postawienie rozpoznania u chorych bez zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych czy u chorych z objawami pozastawowymi, u których nie rozwinęły się jeszcze zmiany osiowe. Stąd już w początku lat 90. podjęto się sformułowania kryteriów klasyfikacyjnych, które pozwoliłyby na ustalenie rozpoznania choroby z kręgu SpA. Były to kryteria klasyfikacyjne Amora oraz kryteria klasyfikacyjne ESSG.

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 roku) [Wiland 2008]

L.p.	Objawy kliniczne obecne lub przebyte	Pkt
1.	Ból okolicy lędźwiowej lub piersiowej występujący w nocy i/lub sztywność poranna tych okolic.	1

2.	Asymetryczne zapalenie stawów.	2
3.	Ból pośladków (jeśli jest naprzemienny).	1(2)
4.	<i>Dactylitis</i> („kietbaskowate” zapalenie palców).	2
5.	Ból pięty lub inna lokalizacja zapalenia przyczepów ścięgniastych.	2
6.	Ostre zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka.	2
7.	Niegonokokowe ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
8.	Ostra biegunka w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów.	1
9.	Łuszczycyca lub <i>balanitis</i> lub zapalna choroba jelit.	2
10.	Zmiany radiologiczne. Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych 2. stopnia, jeśli jest obustronne, lub 3. stopnia, jeśli jest jednostronne.	2
11.	Podłoże genetyczne. Obecność antygenu HLA-B27 i/lub występowanie w rodzinie ZZSK, reaktywnego zapalenia stawów, łuszczycy, zapalenia błony naczyniowej oka lub zapalnej choroby jelit.	3
12.	Odpowiedź na leczenie wyrażająca się poprawą w ciągu 48 godzin przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub gwałtowny nawrót bólu po odstawieniu.	2

Aby postawić rozpoznanie sumaryczna liczba punktów musi równać się przynajmniej 6.

Tab. 3. Kryteria klasyfikacyjne ESSG dla spondyloartropatii zapalnych [Wiland 2008]

lub	Zapalny ból kręgosłupa (odcinka lędźwiowego, piersiowego lub szyjnego)*
	Zapalenie błony maziowej stawów obwodowych: asymetryczne czy dominujące przede wszystkim w kończynach dolnych*
oraz	jedno lub więcej z niżej wymienionych kryteriów:
<ul style="list-style-type: none"> - dodatni wywiad rodzinny w kierunku 5 chorób jak w kryteriach Amora, - łuszczycyca*, - choroba zapalna jelit*, - niegonokokowe ostre zapalenie cewki moczowej lub szyjki macicy lub biegunka w ciągu miesiąca przed zapaleniem stawów, - naprzemienny ból pośladków*, - zapalenie przyczepów ścięgniastych*, - zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych uwidocznione w badaniu radiologicznym. 	

*odnosi się zarówno do stanu obecnego, jak i przeszłego, ale stwierdzanego przez lekarza.

Należy podkreślić, że omówione wyżej kryteria mają charakter klasyfikacyjny, a nie diagnostyczny. Na początku XXI wieku, wraz z wprowadzeniem do praktyki klinicznej leków blokujących TNF- α , a w diagnostyce badania rezonansu magnetycznego, nastąpił kolejny przełom w diagnostyce wczesnych postaci ZZSK, która jest najczęstszą SpA. Rudwaleit i wsp. (w 2004 r.) zaproponowali tzw. „drzewo postępowania diagnostycznego”, które miałyby ułatwić lekarzom ustalenie stopnia prawdopodobieństwa istnienia osiowej spondyloartropatii zapalnej (axSpA) od samego początku choroby.

Warunkiem podstawowym dla podejrzewania u chorego axSpA było występowanie przewlekłego bólu krzyża. W następnym etapie lekarz musi ustalić występowanie innych objawów typowych dla SpA, wymienionych w kryteriach Amora (Tab. 2.). Nie zalicza się tutaj

oczywiście zapalnego bólu krzyża (pkt 1, bo jest on kryterium wejścia), zamiast ostrej biegunki jest choroba Crohna (pkt 8), nie ma też zmian radiologicznych (pkt 10, bo wtedy rozpoznanie ZZSK jest pewne), a w punkcie 11 uznaje się tylko dodatni wywiad rodzinny (gdyż HLA-B27 pojawia się w kolejnych krokach diagnostycznych). Dodatkowym kryterium, nie wymienionym w punktacji Amora, są przyspieszenie OB lub zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. Jeśli spełnione są przynajmniej dodatkowo trzy kryteria wtedy stopień prawdopodobieństwa jest szacowany na poziomie 80-95%. Trzeci etap postępowania należy przeprowadzić, gdy objawów typowych dla spondyloartropatii jest mniej niż 3 lub nie ma ich wcale. Należy wtedy wykonać badania HLA-B27 i jeśli wynik jest dodatni oraz stwierdza się 1-2 kryteria typowe dla SpA, wtedy rozpoznanie jest prawdopodobne (80-90%). Jeśli natomiast u chorego nie było żadnych kryteriów SpA, ale występuje antygen HLA-B27, wtedy rekomendowane jest wykonanie badania przy pomocy rezonansu magnetycznego.

Czwarty etap diagnostyczny polega na badaniu obrazowym za pomocą rezonansu magnetycznego nakierowanym na wykrycie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Jeśli wypadnie ono dodatnio, wtedy stopień prawdopodobieństwa rozpoznania jest na poziomie 80-95%, czyli jest albo bardzo prawdopodobny albo definitywny. Należy podkreślić, że zachodzi to u tych chorych, u których istnieje zapalny ból krzyża, HLA-B27 jest dodatni, ale nie ma typowych zmian radiologicznych, ani innych cech charakterystycznych dla spondyloartropatii zapalnych.

W 2009 r. ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) opublikowało nowe kryteria klasyfikacyjne dla ustalenia osiowej SpA (Tab. 4.).

Tab. 4. Kryteria klasyfikacyjne w osiowej spondyloartropatii (u chorych z bólami krzyża ≥ 3 miesięcy i początkiem choroby < 45 . roku życia) [Wiland 2008]

lub	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych wykazane w badaniu obrazowym* + ≥ 1 objaw spondyloartropatii wymienionych poniżej**
	HLA-B27 + ≥ 2 objawy spondyloartropatii wymienionych poniżej**
*Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym to: - aktywne (ostre) zapalenie w badaniu rezonansu magnetycznego sugerujące z dużym stopniem prawdopodobieństwa zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią lub - definitywne zmiany o typie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi.	
**Objawy spondyloartropatii - należą do nich: - zapalny ból krzyża, - zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgnistych (pięty), zapalenie błony naczyniowej oka, „kielbaskowate” zapalenie palców, - łuszczyca, - choroba Crohna/wrzdziejące zapalenie jelita grubego, - dobra odpowiedź na NLPZ, - wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii, - HLA-B27, - zwiększone stężenie CRP.	

