

# Sekukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>) w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiogra- ficznych charakterystycznych dla ZZSK

## Analiza problemu decyzyjnego

---

Warszawa, 2020

## Autorzy

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

## Wkład pracy

[REDACTED] opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED] podsumowanie wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych

[REDACTED] przegląd wybranych agencji HTA; opis interwencji; opis komparatora

[REDACTED]; analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED] kontrola wszystkich etapów

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Poland Sp. z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

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

## Zamawiający

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15,  
02-674 Warszawa



# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>3</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny</b> .....	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	9
2.1.1 Etiologia i patogenezę .....	11
2.1.2 Rozpoznanie .....	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	15
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	16
2.1.4.1 Obciążenie chorobą.....	21
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....	24
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	25
2.2 Wybór populacji docelowej .....	35
<b>3 Interwencja - sekukinumab (Cosentyx®)</b> .....	<b>36</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	36
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	36
3.1.2 Mechanizm działania .....	37
3.1.3 Zarejestrowane wskazania .....	37
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania .....	38
3.1.5 Przeciwwskazania.....	39
3.1.6 Przedawkowanie .....	39
3.1.7 Działania niepożądane .....	39
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii .....	40
3.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	40
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	42
3.2.1 Warunki refundacji dla sekukinumabu (Cosentyx®).....	42
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla sekukinumabu .....	44
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTM/T .....	44
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	49
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	50
<b>4 Komparator</b> .....	<b>52</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora .....	52
4.2 Charakterystyka komparatora .....	53
4.2.1 Dawkowanie .....	54
4.2.2 Przeciwwskazania.....	54
4.2.3 Działania niepożądane .....	55

4.2.4	Przedawkowanie .....	56
4.2.5	Mechanizm działania .....	56
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>63</b>
<b>8</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>65</b>
8.1	Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8) .....	65
8.2	Polskie wytyczne dotyczące leczenia SpA .....	74
8.3	Skale i definicje punktów końcowych, stosowanych do oceny skuteczności leczenia w populacji pacjentów ze spondyloartropatią .....	75
8.4	Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania technologii medycznych w nieradiograficznej SpA .....	82
8.5	Dane dotyczące orzeczeń rentowych ZUS dla ICD-10 M45 i M46 (ZUS 2019) .....	88
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>91</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>92</b>
	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>94</b>

## Skróty i akronimy

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASAS</b>	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
<b>ASDAS</b>	<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>
<b>axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa (ang. <i>axial spondyloarthritis</i> )
<b>BASDAI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
<b>BASFI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
<b>BASMI</b>	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
<b>ChPL</b>	charakterystyka produktu leczniczego
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESSG</b>	<i>European Spondyloarthritis Study Group</i>
<b>EULAR</b>	<i>European League Against Rheumatism</i>
<b>GKS</b>	glikokortykosteroidy
<b>HLA-B27</b>	ludzki antygen leukocytarny B27 (ang. <i>Human Leukocyte Antigen B27</i> )
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>IBD</b>	choroba zapalna jelit (ang. <i>Inflammatory Bowel Disease</i> )
<b>IL-17</b>	interleukina 17
<b>IZCK</b>	inne zapalne choroby kręgosłupa
<b>LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>nr-axSpA</b>	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> )
<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>PICO</b>	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
<b>PsA</b>	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i> )
<b>pSpA</b>	spondyloartropatia obwodowa (ang. <i>peripheral spondyloarthritis</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RTG</b>	zdjęcie rentgenowskie
<b>SpA</b>	spondyloartropatia (ang. <i>spondyloarthritis</i> )
<b>SPARCC</b>	<i>the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i> )
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. <i>ankylosing spondylitis</i> , postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS)

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych sekukinumabu (Cosentyx®) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”

**Spondyloartropatia** (ang. *spondyloarthritis*, SpA) jest ogólnym terminem obejmującym przewlekłe choroby reumatyczne, które posiadają wspólne cechy kliniczne i powiązanie genetyczne z ludzkim antygenem leukocytarnym B27 (ang. *Human Leukocyte Antigen B27*, HLA-B27). W zależności od dominujących objawów klinicznych, SpA można podzielić na osiową (ang. *axial spondyloarthritis*, axSpA), i obwodową (ang. *peripheral spondyloarthritis*, pSpA). **Spondyloartropatia osiowa** dotyczy pacjentów z rozwiniętymi uszkodzeniami strukturalnymi w stawach krzyżowo-biodrowych lub/i stawach kręgosłupa widocznych w obrazie radiograficznym (zeszywniające zapalenie stawów kręgowych, ZZSK) oraz pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak w ZZSK, ale bez widocznych zmian w obrazie radiologicznym (**nie radiograficzna spondyloartropatia osiowa, nr-axSpA**). U ok.10-40% pacjentów z nr-axSpA rozwinię się ZZSK w okresie 10 lat. **Spondyloartropatia obwodowa** (ang. *peripheral spondyloarthritis*, pSpA) objawia się zapaleniem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych i palców. Cechy SpA osiowe i obwodowe mogą występować jednocześnie.

**Rozpowszechnienie** SpA w populacji ogólnej szacuje się na **0,4-1,9%** - częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny HLA-B27. Brak dokładnych danych odnoszących się do wskaźnika epidemiologicznego chorych na nr-axSpA w Polsce. Liczbę pacjentów z nr-axSpA można oszacować na podstawie częstości występowania ZZSK w Polsce oraz proporcji ZZSK i nr-axSpA. Zgodnie z wynikiem polskiego badania retrospektywnego, chorobowość innych chorób zapalnych kręgosłupa (w tym nr-axSpA) zwiększyła się w latach 2008-2017 z 0,036% do 0,059%.

Głównym **celem leczenia** pacjentów z axSpA jest poprawa jakości życia poprzez kontrolę objawów klinicznych (przewlekły ból, poranna sztywność), hamowanie zapaleń, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym stawów, zapobieganie kalectwu, przywrócenie funkcjonowania w społeczeństwie. Leczenie powinno obejmować metody nefarmakologiczne i farmakologiczne. **Leczenie farmakologiczne** obejmuje: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwbólowe, sulfasalazynę lub metotreksat u chorych z zajęciem stawów obwodowych oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). Brak odpowiedzi na powyższe leczenie i wysoka aktywność choroby są wskazaniem do rozpoczęcia terapii **lekami biologicznymi** (inhibitory TNF- $\alpha$  lub **inhibitory IL-17**).

W 7 z 8 odnalezionych wytycznych klinicznych inhibitory IL-17 są rekomendowane jako opcja leczenia aktywnej postaci SpA u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na konwencjonalną terapię NLPZ. Leczenie sekukinumabem rekomenduje się w przypadku braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF $\alpha$  lub po pierwotnej nieskuteczności pierwszego inhibitora TNF $\alpha$  (ASAS/EULAR 2016, NICE 2017, SER 2018, ACR/SAA/SRTN 2019, APLAR 2018). W wytycznych europejskich wskazano, że rekomendacja dotycząca stosowania inhibitorów TNF $\alpha$  jako pierwszych wynika między innymi z dłuższej obecności leku na rynku a więc z większego doświadczenia w leczeniu pacjentów lekami z tej grupy. W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2017 roku podkreślono, że wytyczne ASAS/EULAR 2016 nie wykluczają stosowania inhibitorów IL-17 w I linii leczenia. Podobnie wytyczne francuskie nie wykluczają stosowania inhibitorów IL-17 w I linii leczenia, wskazując jedynie, że zwykle stosowane są inhibitory TNF $\alpha$ . Wytyczne europejskie nie wskazują na wyższość któregośkolwiek z inhibitorów TNF $\alpha$ .

