



IGNORANTIA NOCET

Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu chorych z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02-661 Warszawa
Tel. +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 08.06.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 08.06.2021 r. *Analiza problemu decyzyjnego* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.25.2021.AM.6. Pierwotnie analiza została zakończona 08.04.2021 r. Zgodnie z prośbą uzupełniono uzasadnienie wyboru komparatora oraz opis wytycznych NICE 2021.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Aktualna praktyka kliniczna; • Niezaspokojona potrzeba lecznicza; • Uzasadnienie wyboru komparatora; • Kierunki analiz.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Interwencja; • Rekomendacje finansowe; • Opis wytycznych klinicznych.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis problemu zdrowotnego; • Efekty zdrowotne.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opis wytycznych klinicznych; • Opis komparatorów.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy AbbVie Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.....	12
3.1. Populacja docelowa	12
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenezę	14
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	15
3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia.....	17
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	26
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	28
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	29
4.1. Wytyczne kliniczne.....	29
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	47
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	48
5. Interwencja – upadacytytib.....	49
5.1. Rekomendacje finansowe	52
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	52
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	53

6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	53
6.1. Opis komparatorów	56
7. Efekty zdrowotne.....	62
8. Rodzaj i jakość dowodów	65
9. Kierunki analiz	66
9.1. Analiza kliniczna.....	66
9.2. Analiza ekonomiczna	72
9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	72
10. Załączniki	74
10.1. Projekt Programu lekowego	74
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiem opisanyymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	79
11. Spis tabel	80
13. Bibliografia.....	81

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków
AIAT	ang. <i>alanine transaminase</i> – aminotransferaza alaninowa
anty-TNF	ang. <i>tumor necrosis factor inhibitor</i> – inhibitor czynnika martwicy nowotworów
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
APLAR	ang. <i>Asia Pacific League of Associations for Rheumatology</i> – Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych Azji i Pacyfiku
ASAS	ang. <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> – międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii
ASAS HI	ang. <i>Assessment of Spondyloarthritis International Society Health Index</i> – wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS
ASDAS	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i> – skala służąca do pomiaru aktywności choroby
AspAT	ang. <i>asparagine aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ESSG	ang. <i>European Spondyloarthritis Group</i> – Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FACIT-F	ang. <i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i> – kwestionariusz oceny funkcji w trakcie leczenia przewlekłej choroby – zmęczenie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen B27</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IL-17	interleukina 17
IKS	iksekizumab
JAK	kinazy Janus
JSEQ	ang. <i>Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire</i> – kwestionariusz dotyczący jakości snu
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych
MCS	ang. <i>Mental Component Summary</i> – ocena jakości życia w wymiarze psychicznym
MID	ang. <i>minimally important difference</i> – najmniejsza istotna różnica
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mRNA	ang. <i>messenger ribonucleic acid</i> – matrycowy kwas rybonukleinowy
mSASSS	ang. <i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i> – zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OB	odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PCS	ang. <i>Physical Component Summary</i> – ocena jakości życia w wymiarze fizycznym
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PSR	ang. <i>Portuguese Society of Rheumatology</i> – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
QIDS-SR16	ang. <i>The Quick Inventory of Depressive Symptomatology (16-Item) (Self-Report)</i> – szybki wykaz objawów depresyjnych, służący do pomiaru 16 czynników z 9 różnych kryteriów dużej depresji

Skrót	Rozwinięcie
RTG	rentgen
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	ang. <i>Spondylitis Association of America</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapalnych Kręgosłupa
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SFR	fr. <i>Société française derhumatologie</i> – Francuskie Towarzystwo Reumatologii
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SPARTAN	ang. <i>Spondyloarthritis Research and Treatment Network</i> – badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna
SSR	ang. <i>Spanish Society of Rheumatology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne
TK	tomografia komputerowa
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworu
TOF	tofacytynib
UPA	upadacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WPAI	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i> – kwestionariusz pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).*

Celem APD dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

W ramach analizy problemu decyzyjnego przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);
- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

POPULACJA

Upadacytynib jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest ograniczona względem wskazania z Charakterystyki Produktu Leczniczego zawężającymi zapisami *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu rentgenowskim,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca zapalna choroba reumatyczna, obejmująca stawy, więzadła i ścięgna kręgosłupa oraz stawy krzyżowo-biodrowe, prowadząca do skostnień i ograniczeń ruchomości. Choroba ta dotyczy osób w wieku produkcyjnym gdyż rozpoczyna się zwykle przed 30 r.ż. Choroba prowadzi stopniowo do zeszywnienia stawów a jej charakterystycznymi objawami są ból, obrzęk oraz sztywność w miejscach, w których choroba się rozwija. Okresy zaostrzenia i remisji, charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, mogą powodować silne wahania nastroju, które w konsekwencji mogą doprowadzić do depresji. Według danych literaturowych przewidywana długość życia u chorych na ZZSK jest krótsza niż w populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania np. złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe. ZZSK stanowi poważny problemem dla zdrowia publicznego. Dotyka przede wszystkim osób młodych, które znajdują się w okresie największej aktywności zawodowej.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Objawy ZZSK tj. ból kręgosłupa, utrata mobilności, zmęczenie i senność mają znaczący wpływ na codzienne życie chorych i wykonywanie czynności. Choroba wpływa na utrudnienie relacji z innymi ludźmi a zmiany fizyczne towarzyszące chorobie mogą wpływać na wystąpienie objawów depresyjnych.

Mimo wprowadzenia do leczenia inhibitorów TNF (czynnik martwicy nowotworu) chorzy na SpA niezmiennie wykazują niezaspokojoną potrzebę odnośnie wprowadzania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2020* tylko około 45% do 50% chorych w badaniach klinicznych inhibitorów TNF wykazało odpowiedź wg kryteriów międzynarodowej grupy ekspertów w obszarze spondyloartropatii (ASAS40), a tylko około 15% do 20% osiągnęło stan remisji.

Zgodnie ze *Stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego* leczenie zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i rekomendacjami może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji oraz zachowanie pełnej sprawności u co raz większej liczby chorych. Refundacja nowych leków umożliwia zwiększanie dostępu chorych do skutecznych terapii oraz poprawy efektywności leczenia.

Produkt leczniczy Rinvoq™ finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)* może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Dodatkowo należy zauważyć iż produkt leczniczy Rinvoq™ dostępny jest w formie doustnych tabletek (w przeciwieństwie do ocenie dostępnych terapii biologicznych podawanych podskórnym lub dożylnie). Podanie doustne zwiększa wygodę stosowania i może wpływać na wyższe stosowanie się chorych do zaleceń.

INTERWENCJA	<p>Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Rinvoq™. Upadacytynib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem kinazy Janus. Kinazy janusowe są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę. Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie.</p>
KOMPARATOR	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Lek Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w leczeniu ZZSK w ramach <i>Programu lekowego leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)</i>. W związku z tym jako komparatory dla leku Rinvoq™ w populacji chorych na ZZSK należy wskazać leki finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab. Głównym komparatorem dla UPA jest sekukinumab (komparator praktyczny). Pozostałe leki, należące do grupy inhibitorów TNF, stanowią komparatory techniczne.</p> <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
PUNKTY KOŃCOWE	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Rinvoq™ (upadacytynib) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności fizycznej; • ocena ruchomości kręgosłupa; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • aktywność choroby; • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne; • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
METODYKA	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD). Celem APD dla leku Rinvog™ (UPA, upadacytyrib) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W *Rozporządzeniu z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

- opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji;
- opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania;

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS:

- populacja, w której dana interwencja będzie stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- proponowane komparatory (C);

- efekty zdrowotne, czyli punkty końcowe, względem których oceniana będzie efektywność kliniczna (O);
- rodzaj włączanych badań (S).

3. Problem zdrowotny – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3.1. Populacja docelowa

Upadacytytib zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Rinvoq™*, jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca [ChPL Rinvoq™].

Lek Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) [Załącznik B.36.]*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Rinvoq™ jest więc ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami *Programu lekowego*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy spełniający wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroillitis* w badaniu rentgenowskim (RTG);
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie¹;

¹ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:
a) wartość BASDAI (wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa) ≥ 4 lub wartość ASDAS (skala służąca do pomiaru aktywności choroby) $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;

c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Szczegółowy opis projektu *Programu lekowego* przedstawiono w rozdziale 10.1.

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową (spondyloartropatia osiowa) ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej tj. chorych na ZZSK.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Spondyloartropatie (SpA) seronegatywne to grupa wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych, charakteryzującą się podobieństwem uwarunkowań genetycznych oraz wspólnymi objawami klinicznymi. Do SpA zalicza się m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), reaktywne zapalenie stawów oraz zapalenie stawów towarzyszące przewlekłym zapalnym chorobom jelit. W patogenezie SpA istotne znaczenie odgrywają czynniki genetyczne (głównie występowanie antygeny HLA-B27²) i środowiskowe (palenie tytoniu, przebyte i istniejące infekcje), a także zaburzenia immunologiczne [PTR 2007, Stanisławska-Biernat 2012, Sobczyk 2018].

W zależności od dominujących objawów klinicznych wyróżnia się spondyloartropatię osiową (w której dominują objawy ze strony kręgosłupa) lub spondyloartropatię obwodową (manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*)) [Stanisławska-Biernat 2016].

W ramach spondyloartropatii osiowej (ang. *axial spondyloarthritis*) wyróżnia się:

c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana 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

² ludzki antygen leukocytarnego B27

- ⊛ ZZSK czyli zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. *ankylosing spondylitis, radiographic axial spondyloarthritis*), określane również jako choroba Bechterewa lub radiograficzna osiowa spondyloartropatia [Berg van den 2011, Moćko 2016];
- ⊛ spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*).

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca zapalna choroba reumatyczna, obejmująca stawy, więzadła i ścięgna kręgosłupa oraz stawy krzyżowo-biodrowe. Prowadzi ona do skostnień i ograniczeń ruchomości a jej charakterystycznymi objawami są ból, obrzęk oraz sztywność w miejscach, w których choroba się rozwija. Choroba ta dotyczy osób w wieku produkcyjnym gdyż rozpoczyna się zwykle przed 30 r.ż. Okresy zaostrzenia i remisji, charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej, mogą powodować silne wahania nastroju, które w konsekwencji mogą doprowadzić do depresji [Sobczyk 2018, Moćko 2016]. W klasyfikacji ICD-10 ZZSK określane jest kodem M45 [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogeneza

Patogeneza SpA nie została do końca poznana, ale złożony charakter zaburzenia wskazuje na etiologię wieloczynnikową [Zhao 2012]. Rozwój choroby może być związany z obecnością genu HLA-B27 który występuje u ponad 90% chorych na ZZSK i tylko u 4–6% osób w populacji ogólnej. Mimo wielu badań nie udało się stwierdzić, w jaki sposób HLA-B27 wpływa na powstanie choroby. Wiadomo też, że wiele osób mających ten antygen nigdy nie zachoruje [Stanisławska-Biernat 2015].

Przyczyną SpA mogą być zakażenia. Czynniki zakaźne mogą uczestniczyć w powstawaniu zapalenia w przebiegu spondyloartropatii za pośrednictwem antygeny HLA-B27. Drobnoustroje mogą łatwiej przenikać do tkanek ze względu na zwiększoną przepuszczalność błon śluzowych, którą stwierdza się u chorych na spondyloartropatie oraz mikrourazy powodujące zmiany w ścianach naczyń. Mikrourazy są uważane za jeden z czynników wpływających na proces tworzenia zmian zapalnych w przyczepach ścięgniastych [Zimmermann-Górska 2009].

W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają limfocyty T. Badania immunohistochemiczne wykazały w stawach obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. U chorych na ZZSK wykazano także znacznie zwiększone nacieki komórek

jednojądrzastych wykazujących obecność mRNA dla TNF- α (czynnik martwicy nowotworu) w tkance chrzęstnej stawów krzyżowo-biodrowych oraz przyczepów ścięgnistych [Moćko 2016].

Zapalenie początkowo powstaje w miejscach, w których więzadła łączą się z kośćmi. W czasie ustępowania zapalenia, zachodzi proces tworzenia kości w więzadłach, powodując zgrubienie i twardnienie kości, a nawet sztywność kręgosłupa [Zhao 2012].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Wyodrębniono 2 główne rodzaje kryteriów diagnostycznych SpA: kryteria proponowane przez Amora i wsp. z 1990 r. oraz proponowane przez ESSG (Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii) – z 1991 r. i odnoszące się do całej grupy SpA. Kryteria ESSG obejmują kryteria wstępne (zapalny ból krzyża, zapalenie stawów obwodowych) oraz mniejsze (np. SpA w wywiadzie, entezopatia, łuszczyca obecna lub przebyta, choroba Leśniowskiego-Crohna) – SpA rozpoznaje się, gdy spełnione jest przynajmniej jedno kryterium wstępne i jedno kryterium mniejsze. Kryteria Amora natomiast to zestaw objawów, z których żaden nie jest bezwzględnie konieczny, aby u chorego rozpoznać SpA. Obecność danego objawu jest punktowana – 1 lub 2 punkty, do postawienia rozpoznania wymaganych jest 6 punktów [Berg van den 2011, PTR 2007]. Specyficzność kryteriów Amora wynosiła 86,6%, natomiast czułość była bliska 90% [Wiland 2012].

W 2010 roku ASAS wprowadziła kryteria diagnostyczne dla osiowej spondyloartropatii, które pozwalają na wczesne rozpoznanie choroby, zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego i zmiany w obrazie radiograficznym stawów krzyżowo-biodrowych (na ogół upływa 6-8 lat zanim zapalenie będzie widoczne na zdjęciu rentgenowskim) [Berg van den 2011, Stanisławska-Biernat 2012].

Kryteria te przedstawiono poniżej.

Tabela 1.
Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS

Chorzy z bólem krzyża trwającym ≥ 3 miesiące i w wieku <45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości		
Objawy spondyloartropatii: <ul style="list-style-type: none"> • ból pleców o charakterze zapalnym • zapalenie stawów • zapalenie przyczepów ścięgnistych (pięta) • zapalenie tęczówki • <i>dactylitis</i> • łuszczyca skóry • choroba Leśniowskiego-Crohna/ wrzodziejące zapalenie jelita grubego 	lub	Obecny antygen HLA-B27 oraz ≥ 2 inne objawy spondyloartropatii

Chorzy z bólem krzyża trwającym ≥ 3 miesiące i w wieku <45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości		
<ul style="list-style-type: none"> • dobra odpowiedź na NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne); • wywiad rodzinny spondyloartropatii • HLA-B27 • zwiększone stężenie CRP (białko C-reaktywne). <p>Ból pleców o charakterze zapalnym wg ASAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek w czasie pojawienia się dolegliwości < 40 lat • początek przewlekły. <p>Termin sacroiliitis w badaniach obrazowych obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w obrazie rentgenowskim zmiany zdefiniowane wg kryteriów nowojorskich (obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie > II lub jednostronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie III–IV) lub • objawy zapalenia w obrazie MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego) sugerujące sacroiliitis 		

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Wiland 2012

Do Programu lekowego dla ZZSK kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroiliitis w badaniu RTG. Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2.
Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK

Kryteria	Opis
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.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Wiland 2012

Pierwsze objawy ZZSK to najczęściej ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, zapalenie stawów skokowych i/lub kolanowych, zapalenie przyczepów ścięgien (ścięgna piętowe, rozciągna podszwowe), zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka [Zimmermann-Górska 2009]. ZZSK częściej rozpoznawane jest u osób <30 r.ż. Choroba częściej występuje u mężczyzn (65-80%), dodatkowo ma u nich ostrzejszy przebieg [Maćko 2016].