Zaprezentowane kryteria obejmują zarówno chorych z już rozpoznaniem ZZSK (prawie 30% ze SpA), jak i tych, u których zmiany radiologiczne jeszcze się nie rozwinęły, czyli chorych czasem określanych jako osoby z tzw. przedradiologiczną SpA. Uznano, że zastosowanie tych kryteriów ułatwi prowadzenie badań randomizowanych nad skutecznością różnych leków, w tym i leków biologicznych we wczesnej fazie choroby oraz ocenę badań obserwacyjnych. Te ostatnie mogłyby przybliżyć odpowiedź na pytanie, w jakim odsetku oraz po jakim czasie może u tych chorych dojść do ewolucji w ZZSK z ewidentnymi zmianami radiologicznymi. Gdy u wielu chorych na tzw. przedradiologiczną SpA stwierdzamy już czynne zapalenie, to analogicznie tak jak to się uważa we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów, może u nich istnieć szansa na leczenie przynoszące znacznie lepsze wyniki niż w przypadku istniejących już zmian w stawach krzyżowo-biodrowych. Na zasadzie podobieństwa pojawienie się zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych można przyrównać do wystąpienia nadżerek w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Kryteria z 2009 r. są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi, choć mogą mieć zastosowanie również jako kryteria diagnostyczne (Tab. 4.). Dotyczy to takich sytuacji klinicznych, przy jakich były one walidowane, czyli gdy reumatolog konsultuje chorego podejrzanego o SpA (w tym badaniu było to około 60% szansy). Pozostaje natomiast do rozstrzygnięcia, czy będą one miały duże znaczenie praktyczne, np. w praktyce lekarza rodzinnego, gdzie częstość SpA może się wahać pomiędzy 5 a 10%. W takich sytuacjach należy się mniej sztywnie trzymać tych kryteriów i brać pod uwagę algorytm postępowania Rudwaleita. Nie należy również całkowicie rezygnować w postępowaniu diagnostycznym np. z kryteriów Amora, dopóki nie doczekamy się badań porównawczych na większych grupach. Pamiętać wtedy trzeba, aby w punkcie należącym do kryteriów Amora i dotyczącym badania radiologicznego posługiwać się również wynikiem badania rezonansu magnetycznego. [Wiland 2008]

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny i rokowanie

Rozpoznanie SpA rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu. W większości przypadków okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5-10 lat. Składa się na to szereg różnych czynników, związanych z podejściem chorego do własnych dolegliwości, czujności diagnostycznej lekarza oraz rodzajem pierwszych objawów choroby. Zwykle pierwsze objawy SpA nie przebiegają tak ostro czy dramatycznie jak to widzi się u chorych na toczeń rumieniowaty trzewny czy reumatoidalne zapalenie stawów. Jeśli SpA rozpoczyna się od objawów osiowych, tzn. wywodzą się one z kręgosłupa czy dużych stawów jak barkowy czy biodrowy, to mogą być one banalizowane przez chorego. Choroba dotyczy w młodszym wieku przede wszystkim mężczyzn, którzy są mniej skłonni do zasięgnięcia porady u lekarza niż kobiety. Ponadto powszechność bólów krzyża w społeczeństwie sprawia, że ich występowanie nie budzi zaniepokojenia.

Zwykle dolegliwości nie mają ostrego charakteru. Pojawiają się w godzinach rannych, ale w ciągu dnia łagodnieją, co jest zgodne z ich naturą. U dużej części chorych nie ma też namacalnych objawów takich jak obrzęk stawów obwodowych, gorączka czy zmniejszenie masy ciała. Pierwsze objawy często mogą być więc traktowane zarówno przez chorego, jak i lekarza jako typowe bóle korzonkowe. W niektórych sytuacjach są wykonywane zdjęcia radiologiczne, ale dotyczyć one mogą odcinka lędźwiowego kręgosłupa i nie obejmują stawów krzyżowo-biodrowych, co sprawia, że negatywny wynik badania uspokaja zarówno

chorego, jak i lekarza. Ponadto, nawet gdy zdjęcia są ukierunkowane na stawy krzyżowo-biodrowe, to w początkowym okresie SpA zmiany zapalne nie są jeszcze widoczne w badaniu radiologicznym. [Wiland 2008]

Obraz kliniczny nr-axSpA nie jest jeszcze opisany, ale może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK. Początek choroby jest trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo. Zazwyczaj proces zapalny w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych widoczny jest na obrazie MRI na kilka lat przed ewentualnym pojawieniem się zmian radiologicznych. Przebieg może charakteryzować się występowaniem faz zaostrzeń i remisji, jednak często jest przewlekły i postępujący. Następuje utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostateczne usztywnienie, a także częste zmiany w stawach obwodowych, co prowadzi do zmiany postawy ciała i powstawania przykurczy w kończynach. [Stanisławska-Biernat 2012, Sieper 2002]

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to przewlekłe choroby charakteryzujące się zapaleniem stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, które w populacji ogólnej występują u 0,4-1,9% osób - częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach.

Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50-70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany łuszczycowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Niektóre obserwacje wskazują na odrębność mechanizmów komórkowych i molekularnych biorących udział w patogenezie tych postaci SpA. [Kontny 2014]

Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji. Chorobowość zarówno zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób. [Strand 2013] Uważa się, że zapadalność na spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych jest tożsama z zapadalnością na ZZSK i jest związana z rozpowszechnieniem HLA-B27. W zależności od regionu zapadalność na ZZSK (a zatem i spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych) wynosi od 0,5/100 tys. w Japonii, przez 1,5/100 tys. w Grecji, 6,9/100 tys. w Finlandii, 7,3/100 tys. w USA, do 10,6/100 tys. w Norwegii. [Bakland 2013]

Różnicowanie pacjentów ze spondyloartropatią osiową pomiędzy chorych z ZZSK a chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych jest związane z czasem trwania choroby w momencie diagnozy, a prawdopodobieństwo zdiagnozowania ZZSK jest większe u pacjentów, u których objawy występują dłużej. W badaniu kohortowym opartym na kryteriach ASAS spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych zdiagnozowano u 67,3% chorych, u których objawy występowały przez ≤ 1 rok i u 28,6% pacjentów z objawami trwającymi > 12 miesięcy. [Poddubnyy 2012] Inne z opublikowanych badań szacuje rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w populacji amerykańskiej na poziomie 1,0-1,4%, a ZZSK w przedziale 0,52-0,55%. [Reveille 2013]

Powyższe dane wskazują, że rozpowszechnienie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych może być do 2 razy większe niż w przypadku ZZSK.