Sekukinumab jest zarejestrowany w Europie przez Europejską Agencję Leków (EMA) od 14 stycznia 2015 r. W dniu **28 kwietnia 2020 r.** wskazania do stosowania sekukinumabu zostały rozszerzone o nieradiograficzną spondyloartropatię osiową.

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ $\kappa$ , które selektywnie wiąże się z **interleukinę-17A (IL-17A)** i hamuje interakcję cytokiny z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek. W konsekwencji dochodzi do zahamowania uwalniania

prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejszenia udziału IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.

Sekukinumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1180.0, Sekukinumab w trzech programach lekowych:

- B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”;
- B.36. „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”;
- B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii sekukinumabem w postaci iniekcji podskórnych (Cosentyx®) ze środków publicznych **w leczeniu spondylobartropatii osiowej bez zmian radiograficznych** charakterystycznych dla ZZSK w ramach istniejącego programu lekowego **B.82**.

Żadne z wytycznych praktyki klinicznej nie wskazują na wyższość któregośkolwiek z inhibitorów TNF $\alpha$ . Wobec powyższego komparatorem dla sekukinumabu będzie technologia najtańsza czyli o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest **etanercept (Enbrel®)**.

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne, opracowania wtórne, spełniające kryteria przeglądów systematycznych oraz badania obserwacyjne pozwalające na ocenę efektywności praktycznej sekukinumabu. Badania pierwotne stanowią w szczególności **badania randomizowane z grupą kontrolną** dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z etanerceptem oraz z placebo. W przypadku braku możliwości porównania bezpośredniego sekukinumabu i etanerceptu, wyszukiwane będą badania umożliwiające porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator. Ocena bezpieczeństwa preparatu Cosentyx® zostanie przedstawiona w oparciu o randomizowane badania kliniczne oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym badania obserwacyjne i badania post-marketingowe).

**Cosentyx® jest lekiem o odmiennym mechanizmie działania (inhibitor IL-17)** względem leków aktualnie refundowanych w programie lekowym B.82 (inhibitory TNF- $\alpha$ ). Refundacja preparatu Cosentyx® pozwoliłaby na bardziej **indywidualne dobieranie terapii** dla poszczególnych pacjentów oraz kontynuację leczenia po wykorzystaniu obecnie dostępnych opcji terapeutycznych.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych sekukinumabu (Cosentyx®) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniających kryteria włączenia do programu lekowego B.82. „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

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

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

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

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

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

**Spondyloartropatia** (ang. *spondyloarthritis*, SpA) jest ogólnym terminem obejmującym przewlekłe choroby reumatyczne, które posiadają wspólne cechy kliniczne i powiązanie genetyczne z ludzkim antygenem leukocytarnym B27 (ang. *Human Leukocyte Antigen B27*, HLA-B27) (Sieper 2016). Wspólnym komponentem SpA jest zapalenie, które może obejmować zapalny ból pleców, objawy obwodowe (dna moczanowa, entezopatia, zapalenie palców) oraz pozastawowe (łuszczyca, nieswoiste zapalenie jelita, zapalenie błony naczyniowej) (Kontny 2014, Sieper 2016). Choroba atakuje stawy, ścięgna, więzadła lub przyczepy ścięgna (Barhum 2020). W zależności od dominujących objawów klinicznych, SpA można podzielić na **osiową** (ang. *axial spondyloarthritis*, axSpA), która obejmuje głównie kręgosłup i stawy krzyżowo-biodrowe lub **obwodową** (ang. *peripheral spondyloarthritis*, pSpA) objawiającą się zapaleniem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych i palców (Sieper 2016, Uthman 2016) (Ryc. 1). Cechy SpA osiowe i obwodowe mogą występować jednocześnie (Robinson 2019).

Do grupy axSpA należą (Szczeklik 2016, van den Berg 2011):

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);
- spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*, nr-axSpA)

Do grupy pSpA należą:

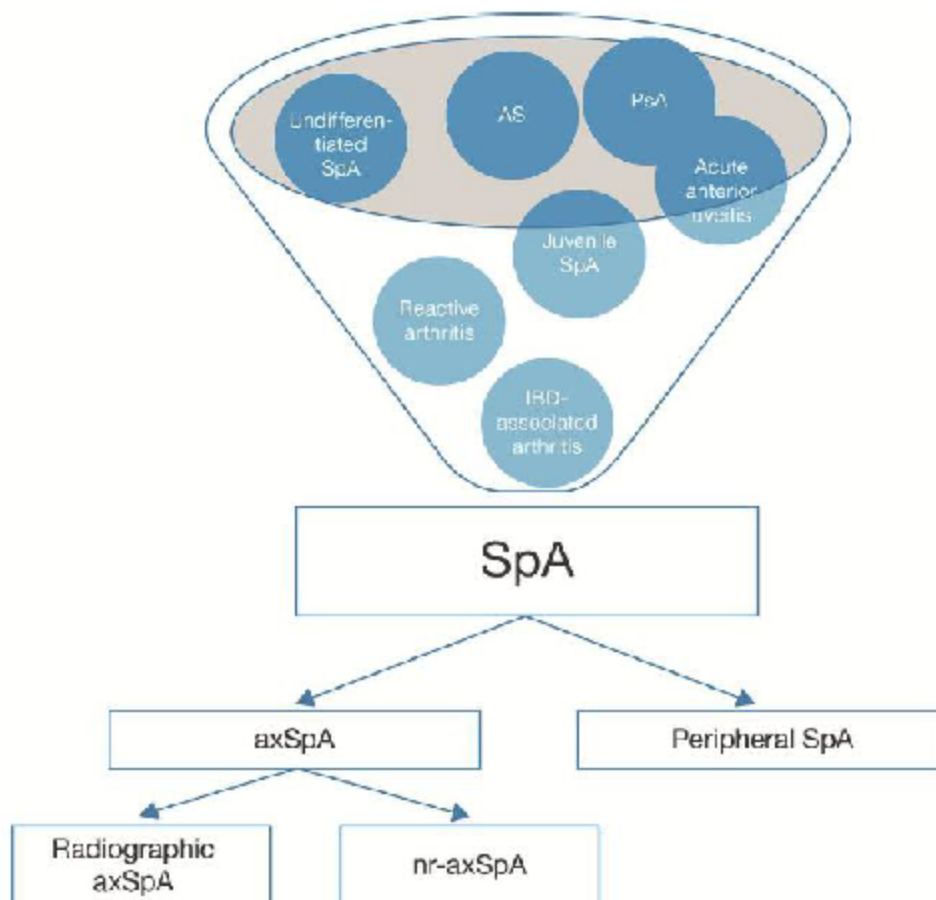
- reaktywne zapalenie stawów;
- łuszcycowe zapalenie stawów;
- zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka;
- zespół SAPHO (ang. *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*);
- SpA niezróżnicowane.