Rozpoznanie choroby powinno się opierać na zebraniu wywiadu lekarskiego, zbadaniu ruchomości kręgosłupa oraz wykonaniu podstawowych badań laboratoryjnych, zdjęć rentgenowskich stawów krzyżowo-biodrowych i – jeśli to wskazane – zdjęć kręgosłupa. Badanie rezonansu magnetycznego (MRI) ma zastosowanie we wczesnym stadium choroby, kiedy na zdjęciach stawów krzyżowych nie ma jeszcze zmian, a mimo to lekarz podejrzewa spondyloartropatię lub ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015].

Postawienie rozpoznania ZZSK rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu [Wiland 2012]. Wielu chorych żyje z objawami choroby przez wiele lat, zanim zostaną zdiagnozowani. W związku z opóźnieniem rozpoznania SpA w wielu przypadkach należy pamiętać o odpowiedniej edukacji chorych i ich rodzin. U osób z zapalnym bólem kręgosłupa, które nie mają zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych, oznacza się obecność antygenu HLA-B27 we krwi i/lub wykonuje się badanie rezonansu magnetycznego (MRI) tych stawów. Na podstawie obecności antygenu HLA-B27 i/lub zmian w MRI można wcześniej rozpoznać spondyloartropatię osiową [Stanisławska-Biernat 2015].

W celu ułatwienia lekarzom ustalenia stopnia prawdopodobieństwa występowania osiowej spondyloartropatii zapalnej (axSpA) powstało tzw. „drzewo postępowania diagnostycznego”. Warunkiem podstawowym dla podejrzewania u chorego axSpA było występowanie bólu kręgosłupa trwającego przez okres 3 miesięcy, który to niesie ze sobą 5% ryzyko wystąpienia choroby. Jeżeli u chorego występuje zapalny ból kręgosłupa (spełniający kryteria wg Calina), a nie ma danych w kierunku zmian radiologicznych typowych dla ZZSK wtedy ryzyko rozwoju zwiększa się trzykrotnie (do 14%). Jeżeli chory nie spełnia kryteriów zapalnego bólu kręgosłupa wtedy ryzyko rozwoju axSpA zmniejsza się do <2%. Jeśli spełnione są przynajmniej dodatkowo trzy kryteria z skali Amora to wtedy stopień prawdopodobieństwa szacowany jest na poziomie 80-95%. Jeśli objawów dla SpA jest mniej niż 3 to należy wykonać badanie HLA-B27. Wtedy jeśli wynik jest dodatni oraz stwierdza się 1-2 kryteriów typowych dla SpA to rozpoznanie jest prawdopodobne w 80-90%. U chorych u których występuje zapalny ból kręgosłupa, HLA-B27 dodatni, ale nie ma typowych zmian radiologicznych to należy wykonać MRI nastawione na wykrycie zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych. Jeśli wypadnie ono dodatnio, wtedy stopień prawdopodobieństwa rozpoznania jest na poziomie 80-95%, czyli jest bardzo prawdopodobne bądź definitywne [Wiland 2012].

3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia

Monitorowanie chorych na ZZSK powinno obejmować:

- ⊗ wywiad i badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na działania niepożądane leków;
- ⊗ ocenę aktywności choroby;
- ⊗ okresową ocenę ruchomości kręgosłupa oraz ocenę funkcji chorego;
- ⊗ badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, stosowanego leczenia i wytycznych ASAS [Stanisławska-Biernat 2016].

Badaniami laboratoryjnymi służącymi do oceny aktywności choroby są badania krwi: odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (CRP). Ich podwyższenie może świadczyć o aktywnym procesie zapalnym [Stanisławska-Biernat 2015].

Miarą tego, czy chory dobrze odpowiada na zastosowane leczenie, jest nasilenie bólu kręgosłupa, obecność bólu stawów obwodowych, czas i nasilenie sztywności porannej, nasilenie uczucia ogólnego zmęczenia, a także zwiększenie stężenia CRP w surowicy i/lub zwiększenie OB. Zajęcie stawów obwodowych, szczególnie stawu biodrowego, oraz nawracające zapalenie tęczówki świadczy zwykle o ciężkim przebiegu choroby. Lekarz, uwzględniając te czynniki, sprawdza także, czy chory spełnia kryteria włączenia do programu lekowego [Stanisławska-Biernat 2015].

Regularną ocenę aktywności choroby, funkcji oraz zmian strukturalnych należy prowadzić za pomocą odpowiednich instrumentów (np. BASDAI, ASAS, ASDAS). Do długoterminowego monitorowania uszkodzeń strukturalnych można wykorzystać badanie RTG stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa. Do oceny i monitorowania aktywności SpA osiowej można wykorzystać badanie MRI stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa (sekwencje STIR są wystarczające, użycie kontrastu nie jest konieczne) [Zimmermann-Górska 2018].

Częstość wizyt lekarskich zależy od stanu chorego, aktywności choroby, objawów pozastawowych oraz stosowanego leczenia. W celu oceny postępu zmian strukturalnych wykonuje się klasyczne zdjęcia rentgenowskie kręgosłupa. Postęp zmian, np. tworzenie się nowych syndesmofitów, można stwierdzić nie wcześniej niż po 2 latach od poprzedniego badania [Stanisławska-Biernat 2016].

Szczegółowy opis parametrów stosowanych w celu monitorowania choroby i wyników leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową

Punkt końcowy	Opis
Pierwszorzędowe punkty końcowe	
ASAS	<p>W celu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na ZZSK stosuje się kryteria ASAS stworzone przez międzynarodową grupę reumatologów, epidemiologów, chorych oraz przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego z ponad 21 krajów. Kryteria odpowiedzi ASAS (ASAS20, ASAS40) są szeroko stosowane w badaniach klinicznych. Kryteria te składają się z sześciu domen (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby, ból kręgosłupa, funkcjonowanie, stan zapalny, białko C-reaktywne i ruchomość kręgosłupa). Ból kręgosłupa ocenia się na podstawie kryteriów ASAS za pomocą następujących pytań: „w jakim stopniu cierpisz na ból kręgosłupa z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa?” i „jaki jest stopień bólu kręgosłupa z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w nocy”? Odpowiedzi ocenia się w skali od 0 (brak bólu) do 10 (najpoważniejszy ból). Funkcjonowanie ocenia się za pomocą skali BASFI (opisano poniżej). Zapalenie ocenia się za pomocą średniej z pytań BASDAI 5 i 6, które odnoszą się do intensywności i czasu trwania sztywności porannej (opisane poniżej). CRP czyli miara reagenta ostrej fazy, jest mierzone za pomocą testu o wysokiej czułości w laboratorium centralnym. Ruchliwość kręgosłupa ocenia się za pomocą wskaźnika BASMI (skala służąca do oceny ruchomości stawów): ocenia się boczne zgięcie kręgosłupa, odległość tragus-ściana, zgięcie łędźwiowe (zmodyfikowany test Schobera), maksymalny dystans międzyżebrowy i rotację szyjki.</p> <p>ASAS20 i ASAS40 zdefiniowane są jako poprawa odpowiednio o co najmniej 20% lub 40% oraz bezwzględna poprawa odpowiednio o co najmniej 1 lub 2 jednostki w skali 0-10 mm w co najmniej 3 z następujących dziedzin: ogólna ocena chorego, ból, funkcjonowanie i sztywność poranna, bez pogorszenia w pozostałej dziedzinie. Pomimo że odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS20 został zaakceptowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy dla wielu produktów leczniczych, oczekuje się większej odpowiedzi klinicznej w przypadku leków biologicznych lub nowych produktów leczniczych. Zatem kryteria odpowiedzi ASAS40 są preferowanym pierwszorzędnym punktem końcowym. <u>Wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi.</u></p>
ASDAS	<p>Wskaźnik ASDAS to zwalidowany i zaakceptowany wskaźnik oceny aktywności choroby, w którym ocenie podlega:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowity ból pleców (pytanie BASDAI 2); • aktywność choroby w ocenie chorego (indywidualna domena ASAS); • ból / obrzęk obwodowy (pytanie BASDAI 3); • czas trwania sztywności porannej (pytanie BASDAI 6); • CRP w mg/l (reagent fazy ostrej). <p>Aby ułatwić interpretację znaczenia klinicznego obserwowanego efektu lepsze są analizy odpowiedzi respondentów niż średnie zmiany bezwzględne, ale należy przedstawić obie wartości.</p> <p>Zdefiniowano cztery stany aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieaktywna (ASDAS <1,3); • niska aktywności (ASDAS ≥1,3 do <2,1); • wysoka aktywność (ASDAS ≥2,1 do ≤3,5); • bardzo wysoka aktywność (ASDAS >3,5).

Punkt końcowy	Opis
	<p>Klinicznie istotna poprawa wyniku ASDAS zdefiniowana jest jako spadek wyniku ASDAS $\geq 1,1$ w stosunku do wartości początkowej, natomiast znaczną poprawę ASDAS zdefiniowano jako zmniejszenie ASDAS $\geq 2,0$ od wizyty początkowej.</p> <p>Wraz ze wzrostem dostępności skutecznych terapii axSpA remisja choroby jest coraz częściej uważana za właściwy cel terapeutyczny. Całkowita remisja w axSpA nie została jeszcze formalnie zdefiniowana i może nie być realistycznym celem. Częściowa remisja lub niska aktywność choroby, w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria, tj. choroba nieaktywna ASDAS $< 1,3$, niska aktywność choroby ASDAS $< 2,1$, częściowa remisja ASAS (wartość ≤ 2 (w skali 0-10) w każdej dziedzinie), BASDAI < 3, jest bardziej realistyczna.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	
BASDAI	<p>BASDAI jest wskaźnikiem złożonym, który obejmuje ocenę przez chorych objawów bólu, dyskomfortu, sztywności i zmęczenia. Jest to szeroko stosowana miara aktywności choroby. Narzędziem służącym do oceny aktywności choroby jest kwestionariusz wypełniany samodzielnie przez chorego. Jest to złożony wskaźnik, który rejestruje reakcje chorych na główne objawy zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Obejmuje sześć pytań dotyczących pięciu głównych objawów: zmęczenia, bólu osiowego (kręgosłupa) i stawów obwodowych, miejscowej tkliwości i sztywności porannej (zarówno stopień sztywności, jak i czas, w którym sztywność się utrzymuje). Odpowiedzi chorych są zapisywane na 10-jednostkowej poziomej numerycznej skali ocen, 10 cm wizualnej skali analogowej lub numerycznej skali odpowiedzi (od 1 do 10). Końcowy wynik BASDAI mieści się w zakresie od 0 do 10: im wyższy wynik, tym większy zmierzony stopień aktywności choroby. Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzony przez poprawę o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w BASDAI uważany jest za przydatny do oceny klinicznej korzyści leczenia. Najmniejsza istotna zmiana (MID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10).</p>
Wskaźnik ruchomości kręgosłupa	<p>Wskaźnik ASAS nie obejmuje oceny ruchomości kręgosłupa, która jest istotnym parametrem skuteczności w leczeniu axSpA. Dlatego, jeśli wskaźnik ASAS zostanie wybrany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, należy go uzupełnić o ocenę ruchomości kręgosłupa jako drugorzędowy punkt końcowy. Opracowano kilka narzędzi a ich połączenie może być używane w badaniach klinicznych. Rozszerzanie klatki piersiowej, zmodyfikowany test Schobera czy boczne zgięcie kręgosłupa należą do najbardziej znanych metod pomiaru ruchomości kręgosłupa, jednak charakteryzują się one znacznie zróżnicowaną wydajnością i niezawodnością.</p> <p>Wskaźnik BASMI jest złożoną miarą ruchomości kręgosłupa i funkcji stawu biodrowego, która była stosowana w badaniach klinicznych i jest również akceptowaną metodą. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości.</p> <p>Poranna sztywność kręgosłupa, która poprawia się wraz z ruchem jest istotnym objawem związanym z zapaleniem w axSpA. Wskaźnik BASDAI zapewnia dobrą ocenę sztywności poprzez połączenie dwóch pytań. Jedna pozycja mierzy intensywność porannej sztywności za pomocą skali VAS³ (w zakresie 0-10 cm) lub w skali numerycznej NRS (w zakresie 0-10), a druga pozycja dotyczy czasu trwania sztywności od momentu przebudzenia. Oba pytania odnoszą się do sytuacji z poprzedniego tygodnia. Skala ASDAS obejmuje również jedną pozycję do oceny czasu trwania sztywności porannej.</p>

³ staw krzyżowo-biodrowy

Punkt końcowy	Opis
BASFI	Istnieje kilka akceptowalnych narzędzi do pomiaru sprawności fizycznej u chorych na axSpA. Najbardziej znanym narzędziem jest kwestionariusz BASFI. Składa się z ośmiu szczegółowych pytań dotyczących funkcjonowania i dwóch pytań dotyczących zdolności chorego do radzenia sobie w życiu codziennym. Na każde pytanie odpowiada się na 10 cm poziomej wizualnej skali analogowej lub numerycznej skali odpowiedzi (od 0 do 10), której średnia daje wynik BASFI (w skali od zera do 10). Im wyższy wynik BASFI, tym większy stopień upośledzenia czynnościowego, zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę. Minimalna istotna różnica (MID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali. Wydaje się, że kwestionariusz BASFI jest bardziej wrażliwy na zmiany i łatwiejszy w użyciu niż inne narzędzia.
Wyniki zgłaszane przez chorych	Wyniki i ocenę jakości życia zgłaszane przez chorych można uznać za drugorzędowe punkty końcowe. Subiektywna ocena chorego jest ważną zmienną uzupełniającą, którą można zmierzyć za pomocą wizualnej skali analogowej, prosząc chorych o poinformowanie o jego ogólnym stanie w ostatnim okresie (na przykład w zeszłym tygodniu). Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego odnosi się do pojedynczej określonej domeny ASAS w oparciu o NRS. W celu przeprowadzenia tej oceny chory jest proszony o odpowiedź na następujące pytanie: „Jaka była średnia aktywność zapalenia stawów kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia?” Odpowiedź zostaje zarejestrowana w NRS i zostaje oceniona w przedziale od „0” (nieaktywny) do „10” (bardzo aktywny). Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego jest umiarkowanie skorelowana z ASAS HI (wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS). Chociaż w literaturze nie zidentyfikowano MID, w badaniu walidacyjnym ustalono że dla poszczególnych domen w ASAS minimalna zmiana, którą należy uznać za wykrywalną, wynosiłaby w przybliżeniu dwie do trzech jednostek w skali od 0 do 10,26 pkt. Ponadto międzynarodowe badanie walidacyjne na podstawie oceny ASAS HI ustaliło wartości odciążenia jako mniej niż trzy i więcej niż sześć na NRS, aby rozróżnić „dobry” i „zły” stan zdrowia.
Reagenty ostrej fazy	Chociaż poziomy białka C-reaktywnego (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) mogą być związane z aktywnością choroby i jej rokowaniem, nie ma danych potwierdzających je jako użyteczne surogaty do oceny skuteczności leczenia w axSpA, ale mogą one zapewnić przydatne informacje na temat efektów leczenia. Uważa się jednak, że CRP jest ważnym czynnikiem dla ustalenia obecności aktywnej choroby.
Stawy obwodowe i przyczepy ścięgna	W zależności od stopnia zajęcia ocena stawów obwodowych może mieć znaczenie przy mierzeniu skuteczności leków w axSpA. Skuteczność leku w zakresie zajęcia przyczepów ścięgniastych należy zawsze ocenić u chorych z tą kliniczną manifestacją. Skuteczność leku w odniesieniu do stawów obwodowych można mierzyć jako liczbę obrzękniętych lub tkliwych stawów w oparciu o 44 stawy bez stopniowania lub ważenia. Wartość pomiaru skuteczności w stawach obwodowych zależy od stopnia zajęcia. Opracowano kilka wskaźników aby zapewnić wykonalną metodę oceny entezopatii. Indeks MASES (skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych) oparty na 13 przyczepach ścięgniastych może być akceptowalnym narzędziem, ale odpowiednie mogą być również inne, bardziej kompleksowe miary, o ile zostaną zweryfikowane i wiarygodne.