Brakuje opublikowanych danych o zapadalności na nr-axSpA w Polsce. Wielkość populacji pacjentów z nr-axSpA w Polsce można jedynie szacunkowo określić na podstawie dostępnych danych pochodzących z innych krajów. Wykorzystując dane, zgodnie z którymi przybliżona wielkość populacji dorosłych pacjentów z ZZSK w Polsce waha się od około 30 000 do około 60 000 osób, możemy oszacować, że przybliżona wielkość populacji ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych mieści się w szerokim przedziale od około 30 000 do 120 000. Warto podkreślić, że w AWA dla leku Cimzia eksperci kliniczni szacują populację z nr-axSpA na około 5-6 tys. pacjentów (dotyczy to populacji spełniających kryteria włączenia do leczenia biologicznego) z roczną zapadalnością szacowana na około 500 pacjentów.[AWA Cimzia]

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Autorzy wytycznych ASAS/EULAR z 2010 r. dotyczących leczenia ZZSK mają świadomość, że leczenie chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych jest również bardzo ważnym zagadnieniem. Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną dostarczają dowodów, że we wczesnej fazie choroby inhibitory TNF- α są co najmniej tak samo skuteczne, a prawdopodobnie nawet skuteczniejsze, niż w ZZSK. [Braun 2011]

Leczenie SpA powinno być kompleksowe. Przyjmuje się, że w przypadku SpA osiowej leczenie powinno być takie jak w ZZSK. Zgodnie z zaleceniami ASAS, u chorych na SpA osiową niereagujących na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) należy rozważyć zastosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu (Tumor Necrosis Factor - TNF). W SpA obwodowej decyzję należy podejmować indywidualnie u każdego pacjenta. W aktywnych przypadkach konieczne wydaje się podanie leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh): najczęściej metotreksatu (MTX), sulfasalazyny, leflunomidu lub cyklosporyny, a przy braku ich skuteczności - inhibitorów TNF. [Stanisławska-Biernat 2012]

- Leki przeciwbólowe - paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.
- Glikokortykosteroidy stosuje się tylko miejscowo (wstrzyknięcia do stawów i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym) oraz w leczeniu zmian ocznych.
- Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) - sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy.
- Inhibitory TNF (ang. *Tumor Necrosis Factor*). W leczeniu ZZSK zarejestrowane się etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol. Inhibitory TNF są wskazane u chorych z przewlekłym, wybitnie aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego. Wg ASAS powinny być spełnione następujące kryteria: utrzymująca się ≥ 4 tyg. aktywność choroby w ocenie reumatologa, wskaźnik BASDAI ≥ 4 (0-10) oraz nieskuteczność wcześniejszego leczenia przynajmniej 2 różnymi NLPZ stosowanymi pojedynczo przez łącznie 4 tyg. w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach, chyba że są przeciwwskazane. W axSpA nie ma uzasadnienia stosowania syntetycznych LMPCh

przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF ani w jej trakcie. Nie ma dowodów na różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF, ale jeżeli stwierdza się równoczesne zmiany zapalne w jelitach, należy wziąć je pod uwagę w doborze leku. W razie nieskuteczności jednego inhibitora TNF korzystna może być jego zmiana na inny lek z tej grupy, natomiast nie stosuje się innych leków biologicznych. Efekt leczenia ocenia się najwcześniej po 12 tygodniach. [Szczeklik 2016]

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu nr-axSpA.

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych aktualnych wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z nr-axSpA.

Tab. 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NICE 2016	<p>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są rekomendowane, w zakresie dopuszczonym do obrotu, jako opcje w leczeniu dorosłych z ostrą nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie lub nie tolerują leczenia NSAID.</p> <p>Wybór leczenia powinien być podjęty po omówieniu zalet i wad dostępnego leczenia między klinicystą i pacjentem oraz ewentualnym rozważeniu innych powiązanych zmian stawowych. Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać opcję tańszą.</p> <p>Odpowiedź na terapię adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem powinno być oceniane po 12 tygodniach od momentu rozpoczęcia leczenia.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej jako: 50% redukcja wartości początkowej w skali BASDAI lub o ≥ 2 punkty oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa w wizualnej skali analogowej (VAS) o 2 cm lub więcej. Leczenie innym inhibitorem TNF jest zalecane w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują, lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, lub którzy przestali odpowiadać po odpowiedzi wstępnej.</p>

		Pracownicy opieki zdrowotnej stosując skalę VAS powinni wziąć pod uwagę wszystkie zaburzenia fizyczne, sensoryczne, związane z uczeniem się lub problemy z komunikacją, które mogą mieć wpływ na kwestionariusz, oraz wprowadzisz wszelkie właściwe zmiany dostosowawcze.
Amerykańskie/Międzynarodowe	ACR/SAA/SPARTAN 2015	<p>Nie wskazuje się na przewagę żadnego z dostępnych inhibitorów TNF nad pozostałymi inhibitorami TNF, z wyjątkiem pacjentów z towarzyszącą chorobą zapalną jelit lub nawracającym zapaleniem tęczówki (bardzo słaba jakość dowodów, rekomendacja warunkowa, 100% zgodności).</p> <p>Rekomenduje się terapię inhibitorami TNF w porównaniu z brakiem leczenia inhibitorami TNF (średnia jakość dowodów, 90% zgodności). Leczenie powinno być rozważone u pacjentów z aktywną nr-axSpA, którzy nie odpowiadają na NSAID, a w szczególności w przypadku zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP. Pacjenci powinni być gruntownie poinformowani o terapii oraz aktywnie zaangażowani w decyzje dotyczące terapii.</p> <p>U dorosłych z aktywną nr-axSpA, z wyłączeniem pierwszej terapii inhibitorem TNF, zmiana na inny inhibitor TNF jest bardziej skuteczne niż dodanie wolno działającego leku przeciwreumatycznego - u tych pacjentów zaleca się stosowanie infliksymabu (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów, 100% zgodności).</p> <p>U dorosłych z aktywną nr-axSpA, zmiana na inny inhibitor TNF jest bardziej skuteczne niż zmiana na lek biologiczny inny niż inhibitor TNF (rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów, 100% zgodności).</p>