**Spondyloartropatia osiowa** (zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i nieradiologiczna axSpA (nr-axSpA)) stanowi grupę przewlekłych chorób zapalnych, zazwyczaj o charakterze postępującym, o zróżnicowanym obrazie klinicznym (ASAS/EULAR 2016, Szczeklik 2016). Wspólnym objawem klinicznym jest przewlekły ból pleców i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów, spowodowane procesem zapalnym obejmującym stawy krzyżowo-biodrowe i stawy kręgosłupa (ASAS/EULAR 2016, PTR 2017). Choroba może doprowadzić do całkowitego zarośnięcia stawów i skostnienia więzadeł (PTR 2017). Początek choroby przypada na trzecią dekadę życia (Sieper 2017). Spondyloartropatia osiowa dotyczy pacjentów z rozwiniętymi uszkodzeniami strukturalnymi w stawach krzyżowo-biodrowych lub/i stawach kręgosłupa widocznych w obrazie radiograficznym (ZZSK) oraz pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak w ZZSK, ale bez widocznych zmian w obrazie radiologicznym (nr-axSpA) (Sieper 2017, Uthman 2016).

**Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych** charakteryzuje się zbliżonym obrazem klinicznym do ZZSK, ale nie przejawia cech radiologicznych choroby (Slobodin 2015,

Uthman 2016). Rozpoznanie ustala się na podstawie obecności zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging, MRI*) lub/i obecności ludzkiego antygenu leukocytarnego B27 (HLA-B27) oraz występowanie innych objawów klinicznych i laboratoryjnych (Uthman 2016, Robinson 2014). Brak zmian w obrazie MRI lub brak HLA-B27 nie wyklucza zdiagnozowania nr-axSpA u pacjentów z wysokim podejrzeniem klinicznym (Slobodin 2015). U ok.10-40% pacjentów z nr-axSpA rozwinię się ZZSK w okresie 10 lat (Carvalho 2019, Protopopov 2018). U około 10-20% pacjentów nigdy nie wystąpią radiograficzne objawy zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, jednak nasilenie objawów choroby i jej aktywność jest porównywalna jak u pacjentów z ZZSK (Dubash 2018). Chorzy z osiową SpA bez zmian radiograficznych i chorzy z rozpoznaniem ZZSK odzwierciedlają różne stadia jednej choroby (Ryc. 2).

**Ryc. 1. Spektrum spondyloartropatii (Sieper 2016).**



AS - zeszczywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. *Ankylosing Spondylitis*)

PsA - łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *Psoriatic Arthritis*)

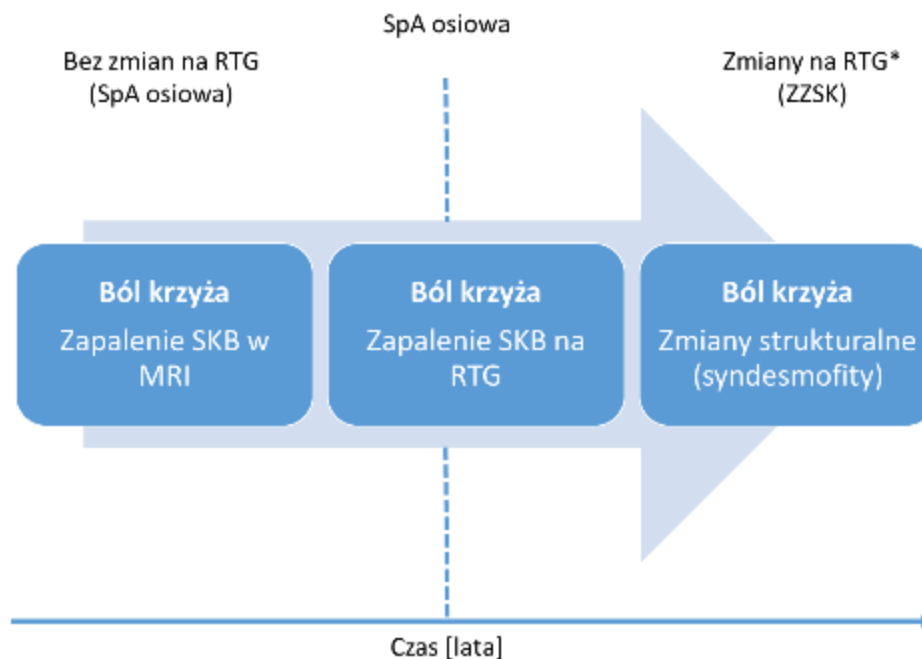
IBD - choroba zapalna jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease*)

SpA - spondyloartropatia (ang. *Spondyloarthritis*)

ax-SpA - spondyloartropatia osiowa (ang. *Axial Spondyloarthritis*)

nr-axSpA - nieradiologiczna spondyloartropatia osiowa (ang. *non-radiographic Axial Spondyloarthritis*)

Ryc. 2 Koncepcja rozwoju spondyloartropatii osiowej w czasie (van den Berg 2011).



\* wg. Zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z 1984 r.

SKB-staw krzyżowo-biodrowy

MRI- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

RTG-zdjęcie rentgenowskie

nr-axSpA-nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa

ZZSK-zesztywniające zapalenie stawów kręgowych

### 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Etiologia i patogeneza SpA nie zostały w pełni poznane (Koning 2017, Zhao 2012). Istnieje kilka hipotez dotyczących immunopatogenezy SpA, która najprawdopodobniej jest wieloczynnikowa, a komponenta genetyczna, czynniki środowiskowe i zaburzenia mikrobioty jelit stanowią główny powód choroby (nieprawidłowości w genach m.in. HLA-B27, TNF, IL-23R, ERAP1, ERAP2) (Davis 2019, Kontny 2014A, Lockwood 2017, Zhao 2012).

Występowanie antygenu HLA-B27 jest silnie związane z SpA, dlatego ta cecha jest bardzo pomocna w odróżnianiu SpA od innych chorób. Wśród pacjentów z nieróznicowaną postacią SpA, 70% ma antygen HLA-B27. W populacji ogólnej częstość występowania antygenu HLA-B27 wynosi 5-10% (van den Berg 2011). HLA-B27 jest dodatni u 85-95% pacjentów z axSpA oraz u 75-85% pacjentów nr-axSpA (Carvahlo 2019, NICE 2017).

Fizjologicznie cząsteczka HLA-B27 prezentuje antygeny cytotoksycznym limfocytom TCD8+, które niszczą zarażone komórki, ale mogą również powodować autoimmunizacyjne niszczenie własnych tkanek. Antygen HLA-B27 charakteryzują trzy unikatowe cechy, biorące prawdopodobnie udział w patogenezie SpA (Kontny 2014):

1. swoistość wiązania peptydów antygenowych;
2. tendencja do nieprawidłowych fałdowań łańcuchów ciężkich;
3. skłonność do tworzenia cząstek atypowych.

Badania immunochemiczne materiału pobranego ze stawów krzyżowo-biodrowych objętych zapaleniem, wykazały obecność limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W okolicach tych komórek identyfikowano mRNA dla TNF $\alpha$ . Proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych i w błonie naczyniowej oka mogły być antygenami powodującymi patogenezę spondyloartropatii (Szczeklik 2016).