Punkt końcowy	Opis
<p>Jakość życia</p>	<p>Można ją ocenić za pomocą określonych skal (np. ASAS HI) lub ogólnych narzędzi (np. SF-36⁴, FACIT-F⁵, EQ-5D⁶). Wykorzystywanie przyjętych wielowymiarowych skal oceniających jakość życia może dostarczyć informacji uzupełniających skuteczność wykazywaną przez główne zmienne.</p> <p>ASAS HI jest 17-elementowym instrumentem stosowanym przez chorych, zaprojektowanym do oceny funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia. Wyniki dla ASAS HI mieszczą się w zakresie od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (zły stan zdrowia). Każda pozycja składa się z jednego pytania, na które chory udziela odpowiedź „zgadzam się” (1 punkt) lub „nie zgadzam się” (0 punktów). Wynik „1” zostaje przyznany, gdy pozycja została potwierdzona, wskazując na niekorzystny stan zdrowia. Wszystkie wyniki są sumowane, aby uzyskać łączny wynik. Wskaźnik ASAS HI został oceniony w międzynarodowym badaniu walidacyjnym, które obejmowało tłumaczenia ASAS HI w 23 krajach. W literaturze nie zidentyfikowano MID, a najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia, określono na 5,0 pkt. Najbardziej istotny klinicznie próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu z „złym / bardzo złym” określono jako wynik 12,0 lub wyższy.</p> <p>Europejska skala oceny jakości życia jest zwalidowanym, ogólnym instrumentem do oceny jakości życia, który można zastosować do szerokiego zakresu schorzeń. Pierwsza z dwóch części EQ-5D 5L to opisowy system klasyfikujący respondentów (w wieku ≥ 12 lat) w jeden z 243 różnych stanów zdrowia. System opisowy składa się z następujących pięciu wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort oraz lęk / depresja. Każdy wymiar ma pięć możliwych poziomów oceny (brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy lub ekstremalne problemy). Respondenci proszeni są o wybranie poziomu, który odzwierciedla ich stan zdrowia dla każdego z pięciu wymiarów. Druga część to 20 cm EQ-VAS z punktami końcowymi oznaczonymi jako 0 i 100, z odpowiednimi kotwicami „najgorszego możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia” i „najlepszego” możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia”. Respondenci proszeni są o ocenę ich stanu zdrowia poprzez narysowanie linii na EQ-VAS, który najlepiej odzwierciedla ich stan zdrowia w danym dniu. W związku z tym EQ-5D tworzy trzy rodzaje danych dla każdego respondenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil wskazujący zakres problemów w każdym z pięciu wymiarów reprezentowanych przez pięciocyfrowy deskryptor; • wskaźnik zdrowia ważony preferencjami populacji oparty na systemie opisowym; • samodzielną ocenę stanu zdrowia na podstawie EQ-VAS. <p>Wynik EQ-5D jest generowany przez zastosowanie wieloatrybutowej funkcji użyteczności do systemu opisowego. Dostępne są różne funkcje użytkowe, które odzwierciedlają preferencje określonych populacji. Najniższy możliwy wynik ogólny (odpowiadający poważnym problemom we wszystkich pięciu atrybutach) różni się w zależności od użyteczności funkcji stosowanej w systemie opisowym (np. -0,59 dla algorytmu brytyjskiego i -0,109 dla algorytmu amerykańskiego). Wyniki mniejsze niż 0 reprezentują stany zdrowia, które są oceniane przez społeczeństwo jako „gorsze niż martwy”, podczas gdy wyniki 0 i 1,00 są przypisywane stanom „martwy” i „doskonały stan zdrowia”. Zgłoszone wskaźniki MID dla tej skali wahały się od 0,033 do 0,074.</p>

⁴ krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

⁵ kwestionariusz oceny funkcji w trakcie leczenia przewlekłej choroby – zmęczenie

⁶ europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia

Punkt końcowy	Opis
	<p>Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można również oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36. Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych. Zawiera osiem dziedzin (funkcjonowanie fizyczne, ból, vitalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie psychologiczne, ogólne postrzeganie zdrowia i ograniczenia pełnienia roli z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych) i dwa podsumowania składowe dotyczące zdrowia fizycznego i psychicznego (PCS i MCS). Wyniki domeny i wyniki podsumowujące mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia. Zarówno skale PCS, jak i MCS są przekształcane w celu uzyskania średniej 50 i SD 10 w ogólnej populacji. Dlatego wszystkie wyniki powyżej lub poniżej 50 są uważane za powyżej lub poniżej średniej dla ogólnej populacji USA. Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 wynoszą uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI.</p> <p>ASQoL to specyficzny kwestionariusz który służy do oceny jakości życia w ZZSK. Składa się z 18 pytań i ocenia m.in. zdolność chorych do wykonywania codziennych czynności, funkcjonowanie emocjonalne, ból, zmęczenie i problemy ze snem. Ocena mieści się w zakresie od 1 (potwierdzenie trudności) do 0. Całkowity wynik mieści się w zakresie od 0 do 18. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia i mniejszą skuteczność leczenia. MID dla poprawy definiowana jest jako obniżenie wyniku o co najmniej 2 pkt a MID dla pogorszenia jest definiowana jako wzrost o 1 pkt.</p>
<p>Uszkodzenia strukturalne</p>	<p>Ocena uszkodzeń strukturalnych i progresji opiera się głównie na radiografii. Zmiany osteodestrukcyjne i osteoproliferacyjne są wykrywalne i należy różnicować zmiany ostre i przewlekłe. Uszkodzenia strukturalne można wykryć za pomocą konwencjonalnych zdjęć rentgenowskich, sekwencji ważonych MRI/T1 oraz pomiarów DEXA lub ilościowych pomiarów w tomografii komputerowej.</p> <p>Zmodyfikowany SASSS został wybrany jako preferowana certyfikowana i czuła metoda oceny zmian radiologicznych. Aby jednak ocenić znaczenie wszelkich zmian, metody obrazowania powinny być poparte wykazaniem wpływu na kliniczne konsekwencje spowolnienia lub zapobiegania uszkodzeniom strukturalnym (tj. wpływowi na ruchomość kręgosłupa). mSASSS (zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) jest wiarygodny i przydatny do oceny rozległych uszkodzeń w przebiegu ZZSK. ASAS preferuje ocenę mSASSS w badaniach klinicznych. Wynik mSASSS uzyskuje się, oceniając przednie odcinki odcinka lędźwiowego (L1-L5) i kręgosłupa szyjnego (C2-T1) w widoku bocznym. Każde miejsce otrzymuje punktację od 0 (normalne) do 3 (zespoły pomostowe) pkt, co daje łączny zakres punktów od 0 do 72. Nie ocenia kręgosłupa piersiowego. W celu walidacji skali wykorzystano 48-tygodniowe badanie z udziałem 57 chorych.</p> <p>Radiogramy należy wykonywać w ustalonych i wcześniej określonych punktach czasowych i powinno oceniać je co najmniej dwóch ocenających zaślepionych pod kątem przypisania chorego do rodzaju leczenia, chronologicznej kolejności zdjęć radiologicznych i wstępnej oceny innego ocenającego. Należy podać średnie zmiany całkowitego wyniku w stosunku do wartości początkowej. Ponadto należy przedstawić analizy respondentów u chorych bez progresji radiologicznej. Metoda uzyskiwania wyniku końcowego powinna być szczegółowo opisana (np. konsensus) i predefiniowana.</p> <p>Chociaż nie zostało to w pełni zwalidowane do oceny zmian w czasie, rezonans magnetyczny kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych może być wykorzystany do oceny objawów i następstw zapalenia w obrazowaniu. Do pomiaru zmian MRI należy używać zatwierdzonych narzędzi, tj. SPARCC.</p> <p>Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI, który ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych. Wszystkie 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi (od C2 do S1) są oceniane pod kątem obrzęku szpiku kostnego. Pojedyncza jednostka dysko-kręgowa ma zakres punktacji od zera do 18, co daje maksymalny wynik całkowity do 414, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan chorego. MID</p>

Punkt końcowy	Opis
	<p>ustalono na poziomie 5,0 jednostek. Punktacja SPARCC MRI dla SIJ (staw krzyżowo-biodrowy) jest metodą punktacji opartą na ocenie zwiększonego sygnału oznaczającego obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR ważonych T2. Wszystkie zmiany sygnału w obrębie kości biodrowej i kości krzyżowej aż do otworu krzyżowego są oceniane w sześciu kolejnych przekrojach SIJ. Każdy SIJ jest podzielony na cztery ćwiartki: górny biodrowy, dolny biodrowy, górny krzyżowy i dolny krzyżowy. Obecność zwiększonego sygnału na STIR w każdym z tych czterech kwadrantów jest oceniany na zasadzie dychotomii, gdzie jeden wskazuje na zwiększony sygnał, a zero na normalny sygnał. Całkowite wyniki SPARCC SIJ mogą wynosić od 0 do 72, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan zdrowia. Wykazano, że wynik SPARCC MRI dla SIJ jest skorelowany z ASDAS. Stwierdzono wartość najmniejszej istotnej zmiany jako 2,5 jednostki.</p>
Dodatkowe punkty końcowe	
Objawy pozastawowe	<p>Biorąc pod uwagę występowanie dobrze znanych objawów pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenie jelit i łuszczyca, należy udokumentować historię (obecność) tych objawów oraz nowe wystąpienie lub pogorszenie tych objawów.</p>
Ból	<p>Ból jest mierzony odpowiednio za pomocą odpowiedzi chorego ocenianych w skali VAS. Chorego należy zapytać zarówno o specyficzny ból w nocy, jak i ogólny ból spowodowany przez axSpA i należy je zgłaszać osobno. Pytanie powinno odnosić się do ostatniego czasu (np. ostatniego tygodnia lub ostatnich 48 godzin).</p> <p>Dodatkowe pomiary bólu mogą być dostarczone przez trzy z sześciu pozycji wskaźnika BASDAI, które dotyczą bólu i dyskomfortu w ciągu ostatniego tygodnia. Te trzy pozycje oceniają:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ogólny ból szyi, pleców lub bioder; 2) ogólny poziom bólu/obrzęku stawów innych niż szyja, plecy lub biodra; 3) ogólny dyskomfort z jakichkolwiek obszarów wrażliwych na dotyk lub ucisk. <p>Ból można również ocenić na podstawie 2 z 6 pozycji wskaźnika ASDAS, które oceniają ból pleców i ból/obrzęk obwodowy.</p>
JSEQ	<p>JSEQ (kwestionariusz dotyczący jakości snu) to 4-elementowy instrument stosowany przez chorych, przeznaczony do oceny problemów ze snem w badaniach klinicznych. JSEQ ocenia częstotliwość zaburzeń snu w czterech kategoriach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • problemy z zasypianiem; • budzenie się kilka razy w nocy; • trudności z zasypianiem (w tym zbyt wczesne budzenie się); • budzenie się po zwykłej ilości snu z uczuciem zmęczenia i wyczerpania. <p>Chorzy podają liczbę dni w których wystąpił każdy z tych problemów w ostatnim miesiącu na sześciostopniowej skali Likerta od zera – wskazując „brak dni” do pięciu – wskazując „22 do 30 dni”. Całkowity wynik JSEQ mieści się w zakresie od 0 do 20, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zaburzenia snu. W literaturze nie zidentyfikowano MID.</p>
Zmęczenie	<p>Wskaźnik nasilenia zmęczenia NRS jest jednoelementową, raportowaną przez chorych, 11-punktową skalą poziomą, gdzie 0 oznacza „brak zmęczenia”, a 10 oznacza „tak zły, jak można sobie wyobrazić”. Chorzy oceniają swoje zmęczenie („uczucie zmęczenia lub znużenia”), oznaczając liczbę opisującą ich najgorszy poziom zmęczenia w ciągu ostatnich 24 godzin. Dla tego wyniku nie zidentyfikowano MID.</p>
Depresja	<p>QIDS-SR16 (szybki wykaz objawów depresyjnych, służący do pomiaru 16 czynników z 9 różnych kryteriów dużej depresji) to 16-elementowy instrument przeznaczony do samodzielnego stosowania, służący do oceny występowania i nasilenia objawów depresji, wymienionych w</p>

Punkt końcowy	Opis
	<p>podręczniku zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydanie 4. Chorzy są proszeni o rozważenie każdego stwierdzenia w odniesieniu do ich samopoczucia w ciągu ostatnich siedmiu dni. Dla każdej pozycji istnieje czteropunktowa skala od 0 do 3. Szesnaście pozycji odpowiadających dziewięciu domenom depresji jest sumowanych w celu uzyskania pojedynczego wyniku w zakresie od 0 do 27 pkt, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie objawów. Domeny oceniane przez to narzędzie to smutny nastrój, koncentracja, samokrytyka, myśli samobójcze, zainteresowanie, energia / zmęczenie, zaburzenia snu (bezsennność początkowa, środkowa i późna lub hipersomnia), spadek / wzrost apetytu / masy ciała oraz pobudzenie psychoruchowe /opóźnienie. W badaniu walidacyjnym przeprowadzonym na chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi wykazano że QIDS-SR16 jest silnie skorelowany ze Skalą Oceny Hamiltona dla Depresji. W literaturze nie zidentyfikowano MID.</p>
<p>Produktywność</p>	<p>WPAI-SpA (kwestionariusz pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej) to zwalidowane 6-pozycyjne narzędzie stosowane przez chorych, zaprojektowane do oceny wpływu SpA na produktywność w pracy i zaburzenia aktywności. Ustalono cztery zmienne: procent absencji, procent prezentyzmu, ogólny wynik upośledzenia pracy, który łączy w sobie absencję i prezentyzm oraz procent upośledzenia czynności wykonywanych poza pracą. Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie produktywności. W literaturze nie zidentyfikowano MID.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *EMA 2017, Stanisławska-Biernat 2016, CADTH 2016, Richard 2018, van der Heijde 2019*

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Charakterystycznymi objawami ZZSK są: ból, obrzęk oraz sztywność w miejscach, w których choroba się rozwija [Moćko 2016]. Ból w przebiegu ZZSK ma pewne cechy charakterystyczne: zaczyna się w młodym wieku, nasila się w nocy i godzinach porannych, nie ustępuje po odpoczynku, a zmniejsza się po ćwiczeniach, towarzyszy mu uczucie sztywności porannej. Ból z okolicy krzyżowo-lędźwiowej może promieniować do pośladków i pachwin. Po dłuższym czasie trwania choroby pojawiają się bóle odcinka piersiowego kręgosłupa i szyi. Mogą im towarzyszyć bóle opasujące klatki piersiowej dające uczucie ściskania obręczą klatki piersiowej [Stanisławska-Biernat 2015].

Objawy ogólne ZZSK to stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia [Zimmermann-Górska 2018].

Objawy podmiotowe ZZSK obejmują:

- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (u ok. 30% chorych na ZZSK) Objawy obejmują ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt; objawy ustępują po 4–8 tyg., ale mogą nawracać. Najczęściej zajęte jest jedno oko, ale w razie nawrotu może wystąpić zapalenie błony drugiego oka. W konsekwencji choroby może nastąpić pogorszenie widzenia. Jeśli wcześniej nie podjęto właściwego leczenia, może dojść do jaskry i utraty wzroku [Stanisławska-Biernat 2015, Zimmermann-Górska 2018];
- ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, zwykle tępy, trudny do umiejscowienia, jednostronny lub obustronny, przerywany, po kilku miesiącach stały; objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych (u 10–20%), przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego, innych stawów (najczęściej biodrowego i barkowego, rzadziej mostkowo-obojczykowego, skroniowo-żuchwowego i in.) [Zimmermann-Górska 2018];
- niedomykalność zastawki aortalnej, zapalenie aorty wstępującej, zaburzenia przewodnictwa, zapalenie osierdzia;
- zmiany śródmiąższowe w górnych płatach płuc, w płucach mogą się tworzyć jamy, często będące miejscem zakażeń grzybiczych [Zimmermann-Górska 2018];

- wrzody żołądka lub dwunastnicy, u 30–60% chorych bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy [Zimmermann-Górska 2018];
- objawy neurologiczne w przypadku podwichnięcia w stawie szczytowo-obrotowym lub szczytowo-potylicznym, bądź złamania kręgu szyjnego; ból, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są przyczyną depresji [Zimmermann-Górska 2018];
- białkomocz m.in. wskutek odkładania się w nerkach złogów amyloidu lub nefropatii [Moćko 2016, Zimmermann-Górska 2018].