Europa/Międzynarodowe	ASAS-EULAR 2016	Wytyczne ASAS-EULAR wskazują, że nie ma różnic w postępowaniu między nr-axSpA a axSpA z obecnymi zmianami radiologicznymi. W zakresie leczenia biologicznego wytyczne wskazują, że leczenie to należy rozważyć u pacjentów z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo tradycyjnych metod leczenia. Zaleca się rozpoczęcie terapii od inhibitorów TNF-alfa (1a/b; A). W przypadku braku skuteczności pierwszego z inhibitorów TNF-alfa zaleca się zmianę na inny inhibitor TNF-alfa (2; B) lub inhibitor IL-17 (1b; A). U pacjentów z utrzymującą się remisją można rozważyć zmniejszenie dawek leków biologicznych (2; B). Wytyczne wskazują, że wszystkie leki biologiczne z wyjątkiem infliksymabu są zarejestrowane w nr-axSpA a ich skuteczność, mimo braku bradań head-to-head wydaje się podobna.
Hiszpania	SER 2015	Terapie biologiczne z zastosowaniem anty-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab i golimumab) mają udowodnioną skuteczność w postępowaniu z nr-axSpA. Leki biologiczne takie jak adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab i golimumab w porównaniu z PLC przyczyniają się do zmniejszenia zapalenia i zwiększenia zdolności czynnościowych. Leczenie z zastosowaniem anty-TNF jest rekomendowane jako leczenie farmakologiczne z wyboru dla pacjentów z aktywną (określona na podstawie obiektywnej charakterystyki zapalenia - zwiększone CRP lub zmiany w MRI) nr-axSpA, którzy są oporni na leczenie NLPZ.
Australia	Wytyczne australijskiej grupy ekspertów reumatologii oraz radiologii (Robinson 2014)	Inhibitory TNF są użyteczne w leczeniu nr-axSpA. Istnieje kilka prób klinicznych nad badających inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept i infliksymab) w postępowaniu z nr-axSpA. Badania wskazują na dobrą skuteczność kliniczną, w szczególności we wczesnej fazie choroby i skojarzeniu z NSAID. Wyniki badania Ability-1 obejmujące zarówno pacjentów z MRI - pozytywną i -negatywną nr-axSpA oraz analizę post-hoc subpopulacji wykazały, że pacjenci z potwierdzonym MRI uszkodzeniem stawu krzyżowo-biodrowego lub stężeniem CRP powyżej górnej granicy normy mieli wyższe wskaźniki odpowiedzi

		bezwzględnych. Wszystkie pozostałe badania dotyczyły pacjentów z potwierdzonym MRI uszkodzeniem stawu krzyżowo-biodrowego lub stężeniem CRP powyżej górnej granicy normy, dlatego obecnie trudno jest odpowiedzieć na pytanie, czy odpowiedź na inhibitory TNF różni się w zależności od statusu MRI czy CRP. W rekomendacjach zwrócono również uwagę, iż niezbędne są dalsze badania, które wskażą najlepsze czynniki prognostyczne odpowiedzi na nr-axSpA.
Kanada	CRA/SPARCC 2014	Według wytycznych CRA/SPARCC inhibitory TNF-alfa są skuteczne w leczeniu osiowej spondyloartropatii. Powołując się na meta-analizę wyników z lat 2005-2009 potwierdzono wysoką skuteczność inhibitorów TNF-alfa oraz ich porównywalną skuteczność w leczeniu ZZSK i nr-axSpA.
Polska	PTR	Brak specyficznych dla Polski wytycznych - w piśmiennictwie znajdują się odniesienia do wytycznych ASAS-EULAR [Stanisławska-Biernat 2012]

ASAS - Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society;

SPARTAN - Spondyloarthritis Research and Treatment Network;

ACR - American College of Rheumatology;

EULAR - Europejska Liga Antyreumatyczna (The European League Against Rheumatism).

RTG - zdjęcie rentgenowskie.

CRA - Canadian Rheumatology Association.

SPARCC - Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

SER - Sociedad Espanola Reumatologia.

PTR - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne.

Wytyczne jednoznacznie wskazują, że inhibitory TNF stanowią użyteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie na terapię NLPZ, w szczególności dla chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP. Rekomendacje nie wskazują jednak na przewagę żadnego z dostępnych inhibitorów TNF, a wybór leczenia powinien być podjęty po omówieniu z pacjentem zalet i wad dostępnego leczenia.

2.8 Wybór populacji docelowej

Do wnioskowanego programu kwalifikuje się:

- pacjentów z ustalonym rozpoznaniem SpA na podstawie kryteriów ASAS u pacjentów bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) i obecnym antygenem HLA-B27.

i

- pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni:
 - 1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej dawce rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
 - 2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych mimo leczenia syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby;
 - a) sulfasalazyna w dawce 2 g - 3 g - na dobę lub maksymalnej tolerowanej
 - b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej, przez okres minimum 4 miesięcy

oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metylprednizolonu;

- 3) przy zapaleniu ścięgien mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz więcej niż jednokrotnego w postaci o przedłużonym działaniu.

lub

- pacjentów z ustalonym rozpoznaniem SpA, wcześniej leczonych w ramach programów lekowych, u których wystąpił brak skuteczności leczenia lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii inhibitorem TNF- α .

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu etanerceptu (Erelzi®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych została wydana 23.06.2017 r.

Etanercept (Erelzi®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 30.08.2016 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące etanerceptu (Erelzi®), opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego, w tabeli 6. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego [ChPL Erelzi®].

Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Erelzi® Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań). Roztwór jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do lekko żółtego. Produkt Erelzi jest dostępny w dawkach 25 mg lub 50 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (każda ampułko-strzykawka produktu zawiera 25 mg lub 50 mg etanerceptu) oraz w dawce 50 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (każdy wstrzykiwacz produktu zawiera 50 mg etanerceptu). Opakowanie kartonowe zawiera 1, 2 lub 4 ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacze produktu Erelzi. Opakowania zbiorcze zawierają 12 (3 opakowania po 4) ampułko-strzykawek lub wstrzykiwaczy produktu Erelzi. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.
Kod ATC	L04AB01; Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α)
Substancja czynna	Etanercept
Wnioskowane wskazanie	Terapia spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych
Dawkowanie	Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetywnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Źródło: ChPL Erelzi®

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W tabeli 7. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	23.06.2017; European Medicines Agency (EMA / H / C / 004192)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Reumatoidalne zapalenie stawów; Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS); Łuszczycowe zapalenie stawów, Osiowa spondyloartropatia: Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych; Łuszczycyca zwykła (plackowata); Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży;
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Zarejestrowane wskazania dla produktu Erelzi obejmują: reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), łuszczycowe zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych, łuszczycyca zwykła (plackowata), łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży.

Reumatoidalne zapalenie stawów

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

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

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

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

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

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

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

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

Etanercept nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

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

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczycyca zwykła (plackowata)

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

Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

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

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Reumatoidalne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 25 mg etanerceptu podawana dwa razy w tygodniu. Alternatywnie, dawka 50 mg podawana raz w tygodniu wykazywała bezpieczeństwo i skuteczność.

Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych

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

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

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie etanerceptem należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. u niektórych dorosłych pacjentów należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie etanerceptem, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18-64 lat.

Dzieci i młodzież

Produkt Erelzi jest dostępny wyłącznie w ampułko-strzykawce 25 mg oraz ampułko-strzykawce i wstrzykiwaczu 50 mg. w związku z tym nie ma możliwości podania produktu Erelzi pacjentom, u których konieczne jest podanie mniejszej dawki niż pełna dawka 25 mg lub 50 mg. Produktu Erelzi nie należy stosować u pacjentów, u których konieczne jest podanie innej dawki niż pełna dawka 25 mg lub 50 mg. Jeśli wymagane jest podanie innej dawki, należy stosować inne produkty zawierające etanercept zapewniające taką możliwość.