Istnieje hipoteza dotycząca roli dysbiozy jelitowej w rozwoju SpA (Kontny 2014). W konsekwencji dysbiozy dochodzi do przenikania mikroorganizmów przez nieszczelną barierę nabłonkową, zapalenia błony śluzowej jelit i prezentacji antygenów drobnoustrojów limfocytom T. U pacjentów z SpA dochodzi do rozwoju przetrwałej odpowiedzi zapalnej w jelitach, która migruje do innych miejsc anatomicznych za pośrednictwem limfocytów T lub/i makrofagów. Komórki mogą inicjować zapalenie tkanek stawowych, prowadzić do niszczenia i patologicznej odbudowy kości. W opisanym procesie mogą brać udział inne typy komórek i wydzielane przez nie cytokiny (Kontny 2014).

Zakażenia bakteryjne są głównym czynnikiem środowiskowymi powodującym rozwój SpA. Bakterie inicjujące rozwój choroby żyjąc wewnątrz zakażonych komórek, rozszerzają się po innych tkankach i narządach. Zakażone monocyty wytwarzają cytokiny prozapalne (TNF, interleukina 1, interferon  $\gamma$ ) (Kontny 2014).

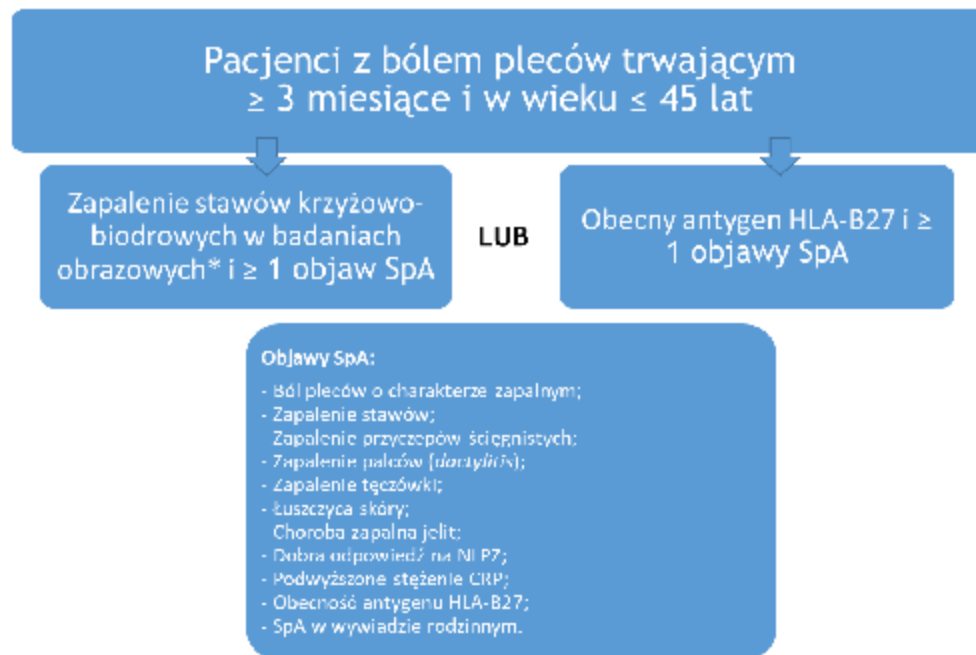
## 2.1.2 Rozpoznanie

Istnieje kilka zestawów kryteriów klasyfikujących chorych na SpA. Zmodyfikowane kryteria nowojorskie z 1984 r. były najczęściej stosowanymi kryteriami w badaniach klinicznych (ASAS/EULAR 2016). Podstawą sklasyfikowania pacjenta były zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych widoczne w obrazie radiograficznym (van der Linden 1984). Opracowane w latach 90 XX wieku kryteria Amora i kryteria ESSG (*European Spondyloarthritis Study Group*) oceniają całą grupę SpA. Zgodnie z kryteriami ESSG pacjent spełniający jedno kryterium wstępne (zapalny ból krzyża i zapalenie stawów obwodowych) i jedno kryterium mniejsze (entezopatia, łuszczyca, choroba Leśniowskiego-Crohna lub SpA w wywiadzie) może zostać sklasyfikowany jako chory na SpA. Według kryteriów Amora żaden z objawów nie jest bezwzględnie konieczny, aby zdiagnozować SpA. Obecność objawów jest punktowana na 1 lub 2 punkty, a do postawienia rozpoznania wymaganych jest 6 punktów (van den Berg 2011).

W 2009 roku ASAS (*Assesment of Spondyloarthritis International Society*) opublikowało nowe kryteria klasyfikacji pozwalające na sklasyfikowanie osiowej SpA na postać radiograficzną lub nieradiograficzną (Ryc. 3) (Stanisławska-Biernat 2016). Dzięki dwóm zestawom kryteriów ASAS istnieją oddzielne kryteria klasyfikacji postaci osiowej i obwodowej (Sieper 2017). Poniżej przedstawiono najważniejsze cechy zapalnego bólu pleców zdefiniowane przez ekspertów (Tab. 1) oraz definicje zmian odpowiadających zapaleniu stawów krzyżowo-biodrowych w obrazie MRI (Tab. 2) (Sieper 2009, Rudwaleit 2009, Stanisławska-Biernat 2016).

W 2011 roku ASAS opublikowało nowe kryteria kwalifikacyjne dla pacjentów ze spondyloartropatią, u których występują wyłącznie objawy obwodowe. Wiodącym objawem choroby jest zapalenie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub zapalenia palców oraz jednoczesne występowanie co najmniej 1 lub 2 cech spondyloartropatii (Ryc. 4). Kryteria te pozwalają na lepszą identyfikację pacjentów z nielicznymi, ale typowymi objawami klinicznymi spondyloartropatii obwodowej niż ESSG lub Amor (Rudwaleit 2011).

Ryc. 3. Kryteria klasyfikacji dla spondyloartropatii osiowej wg ASAS (za Sieper 2017, Stanisławska-Biernat 2016).



\* w obrazie RTG aktywne zmiany zdefiniowane wg kryteriów nowojorskich lub objawy zapalenia w obrazie MRI wskazujące na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych (sacroiliitis)

SpA - spondyloartropatia

HLA-B27 - ludzki antygen leukocytny B27

NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne

CRP - białko C-reaktywne

RTG - rentgenogram

MRI - rezonans magnetyczny

Ryc. 4. Kryteria kwalifikacyjne spondyloartropatii obwodowej wg ASAS (za Rudwaleit 2011).



**Tab. 1. Ból pleców o charakterze zapalnym wg ASAS - kryterium do stosowania u chorych z przewlekłym bólem pleców (> 3 miesiące) (Sieper 2009).**

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

**Tab. 2. Definicja zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych sugerująca spondyloartropatię w rezonansie magnetycznym („pozytywny wynik MRI”) do stosowania w kryteriach klasyfikacyjnych ASAS (Rudwaleit 2009, Stanisławska-Biernat 2016).**

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

Zaproponowane przez ASAS kryteria są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi a nie diagnostycznymi (Kostecka 2017, Slobodin 2015). W diagnostyce należy rozważyć również pacjentów z wątpliwym obrazem choroby (Sieper 2017). Kliniczna diagnoza nr-axSpA powinna bazować na objawach klinicznych, wynikach laboratoryjnych i zmianach w badaniach obrazowych (Slobodin 2015). U pacjentów z bólem pleców trwającym dłużej niż 3 miesiące celem rozpoznania należy wykonać następujące badania (Barhum 2020, Carvahlo 2019):

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

Negatywny wynik MRI lub brak HLA-B27 nie wyklucza postawienia diagnozy nr-axSpA u pacjentów z wysokimi podejrzeniami klinicznymi (Slobodin 2015).