W wyniku długotrwałego procesu zapalnego może dochodzić do nieodwracalnych zmian w kręgosłupie, czego wyrazem jest ograniczenie jego ruchomości, a u części chorych nawet całkowite jego usztywnienie. Występuje trudność w schylaniu się do przodu i do boku, dotknięciu palcami do podłogi, obróceniu szyi w bok, do tyłu i do boku [Stanisławska-Biernat 2015]. U części chorych poza zmianami w kręgosłupie występują bóle i obrzęki stawów, np. kolanowych czy barkowych. Często pierwszym objawem choroby jest obrzęk kolana. Lekarz w czasie badania może stwierdzić obecność wysięku, tzn. zwiększonej ilości płynu stawowego [Stanisławska-Biernat 2015]. W przebiegu choroby może dojść do ankylozy – zeszywnienia stawów do stopnia, w którym mogą trwale zrosnąć się ze sobą [NASS 2014]. W przebiegu osiowej SpA może również dochodzić do stopniowego, nieodwracalnego uszkodzenia kości (takich jak erozja i skleroza kości). We wczesnych stadiach choroby uszkodzenia te związane są z osteoporozą kręgosłupa i mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jego złamania w późniejszym życiu chorego [NASS 2014].

Rokowanie

Według danych literaturowych przewidywana długość życia u chorych na ZZSK jest krótsza niż w populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania np. złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe.

U około 10% chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) stwierdza się istotne klinicznie zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego, natomiast zmiany subkliniczne, które podlegają przyspieszonej progresji, obserwuje się nawet u 80% chorych. [Instytut Reumatologii 2014].

U chorych na spondyloartropatię ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest zwiększone od 1 do 5 razy w porównaniu ze zdrową populacją. Przekłada się to na zwiększone ryzyko zgonu [Instytut Reumatologii 2014].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Pierwsze objawy ZZSK pojawiają się zwykle w trzeciej dekadzie życia. Choroba występuje częściej w Europie (średnio 23,8 przypadku/10 000 osób) niż w Azji (średnio 16,7/10 000) czy Ameryce Łacińskiej (średnio 10,2/10 000). Występuje pewna przewaga występowania ZZSK u mężczyzn w porównaniu z kobietami (w proporcji ok. 2 : 1), choć może to być zróżnicowane zależnie od regionu geograficznego [Wiland 2019].

Przyjmuje się, że w Stanach Zjednoczonych chorobowość dla ZZSK wynosi od 0,52 do 0,55 [NICE 2015]. Częstość występowania ZZSK w Europie szacuje się na około 0,3-0,5%, wśród rasy kaukaskiej jest to 0,05-0,23%, natomiast na świecie ocenia się ją na około 0,2-1,4%. ZZSK najczęściej rozpoznaje się w trzeciej dekadzie życia (poniżej 30. roku życia) [Maćko 2016].

Częstość występowania ZZSK w Polsce nie jest jednoznacznie określona [Moćko 2016]. Według jednego ze źródeł w Polsce (dane na 2013 rok) jest 30 500 chorych na ZZSK⁷ [Péntek 2014]. W publikacji *Stanisławska-Biernat 2015* wskazano zaś, że w Polsce żyje ok. 50 000 chorych na ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015].

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy jest ograniczona, gdyż do leczenia UPA kwalifikować się będą jedynie chorzy spełniający kryteria włączenia do *Programu lekowego B.36*.

W *Protokole Nr 138 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* z dnia 27 stycznia 2021 roku wskazano, że liczba chorych aktywnie leczonych lekami biologicznymi w ZZSK wynosi 5 348 chorych [Protokół ZKLBCChR].

⁷ dane dla chorych od 16. r.ż.

Szczegółowe szacunki dotyczące liczebności populacji docelowej rozpatrywanej w ramach niniejszej analizy znajdują się w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia* stanowiącej integralną część wniosku refundacyjnego.

Społeczno - ekonomiczne obciążenie chorobą

Choroby przewlekłe, w tym ZZSK, wpływają na funkcjonowanie chorego w aspekcie społecznym (utrudnienie relacji z innymi ludźmi), emocjonalnym (zdolność wyrażania emocji, intensywność), zawodowym (ograniczenie funkcjonowania) i duchowym (zmiana postrzegania świata). Rozpoznanie choroby wiąże się z możliwością rozwoju niepełnosprawności, zmniejszeniem atrakcyjności fizycznej i koniecznością zmiany planów życiowych. Zmiany fizyczne towarzyszące chorobie np. usztywnienie kręgosłupa i przodopochylenie w ZZSK, ograniczona ruchomość, brak kontroli aktywności choroby, bólu, odczuwanie przewlekłego zmęczenia, problemy ze snem, mogą wpływać na wystąpienie objawów depresyjnych [Sierakowska 2017].

ZZSK stanowi poważny problemem dla zdrowia publicznego. Dotyka przede wszystkim osób młodych, które znajdują się w okresie największej aktywności zawodowej, w związku z czym zmniejszona produktywność powoduje ogromne straty dla społeczeństwa. Absencja chorobowa z powodu ZZSK w 2013 roku wynosiła blisko 108 tys. dni, a w 2012 roku – 105 tys. dni. W 2011 roku z powodu ZZSK rehabilitacji zostało poddane 170 osób, w tym 160 mężczyzn i 10 kobiet [Maćko 2016].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu spondyloartropatii osiowej, przedstawiono w poniższym rozdziale, w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych. W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące w leczenia spondyloartropatii osiowej.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 10 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje. Przedstawiono dokumenty wydane nie później niż w 2016 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej.

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ⁸	Rok wydania	Cel
Zagraniczne		
NICE	2021	Leczenie spondyloartropatii u dorosłych
ACR/SAA/SPARTAN	2019	Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i chorych na ZZSK
APLAR	2018	Leczenie spondyloartropatii osiowej
SFR	2018	Leczenie spondyloartropatii
SSR	2018	Leczenie spondyloartropatii
BSR/BHPR	2017	Leczenie spondyloartropatii osiowej (w tym ZZSK) lekami biologicznymi
NICE	2017	Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w spondyloartropatii
ASAS - EULAR	2016	Leczenie spondyloartropatii osiowej
NICE	2016	Zastosowanie inhibitorów TNF w leczeniu spondyloartropatii osiowej
PSR	2016	Zastosowanie terapii biologicznych w leczeniu osiowej spondyloartropatii
Polskie		
PTR	2017	Sekukinumab w leczeniu chorych z osiową spondyloartropatią
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego	2016	Leczenie spondyloartropatii

⁸ PSR – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne; ASAS – Międzynarodowe Towarzystwo Spondyloartropatii, EULAR – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi; NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalenia Opieki; BSR – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; BHPR – Brytyjscy pracownicy służby zdrowia w dziedzinie reumatologii; SSR – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne; SFR – Francuskie Towarzystwo Reumatologii; APLAR – Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych Azji i Pacyfiku; ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne, SAA – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapalnych Kręgosłupa; SPARTAN – badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna; PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

Standardem leczenia osiowej SpA jest stosowanie w pierwszej linii **niesteroidowych leków przeciwzapalnych** (żaden NLPZ nie jest preferowany jako leczenie z wyboru). W przypadku niektórych chorych, gdy NLPZ są nieskuteczne, przeciwwskazane lub źle tolerowane, aby zmniejszyć nasilenie bólu do rozważenia pozostaje zastosowanie **leków przeciwbólowych**, takich jak paracetamol lub tramadol.

Zastosowanie **kortykosteroidów** (w tym glikokortykosteroidów) w SpA jest ograniczone, rozumiane jako uzupełnienie terapii NLPZ – szczególnie w przypadku objawów obwodowych. Głównie wskazuje się na zastosowanie miejscowe kortykosteroidów. Natomiast zarówno wytyczne zagraniczne, jak i polskie wskazują, iż w przypadku objawów osiowych SpA nie należy stosować kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Terapia z wykorzystaniem niebiologicznych **leków modyfikujących przebieg choroby o podłożu reumatycznym (sulfasalazyna, metotreksat)** może być zastosowana u chorych z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy leczenie inhibitorem TNF nie jest dostępne.

Zastosowanie leków **anty-TNF** zaleca się chorym z utrzymującą się, aktywną osiową SpA pomimo leczenia konwencjonalnego. Wytyczne nie rekomendują żadnego szczególnego inhibitora TNF jako leczenia z wyboru. Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora IL-17.

Terapia **sekukinumabem** (SEK) jest zalecana m.in. u osób z aktywną chorobą, gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF. Podobnie, **iksekizumab** (IKS) jest zalecany m.in. u osób z aktywną ZZSK, m.in. gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF.

Wytyczne ACR/SAA/SPARTAN 2019 wskazują także na możliwość zastosowania inhibitora kinazy Janus tj. **tofacytynibu** (TOF) u osób dorosłych chorych na ZZSK, wykazujących nieskuteczność terapii NLPZ i/lub inhibitora TNF.

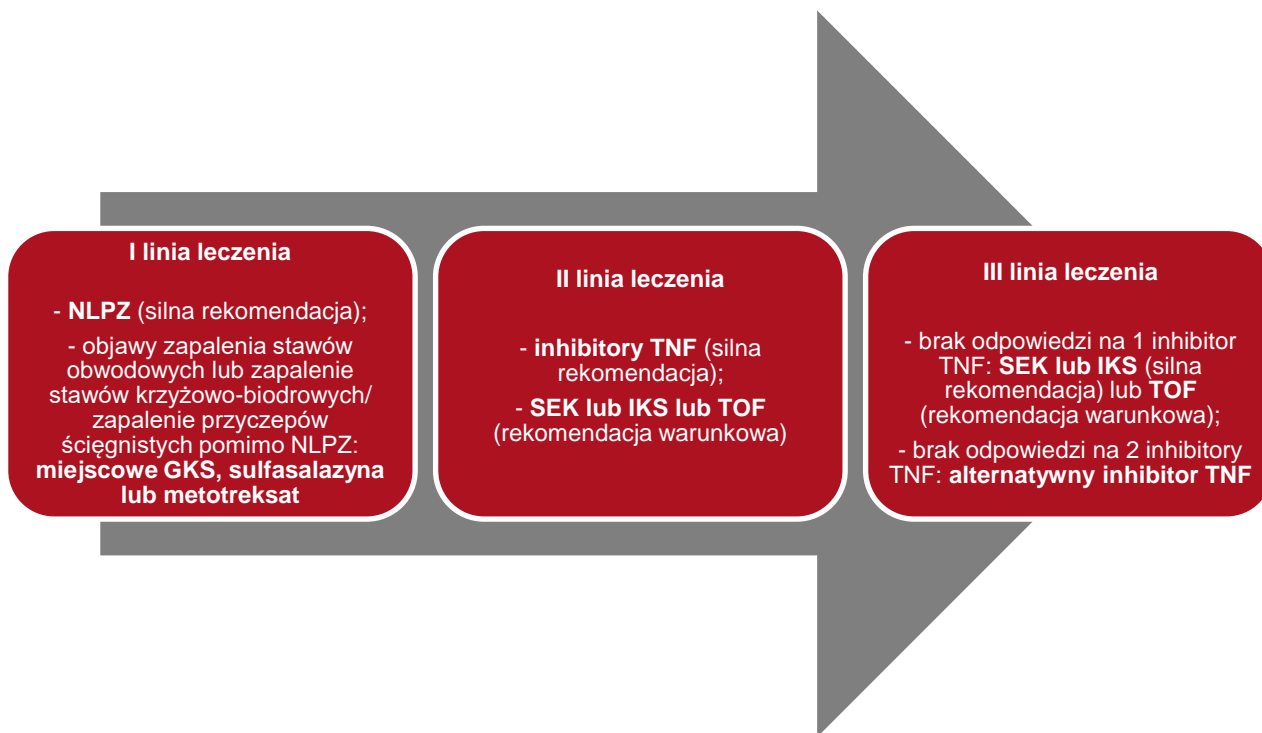
W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono zaleceń dotyczących zastosowania upadacytynibu w leczeniu ZZSK. Należy jednak zauważyć iż upadacytynib został zarejestrowany w leczeniu ZZSK dopiero w 2021 roku. Ponad to w odnalezionych

wytycznych klinicznych znajdują się zalecenia odnośnie zastosowania TOF który podobnie jak UPA należy do grupy inhibitorów kinazy Janus.

Poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej.

Rysunek 1.

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej



Szczegółowy opis zaleceń przedstawionych w odnalezionych wytycznych klinicznych znajduje się w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Wytyczne zagraniczne			
NICE 2021	NLPZ i leki p/bólowe	Należy zaoferować leki z grupy NLPZ w najniższej skutecznej dawce u chorych u których występuje ból związany z osiową spondyloartropatią i należy zastanowić się nad odpowiednią oceną kliniczną, trwającym monitorowaniem czynników ryzyka i zastosowaniem leków gastroprotektoryjnych. Jeśli NPLZ-y są stosowane w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie i nie powodują odpowiedniego łagodzenia bólu należy zmienić lek na inny NLPZ.	b/d
ACR/SAA/SPARTAN 2019		NLPZ zalecane są w stosowaniu ciągłym (zamiast leczenia na żądanie) u chorych na aktywną postać ZZSK (choroba dająca uciążliwe objawy i uznana przez specjalistę za stan zapalny). Żaden NLPZ nie jest rekomendowany jako lek pierwszego wyboru*.	Niski do średniego
		U chorych na stabilne ZZSK* i stabilną, osiową SpA bez zmian radiograficznych# (przez min. 6 miesięcy traktowane jako bezobjawowa choroba lub z objawami na poziomie akceptowalnym przez chorego) zalecane jest warunkowe doraźne stosowanie NLPZ.	Niski do średniego* Bardzo niski#
		U chorych na aktywne ZZSK* i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych# zaleca się stosowanie NLPZ, co przynosi więcej korzyści niż brak tej terapii.	Niski* Bardzo niski#
		U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych zaleca się przewlekłe stosowanie NLPZ, zamiast terapii doraźnej. Nie rekomenduje się konkretnego NLPZ jako leczenia z wyboru.	Bardzo niski
APLAR 2018		NLPZ są zalecane jako I linia terapii w celu kontroli objawów aktywnej, osiowej SpA.	Umiarkowany (średni)
SFR 2018		NLPZ stanowią I linię leczenia SpA. Gdy terapia jest skuteczna, należy ją kontynuować celem kontroli objawów choroby.	A ⁹ ,D
	Zanim leczenie z wykorzystaniem NLPZ zostanie uznane za nieskuteczne, należy stosować co najmniej dwa różne preparaty przez co najmniej 2 tygodnie w maksymalnej rekomendowanej dawce.	b/d	

⁹Obecnie pierwszy wybór

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		W przypadku bólu resztkowego można zastosować leki przeciwbólowe pomimo stosowania innych metod leczenia.	D
NICE 2017		NLPZ stanowią I linię leczenia na osiową SpA u osób objawowych. Należy rozpocząć od najniższej efektywnej dawki terapeutycznej, kontrolować stan chorego i czynniki ryzyka oraz zastosować leczenie gastroprotecyjne. Jeżeli NLPZ przyjmowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie i nie zapewnia odpowiedniego złagodzenia bólu, należy rozważyć zmianę na inny NLPZ.	b/d
ASAS/EULAR 2016		NLPZ stanowią I linię leczenia u chorych na objawową osiową SpA ¹⁰ , odznaczającą się bólem i sztywnością stawów. NLPZ powinny być stosowane w maksymalnej możliwej dawce. Chorzy którzy prawidłowo reagują na leczenie powinni stosować NLPZ przewlekle.	A/1a
		Paracetamol i analgetyki opioidowe stosowane są w przypadku występowania bólu resztkowego u chorych wykazujących niepowodzenie wcześniejszej terapii, przeciwwskazań do innej terapii lub braku tolerancji.	D/5
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Kortykosteroidy	U chorych na aktywny ZZSK i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych stanowczo odradzane jest stosowanie glikokortykoidów podawanych ogólnoustrojowo.	Bardzo niski
		U osób chorych na aktywne ZZSK z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest pozajelitowe leczenie miejscowo podawanymi glikokortykoidami, ponad brak tej terapii.	
		U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie miejscowe glikokortykoidami, ponad brak tej terapii.	