Dawkowanie etanerceptu zależy od masy ciała pacjentów. W przypadku pacjentów o masie ciała mniejszej niż 62,5 kg należy podawać proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w dawce przeliczonej na kg masy ciała. W przypadku pacjentów o masie ciała 62,5 kg lub więcej można stosować ampułko-strzykawkę lub wstrzykiwacz o ustalonej dawce.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Zalecana dawka to 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3-4 dni lub 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

Fiolka 10 mg może być bardziej odpowiednia do podawania produktu dzieciom z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o masie ciała poniżej 25 kg.

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 2 do 3 lat. Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z rejestru pacjentów sugerują jednak, że profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 2 do 3 lat jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci w wieku 4 lat i starszych w przypadku podskórnego podawania produktu raz w tygodniu w dawce 0,8 mg/kg masy ciała.

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów.

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i powyżej)

Zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana jeden raz w tygodniu przez okres do 24 tygodni. Leczenie powinno być przerwane u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 12 tygodniach leczenia.

Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie etanerceptem, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) jeden raz w tygodniu.

Etanercept nie ma zasadniczo żadnego zastosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat we wskazaniu łuszczyca zwykła (plackowata).

Sposób podawania

Produkt Erelzi jest przeznaczony do podania podskórnego.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01.

Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej(plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Erelzi u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

3.1.6 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylne podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu.

Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na etanercept.

3.1.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 8. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych etanerceptu (Erelzi®)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	Bardzo często
	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	Niezbyt często
	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i Legionella)	Rzadko
	listerioza, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	Częstość nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	nieczerniakowy rak skóry	Niezbyt często
	chłoniak, czerniak	Rzadko
	białaczka, rak z komórek Merkela	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	Niezbyt często
	anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia	Rzadko
	niedokrwistość aplastyczna	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego:	reakcje alergiczne (patrz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”), powstawanie autoprzeciwciał	Często
	układowe zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]	Niezbyt często
	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	Rzadko
	zespół aktywacji makrofagów, nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	Częstość nieznana
	drgawki	Rzadko

Zaburzenia układu nerwowego:	przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia	
	przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wieloogniskowa neuropatia ruchowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka:	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	Niezbyt często
Zaburzenia serca:	zastoinowa niewydolność serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	świąd	Często
	obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany tłuszczopodobne, łuszczycy (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczycy krostkowa, głównie dłoni i stóp)	Niezbyt często
	zapalenie naczyń skóry (w tym leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy	Rzadko
	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	Bardzo często
	gorączka	Często

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie produktem Erelzi powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, łuszczycy zwykłej (plackowatej) lub dziecięcej postaci łuszczycy zwykłej (plackowatej).

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie etanercept jest refundowany w ramach programów lekowych B.33, B.35, B.36 i B.47. Wnioskowane jest finansowanie Erelzi® w ramach istniejącego Programu Lekowego

„B.82; Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).” Jedynym preparatem, który jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, stosowanym w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, jest certolizumab pegol (Cimzia®).

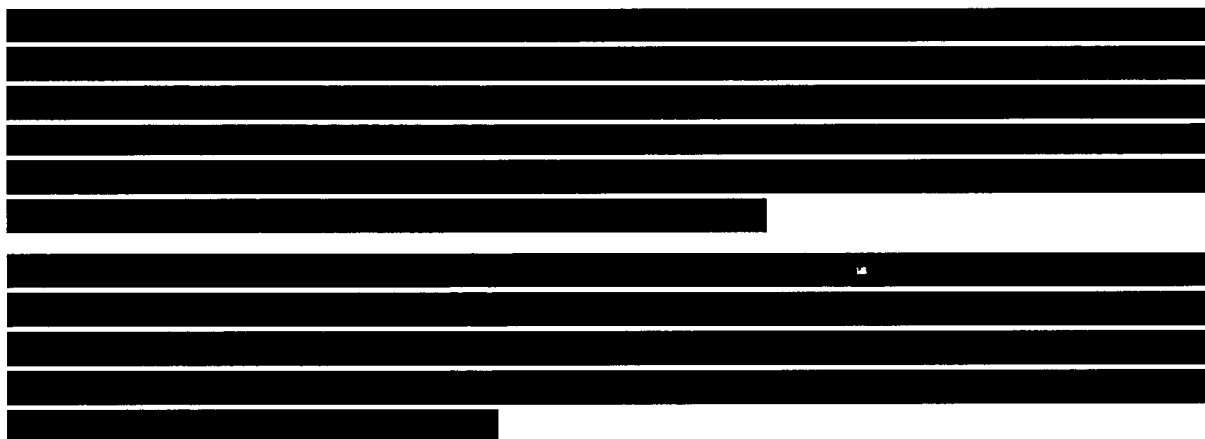
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla etanerceptu Erelzi®

Wnioskowane jest finansowanie etanerceptu w ramach nowego Programu Lekowego „Leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).”

Zestawienie cen przedstawiono w tabeli 9.

Tab. 9. Ceny Erelzi®

Kategoria	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg
Cena zbytu netto (PLN)	■	■	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	■	■	
Cena hurtowa brutto (PLN)	■	■	
Cena detaliczna (PLN)	■	■	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	■	■	
Odpłatność (%)			0
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)			0
Koszt NFZ (PLN)	■	■	



Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w tabeli 19. w Aneksie 1 przedstawiono założenia programu lekowego, w ramach którego zestawiono założenia dotyczące wnioskowanego wskazania.

Tab. 10. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania

	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg
Proponowana cena zbytu netto	■	■	■
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy		
Poziom odpłatności	Bezpłatnie		
Grupa limitowa	1050.2, blokery TNF - etanercept		
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	■ ■ ■ ■		

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla etanerceptu Erelzi®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania etanerceptu Erelzi® ze środków publicznych w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w ramach istniejącego Programu Lekowego „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).”

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1050.2, blokery TNF - etanercept. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie etanercept, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych

Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2016	Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira	Stanowisko: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu

<p>z dnia 25 kwietnia 2016 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 26/2016 z dnia 26 kwietnia 2016 r.</p>	<p>bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46).</p>	<p>(adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 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>lecniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawkę + 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>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2015, nr 74/2015, nr 75/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 46/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</p>	<p>Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46).</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept),</p> <ul style="list-style-type: none"> • proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN: 5909990777938, • roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, kod EAN: 5909990618255, • roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN: 5909990712755, <p>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>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, <p>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>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 52/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r.</p>	<p>Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8).</p>	<p>Stanowisko: 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). 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, • 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 albo • 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. Lek powinien być wydawany pacjentom bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) jest niewystarczający. Rada zgłasza następujące</p>	<p>Stanowisko: 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 M 46.8)”. 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>uwagi do projektu programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy precyzyjnie określić, jak liczyć 18-miesięczny okres leczenia; • 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; • 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; • wątpliwości budzi zasadność podziału pacjentów w zależności od dominujących objawów ze strony stawów obwodowych i zapalenia ścięgien, a także wykonywania części badań (Aspat, Alat, OB). 	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 11/2015 z dnia 9 lutego 2015 r.</p>	<p>Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8).</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp. - strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, we wskazaniu: w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz spondyloartropatią</p>	<p>Stanowisko: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią</p>