### 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Pierwsze objawy nr-axSpA pojawiają się między 15. a 40. r.ż. i wykazują podobieństwo do objawów ZZSK. Obraz choroby jest jednostkowo heterogeny (ArthAus 2019). Głównym objawem charakterystycznym dla axSpA jest przewlekły zapalny ból pleców. Cechuje go (Davis 2019, Lockwood 2017, Sieper 2017):

- pojawienie się przed 40. r.ż.;
- czas trwania dolegliwości  $\geq$  3 miesiące;
- ból i sztywność w biodrach, dolnej części pleców i rzadziej w innych częściach kręgosłupa;
- poranna sztywność dolnej części pleców;
- redukcja objawów po aktywności fizycznej;
- brak poprawy podczas odpoczynku;
- naprzemienne bóle pośladków;
- problemy ze snem związane z bólem pleców (druga połowa nocy);
- tępy ból zlokalizowany w dolnej części pleców/pośladki, może pojawiać się w biodrach i ramionach.

Zajęcie szkieletu osiowego jest dominującą manifestacją axSpA, ale część pacjentów rozwija również objawy obwodowe oraz pozastawowe (Lockwood 2017, PTR 2017).

Do objawów obwodowych SpA zalicza się (PTR 2017, Sieper 2017):

- zapalenie stawów obwodowych (*arthritis*);
- zapalenie błon maziowych (*synovitis*);
- zapalenie przyczepów ścięgniowych (*enthesitis*);
- zapalenie palców (*dactylitis*).

Do najczęściej występujących zmian pozastawowych w przebiegu choroby SpA należą (Gierza 2017, PTR 2017, Zimmermann-Górska 2019):

- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oczu;
- łuszczyca skóry;
- nieswoiste choroby zapalne jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna, *colitis ulcerosa*);
- objawy ze strony układu krążenia (m.in. zajęcie zastawek aorty, zmiany w układzie bodźco-przewodzącym).

W okresie zaostrzeń choroby w surowicy pacjenta stwierdza się podwyższone OB i CRP, obecność antygenu HLA-B27 (u ok. 90% chorych) oraz brak czynnika reumatoidalnego klasy IgM (Zimmermann-Górska 2019).



W obrazie stawów krzyżowo-biodrowych i trzonów kręgów wykonanych metodą rezonansu magnetycznego można zidentyfikować zmiany zapalne (Zimmermann-Górska 2019). Aktywny proces zapalny wykrywany w MRI składa się z obrzęku okołostawowego szpiku kostnego, zapalenia torebki stawowej i błony maziowej z towarzyszącymi zmianami strukturalnymi kości, nadżerkami, stwardnieniami podchrzęstnymi i mostkami kostnymi (Slobodin 2015). W przeciwieństwie do ZZSK, w nr-axSpA brak jest zmian zapalnych widocznych w obrazie RTG (Braun 2013, PTR 2017). U ok.10-40% pacjentów z nr-axSpA w okresie 10 lat rozwinie się ZZSK (Carvalho 2019, Protopopov 2018).

Podwyższone stężenie CRP i aktywny obraz zapalenia w MRI mogą świadczyć o progresji choroby (Ghosh 2017). Proces zapalny w kręgosłupie postępuje w górę. Prowadzi do zniesienia prawidłowych krzywizn kręgosłupa, ograniczenia ruchomości, zmniejszenia rozszerzalności klatki piersiowej (Zimmermann-Górska 2019). Pacjenci na etapie końcowym choroby przybierają pochyloną postawę oraz stwierdza się u nich obecność kostnienia więzadeł kręgosłupa (ang. *syndesmophytes*) w obrazie radiograficznym (ASAS/EULAR 2016).

Odpowiednia i szybko wdrożona terapia może skutkować brakiem progresji choroby do postaci radiograficznej (ArthAus 2019). Prognoza w dużej mierze zależy od odpowiedzi pacjenta na leczenie (Davis 2019). Część pacjentów będzie mogła prowadzić normalną aktywność życiową z przerwami wynikającymi z zaostrzeń choroby. Dobrze kontrolowana choroba przez odpowiednie leczenie może z czasem nie dawać objawów (ArthAus 2019).

Standardowy wskaźnik śmiertelności wśród chorych na ZZSK jest 1,5 razy wyższy niż dla populacji ogólnej. Brak takich danych dla pacjentów z nr-axSpA (Braun 2002).

## 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

W ciągu ostatnich 50 lat poczyniono znaczące postępy w rozpoznawaniu i klasyfikowaniu SpA. Jednak kryteria opracowane do klasyfikacji mogą nie być przydatne do przeprowadzania badań epidemiologicznych w populacji a jedynie do identyfikacji pacjentów w praktyce klinicznej. Ponadto konieczność wykonywania testów MRI oraz obecności antygenu HLA-B27 sprawia, że kryteria kwalifikacyjne spondyloartropatii ASAS nie są użyteczne w dużych badaniach epidemiologicznych (Stolwijk 2012). Z tego względu dane epidemiologiczne dotyczące nieradiograficznej SpA są znacząco ograniczone.

Rozpowszechnienie SpA w populacji ogólnej szacuje się na 0,4-1,9% - częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygenu HLA-B27 (Kontny 2014). Choroba dotyka częściej mężczyzn niż kobiety, ale kobiety gorzej odpowiadają na leczenie i przebieg choroby jest cięższy i atypowy (Kontny 2014). Według badania przeprowadzonego we Francji chorobowość SpA oszacowano na 0,43% (95% CI: 0,26; 0,70). Odsetek chorych spełniających kryteria klasyfikacyjne ASAS dla osiowej i obwodowej postaci SpA w badanej populacji wyniósł odpowiednio 75% i 25% (Costantino 2015).

Dane epidemiologiczne nr-axSpA wciąż są gromadzone (Slobodin 2015). Zgodnie z przeglądem systematycznym Bohn 2018 do czerwca 2015 roku nie opublikowano badań dotyczących chorobowości nieradiograficznej osiowej SpA. Brak dokładnych danych odnoszących się do wskaźnika epidemiologicznego chorych dotyczących nieradiologicznej SpA w Polsce. Liczbę pacjentów z nr-axSpA w Polsce można oszacować na podstawie częstości występowania ZZSK w Polsce oraz proporcji ZZSK i nr-axSpA w innych krajach.

Epidemiologia ZZSK (jednego z typów axSpA) została dokładnie przebadana i szacuje się na 0,3-1,5% populacji ogólnej, a w Europie Środkowej na 0,3-0,5% (Szczekliki 2016). Chorobowość

ZZSK jest stosunkowo niska w Ameryce Łacińskiej (0,1%) i Afryce (0,07%), wyższa w Azji (0,17%), Europie (0,12-1%) i USA (0,55%) (Tłustochowicz 2019). Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000 osób (Szczeklik 2016). Rozpowszechnienie axSpA (m.in. ZZSK i nr-axSpA) szacuje się na 2-3 razy wyżej niż w ZZSK (Tłustochowicz 2019).