¹⁰ W wytycznych wskazano, iż osiowa SpA dotyczy również osiowej SpA bez zmian radiograficznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>U chorych na aktywne ZZSK lub aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych, pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zalecane jest pozajelitowe leczenie miejscowo podawanymi glikokortykoidami, ponad brak tej terapii. Należy unikać wstrzyknięć w okolice ścięgna Achillesa, rzepki i mięśnia czworogłowego.</p> <p>U chorych na aktywne ZZSK lub aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem stawów obwodowych, pomimo leczenia NLPZ, warunkowo zalecane jest pozajelitowe leczenie miejscowo podawanymi glikokortykoidami, ponad brak tej terapii.</p>	Bardzo niski
APLAR 2018		Długotrwałe leczenie kortykosteroidami w osiowej SpA jest stanowczo niezalecane.	Bardzo niski
SFR 2018		U większości chorych ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami nie jest uzasadnione, zwłaszcza w leczeniu objawów osiowych. W leczeniu zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgniastych można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia glikokortykoidów	D ¹¹ , B
ASAS/EULAR 2016		Można rozważyć zastosowanie glukokortykoidów podawanych w miejscowym wstrzyknięciu* (miejsca zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniastych). Nie zaleca się długookresowego zastosowania terapii tego typu.	B*D/2*5
ACR/SAA/SPARTAN 2019	ksLMPCh ¹²	U osób dorosłych z aktywnym ZZSK* lub aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych [#] pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie sulfasalazyną, metotreksatem ponad brak leczenia tymi substancjami.	Bardzo niski/umiarkowany*
		Sulfasalazynę lub metotreksat należy brać pod uwagę tylko u chorych z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy leczenie inhibitorem TNF nie jest dostępne*.	Bardzo niski [#]
SFR 2018		Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh, w tym metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna) należy rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych nieodpowiadających na leczenie objawowe, ale nie są one wskazane u chorych z izolowanymi objawami osiowymi lub entezy.	A
ASAS/EULAR 2016		Nie zaleca się stosowania ksLMPCh u chorych na osiową SpA.	A/1a

¹¹Obecnie pierwszy wybór

¹² Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
NICE 2021	Inhibitory TNF	<p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab są zalecane, zgodnie z rejestracją, w leczeniu aktywnej postaci ZZSK o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych u których wykazano niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję NLPZ. Infliksymab jest zalecany jedynie gdy leczenie zaczyna się od najtańszego produktu leczniczego zawierającego INF. Osoby obecnie otrzymujące infliksymab powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia tym samym produktem infliksymabu do czasu, gdy oni i ich lekarz NHS uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.</p> <p>Wyboru leczenia należy dokonać po omówieniu między lekarzem a chorym zalet i wad dostępnych metod leczenia. Może to obejmować rozważenie stanów towarzyszących, takich jak objawy pozastawowe. Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać najtańsze (biorąc pod uwagę koszty administracyjne i schematy dostępu chorego).</p> <p>Odpowiedź na leczenie należy ocenić 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować tylko jeśli występują jasne dowody skuteczności, definiowane jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o 2 bądź więcej jednostek i redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o 2 cm lub więcej.</p> <p>Leczenie innym inhibitorem TNF-alfa jest zalecane dla osób, które nie tolerują lub których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa lub których choroba przestała odpowiadać po początkowej odpowiedzi. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg VAS, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.</p>	b/d
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych mimo leczenia NLPZ zaleca się terapię inhibitorem TNF*.</p> <p>Nie rekomenduje się żadnego szczególnego inhibitora TNF#.</p>	<p>Wysoki*</p> <p>Bardzo niski#</p>
		<p>W aktywnym ZZSK lub aktywnej osiowej SpA bez zmian radiograficznych, u chorych stosujących uprzednio NLPZ, wskazuje się na wyższość terapii inhibitorem TNF nad terapią tofacytyribem*.</p> <p>U osób dorosłych z aktywnym ZZSK stosowanie inhibitora TNF przynosi więcej korzyści niż brak tej terapii**. Nie rekomenduje się żadnego szczególnego inhibitora TNF jako leku z wyboru***.</p>	<p>Bardzo niska*</p> <p>Wysoki**</p> <p>Umiarkowana***</p>
	<p>W aktywnym ZZSK i w aktywnej osiowej SpA bez zmian radiograficznych zaleca się stosowanie inhibitorów TNF mimo terapii NLPZ i uznaje się wyższość leczenia inhibitorem TNF nad sekukinumabem i iksekizumabem.</p>	<p>Bardzo niski</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		U chorych na aktywne ZZSK i w aktywnej osiowej SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF, zdecydowanie odradzane jest przejście na leczenie lekiem biopodobnym do pierwszego inhibitora TNF.	Bardzo niski
		U chorych na stabilne ZZSK i stabilną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF i NLPZ warunkowo zalecana jest kontynuacja leczenia inhibitorem TNF ponad leczenie obiema terapiami.	Bardzo niski
		U chorych na stabilny ZZSK i stabilną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF i konwencjonalnym syntetycznym lekiem przeciwreumatycznym warunkowo zalecane jest leczenie samym inhibitorem TNF zamiast kontynuacji obu terapii.	Bardzo niski
		U chorych na aktywny ZZSK i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF, warunkowo odradzane jest dodawanie sulfasalazyny lub metotreksatu na rzecz leczenia nowym lekiem biologicznym.	Bardzo niski
		U chorych na stabilny i aktywny ZZSK oraz stabilną i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych otrzymujących leczenie inhibitorem TNF warunkowo odradza się jednoczesne stosowanie małych dawek metotreksatu.	Niski
		U chorych na aktywne ZZSK* i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych# przy wtórnym braku efektu leczenia inhibitorem TNF zaleca się leczenie kolejnym lekiem z grupy inhibitorów TNF ponad leczeniem innym lekiem biologicznym.	Niski* Bardzo niski#
APLAR 2018		Zalecane jest stosowanie bLMPCh (biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby) u chorych z aktywną osiową SpA, gdy odpowiedź na 2 różne NLPZ nie jest zadowalająca.	Umiarkowany (średni)
		Zalecane jest stosowanie inhibitora TNF zanim do terapii włączony zostanie klasycznych LMPCh (ksLMPCh).	Bardzo niski
		U chorych reagujących na terapię bLMPCh prawidłowo zaleca się kontynuację. W przypadku remisji choroby i dobrej tolerancji należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami leku.	Niski
		U dorosłych z przewlekłą, aktywną osiową SpA pomimo odpowiedniego zastosowania pierwszego inhibitora TNF przez co najmniej 12 tygodni warunkowo zalecane jest leczenie innym inhibitorem TNF.	Bardzo niski
		Zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF jako początkowej terapii bLMPCh.	Bardzo niski

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
SFR 2018		U chorych z aktywnym osiowym SpA pomimo leczenia NLPZ należy rozważyć zastosowanie leków biologicznych (inhibitorów TNF lub IL-17). Zwykle wybiera się inhibitory TNF. W osiowym SpA bez zmian radiograficznych, bez objawów zapalenia w badaniach laboratoryjnych lub MRI, leki biologiczne nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych. Gdy pierwszy lek biologiczny wykazuje niepowodzenie z powodu braku skuteczności lub złej tolerancji, po analizie przyczyn niepowodzenia można rozważyć leczenie drugim lekiem biologicznym. U chorych z remisją choroby lub niskim poziomem aktywności utrzymującym się przez co najmniej 6 miesięcy w trakcie terapii biologicznej, można rozważyć stopniowe wydłużanie odstępów między dawkami lub zmniejszenie dawki leku	A
SSR 2018		Terapia anti-TNF zalecana jest u chorych z aktywną (wzrost CRP/badanie MRI) osiową SpA bez zmian radiograficznych, oporną na leczenie NLPZ.	A
		W przypadku prawidłowej odpowiedzi na leczenie – nie zaleca się zaprzestania terapii.	C
		Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora IL-17. Należy rozważyć zmniejszenie dawki leku anti-TNF u chorych, którzy osiągnęli remisję lub utrzymują niską aktywność choroby. W przypadku wzrostu aktywności choroby u chorych, u których obniżono dawkę anti-TNF, należy rozważyć powrót do poprzedniego lub standardowego dawkowania. W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszym anti-TNF, chory powinien być leczony innym anti-TNF lub anti-IL17A.	D
ASAS/EULAR 2016		Przy braku efektów konwencjonalnego leczenia i wysokiej aktywności choroby należy rozpocząć terapię biologicznym LMPCh, obecnie zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF.	A/1a (TNFi); A/1b (IL-17i)
		W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF, należy rozważyć przejście na terapię innym inhibitorem TNF lub inhibitorem interleukiny IL -17. W przypadku długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki otrzymywanej terapii.	B/2 / A/1b; 2B
		Jeśli u chorego stwierdzono trwałą remisję, można rozważyć zmniejszenie dawki biologicznego LMPCh.	2/B
BSR/BHPR 2017		Terapia anti-TNF jest skuteczna w zmniejszaniu aktywności choroby i ból kręgosłupa w axSpA. Chociaż krótkoterminowe dane MRI potwierdzają skuteczność terapii anti-TNF, dowody na terapię anti-TNF w radiograficznej progresji choroby są obecnie ograniczone. Obecnie nie ma wystarczających dowodów do zalecenia stosowania innych leków biologicznych w axSpA#.	1+/A* 1+/B#

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		Należy rozważyć możliwość leczenia anty-TNF u chorych jeśli mają aktywną axSpA. Aktywną chorobę definiuje się w skali BASDAI i na wizualnej skali analogowej w oceny bólu kręgosłupa (VAS): wynik ≥ 4 pomimo terapii standardowej.	1+/B
		W skali BASDAI należy dokonać pomiaru dwukrotnie w odstępie co najmniej 4 tygodni. Obecnie NICE rekomenduje, aby chorzy cierpiący na aktywną chorobę kręgosłupa byli obserwowani w dwóch oddzielnych przedziałach czasowych w odstępie 12 tygodni, w celu uniknięcia nadmiernego leczenia chorych z krótkotrwałym zaostrzeniem choroby.	2+/C
		Przy wyborze terapii anty-TNF należy wziąć pod uwagę objawy pozastawowe i stan konkretnego chorego. W przypadku braku bezpośrednich badań, przeglądy systematyczne nie wykazały statystycznej różnicy w skuteczności między infliksymabem, golimumabem, etanerceptem i adalimumabem w leczeniu ZZSK (nie uwzględniono w nich danych dotyczących certolizumabu, ale jego skuteczność została ustalona w badaniach klinicznych). Brak wystarczających danych aby określić skuteczność w leczeniu axSpA bez zmian radiograficznych. Nie wszystkie leki biologiczne są wskazane lub skuteczne w leczeniu chorób pozastawowych, tak więc wybór leków powinien uwzględniać choroby współistniejące oraz preferowaną drogę i częstotliwość podawania.	4/D
		Początkową odpowiedź dotyczącą skuteczności należy ocenić przez 3-6 miesięcy terapii, a prawidłowo odpowiadający na terapię chorzy powinni być poddawani ponownej ocenie co 6 miesięcy.	2+/D
		Prawidłową odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie BASDAI i bólu kręgosłupa w skali VAS minimum o 2 stopnie od wizyty początkowej*. Jeśli z powodu trudności poznawczych lub komunikacyjnych BASDAI nie może być użyty do monitorowania aktywności choroby, decyzja o rozpoczęciu i kontynuowaniu terapii powinna opierać się na ocenie aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego#.	1+/B* 4/D#
		W przypadku braku początkowej odpowiedzi klinicznej do 6 miesięcy lub brak utrzymania odpowiedzi w dwóch kolejnych ocenach, należy rozważyć wycofanie tego środka anty-TNF.	4/D
		Nie ma dowodów na zasadność przerwania terapii anty-TNF u osób z odpowiedzią na leczenie*. W przypadku niepowodzenia terapii anty-TNF z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych, należy zastosować alternatywny lek anty-TNF, jeśli jest to klinicznie uzasadnione#.	2+/B* 2+/C#

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
PSR 2016		<p>Zastosowanie terapii biologicznych zaleca się u chorych na aktywną osiową SpA po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia tj. po zastosowaniu przynajmniej 2 NLPZ w maksymalnej rekomendowanej dawce przez co najmniej 2 tygodnie każdy lub jeśli pojawią się skutki uboczne bądź nietolerancja terapii. Aktywną axSpA¹³ rozumie się jako wynik wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwóch osobnych pomiarach w czasie 1 miesiąca.</p> <p>Odpowiedź na leczenie należy ocenić po co najmniej 3 miesiącach ciągłego leczenia terapią biologiczną. Kryteria oceny: 1) spadek ASDAS $\geq 1,1$ jednostki lub 2) zmniejszenie BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki (skala 0-10).</p> <p>Po 3-6 miesiącach ciągłego leczenia odpowiednią dawką zalecana jest zmiana terapii biologicznej u chorych nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>W przypadku długotrwałej remisji (ASDAS $< 1,3$) przez ponad 12 miesięcy indywidualnie i według oceny reumatologa można stopniowo wydłużać odstęp między dawkami lub zmniejszać każdą kolejną dawkę.</p> <p>Nie ma wymogu zastosowania uprzedniego leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh przed terapią inhibitorem TNF.</p>	b/d
NICE 2016 NICE 2017		<p>Terapia infliksymabem zalecana jest jedynie w przypadku rozpoczęcia leczenia najtańszym preparatem.</p> <p>Adalimumab, pegol certolizumab, etanercept, golimumab i infliksymab są zlecane u dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK o ciężkim stopniu nasilenia, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź lub brak tolerancji NLPZ.</p>	b/d

¹³ ang. *axial spondyloarthritis* – spondyloartropatia osiowa

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są zalecane w leczeniu dorosłych chorych na osiową SpA bez zmian radiograficznych, o ciężkim stopniu nasilenia, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź lub brak tolerancji NLPZ.</p> <p>Odpowiedź na adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab lub infliksymab należy ocenić 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia i kontynuować jeśli odpowiedź na terapię jest prawidłowa: zmniejszenie wskaźnika aktywności ZZSK (BASDAI) do 50% wartości przed terapią lub zmniejszenie wizualnej skali analogowej bólu kręgosłupa (VAS) o 2 cm lub więcej. Leczenie innym inhibitorem czynnika martwicy nowotworu (TNF) -alfa polecana jest osobom, które nie tolerują terapii lub których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa, lub u których wystąpił brak odpowiedzi po odpowiedzi wstępnej.</p>	
NICE 2021		<p>Sekukinumab, zgodnie z rejestracją, jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego ZZSK u chorych dorosłych z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie konwencjonalne (NLPZ, anty-TNF). Lek jest zalecany tylko jeśli firma zapewnią niżkę uzgodnioną w programie dostępu dla chorego. Należy ocenić odpowiedź na SEK po 16 tygodniach leczenia i kontynuować je tylko w przypadku jasnych dowodów odpowiedzi definiowanych jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o co najmniej 2 jednostki i redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg VAS, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.</p>	b/d
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Sekukinumab	<p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast braku leczenia sekukinumabem.</p> <p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorem TNF warunkowo zaleca się leczenie sekukinumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem.</p> <p>U chorych na aktywne ZZSK lub aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast leczenia tofacytynibem.</p> <p>U osób z aktywną ZZSK i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych pierwszym inhibitorem TNF, który nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie), rekomenduje się stosowanie sekukinumabu zamiast leczenia innym inhibitorem TNF.</p>	Bardzo niski