		<p>osiową bez zmian radiograficznych w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 200 mg/ml, 2 amp.-strzyk., EAN: 5909990734894, 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 lub utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii do poziomu efektywności kosztowej.</p>	<p>zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.</p>
--	--	---	---

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla etanerceptu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 22.09.2017 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmm mg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <http://www.hsric.nih.r.ac.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 – <https://www.cadth.ca/>

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla etanerceptu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE, 2016 r. (pozytywna)	Ciężkie aktywne zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa lub ciężka spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych, po niepowodzeniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych.	<p>Rekomendacje</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zalecane jest stosowanie adalimumabu, certolizumabu pegolu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w ramach pozwolenia na dopuszczenie ich do obrotu jako metody leczenia ciężkiego aktywnego zeszywniającego zapalenia kręgosłupa u dorosłych, u których choroba odpowiedziała niewłaściwie lub nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Infliksymab jest zalecany tylko w przypadku rozpoczęcia leczenia przy użyciu najmniej kosztownego infliksymabu. Osoby aktualnie otrzymujące infliksymab powinny być w stanie kontynuować leczenie tym samym infliksymabem, dopóki oni i ich klinicyści z NHS uznają, że należy przerwać leczenie. 2. Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są zalecane, w ramach pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, jako opcje leczenia ciężkiej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych u dorosłych, u których nie dały odpowiedzi lub którzy nie tolerowali niesteroidowych leków przeciwzapalnych. 3. Wybór leczenia powinien być podjęty po dyskusji między klinicystą a pacjentem o zaletach i wadach dostępnych zabiegów. Jeśli zaleca się więcej niż jedno leczenie, należy wybrać najmniej kosztowne. 4. Należy ocenić odpowiedź na leczenie adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem lub infliksymabem po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody na odpowiedź, określane jako: <ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie wskaźnika aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (BASDAI) do 50% wartości przed zabiegiem lub przez 2 lub więcej jednostek - zmniejszenie wyniku BASDAI do 50% wartości przed zabiegiem lub o dwie lub więcej jednostek - zmniejszenie bólu kręgosłupa w wizualnej skali analogowej (VAS) o co najmniej 2 cm 5. Leczenie innym inhibitorem TNF-α jest zalecane u osób, które nie tolerują lub których choroba nie odpowiedziała na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-α lub których choroba przestała odpowiadać na początkowe leczenie.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		6. Podczas korzystania z wyników VAS i BASDAI, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę jakiegokolwiek upośledzenie fizyczne, zmysłowe lub inne problemy z komunikacją, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi pacjentów na kwestionariusze i nanieść odpowiednie poprawki.
GMMMG, 2016 r. (pozytywna)	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (radiograficzne i nie radiograficzne) i łuszczykowe zapalenie stawów.	Ocena oparta na wytycznych NICE, 2016: inhibitory TNF- α do zeszywniającego zapalenia kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych TA383
AWMSG, 2014 r. (negatywna)	Leczenie dorosłych z ciężką spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne	Produkt spełnia kryteria wykluczenia AWMSG z powodu oceny NICE
HAS, 2015 r. (negatywna)	Leczenie pacjentów z ciężką spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami zapalenia w przypadku niepowodzenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych.	Brak korzyści klinicznych wykazanych w porównaniu z produktem HUMIRA (adalimumab) lub CIMZIA (certolizumab pergol) w leczeniu pacjentów z ciężką spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami zapalenia w przypadku niepowodzenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

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, z kolei 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].

Mając na uwadze powyższe, poniżej przedstawiono i uzasadniono wybór technologii opcjonalnej, która w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiona przez ocenianą technologię.

Jedynym preparatem, który jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, stosowanym w ocenianym wskazaniu, jest Certolizumab pegol (Cimzia®). Podstawową technologią opcjonalną jest zatem terapia preparatem Cimzia®.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Zestawienie wybranych komparatorów

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Certolizumab pegol (Cimzia®)	lek, który objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [Obwieszczenie MZ], obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Certolizumabum pegol Cimzia®, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml, produkt wydawany bezpłatnie.

Określenie sposobu i poziomu finansowania certolizumabu pegolu.

Certolizumab pegol (Cimzia®) jest objęty refundacją w ramach programu lekowego - leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8) w grupie limitowej 1104.0 z poziomem odpłatności bezpłatny. W tabeli 14. zestawiono sposób i poziom finansowania preparatu Cimzia. [Obwieszczenie MZ]

Tab. 14. Sposób i poziom finansowania certolizumabu pegol ze środków publicznych (NFZ)

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp. - strz., 200 mg/ml	2 amp. - strz.	5909990734894	2017-01-01	2 lata 8 miesięcy/2 lata	1104.0, Certolizumab pegol	4024,08	4225,28	4225,28	B.33.; B.82.; B.35.; B.36.	bezpłatny	0,00

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące certolizumabu pegol (Cimzia®). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 15. podsumowano charakterystykę certolizumabu pegol (Cimzia®), będącego komparatorem w analizie [ChPL Cimzia®].

Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – certolizumab pegol (Cimzia®)

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do żółtego. pH roztworu wynosi około 4,7. Opakowanie zawiera 2 ampułkostrzykawki i 2 gaziki nasączone alkoholem. Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml. Kod EAN: 5909990734894
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α), kod ATC: L04AB05
Substancja czynna	Certolizumab pegol
Wnioskowane wskazanie	Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4.
Droga podania	Iniekcja podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniamięsa mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNFB). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL18 w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

4.3.1 Zarejestrowane wskazania

Lek Cimzia jest stosowany u dorosłych w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- reumatoidalnego zapalenia stawów
- osiowej spondyloartropatii w tym zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK),
- łuszczycowego zapalenia stawów.

4.3.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Dawkowanie

Dawka nasycająca

Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

Dawka podtrzymująca

Reumatoidalne zapalenie stawów

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. W trakcie leczenia produktem Cimzia, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

Osiowa spondyloartropatia

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.

W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.

Pominięcie dawki

Pacjenci, którzy pominieli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Dotychczas nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Cimzia u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Dostosowanie dawki nie jest konieczne. Analizy populacyjne danych farmakokinetycznych wykazały brak zależności od wieku.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu Cimzia w wymienionych grupach pacjentów, dlatego nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.

Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania z wykorzystaniem ampułkostrzykawki, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt Cimzia, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. Ampułkostrzykawka z osłoną igły powinna być używana wyłącznie przez pracowników służby zdrowia. Lekarz powinien omówić z pacjentem, która z form roztworu do wstrzykiwań jest dla niego najbardziej odpowiednia.

4.3.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α), kod ATC: L04AB05.

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC $_{90}$ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniakomięsa mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNFB).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β w ludzkich monocytach.

Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

4.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

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

4.3.5 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.