Na podstawie odnalezionych raportów i przeglądów epidemiologicznych zidentyfikowano badania epidemiologiczne dotyczące osiowej SpA lub nieradiograficznej osiowej SpA.

Odnalezione badania zestawiono w Tab. 3 i przedstawiono na Ryc. 5.

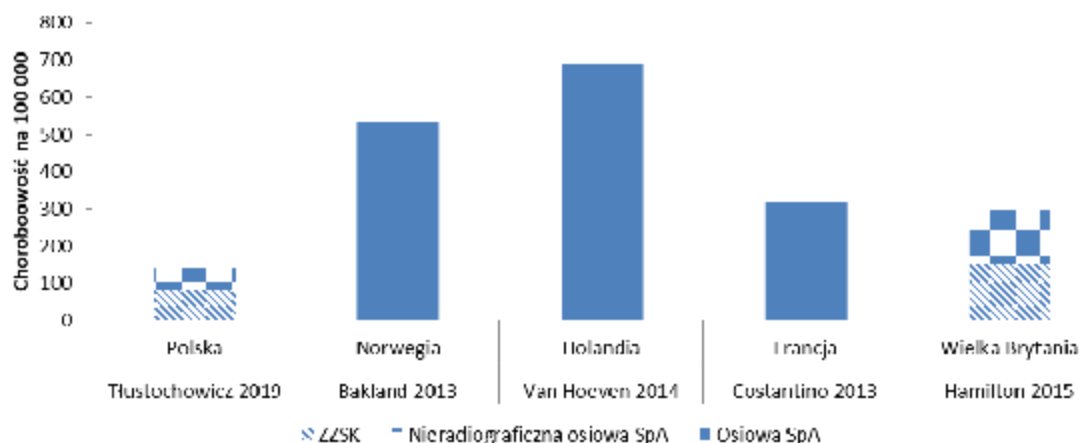
**Tab. 3. Chorobowość osiowej SpA w badaniach przeprowadzonych na terenie Europy i Stanów Zjednoczonych.**

Badanie	Kraj	Okres badania	Typ badania	Populacja (N)	Metoda	Kryteria diagnostyczne	Jednostka chorobowa	Chorobowość (na 100 000)
Tlustochowicz 2019	Polska	2008-2017	Retrospektywne	Brak danych	Baza NFZ o udzielonych świadczeniach powiązanych z kodami ICD-10	Kod ICD-10 M46 (M46.1, M46.8, M46.9)	axSpA: ZZSK inne zapalne choroby kręgosłupa	35,5 w 2008 do 58,9 w 2017 (średnio 83 dla ZZSK); 42% z postacią nieradiograficzną w populacji z osiową SpA
Bakland 2013	Norwegia	1986-1987	Retrospektywne	21 826	Osoby w wieku 20-61 lat z obszaru działania 1 szpitala w Norwegii zrekrutowane do badania poprzez wysłanie ankiety. Pacjenci z bólem pleców w dolnym odcinku zrekrutowani do badania przeprowadzonego przez reumatologa uwzględniającego badanie HLA-B27 oraz badanie radiograficzne	ASAS	axSpA	530 (130 niezdiagnozowane*)
Van Hoesen 2014	Holandia	2010	Prospektywne	12 477	Ankieta wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w celu identyfikacji chorych z przewlekłym bólem pleców w dolnym odcinku wg Międzynarodowej Klasyfikacji Podstawowej Opieki Zdrowotnej. Zidentyfikowani pacjenci w wieku 20-45 lat przechodzili badanie HLA-B27, CRP oraz radiograficzne lub MRI	ASAS	axSpA	690
Costantino 2015†	Francja	2010	Prospektywne	6 556	Badanie pracowników francuskiej firmy energetycznej, która zatrudnia 150 000 pracowników (wg autorów ma odzwierciedlać populację generalną), Wiek 52-77 lat, dostępny materiał DNA, Wykonywane badanie HLA-B27 i radiograficzne	ASAS z podziałem na postać obwodową i osiową	SpA (pSpA i axSpA)	430 SpA 360 dla axSpA 120 dla pSpA

Badanie	Kraj	Okres badania	Typ badania	Populacja (N)	Metoda	Kryteria diagnostyczne	Jednostka chorobowa	Chorobowość (na 100 000)
Hamilton 2015†	Wielka Brytania	Brak danych	Prospektywne	505	Pacjenci z placówek podstawowej opieki zdrowotnej z hrabstwa Norfolk w wieku 18-80 lat, diagnoza przez reumatologa z wykorzystywaniem MRI, HLA-B27	ASAS, zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK, ESSG	axSpA	300 (150 dla ZZSK)
Burgos-Varga 2016	Międzynarodowe, w tym Europa (Węgry, Izrael, Kazachstan, Polska, Rumunia, Rosja, Turcja)	2014	Prospektywne	2 517‡	Pacjenci z przewlekłym bólem dolnego odcinka pleców z poradni reumatologicznych	ASAS, zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla ZZSK	nr-axSpA	29,53% z nieradiograficzną osiową SpA spośród pacjentów z zapalnym bólem pleców w Europie (35,14% z postacią nieradiograficzną w populacji z osiową SpA z uwzględnieniem całej populacji badania)
Strand 2013	USA	Brak danych	Retrospektywne	816	Pacjenci w wieku 18-44 lat z 101 ośrodków reumatologicznych cierpiących na przewlekły ból krzyża.	ASAS	axSpA	SpA osiowa: 701/100 000 (0,7%) w populacji ogólnej. Wynik badania wskazuje podobne rozpowszechnienie ZZSK i nr-axSpA, tzn. 350/100 000 (0,35%).
Reveille 2013	USA	2009-2010	NHANES ankieta	5 103	Pacjenci w wieku 20-69	Amor ESSG	axSpA	ZZSK: 0,52-0,55% axSpA: 1,0-1,4% Częstość występowania ZZSK i nr-axSpA jest porównywalna.