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		Stosowanie sekukinumabu jest zalecane w aktywnym ZZSK pomimo terapii NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora TNF i ta terapia wyróżnia się wyższością nad stosowaniem metotreksatu, sulfasalazyny i tofacytynibu.	Niski
		W aktywnym ZZSK mimo stosowania NLPZ zalecana jest terapia sekukinumabem i uznaje się wyższość tej terapii od jej braku.	Wysoki
APLAR 2018		U dorosłych z przewlekłą, aktywną osiową SpA pomimo odpowiedniego zastosowania pierwszego inhibitora TNF przez co najmniej 12 tygodni warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem.	Bardzo niski
NICE 2017		<p>Sekukinumab jest zalecany jako opcja w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których choroba nie wykazała wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne (NLPZ lub inhibitory TNF-alfa).</p> <p>Należy ocenić odpowiedź na leczenie po 16 tygodniach i kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody prawidłowej odpowiedzi, zdefiniowane jako: zmniejszenie wskaźnika aktywności ZZSK (BASDAI) do 50% wartości przed leczeniem lub o 2 lub więcej jednostek oraz zmniejszenie punktacji w wizualnej skali analogowej (VAS) bólu kręgosłupa o 2 cm lub więcej.</p>	b/d
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Iksekizumab	<p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie IKS zamiast braku leczenia IKS.</p> <p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorem TNF warunkowo zaleca się leczenie IKS zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem.</p> <p>U chorych na aktywne ZZSK lub aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie IKS zamiast leczenia tofacytynibem.</p> <p>U osób z aktywną ZZSK i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych pierwszym inhibitorem TNF, który nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie), rekomenduje się stosowanie IKS zamiast leczenia innym inhibitorem TNF.</p>	Bardzo niski
		W aktywnym ZZSK stosowanie IKS jest zalecane pomimo terapii NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora TNF i ta terapia wyróżnia się wyższością nad stosowaniem metotreksatu, sulfasalazyny i tofacytynibu.	Niski
		W aktywnym ZZSK mimo stosowania NLPZ zalecana jest terapia IKS i uznaje się wyższość tej terapii od jej braku.	Wysoki

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Tofacetynilb	U osób dorosłych z aktywnym ZZSK* lub aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych# pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie tofacetynilbem ponad brak leczenia.	Bardzo niski/ umiarkowany* Bardzo niski#
SSR 2018	Tocylizumab	Tocylizumab nie jest zalecany u chorych z osiową SpA bez zmian radiograficznych, którzy są oporni na NLPZ i/lub leczenie anty-TNF	C
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Inne leki biologiczne	Leczenie z zastosowaniem rytuksymabu, abataceptu, ustekinumabu lub inhibitorów IL-6 nie jest zalecane nawet u chorych z przeciwwskazaniami do terapii inhibitorem TNF, z powodu braku skuteczności.	b/d
Wytyczne polskie			
PTR 2017	NLPZ i analgetyki	NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce – I linia leczenia chorych na spondyloartropatię osiową. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej 2 leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby, jak ASDAS co najmniej 2,1 pkt lub BASDAI co najmniej 4 pkt.	b/d
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016		NLZP łącznie z koksymbami zalecane są jako I linia leczenia chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność stawów. U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie dorażne. W wyborze NLPZ należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. Zalecane NLPZ wraz z maksymalnymi dobowymi dawkami: celekoksyb 400 mg, diklofenak 150 mg, ibuprofen 2400 mg, indometacyna 150 mg, ketoprofen 200 mg, meloksykam 15 mg, naproksen 1000 mg. Dawkę leku należy dostosować indywidualnie u każdego chorego. Nie należy przekraczać dawek maksymalnych NLPZ. Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane w celu kontroli bólu u chorych, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.	
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016	Glikokortykosteroidy (GKS)	Nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK. Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia GKS do miejsc objętych procesem zapalnym.	b/d

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016	LMPCh	Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh (w tym sulfasalazyny i metotreksatu) w postaci osiowej ZZSK. Leczenie sulfasalazyną (także metotreksatem) można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma uzasadnienia, aby obowiązkowo stosować LMPCh przed podaniem lub łącznie z inhibitorami TNF u chorych z postacią osiową ZZSK.	b/d
PTR 2017	Inhibitory TNF	Leczenie biologiczne powinno być rozważone u chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab mogą być stosowane, zarówno w radiograficznej (ZZSK), jak i nieradiograficznej postaci axSpA. Terapia infliksymabem, wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym. W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF w pierwszej linii, należy rozważyć zastosowanie drugiego inhibitora TNF lub inhibitora interleukiny IL-17. W przypadku utrzymującej się remisji należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zarówno wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku, co jest preferowane lub zmniejszyć dawkę leku.	b/d
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016		Stosowane u chorych z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS (niedostateczna odpowiedź na co najmniej 2 kolejno stosowane NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie łącznie (czyli np. pierwszy lek 2 tygodnie, drugi 2 tygodnie) w maksymalnej zalecanej dawce, chyba że istnieją przeciwwskazania, aktywna choroba przez ≥ 4 tygodnie, BASDAI ≥ 4 i opinia eksperta). Chorzy z czystą postacią osiową ZZSK nie muszą przyjmować LMPCh przed zastosowaniem inhibitorów TNF- α . Brak dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności wpływu różnych inhibitorów TNF na objawy osiowe, stawowe/przyczepy ścięgnowe; w przypadku współistnienia nieswoistego zapalenia jelit należy brać pod uwagę różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF na przewód pokarmowy. Zmiana leczenia na inny inhibitor TNF może być korzystna, szczególnie u chorych z utratą odpowiedzi na leczenie. Brak dowodów naukowych, by stosować w ZZSK inne leki biologiczne niż inhibitory TNF.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
PTR 2017	Sekukinumab	<p>Terapia sekukinumabem, będącym inhibitorem interleukiny IL-17A — wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym. Sekukinumab znajduje praktyczne zastosowanie w leczeniu chorych z ZZSK z dominującymi objawami osiowymi, zarówno w pierwszej linii po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem TNF.</p> <p>W przypadku utrzymującej się remisji należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zarówno wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku, co jest preferowane lub zmniejszyć dawkę leku.</p>	b/d

Poziom dowodów i siła rekomendacji

SFR 2018

A – zalecenia oparto na dowodach poziomu 1 (metaanaliza badań z randomizacją lub przynajmniej jednym badaniem z randomizacją);

B – zalecenia oparto na dowodach na poziomie 2 (przynajmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji lub badanie *quasi*-eksperymentalne) lub ekstrapolacja dowodów na poziomie 1;

C – zalecenia oparto na dowodach poziomu 3 (badanie opisowe) lub ekstrapolacja dowodów poziomu 1 lub 2;

D – zalecenia oparte dotyczące dowodów poziomu 4 (opinia eksperta) lub ekstrapolacja dowodów poziomu 1, 2 lub 3;

SSR 2018

A – Wytyczne oparte na dowodach poziomu 1;

B – Wytyczne oparte na dowodach poziomu 2 lub 3 stopnia ;

C – wytyczne oparte na dowodach poziomu 4 ;

D – wytyczne oparte na dowodach poziomu 5;

APLAR 2018

Jakość dowodów

wysoka – duża pewność, że szacowany efekt jest bliski efektu rzeczywistego;

umiarkowana/średnia – szacowany efekt jest umiarkowanie bliski efektu rzeczywistego, istnieje jednak możliwość że będzie zupełnie inny;

niska – prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowania efektu;

bardzo niska - prawdopodobnie prawdziwy efekt znacznie różni się od oszacowanego wpływu;

ACR/SAA/SPARTAN 2019

wysoka – wysokiej jakości dowody w badaniach, które zapewniają dużą pewność oszacowania efektu, a także nowe dane z przyszłych badań dające prawdopodobnie ten sam efekt;

umiarkowana/średnia – wysokiej jakości dowody w badania dające pewność, że rzeczywisty skutek prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi, ale może znacznie się różnić;

niska – jakość dowodów w badaniach dają ograniczoną pewność co do rzeczywistego efektu, który może znacząco różnić się od oszacowania;

bardzo niska – jakość dowodów w badaniach dają bardzo małą pewność co do rzeczywistego efektu, który może być zupełnie inny od oszacowania

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

NLPZ (np. celekoksyb, diklofenak, ibuprofen, indometacyna, ketoprofen, meloksykam, naproksen) zaleca się jako leki pierwszego rzutu. Mają one wpływ na hamowanie procesu zapalnego, zmniejszanie bólu oraz działają przeciwgorączkowo. Ich efekt działania jest szybki – zwykle zmniejszają nasilenie bólu i sztywności już po około godzinie od zażycia. Mimo że NLPZ są powszechnie stosowane, mogą mieć także działania uboczne. Do najczęstszych z nich należy działanie na przewód pokarmowy, szczególnie żołądek. Leki te mogą sprzyjać tworzeniu się wrzodów żołądka, a u osób chorujących na chorobę wrzodową (tzn. u których w przeszłości stwierdzono wrzód) zaostrzać jej objawy [Stanisławska-Biernat 2015, Stanisławska-Biernat 2016].

Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy (np. tramadol), mogą być stosowane do uśmierzania bólu, kiedy leki przeciwzapalne nie przynoszą wystarczającej ulgi lub powodują istotne efekty uboczne, ale nie mogą być używane z innych powodów medycznych. Najczęściej stosowanym środkiem przeciwbólowym jest paracetamol. Nie wykazuje on działania przeciwzapalnego, ale jest lekiem stosunkowo bezpiecznym, dostępnym bez recepty [Stanisławska-Biernat 2015].

Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia **GKS** do miejsc objętych procesem zapalnym. Nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania GKS w postaci osiowej [Stanisławska-Biernat 2016].

Leki modyfikujące przebieg choroby, takie jak np. sulfasalazyna i metotreksat, stosuje się głównie u chorych z zajęciem stawów obwodowych. Wymagają one systematycznego przyjmowania zgodnie z zaleceniem lekarza [Stanisławska-Biernat 2015].

Jeżeli wyżej wymienione metody leczenia nie są wystarczająco skuteczne (tzn. mimo leczenia utrzymuje się wysoka aktywność choroby), zgodnie z międzynarodowymi i polskimi zaleceniami w leczeniu należy zastosować leki biologiczne. Leki biologiczne wpływają nie tylko na objawy kliniczne, ale także na poprawę sprawności i jakości życia chorych oraz utrzymanie zdolności do pracy [Stanisławska-Biernat 2015].

Obecnie w leczeniu ZZSK leki biologiczne tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab są w Polsce finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45) – Załącznik B.36.*

Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroiliitis* w badaniu RTG,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby¹⁴, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia [Obwieszczenie MZ].

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Objawy ZZSK tj. ból kręgosłupa, utrata mobilności, zmęczenie i senność mają znaczący wpływ na codzienne życie chorych i wykonywanie czynności. Choroba wpływa na utrudnienie relacji z innymi ludźmi a zmiany fizyczne towarzyszące chorobie mogą wpływać na wystąpienie objawów depresyjnych. ZZSK stanowi poważny problemem dla zdrowia publicznego. Dotyka przede wszystkim osób młodych, które znajdują się w okresie największej aktywności zawodowej, w związku z czym zmniejszona produktywność powoduje ogromne straty dla społeczeństwa [Sierakowska 2017, Moćko 2016].

Obecnie dostępne terapie w leczeniu ZZSK mogą powodować działania niepożądane np. problemy żołądkowe i wrzody żołądka w przypadku NLPZ, przyrost masy ciała czy osteoporozę, jaskrę i zaćmę, martwicę kości w przypadku GKS [EMA 2020]. Mimo wprowadzenia do leczenia inhibitorów TNF chorzy na SpA niezmiennie wykazują niezaspokojoną potrzebę odnośnie wprowadzania nowych, skutecznych opcji

¹⁴ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana 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.

terapeutycznych. Jak podkreślono w dokumencie *EMA 2020* tylko około 45% do 50% chorych w badaniach inhibitorów TNF wykazało odpowiedź ASAS40, a tylko około 15% do 20% osiągnęło stan remisji. **W związku z powyższym w rozpatrywanej populacji chorych istnieje niezaspokojona potrzeba odnośnie wprowadzenia innych, skutecznych i bezpiecznych opcji terapeutycznych.**

W *Stanowisku PTR* wskazano iż choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie. Bardzo ważne jest aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u co raz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby. W Opinii PTR zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy poszerzać dostęp chorych do kolejnych innowacyjnych terapii (w tym upadacytynibu) w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i nieradiograficznej postaci spondyloartropatii [PTR 2021].

Produkt leczniczy Rinvoq™ finansowany w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)* **może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

Dodatkowo należy zauważyć iż produkt leczniczy Rinvoq™ dostępny jest w formie doustnych tabletek (w przeciwieństwie do obecnie dostępnych terapii biologicznych). Doustna forma podania może wpływać korzystnie na stosowanie się chorych do zaleceń w czasie trwania terapii. Jest także związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. brakiem odczynów w miejscu wstrzyknięcia).

5. Interwencja – upadacytynib

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący upadacytynibu na podstawie *ChPL Rinvoq™* [ChPL Rinvoq™].

Produkt leczniczy Rinvoq™ został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 grudnia 2019 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.