4.3.6 Działania niepożądane

W tabeli 16. 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 produktu Cimzia 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. 16. Tabela zestawienie działań niepożądanych dla certolizumabu pegol (Cimzia®)

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	Często
	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), 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*	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	Często
	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Niezbyt często
	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	Rzadko

Zaburzenia układu immunologicznego	zapalenia naczyń, toczén rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autooprzeciwciał	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	zaburzenia tarczycy	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łąknienia, zmiany masy ciała	Niezbyt często
	hemosyderoza	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	Niezbyt często
	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	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
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często
Zaburzenia serca	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
Zaburzenia naczyniowe	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
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	Niezbyt często
	śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	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
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	Często
	łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) 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
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	Niezbyt często
	nefropatia (w tym zapalenie nerek)	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	Niezbyt często
	dysfunkcje płciowe	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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
Badania diagnostyczne	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	Niezbyt często
	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	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 produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermie.

4.3.7 Kompetencje personelu

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], 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 między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), ocenę skuteczności terapii spondyloartropatii osiowej przeprowadza się wielotorowo, oceniając m.in. takie domeny, jak: ogólna sprawność fizyczna, ból, ruchomość kręgosłupa oraz inne. Zestaw narzędzi do oceny skuteczności terapii kontrolujących przebieg choroby (DC-ART, ang. *disease-controlling antirheumatic treatments*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 17. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby. [ASAS handbook]

Domena	Instrument
Sprawność fizyczna	BASFI
Ból	NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa w nocy, odnosząca się do ostatniego tygodnia. NRS (skala numeryczna)/VAS (skala wizualna) - ocena bólu kręgosłupa odnosząca się do ostatniego tygodnia.
Ruchomość kręgosłupa	<ul style="list-style-type: none">• Ruchomość klatki piersiowej.• Zmodyfikowany test Schobera.• Test „odległość potylica i ściana”.• Rotacja szyi na lewo i prawo.• Zgięcie boczne kręgosłupa/BASMI.
Pacjent ogólnie	NRS/VAS - ocena odnosi się do ostatniego tygodnia.
Stawy obwodowe i przyczepy ścięgniste	Sztywność stawów (liczba stawów: 0-44). Poddane walidacji skale oceniające zapalenie przyczepów ścięgnistych, np. MASES, San Francisco, Berlin
Rentgen kręgosłupa	Odcinek lędźwiowy z prawej i lewej strony. Odcinek szyjny z prawej i lewej strony.

Sztywność	NRS/VAS - trwanie porannej sztywności kręgosłupa w ostatnim tygodniu.
Wskaźniki stanu zapalnego	Białko C-reaktywne (CRP) lub Odczyn Biernackiego (OB)
Zmęczenie	Pytanie wskaźnika BASDAI, odnoszące się do oceny zmęczenia i męczliwości.

W badaniach klinicznych w populacji pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych stosowane są takie same narzędzia oceny klinicznej jak w ZZSK. Zestaw narzędzi do oceny klinicznej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa pokrywa się z narzędziami oceny skuteczności leczenia przedstawionymi w powyższej tabeli.

W badaniach klinicznych w populacji pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych stosowane są te same skale oceny odpowiedzi na leczenie, co w badaniach dla ZZSK. Poniżej opisano najczęściej stosowane skale oceny klinicznej nasilenia ZZSK oraz skale oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS.

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

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

Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Wskaźnik BASFI oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań). Zadania (pytania):

- Samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstop.
- Pochylenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie otówka z podłogi.
- Samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki.
- Samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozbawionego podłokietników.
- Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach.
- Samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.

- Samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu.
- Obejrzenie się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.
- Wykonywanie czynności fizycznych wymagających aktywności (np.: uprawianie sportu, ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).
- Całodzienna aktywność w domu lub w pracy.

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

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

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

Kryteria odpowiedzi ASAS20 obejmują co najmniej 20% poprawę i co najmniej 10 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen. Kryteria ASAS40 obejmują co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS,
- zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI,
- zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,
- zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI,
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40,
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20,
- odsetek chorych z ASDAS ID (tj. nieaktywną postacią choroby),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania,

- zakażenia i ciężkie zakażenia.

Ze względu na brak zgonów w analizowanym okresie włączonych do Analizy klinicznej badań, odsetek zgonów nie stanowił przedmiotu analizy. Brak jest również opublikowanych wyników dotyczących jakości życia u chorych leczonych etanerceptem w analizowanym wskazaniu.

Uwzględnione skale oceny opisano powyżej. Wymieniane są one jako narzędzia oceny w wytycznych NICE dotyczących zastosowania etanerceptu, adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w leczeniu zarówno ZZSK, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych. [NICE 2016]

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.

6 Rodzaj i jakość dowodów

W zakresie opracowań pierwotnych do analizy włączano randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. W zakresie opracowań wtórnych do analizy włączano opracowania, w których przejrano co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase) i w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy. W zakresie oceny efektywności praktycznej do analizy włączano badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, real world evidence).

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu (Erelzi®) terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych w porównaniu do certolizumabu pegol (Cimzia®), a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w Tab. 18.

Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych.
Interwencja (I)	Etanercept (Erelzi®) dawka: 2x25 mg lub 1x50 mg w tygodniu.
Komparator (C)	Certolizumab pegol (Cimzia®) dawka: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• ból i inne objawy choroby,• aktywność choroby,• funkcjonowanie pacjentów; ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane,• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.
Typ badań (S)	Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne

Aneks 1. Program lekowy

Tab. 19. Leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)

Zakres świadczenia gwarantowanego		
Świadczeniobiorcy	Schemat dawkowania leków	Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu
<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się:</p> <p>2.1 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (MR) i obecnym antygenem HLA B27</p> <p>i</p>	<p>1. Dawkowanie:</p> <p>1) Etanercept należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie etanerceptu z metotreksatem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>1) oznaczenie antygenu HLA-B27 kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) morfologia krwi;</p> <p>3) płytki krwi (PLT);</p> <p>4) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>11) obecność antygenu HBs;</p> <p>12) przeciwciała anti-HCV;</p> <p>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>15) EKG z opisem;</p>

<p>2.2 pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <p>1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</p> <p>2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:</p> <p>a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>przez okres minimum 4 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <p>3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów lub</p>		<p>16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza brak zmian radiograficznych typowych dla ZZSK;</p> <p>17) MR stawów krzyżowo-biodrowych, który potwierdza obecność aktywnych zmian zapalnych według ASAS.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <p>1) Po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>a) morfologię krwi;</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>e) AspAT i AlAT</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (\pm 28 dni).</p> <p>3. Monitorowanie programu:</p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p>
--	--	--

<p>2.3 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3) Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>3.1 w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <p>1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:</p> <p>a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi;</p> <p>b) w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, 		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
--	--	---