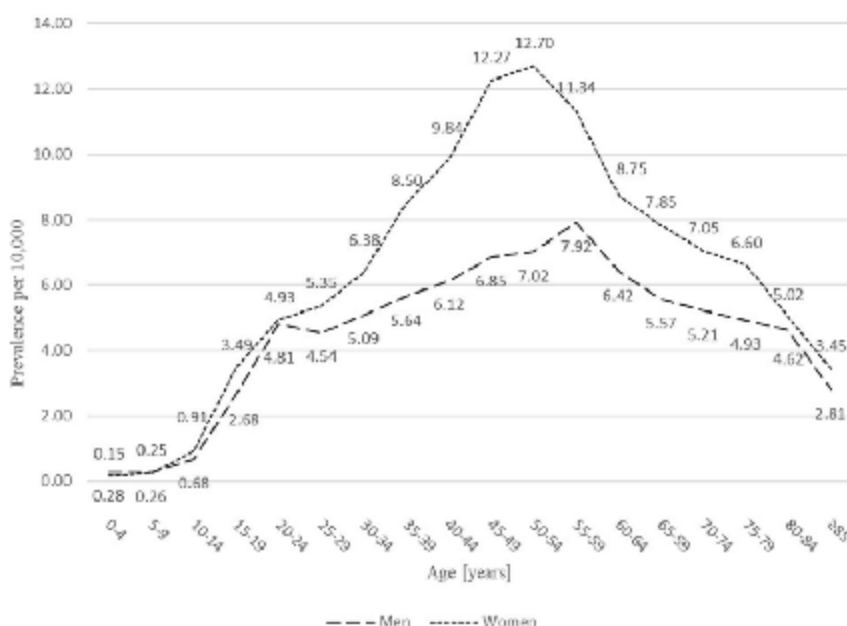
\* autor badania szacował chorobowość niezdiagnozowanej osiowej SpA na 130 na 100 tys do tej wartości dodał chorobowość postaci radiograficznej osiowej SpA, tj. 400 na 100 tys.; † relatywnie mała liczba przypadków SpA, tj. 32, oszacowana chorobowość dla ZZSK wyniosła 310 na 100 tys.; ‡w publikacji zamieszczono również chorobowość dla SpA ocenionej innymi kryteriami i w tym ESSG i zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi, w badaniu zidentyfikowano tylko 1 osobę spełniającą kryteria nowojorskie oraz 3 osoby spełniające kryteria ASAS; †populacja uwzględniająca wszystkie kraje biorące w badaniu

Ryc. 5. Epidemiologia osiowej SpA w Europie (opracowanie własne).



W polskim retrospektywnym badaniu epidemiologicznym oszacowano chorobowość osiowej SpA w latach 2008-2017 (Tlustochowicz 2019). Oszacowanie przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z baz Narodowego Funduszy Zdrowia (NFZ). Przeanalizowano pacjentów zidentyfikowanych po kodzie ICD-10: M46 (M46.1, M46.8, M46.9 - inne zapalne choroby kręgosłupa, IZCK) lub M45 (ZZSK). Zgodnie z wynikami badania chorobowość innych chorób zapalnych kręgosłupa (w tym rozpoznania ICD-10 M46.8, które obejmuje aktualny program lekowy B.82 leczenia nieradiologicznej SpA) zwiększyła się w latach 2008-2017 z 0,036% do 0,059%, podczas gdy chorobowość ZZSK była stabilna na poziomie 0,083%. Zarówno u mężczyzn, jak i kobiet częstość występowania innych zapalnych chorób kręgosłupa wzrastała wraz z wiekiem, osiągając maksimum w wieku około 55 lat. W 2017 roku najwyższy wskaźnik rozpowszechnienia występował w populacji mężczyzn w grupie wiekowej 55-59 lat oraz w grupie kobiet w wieku 50-54 lata (odpowiednio 7,29 i 12,70 na 10 tys) (Ryc. 6) (Tlustochowicz 2019).

Ryc. 6 Chorobowość występowania innych zapalnych spondylobartropatii (ICD-10: M46.1, M46.8 i M46.9) w Polsce w zależności od wieku i płci według badania Tlustochowicz 2019.



### 2.1.4.1 Obciążenie chorobą

Nie odnaleziono polskich publikacji dotyczących obciążenia chorobą lub kosztów pośrednich dla nieradiograficznej SpA. Tym samym poszukiwano raportów z innych krajów.

Strand 2019 to przegląd dotyczący jakości życia pacjentów z osiową SpA, w którym nie zróżnicowano postaci choroby. Autorzy przeglądu wskazują na:

- duże ryzyko depresji i lęku w tej populacji chorych. Spośród pacjentów z osiową SpA 45% miało duże ryzyko wystąpienia depresji a 21% miało duże ryzyko wystąpienia lęku (Kilic 2014 - badanie z Turcji);
- duże znaczenie bólu i zmęczenia dla jakości życia chorych;
- ograniczenia fizyczne wpływające na pracę chorych. Spośród chorych mężczyzn 45% zmieniło pracę na mniej obciążającą fizycznie a 24% przestało pracować średnio w wieku 36 lat (Cakar 2009 - badanie z Turcji).

Lopez-Medina 2019 to przegląd systematyczny porównujący obciążenie chorobą pomiędzy ZZSK i nieradiograficzną osiową SpA. Autorzy raportu Lopez-Medina 2019 na podstawie uzyskanych wyników wskazują na podobne obciążenie chorobą pacjentów z ZZSK i nieradiograficzną osiową SpA. Szczegółowe wyniki przeglądu wskazują na:

- podobne ograniczenie sprawności fizycznej mierzona wskaźnikiem *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), podobną aktywność choroby, mierzoną wskaźnikiem *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI), jakość życia w badanych grupach chorych;
- objawy obwodowe, które częściej występują u pacjentów z nieradiograficzną osiową SpA;
- utrudnioną mobilność, większy poziom CRP i BASMI u chorych z ZZSK;
- podobny sposób leczenia (stosowane leki) i efekty leczenia.

Sieper 2017 to przegląd systematyczny porównujący obciążenie chorobą pomiędzy ZZSK i nieradiograficzną osiową SpA. Autorzy raportu Sieper 2017 podsumowując wskazują na podobne obciążenie chorobą pacjentów z nieradiologiczną osiową SpA i ZZSK. Szczegółowe wyniki przeglądu wskazują na:

- mniejszy odsetek pacjentów ze zwiększonym CRP, mniejsze uszkodzenia strukturalne, wolniejszą progresję zmian radiologicznych oraz mniejsze BASMI i BASFI u pacjentów z nieradiologiczną osiową SpA względem pacjentów z ZZSK,
- podobne wartości wskaźników aktywności choroby (BASDAI, ASDAS) oraz jakość życia u pacjentów z nieradiograficzną osiową SpA i ZZSK;
- brak różnicy w odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  pomiędzy pacjentami z nieradiograficzną osiową SpA i ZZSK (w tym wpływ na produktywność). Wskazano, że leki te były rzadziej przepisywane pacjentom z nieradiologiczną osiową SpA.

W przeglądzie Boonen 2015 również oceniono obciążenie chorobą pacjentów z nieradiograficzną osiową SpA w porównaniu z ZZSK. Autorzy wskazują na mniejsze zapalenie (mniejszy poziom CRP) i lepszą mobilność kręgosłupa u pacjentów z nieradiograficzną osiową SpA,

jednakże obciążenie chorobą rozumiane jako aktywność choroby, funkcjonowanie fizyczne, jakość życia jest takie samo w obu populacjach.

Garrido-Cumbrera 2019 to badanie wśród pacjentów z osiową SpA przeprowadzone w kilku krajach Europy (badanie nie objęło Polski). Spośród badanych 8,5% stanowili chorzy z postacią nieradiograficzną. Wnioski z raportu:

- pacjenci z osiową postacią SpA mają bardzo długi czas do diagnozy choroby. Oszacowane opóźnienie wyniosło 7 lat;
- pacjenci przed otrzymaniem właściwej diagnozy odbyli 2 wizyty u lekarzy (z wyłączeniem porady reumatologa);
- choroba ogranicza codzienne funkcjonowanie, ale także utrudnia znalezienie pracy 74,1% chorym, wpływa na wybór pracy u 45,7% chorych a 43,9% chorych wymagało adaptacji miejsca pracy;
- w grupie chorych odnotowano dużą częstość występowania problemów ze zdrowiem psychicznym: 61,5% odczuwało stres a 33,8% i 38,6% zgłaszało odpowiednio depresję i depresję lub lęk. Występowanie depresji wg WHO w populacji ogólnej w krajach objętych badaniem wynosi od 4,5% w Wielkiej Brytanii do 5,5% w Rosji, natomiast występowanie lęku od 3,1% w Rosji do 7,4% w Norwegii.