Lek Rinvoq™ dostępny jest w postaci fioletowych, podłużnych, obustronnie wypukłych tabletek o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™

Kod ATC¹⁵	L04AA44 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne
Działanie leku	Kinazy janusowe (JAK) są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji, z kolei, moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów. Upadacytytib jest wybiórczym i odwracalnym inhibitorem JAK. W testach na komórkach ludzkich upadacytytib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca. Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem. Produkt leczniczy Rinvoq™ jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków DMARD jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq™ może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem.
Dawkowanie i sposób przyjmowania	<u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni. <u>Sposób podawania</u>

¹⁵ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)</i>. Szczegółowy opis projektu <i>Programu lekowego</i> przedstawiono w rozdziale 10.1</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu stanów chorobowych, w przypadku których wskazane jest stosowanie upadacytynibu.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Nie należy rozpoczynać leczenia u chorych, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosi < 500 komórek/mm³, bezwzględna liczba neutrofilii wynosi < 1000 komórek/mm³ lub stężenie hemoglobiny wynosi < 8 g/dl.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie, leczenie należy przerwać do czasu opanowania zakażenia.</p> <p>Przerwanie podawania leku może być konieczne w przypadku wystąpienia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie należy przerwać, jeśli bezwzględna liczba limfocytów wynosi < 1000 komórek/mm³ i można je wznowić, gdy ich liczba powtórnie przekroczy tę wartość; • leczenie należy przerwać, jeśli bezwzględna liczba limfocytów wynosi < 500 komórek/mm³ i można je wznowić, gdy ich liczba powtórnie przekroczy tę wartość; • leczenie należy przerwać, jeśli stężenie hemoglobiny wynosi < 8 g/dl i można je wznowić, gdy jej stężenie powtórnie przekroczy tę wartość. <p>Leczenie należy czasowo przerwać w przypadku podejrzenia polekowego uszkodzenia wątroby.</p> <p>Upadacytynib należy stosować z ostrożnością u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie upadacytynibu nie było badane u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek.</p> <p>Upadacytynibu nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi (klasa C wg klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>W badaniach klinicznych nie oceniano stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym więc nie można wykluczyć ryzyka addytywnego działania immunosupresyjnego.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpi półpasiec, należy rozważyć przerwanie leczenia upadacytynibem do czasu ustąpienia epizodu.</p> <p>Nie zaleca się stosowania żywych, atenuowanych szczepionek podczas leczenia upadacytynibem lub bezpośrednio przed jego rozpoczęciem. Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem zaleca się, aby u chorych przeprowadzono wszystkie szczepienia, w tym profilaktyczne szczepienia przeciw półpaścowi, zgodnie z aktualnymi wytycznymi oraz obowiązującym kalendarzem szczepień.</p> <p>U chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów występuje zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Produkty lecznicze o działaniu immunomodulującym mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków. Aktualnie dostępne dane kliniczne są ograniczone i prowadzone są badania długoterminowe.</p> <p>Chorzy z reumatoidalnym zapaleniem stawów mają zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych.</p> <p>Zgłaszano zdarzenia w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych otrzymujących inhibitory JAK, w tym upadacytynib.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki upadacytynibu. Upadacytynib jest przeciwwskazany w okresie ciąży. Upadacytynib nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, nudności, zwiększona aktywność</p>

	<p>fosfokinazy kreatynowej we krwi i kaszel. Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p><u>Produkt leczniczy Rinvoq™ oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta.</u> Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Bez względu na liczbę neutrofilów, limfocytów, stężenie hemoglobiny, transaminazy wątrobowe należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania terapeutycznego. Lipidy należy oznaczyć 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi klinicznymi dotyczącymi hiperlipidemii.</p> <p>Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia należy monitorować stan pacjentów w celu wykrycia wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów gruźlicy, w tym chorych z ujemnymi wynikami badań w kierunku utajonej gruźlicy.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia upadacytynibem i w jego trakcie należy wykonywać badania przesiewowe w celu wykrycia wirusowego zapalenia wątroby oraz monitorować chorych w celu wykrycia reaktywacji wirusa zapalenia wątroby.</p> <p>U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka skóry zaleca się okresowe badania skóry.</p> <p>U chorych leczonych upadacytynibem należy kontrolować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq™ nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *ChPL Rinvoq™*

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), wydanych przez zagraniczne organizacje, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>; <https://awmsg.nhs.wales/search-results/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;

- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono żadnych opublikowanych zagranicznych rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu ZZSK. Na stronie NICE odnaleziono jedynie informację o złożonym projekcie odnośnie oceny klinicznej i ekonomicznej efektywności UPA w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, którzy nie zareagowali wystarczająco na konwencjonalną terapię [NICE 2021a]. Należy jednak zauważyć iż upadacytynib został zarejestrowany w leczeniu ZZSK dopiero w 2021 roku.

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁶ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Rinvoq™ (upadacytynib)¹⁷ w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla ocenianej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami

¹⁶ W tym również stanowiska

¹⁷ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

opcjonalnymi. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [AOTMiT 2016]. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.

Według informacji przedstawionych w rozdziale 4., w pierwszej linii leczenia ZZSK stosuje się **niesteroidowe leki przeciwzapalne** (żaden NLPZ nie jest preferowany jako leczenie z wyboru). NLPZ finansowane są w Polsce w ramach listy aptecznej. Zastosowanie **kortykosteroidów** (w tym glikokortykosteroidów) w SpA jest ograniczone, rozumiane jako uzupełnienie terapii NLPZ. W leczeniu ZZSK stosuje się także klasyczne **leki modyfikujące przebieg choroby o podłożu reumatycznym (sulfasalazyna, metotreksat)**. Zastosowanie leków anty-TNF zaleca się chorym z utrzymującą się, aktywną osiową SpA pomimo leczenia konwencjonalnego. Wytyczne nie rekomendują żadnego konkretnego inhibitora TNF jako leczenia z wyboru. Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora IL-17. Terapia **sekukinumabem czy iksekizumabem** jest zalecana m.in. u osób z aktywną ZZSK, gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF.

Wytyczne ACR/SAA/SPARTAN 2019 wskazują także na możliwość zastosowania inhibitora kinazy Janus tj. **tofacytynibu** u osób dorosłych chorych na ZZSK, wykazujących nieskuteczność terapii NLPZ i/lub inhibitora TNF.

W odnalezionych wytycznych nie przedstawiono zaleceń dotyczących zastosowania upadacytynib w leczeniu ZZSK. Należy jednak zauważyć iż upadacytynib został zarejestrowany w leczeniu ZZSK dopiero w 2021 roku. Ponadto w odnalezionych wytycznych klinicznych znajdują się zalecenia odnośnie zastosowania TOF który podobnie jak UPA należy do grupy inhibitorów kinazy Janus.

Obecnie w leczeniu ZZSK leki biologiczne tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab są w Polsce finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45) – Załącznik B.36.*

Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby¹⁸, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

Lek Rinvoq™ ma być finansowany w Polsce w leczeniu ZZSK w ramach *Programu lekowego leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)*. W związku z tym jako komparatory dla leku Rinvoq™ w populacji chorych na ZZSK należy wskazać wszystkie leki finansowane obecnie w *Programie lekowym B.36*, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab. Jako główny komparator dla UPA wskazano sekukinumab gdyż podobnie jak UPA należy on do nowej klasy leków. Sekukinumab należy do grupy inhibitorów interleukiny zaś UPA do grupy inhibitorów kinaz janusowych. Pozostałe leki należą do grupy inhibitorów TNF, dlatego też uznano że stanowią one komparatory techniczne a najbardziej uzasadnione wydaje się być odnośnienie do siebie wyników dla nowych grup leków.

¹⁸ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana 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.

6.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis opcji terapeutycznych wskazanych jako komparatory dla upadacytynibu w leczeniu ZZSK.

Tabela 6.
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Komparator główny							
Sekukinumab (np. Cosentyx®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny</p> <p>Kod ATC:</p> <p>L04AC10</p>	14. 01. 2015 r. Novartis Europharm Limited	<p>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A).</p> <p>W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie</p>	<p>Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu: łuszczycy plackowatej u dorosłych i dzieci, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii osiowej,</p>	<p>Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.</p>	Zakażenia górnych dróg oddechowych	<p>Finasowanie w ramach:</p> <p>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)</p> <p>B.35.; B.36.; B.47.</p> <p>Poziom odpłatności:</p> <p>bezpłatny</p>

¹⁹ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

			<p>prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób auto-immunologicznych i zapalnych.</p> <p>Bezpośrednim skutkiem leczenia jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczyicy plackowatej.</p>				
Komparatory techniczne							
<p>Certolizumab pegol (np. Cimzia®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα) Kod ATC: L04AB05</p>	<p>01.10. 2009 r. UCB Pharma S.A</p>	<p>Produkt leczniczy Cimzia® ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα (kluczowa cytokina prozapalna, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych). Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną</p>	<p>W leczeniu: - czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu (w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii); - czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu (zeszywniające zapalenie stawów</p>	<p>Produkt leczniczy stosuje się zazwyczaj w dawce 400 mg jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg w tygodniach 0., 2. i 4., następnie 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml) w udo lub brzuch.</p>	<p>Zakażenia bakteryjne i wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze,</p>	<p>Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10): <1> B.33.; <2>B.35.; <3> B.36.; <4> B.47 <5> B.82.</p>

			formę ludzkiego TNF α .	kręgosłupa (ZZSK) oraz osiowa spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK); - czynnego tłuszczycowego zapalenia stawów (w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii); - tłuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.		nudności, zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych), wysypka, gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Poziom odpłatności: bezpłatny
Adalimumab (np. Humira®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne: Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α) Kod ATC: L04AB04	08. 09. 2003 r. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	Produkt leczniczy Humira® wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub	W leczeniu: - młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów i zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych), - u dzieci i młodzieży: tłuszczycy zwyczajna (plackowata), choroba Leśniowskiego-	Zalecana dawka leku Humira® dla chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza),	Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10): <1> B.32.; <2> B.33.; <3> B.35.; <4> B.36.; <5> B.47 <6> B.105 Poziom odpłatności:

			regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.	Crohna, zapalenie błony naczyniowej oka, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, reumatoidalne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia (w tym ZZSK i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca, wrzodziejące zapalenie jelita grubego;		niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	bezpłatny
Etanercept (np. Enbrel®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa</p> <p>Kod ATC: L04AB01</p>	03. 02. 2010 r. Pfizer Europe MA EEIG	<p>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; może</p>	<p>W leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, czynnego i postępującego, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS), łuszczycowego zapalenia stawów (także u młodzieży w wieku od 12 lat), osiowej spondyloartropatii (zeszytniające</p>	<p>Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</p> <p>Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg leku Enbrel® lub 50 mg raz w tygodniu. Lek Enbrel® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić lek Enbrel® w 1 ml rozpuszczalnika</p>	<p>Infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)</p>	<p>Finasowanie w ramach:</p> <p>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10): B.33.; B.35.; B.36.; B.47; B.82</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

			<p>także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.</p>	<p>zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych), łuszczycy zwykłej (plackowata) (również u dzieci i młodzieży)</p>			
<p>Golimumab (np. Simponi®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha Kod ATC: L04AB06</p>	<p>01.10.2009 r. Janssen Biologics B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands</p>	<p>Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przelblonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami. Wykazano doświadczalnie, że przy stosowaniu golimumabu</p>	<p>W leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, spondyloartropatii osiowej (zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych), wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>	<p>Produkt leczniczy stosuje się w: reumatoidalnym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa lub osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca, u chorych, których masa ciała jest większa niż 100 kg można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu; Produkt leczniczy Simponi® należy podawać podskórnie.</p>	<p>Zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa).</p>	<p>Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.33.; B.35.; B.36 Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

			zmniejszyło się stężenie TNF-α				
Infliksymab (np. Remicade®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα)</p> <p>Kod ATC: L04AB02</p>	13. 08. 1999 r. Janssen Biologics B.V.	<p>Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (, ale niewiążącym się z limfotoksyną α (TNFβ). Infliksymab hamuje funkcjonalną aktywność TNFα.</p>	<p>W leczeniu:</p> <p>reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Crohna u dorosłych i dzieci, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (także u dzieci i młodzieży), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, łuszczycowego zapalenia stawów, łuszczycy.</p>	<p>W zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycy 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej, a następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe dawki 5 mg/kg mc u chorych odpowiadających na leczenie; kolejne infuzje w dawce 5 mg/kg mc. co 6-8 Lek powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny.</p>	<p>Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem <i>herpes</i>), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją, ból</p>	<p>Finasowanie w ramach:</p> <p>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)</p> <p><1>B.32.; <2>B.33.; <3>B.35.; <4>B.36.; <5>B.47.; <6>B.55.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie odpowiednich ChPL i *Obwieszczenia MZ*

7. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT zaleca się, by ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną była dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających kluczową rolę w danej jednostce chorobowej.

Można wskazać trzy główne kategorie, grupujące istotnie kliniczne punkty końcowe:

- punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności (ang. *mortality*);
- punkty końcowe odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby (ang. *morbidity*);
- punkty końcowe odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Do klinicznie istotnych punktów końcowych należą też zdarzenia i działania niepożądane (z podziałem na ciężkie i pozostałe).

Głównym celem leczenia powinna być remisja kliniczna/nieaktywna choroba układu mięśniowo-szkieletowego przy uwzględnieniu objawów pozastawowych. Kliniczna remisja/nieaktywna choroba jest definiowana jako brak klinicznych i laboratoryjnych wykładników znamiennej aktywności choroby zapalnej. Niska aktywność choroby/minimalna aktywność choroby może być alternatywnym celem leczenia. Aktywność choroby powinna być mierzona na podstawie oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wskaźników ostrej fazy. W codziennej praktyce powinno się oceniać i regularnie dokumentować zwalidowane, złożone wskaźniki aktywności choroby, takie jak BASDAI, CRP/OB²⁰ lub ASDAS z lub bez pomiarów funkcjonowania, np. BASFI, w celu podejmowania decyzji terapeutycznych. Częstość oceny zależy od aktywności choroby. W ustalaniu celów klinicznych powinny być także uwzględnione inne czynniki, takie jak: osiowe objawy zapalenia w MRI, objawy obwodowe ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, objawy pozastawowe i choroby współistniejące [Stanisławska-Biernat 2016].

Ważne jest także utrzymanie długoterminowej dobrej jakości życia i uczestnictwa chorych w życiu społecznym poprzez normalizację lub utrzymanie sprawności, kontrolę i redukcję objawów, zapobieganie zmianom strukturalnym, utrzymanie zdolności do pracy, unikanie

²⁰ odczyn Biernackiego

działań niepożądanych i minimalizowanie występowania chorób współistniejących. Cel leczenia powinien być indywidualizowany w zależności od aktualnych objawów klinicznych choroby [Stanisławska-Biernat 2016].

W Wytycznych EMA dotyczących prowadzenia badań klinicznych w leczeniu axSpA wskazano iż z regulacyjnego punktu widzenia można wyróżnić następujące cele terapii:

- poprawa objawów tj. ból i sztywność;
- poprawa sprawności fizycznej;
- spowolnienie lub zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym [EMA 2017].

Główny punkt końcowy w ocenie skuteczności zależy od rodzaju badanego produktu leczniczego i zamierzonego celu terapeutycznego. Poprawa objawów oraz poprawa/utrzymanie sprawności fizycznej to kluczowe istotne punkty końcowe we wszystkich grupach chorych z axSpA. Różne domeny można oceniać oddzielnie lub za pomocą wskaźników złożonych, które łączą ocenę kilku dziedzin. Zastosowanie miary złożonej jest właściwym sposobem oceny skuteczności leku. Dlatego tylko zwalidowane złożone punkty końcowe są akceptowane jako pierwszorzędowe lub drugorzędowe punkty końcowe. Bardzo ważne jest, aby kryteria odpowiedzi były odpowiednio uzasadnione, wybrane przed rozpoczęciem badania ze wstępnie zdefiniowanymi progami [EMA 2017].

Oczekuje się, że produkty lecznicze stosowane w leczeniu axSpA poprawią objawy i sprawność fizyczną chorego. Optymalny czas na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego zależy od oczekiwanego zakresu odpowiedzi wywołanej przez produkt leczniczy. W przypadku leków innych niż NLPZ (np. inhibitory TNF, inne biologiczne LMPCh), pierwszorzędowy punkt końcowy można ocenić między 12 a 24 tygodniem stosowania. Oczekuje się, że wykaże to towarzyszącą poprawę ruchomości kręgosłupa [EMA 2017].

AxSpA jest przewlekłą chorobą, dlatego spodziewa się, że leczenie objawowe będzie utrzymywane przez długi czas. Z tego powodu, chociaż skuteczność można wykazać w badaniu trwającym 12-24 tygodni, to należy udowodnić utrzymanie efektu w dłuższym okresie (np. ≥ 1 roku) [EMA 2017].

Szczegółowy opis parametrów stosowanych w celu monitorowania choroby i leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową przedstawiono w rozdziale 3.4.1.

Według zapisów projektu *Programu lekowego* (szczegółowy opis przedstawiono w Załączniku 10.1) u chorych na ZZSK ocenie należy poddać występowanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, która jest definiowana jako

- 1) po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;
- 2) po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$ [Obwieszczenie MZ].

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach *Analizy klinicznej* dla leku Rinvoq™ (upadacetynib) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);
- ⊗ ocena sprawności (np. BASFI);
- ⊗ ocena ruchomości kręgosłupa (np. BASMI);
- ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- ⊗ aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);
- ⊗ objawy choroby (np. ból);
- ⊗ zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC MRI dla stawów kręgosłupa);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

Przy raportowaniu wyników dla punktów końcowych opisane zostaną sposoby postępowania z danymi utraconymi.