<p>- występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</p> <p>- współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniowych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;</p> <p>c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p> <p>3.2 w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniowych:</p> <p>1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniowych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) - co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</p> <p>2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniowych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) - co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</p> <p>3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</p> <p>4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</p> <p>5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniowych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza - eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:</p>		
---	--	--

<ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia. <p>4) Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia sacroilitis w obrazie rezonansu magnetycznego:</p> <p>4.1 uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie MR wg ASAS;</p> <p>4.2 jednoznaczne uwidocznienie obrzęku szpiku kostnego wykazane w sekwencji prepulsowej typu STIR lub wykazanie osteitis w badaniu T1 post Gd, silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okolestawowym szpiku kostnym);</p> <p>4.3 brak spełnienia kryteriów dodatniego wyniku MR wg ASAS koniecznych do stwierdzenia sacroilitis w obrazie MR następuje w przypadku wykazania:</p> <p>1) obecności wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak: zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgnistych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku/osteitis,</p> <p>2) wyłącznie zmian strukturalnych, takich jak: złogi tłuszczu, stwardnienie (sclerosis), nadżerki lub ankyloza kostna (prawdopodobnie takie zmiany odzwierciedlają przebyte zapalenie),</p> <p>3) zmian strukturalnych przy braku obrzęku szpiku lub osteitis;</p> <p>4.4 liczba wymaganych sygnałów:</p>		
--	--	--

<p>1) jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach,</p> <p>2) jeżeli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający.</p> <p>5) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>6) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu: Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</p> <p>1) w przypadku postaci osiowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii zmniejszenie wartości BASDAI \geq50% lub \geq2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub \geq1,1 jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p> <p>b) po 6 miesiącach (\pm 28 dni) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI $<$3 albo ASDAS $<$1,3;</p>		
---	--	--

<p>2) w przypadku postaci obwodowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (\pm 14 dni) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) po 6 miesiącach (\pm 28 dni) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</p> <p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;</p> <p>2) brak utrzymania kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;</p> <p>3) niska aktywność choroby w postaci osiowej lub obwodowej zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 12-15 miesięcy;</p> <p>4) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p> <p>5. Czas leczenia w programie:</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego, z zastrzeżeniem pkt 6 niniejszego programu.</p>		
---	--	--

<p>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p> <p>4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.</p> <p>5) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p> <p>6. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</p>		
---	--	--

<p>3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>		
---	--	--

Spis tabel

Tab. 1. Zmodyfikowane klasyfikacyjne kryteria nowojorskie dla rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [Wiland 2008]	10
Tab. 2. Kryteria diagnostyczne seronegatywnych spondyloartropatii (kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 roku) [Wiland 2008]	10
Tab. 3. Kryteria klasyfikacyjne ESSG dla spondyloartropatii zapalnych [Wiland 2008]	11
Tab. 4. Kryteria klasyfikacyjne w osiowej spondyloartropatii (u chorych z bólami krzyża ≥ 3 miesiące i początkiem choroby < 45 . roku życia) [Wiland 2008]	12
Tab. 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej	16
Tab. 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu	21
Tab. 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	22
Tab. 8. Tabela zestawienie działań niepożądanych etanerceptu (Erelzi®)	26
Tab. 9. Ceny Erelzi®	28
Tab. 10. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania	29
Tab. 11. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych	29
Tab. 12. Rekomendacje refundacyjne dla etanerceptu	34
Tab. 13. Zestawienie wybranych komparatorów	36
Tab. 14. Sposób i poziom finansowania certolizumabu pegol ze środków publicznych (NFZ)	37
Tab. 15. Charakterystyka komparatorów – certolizumab pegol (Cimzia®)	38
Tab. 16. Tabela zestawienie działań niepożądanych dla certolizumabu pegol (Cimzia®)	41
Tab. 17. Narzędzia oceny skuteczności dla terapii lekami kontrolującymi przebieg choroby. [ASAS handbook]	45
Tab. 18. Kontekst kliniczny wg schematu PICO	50
Tab. 19. Leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)	51

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
- ASAS handbook** The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. <http://www.asas-group.org/publications/ASAS-handbook.pdf>
- AWA Cimzia** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/094/AWA/094_AWA_OT_4351_13_Cimzia_nr-axSpA_2016.08.11.pdf
- Bakland 2013** Bakland G, Nossent HC. Epidemiology of spondyloarthritis: a review. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Sep;15(9):351. doi: 10.1007/s11926-013-0351-1. Review.
- Braun 2011** J Braun, R van den Berg, X Baraliakos, H Boehm, R Burgos-Vargas, E Collantes-Estevez, H Dagfinrud, B Dijkmans, M Dougados, P Emery, P Geher, M Hammoudeh, RD Inman, M Jongkees, MA Khan, u Kiltz, TK Kvien, M Leirisalo-Repo, WP Maksymowych, i Olivieri, K Pavelka, J Sieper, E Stanislawska-Biernat, D Wendling, S Özgocem, C van Drogen, BJ van Royen, D Van der Heijde. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
- Caro 2012** 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. *Value Health* 2012;15:796-803.
- ChPL Erelzi®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004192/WC500230142.pdf
- ChPL Cimzia®** Charakterystyka Produktu Leczniczego. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf
- EMA 2012** European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 December 2012.
- EULAR 2016** 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, Özgocmen 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 Jun;76(6):978-991.
- FDA 2007** Food and Drug Administration. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. May 2007.
- Feldtkeller 2003** Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003 Mar;23 (2):61-6.
- Jeleniewicz 2011** Jeleniewicz R, Suszek D, Majdan M. Opis przypadku Seronegatywna spondyloartropatia zapalna w przebiegu nieswoistego zapalenia jelit. *Reumatologia* 2011; 49, 6: 450-455.
- Keat 2005** Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Jul;44 (7):939-47.
- Kiltz 2012** Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Flörecke M, Bollow M, Braun J. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing

- spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Sep;64(9):1415-22. doi: 10.1002/ac r.21688.
- Kontny 2014** Kontny E. Nowe aspekty patogenezy spondyloartropatii zapalnych. Część I. Uwarunkowania genetyczne i rola cząsteczek HLA-B27. *Reumatologia* 2014; 52, 2: 105-111. doi: 10.5114/reum.2014.42795.
- NICE 2016** TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta383/resources/tnfalpha-inhibitors-for-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-pdf-82602848027077> [dostęp: 28.09.2017 r.].
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
- Poddubny 2012** Poddubny 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. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1998-2001.
- Reveille 2013** Reveille JD and Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American Journal of the Medical Science* 2013;345(6):431-436.
- Rozporządzenie MZ 2012** 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
- Rudwaleit 2009** Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83.
- Rudwaleit 2005** Rudwaleit M., Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 1000-1008.
- Sieper 2002** Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis*. 2002 Dec;61 Suppl 3:iii8-18.
- Stanisławska-Biernat 2012** Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustochowicz W. Spondyloartropatie. *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 2016** Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2016.
- 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)
- Wiland 2008** Wiland P. Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa? *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2/2012, s. 115-119.