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie z zaleceniami określonymi w *Wytycznych AOTMiT* ocena wyników leczenia w krótkim czasie obserwacji jest wystarczająca w problemach zdrowotnych o przebiegu ostrym, bez konsekwencji długoterminowych. W chorobach przewlekłych wyższą wartość mają wyniki uzyskane w dłuższym okresie obserwacji.

W analizie przeżycia przedstawione zostaną dane nieskorygowane, a w uzasadnionych przypadkach również dane skorygowane o efekt przejścia do grupy interwencji (ang. *cross-over*).

Jeśli ocena efektywności klinicznej będzie przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, w analizie klinicznej zostanie przedstawiony ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Według *Wytycznych AOTMiT* walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Gdy wyniki oceny klinicznej uzyskane będą przy użyciu skal lub kwestionariuszy, w analizie klinicznej przedstawione zostaną informacje o ich walidacji oraz istotności klinicznej wyników. W przypadku konwersji zmiennych ciągłych lub porządkowych na zmienne dychotomiczne (np. zdrowy – chory) uzasadniony zostanie punkt odcięcia.

8. Rodzaj i jakość dowodów

W ramach analizy klinicznej przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz komparatora.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego,*

które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.1 [Higgins 2020].

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Do analizy skuteczności klinicznej włączone zostaną przede wszystkim dowody naukowe najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności.

9. Kierunki analiz

9.1. Analiza kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny mający na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wybranych komparatorów w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). W ramach *Analizy klinicznej* zostanie szczegółowo opisana metodyka przeglądu systematycznego i proces selekcji publikacji.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do *Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej* [AOTMiT 2016] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.1 [Higgins 2020].

Przegląd systematyczny będzie przeprowadzony dwuetapowo. W etapie I przeprowadzony zostanie przegląd systematyczny opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych oraz przegląd badań pierwotnych dla ocenianej interwencji w populacji docelowej. W II etapie przeszukane zostaną bazy dodatkowe pod kątem informacji do uzupełniającej analizy bezpieczeństwa UPA oraz publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy (dotyczy tylko strony EMA).

Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, określonym w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.36</i>.</p> <p>Do programu B.36 kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem <i>sacroilitis</i> w badaniu RTG,</p> <p>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie²¹,</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i</p>	<p>Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy z nr-axSpA.</p>

²¹ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana 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.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	
Interwencja	<p><u>Upadacyty nib</u></p> <p>Zganie z <i>ChPL Rinvoq™</i> zalecana dawka upadacyty nibu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq™ należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory ²²	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>. Głównym komparatorem dla UPA jest sekukinumab (komparator praktyczny). Pozostałe leki, należące do grupy inhibitorów TNF, stanowią komparatory techniczne.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab - 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym; • certolizumab pegol - zalecana dawka początkowa u dorosłych chorych wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie; • etanercept - dwa razy w tygodniu 25 mg lub 50 mg raz w tygodniu (we wstrzyknięciu podskórnym); • golimumab - w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach; • infliksymab - 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 6 do 8 tygodni; • sekukinumab - zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest 	Nie zgodny z założonymi

²² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>.</p>	
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • ocena ruchomości kręgosłupa (np. BASMI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC MRI dla stawów kręgosłupa); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	<p>Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki</p>
Metodyka	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe</p>
	<p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)</p>	
	<p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)</p>	
	<p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji²³)</p>	
	<p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p>	<p>Niezgodne z założonymi</p>
	<p>Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączone tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy.</p>	
	<p>Publikacje w językach: polskim i angielskim</p>	<p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>
<p>Podetap IIa – strona EMA</p>		

²³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • ocena ruchomości kręgosłupa (np. BASMI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC MRI dla stawów kręgosłupa); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukane zostaną następujące bazy informacji medycznej: Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library. Ponadto doniesienia naukowe dotyczące ocenianej technologii medycznej będą poszukiwane w rejestrze badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W ramach analizy klinicznej zostanie również przeprowadzona ocena stosunku korzyści do ryzyka oraz dodatkowa analiza bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukane zostaną publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów

lecniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków²⁴ (ADRReports), FDA, URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

Następnie zostanie przedstawiona szczegółowa charakterystyka odnalezionych publikacji, omówione sposoby analizy statystycznej i interpretacji wyników. Kolejnym etapem będzie analiza wyników. Wyniki analizy klinicznej zostaną podsumowane oraz przedyskutowane. Wskazane zostaną również ograniczenia zarówno przeprowadzonej analizy, jak i te zidentyfikowane na poziomie krytycznej oceny każdego z włączonych do analizy badań.

Wstępna analiza medycznych baz danych wskazuje, że dla upadacytynibu stosowanego w leczeniu ZZSK opublikowano 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne *SELCT-AXIS I* (publikacja *van der Heijde 2019*), w ramach którego przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa UPA względem placebo. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniu *SELECT-AXIS I* uczestniczyli dorośli z rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich u których występowała aktywna choroba na początku badania, definiowana jako wynik w skali BASDAI wynoszący ≥ 4 oraz wynik oceny bólu pleców w 10-stopniowej skali NRS wynoszący ≥ 4 . Do badania włączono chorych z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne lub nietolerancją bądź przeciwwskazaniem do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Czas obserwacji dla fazy randomizowanej podwójnie zaślepionej wynosił 14 tygodni²⁵. Grupa badana przyjmowała UPA w dawce 15 mg w formie doustnej tabletki, raz dziennie. W grupie kontrolnej chorzy stosowali placebo. Dodatkowo w obu grupach możliwe było zastosowanie leczenia wspomagającego.

Badanie wymienione powyżej najprawdopodobniej będzie mogło stanowić podstawę *Analizy klinicznej* dla wnioskowanej technologii medycznej. Ze względu na brak bezpośredniego porównania względem komparatorów stanowiących praktykę kliniczną w Polsce w ramach

²⁴ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

²⁵ Następnie w ramach otwartej przedłużonej fazy badania trwającej 90 tygodni wszyscy chorzy mogli otrzymać UPA

Analizy klinicznej najprawdopodobniej niezbędne będzie wykonanie porównania pośredniego lub też wykonanie metaanalizy sieciowej.

9.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej będzie określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, finansowanego w ramach *Programu lekowego leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)*.

W analizie zaprezentowana będzie ocena opłacalności stosowania leku Rinvoq™ względem zdefiniowanych komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* [Ustawa 2011] oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.* [Rozporządzenia MZ].

Analiza ekonomiczna zostanie oparta na wynikach przeglądu systematycznego, danych przedstawionych w *Analizie klinicznej*, danych od Zamawiającego oraz danych literaturowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY, liczba lat życia skorygowana jego jakością) zostanie wykorzystany, dostosowany do warunków polskich, model otrzymany od Zamawiającego, przedstawiający inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W modelu dostosowane zostaną dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY).

Wyniki opłacalności w oparciu o model zostaną zaprezentowane jako analiza podstawowa, dla której następnie zostanie wykonana analiza wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

9.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Rinvoq™ (upadacytynib) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w

ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)*. Liczebność populacji docelowej zostanie oszacowana na podstawie dostępnych danych o największej wiarygodności.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której produkt leczniczy Rinvoq™ nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu. W scenariuszu prognozowanym (nowym) będzie analizowana sytuacja, w której lek ten będzie stosowany w rozważanym wskazaniu i będzie finansowany ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego*.

Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego zostaną przyjęte na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Ponadto w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych upadacytynibu w przedstawionym wskazaniu.

10. Załączniki

10.1. Projekt Programu lekowego

Załącznik B.36.

LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	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 pacjentów spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <p>a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem sacroillitis w badaniu RTG,</p>	<p>1. Dawkowanie</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, upadacytynib należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS, w tym możliwości zmniejszenia dawki leku lub wydłużenia odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami u pacjentów, u których uzyskano cel terapii..</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <p>1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem- morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</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>b) z aktywną i ciężką postacią choroby, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,</p> <p>c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.</p> <p>3) Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:</p> <p>a) wartość BASDAI \geq 4 lub wartość ASDAS \geq 2,1, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</p> <p>b) ból kręgosłupa \geq 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,</p> <p>c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana 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.</p> <p>4) 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 lub upadacytynibem w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>5) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne lub upadacytynibem.</p> <p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p> <p>Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych</p>		<p>10) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon;</p> <p>11) obecność antygenu HBs;</p> <p>12) przeciwciała anty-HCV;</p> <p>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>14) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem;</p> <p>15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>16) EKG z opisem;</p> <p>17) Badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza obecność sacroilitisumożliwiające rozpoznanie ZZSK na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>1) Monitorowanie terapii - po 3 miesiącach (\pm1 miesiąc) i 6 miesiącach (\pm1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:</p> <p>a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytynibem morfologia krwi z oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów i limfocytów;</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 AIAT</p>
--	--	--

<p>poszczególnych leków ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p>3. Adekwatna odpowiedź na leczenie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po 3 miesiącach (±1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia; 2) po 6 miesiącach (±1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$. <p>4. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. 2) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków, w tym czterech leków biologicznych i upadacytyribu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane. 3) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie. 4) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem. 		<p>f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów- u pacjentów kwalifikowanych do leczenia upadacytyribem</p> <p>oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdych kolejnych 6 miesiącach (±1 miesiąc).</p> <p>3. Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 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; 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.
---	--	--

5. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;
- 2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących;
- 3) 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.

6. Czas leczenia w programie

- 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.
- 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.
- 3) 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 2, 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 (± 1 miesiąc) terapii nie jest możliwe.
- 4) Pacjenci z sacroilitis stwierdzonym na podstawie badania rezonansu magnetycznego (MR) bez zmian radiograficznych, u których nadal aktywne zmiany zapalne obecne są tylko w badaniu MR, którzy zostali zakwalifikowani do programu lekowego B.36. w przeszłości, mogą kontynuować terapię daną substancją czynną tak długo, jak leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane.

7. Kryteria ponownego włączenia do programu

- 1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego lub upadacytynibu, zastosowanego zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót

<p>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>		
---	--	--

10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ

Tabela 8.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, rozdział 3
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, podrozdział 3.6
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, rozdział 6

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące o początku w wieku poniżej 45 lat.....	15
Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.....	16
Tabela 3. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową.....	19
Tabela 4. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii.....	33
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq™	50
Tabela 6. Charakterystyka komparatorów	56
Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	67
Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	79

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Berg van den 2011	Berg van den R., Désirée M., Heijde van der M., tł. Goncerz G., Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS – przewodnik dla lekarzy praktyków, Medycyna Praktyczna 2011
Boonen 2015	Boonen A., Sieper J., van der Heijde D. i in., The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis, Semin Arthritis Rheum. 2015 Apr;44(5):556-562
CADTH 2016	CADTH, Sekukinumab (Cosentyx) for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately to conventional therapy, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0475_CosentyxAS_CL_Report.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cosentyx 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Humira 20 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
ChPL Remicade®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Remicade 100 mg proszek do sporządzania koncentratu do przygotowania roztworu do infuzji; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
ChPL Rinvoq™	EMA, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Simponi 45 mg/0,45 ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
EMA 2020	EMA, Assessment report Rinvoq, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0005-epar-assessment-report-variation_en.pdf (data dostępu: 10.02.2021 r.)
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 6.1, 2020, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 4.01.2021 r.)
Instytut Reumatologii 2014	Instytut Reumatologii, Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych – ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian, 2014, 1-174
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 11.02.2021 r.)
Moćko 2016	Moćko P., Kawalec P., Antoniewicz K., Piłc A., Leki biologiczne w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) – przegląd systematyczny, Med Rodz 2016; 19(2): 59-69

Referencja	Opis bibliograficzny
NASS 2014	National Ankylosing Spondylitis Society, The treatment of axial spondyloarthritis. Best practice for the management of patients, 2014
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233). Assessment Report, 2015
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
Péntek 2014	Péntek M., Poór G., Wiland P. i in., Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries, Eur J Health Econ. 2014 May;15 Suppl 1: S35-43
Protokół ZKLBCbR	Zespoły koordynacyjne, Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych - protokoły z posiedzeń, https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoły-z-posiedzeń,9.html (data dostępu: 01.03.2021 r.)
PTR 2007	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Reumatyzm tkanek miękkich, publikacja P.T.R., 2007, 1-90
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. zmian opisów programów lekowych dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.01.2021 r., http://www.reumatologia.ptr.net.pl/
Richard 2018	Richard N., Haroon N., Tomlinson G. i in., Establishing the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL), Establishing the Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL) https://acrabstracts.org/abstract/establishing-the-minimal-clinically-important-difference-mcid-for-the-ankylosing-spondylitis-quality-of-life-questionnaire-asqol/ data dostępu: 22.02.2021 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sierakowska 2017	Sierakowska M., Jakość życia w przewlekłych chorobach reumatycznych — uwarunkowania społeczne, psychologiczne i medyczne oraz metody pomiaru, Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 1, 5–12
Sobczyk 2018	Sobczyk K., Woźniak-Holecka J., Holecki T. i in., Regionalny program rehabilitacji osób z zapalnymi chorobami układu kostno-stawowego i mięśniowego na lata 2019-2022, Katowice 2018, 1-61
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102
Stanisławska-Biernat 2015	Stanisławska-Biernat E., Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, 1-24
Stanisławska-Biernat 2016	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W., <i>Spondyloartropatia osiowa i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa</i> , Reumatologia 2016; supl. 1:15-21
Ustawa 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 2012	Wiland P., Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, Postępy Nauk Medycznych, t. XXV, nr 2, 2012

Referencja	Opis bibliograficzny
Wiland 2019	Wiland P., Perspektywy stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych na spondyloartropatię zapalną z uwzględnieniem etorykoksybu, Reumatologia News 2019; 4 (3): 145–150
van der Heijde 2019	Van der Heijde D., Song I., Pangan A., i in., Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2108-2117
Zhao 2012	Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthritis from network and pathway analysis, BMC Systems Biology. 2012;6(Suppl 1):S4
Zimmermann-Górska 2009	Zimmermann-Górska I., Reumatologia kliniczna, tom 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009
Zimmermann-Górska 2018	Irena Zimmermann-Górska, Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1. , (data dostępu: 26.02.2021 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR/SAA/SPARTAN 2019	American College of Rheumatology / The Spondylitis Association of America, 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1285–1299
APLAR 2018	The Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations; Int J Rheum Dis. 2019; 22:340–356
ASAS – EULAR 2016	ASAS-EULAR, 2016 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2017; 76:978 - 991
BSR/BHPR 2017	British Society of Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. Rheumatology 2017;56: 313-316
NICE 2016	The National Institute for Health and Care Excellence, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis; Technology appraisal guidance, Published: 1 February 2016, 1-70
NICE 2017	The National Institute for Health and Care Excellence, Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management; NICE guideline Published: 28 February 2017, 1-33
NICE 2021	The National Institute for Health and Care Excellence, Managing spondyloarthritis in adults, 2021, 1- 11
NICE 2021a	The National Institute for Health and Care Excellence, Upadacitinib for treating active ankylosing spondylitis [ID3848], https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10735 (data dostępu: 04.03.2021 r.)
PSR 2016	Portuguese Society of Rheumatology, Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis; 2016 Update, Acta Reumatol Port. 2017;42:209 – 218
PTR 2017	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego; Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2, 110–118
SFR 2018	French Society for Rheumatology, 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 85 (2018) 275 - 284
SSR 2018	Spanish Society of Rheumatology, Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Spanish Society of Rheumatology; Published: 2018, 1-149

Referencja	Opis bibliograficzny
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego (Stanisławska-Biernat) 2016	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustołowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Spondyloartropatia osiowa i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; Reumatologia 2016; supl. 1:15 - 21