Z uwagi na wskazywanie w raportach braku różnic w obciążeniu chorobą, produktywności i jakości życia między nieradiograficzną osiową SpA i ZZSK opisano również polskie badanie produktywności i jakości życia w grupie chorych z ZZSK. Zgodnie z wynikami badania jakość życia zmierzona za pomocą EQ-5D w tej grupie chorych wynosi 0,514 (SD: 0,191). Średnia liczba dni absencji w pracy wyniosła 45 dni w roku. Średnia utrata wydajności w pracy została określona na 49,29%. Utrata produktywności była skorelowana z aktywnością choroby i jakością życia. Średni roczny koszt pośredni na pacjenta oszacowano na 17 686 zł (Kawalec 2015).

W poniższych tabelach zestawiono dane dotyczące absencji chorobowych i orzeczeń uprawniających do świadczeń rehabilitacyjnych dla ICD-10 M46 (Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6). Dane dotyczące orzeczeń rentowych dla ICD-10 M46 umieszczono w Aneks 8.6. Dane dla ICD-10 M46 pokazano na tle danych ogółem oraz dla ZZSK.

Dane ZUS wskazują, że ogólne obciążenie systemu ubezpieczeń społecznych jest mniejsze w przypadku nieradiograficznej osiowej SpA w porównaniu z ZZSK.

**Tab. 4. Dni absencji chorobowych i zaświadczeń lekarskich wydanych w 2019 roku (ZUS 2019).**

Jednostka chorobowa	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich	Koszt absencji [zł]*
Ogółem w Polsce	238 765 853	19 912 959	81 968 317 335
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	92 584	7 234	31 784 087
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	71 345	5 332	24 492 739

\* koszt dnia pracy 343,30 zł (PKB na zatrudnionego w 2018 roku z korektą 0,65)

Tab. 5. Orzeczenia pierwszorazowe uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego i przewidywany okres niezdolności do pracy w 2019 roku (ZUS 2019).

Jednostka chorobowa	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:				
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12	nie ustalony okres ważności orzeczenia
Ogółem w Polsce	101 084	28 429	62 241	4 226	6 188	-
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	91	15	66	6	4	-
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	51	15	35	-	1	-

Tab. 6. Orzeczenia ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego i przewidywany okres niezdolności do pracy w 2019 roku (ZUS 2019).

Jednostka chorobowa	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:			
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12
Ogółem w Polsce	74 771	31 330	40 737	2 594	110
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	108	40	60	7	1
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	60	17	39	4	-



## 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

Głównym celem leczenia pacjentów z axSpA jest poprawa jakości życia poprzez kontrolę objawów klinicznych (przewlekły ból, poranna sztywność), hamowanie zapaleń, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym stawów, zapobieganie kalectwu, zachowanie/przywrócenie funkcjonowania w społeczeństwie (PTR 2017, Zimmermann-Górska 2019). Leczenie powinno obejmować metody niefarmakologiczne i farmakologiczne (PTR 2017):

Niefarmakologiczne (Lockwood 2017, Stanisławska-Biernat 2016, Szczeklik 2016):

- edukacja pacjenta (aktywne zapobieganie kalectwu, spanie na twardym podłożu, rezygnacja z palenia);
- regularne ćwiczenia;
- fizjoterapia (kinezyterapia, fizykoterapia, balneoterapia);
- endoprotezoplastyka stawu biodrowego.

Farmakologiczne (PTR 2017, Szczeklik 2016):

- niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- leki przeciwbólowe (paracetamol, słabe leki opioidowe);
- glikokortykosteroidy (iniekcja dostawowa);
- konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh: sulfasalazyna i metotreksat);
- leki biologiczne (inhibitory TNF, inhibitor IL-17A).

### **Leczenie farmakologiczne**

#### **I linia leczenia**

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce (PTR 2017). Wykazują wysoką skuteczność względem bólu i sztywności pleców (Sieper 2017). Nieskuteczność terapii NLPZ stwierdza się po zastosowaniu co najmniej 2 leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego mierzonego wskaźnikami aktywności choroby (ASDAS co najmniej 2,1 lub BASDAI co najmniej 4) (PTR 2017).

- Paracetamol i słabe leki opioidowe

Zalecane w przypadku przeciwwskazań, nieskuteczności lub złego tolerowania terapii NLPZ (Szczeklik 2016).

- Glikokortykosteroidy

Stosowane w iniekcji dostawowej u pacjentów z aktywnym zapaleniem 2 stawów obwodowych (w szczególnych przypadkach podawany do stawu krzyżowo-biodrowego, pod kontrolą badań obrazowych) i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym. Leczenie obejmuje również zmiany oczne (Szczeklik 2016).

- Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)

Nie są skuteczne w postaci osiowej spondyloartropatii. Sulfasalazynę stosuje się w chorobie z zapaleniem stawów obwodowych (istnieją dowody na skuteczność leku w kontrolowaniu

objawów wczesnej axSpA u pacjentów bez objawów obwodowych). Brak odpowiedzi na leczenie przez okres 4 miesiące obliguje do zakończenia terapii tą metodą (Slobodin 2015, Szczeklik 2016). Sulfasalazyina zapobiega nawrotom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka (Szczeklik 2016).

## II linia leczenia

- Leki biologiczne

Brak odpowiedzi na leczenie konwencjonalne (NLPZ) i wysoka aktywność choroby są wskazaniem do rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi (PTR 2017). Lekami wskazanymi do leczenia axSpA są **inhibitory TNF- $\alpha$**  (ang. *tumor necrosis factor alpha*, TNF $\alpha$ ; etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab zarejestrowane w nr-axSpA) i **inhibitory IL-17A**. Wybór leku powinien być dokonany wspólnie z pacjentem, przy uwzględnieniu objawów pozastawowych i preferowanym sposobie podania. Należy rozważyć zmianę na inny lek z tej grupy lub na inhibitor IL-17 w przypadku braku efektów klinicznych (PTR 2017, Szczeklik 2016). Leczenie sekukinumabem rekomenduje się w przypadku braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF $\alpha$  lub po pierwotnej nieskuteczności pierwszego inhibitora TNF $\alpha$  (ASAS/EULAR 2016, NICE 2017, SER 2018, ACR/SAA/SRTN 2019, APLAR 2018). W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2017 roku podkreślono, że wytyczne ASAS/EULAR 2016 nie wykluczają stosowania inhibitorów IL-17 w I linii leczenia (PTR 2017). Podobnie wytyczne francuskie nie wykluczają stosowania inhibitorów IL-17 w I linii leczenia, wskazując jedynie, że zwykle stosowane są inhibitory TNF $\alpha$  (SFR 2018). Efekt leczenia ocenia się nie wcześniej niż po 12 tygodniach terapii (Szczeklik 2016).

### 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

- wyszukiwano również wytycznych klinicznych w bazie MEDLINE (PubMed) poprzez wpisanie hasła spondyloarthritis i zastosowanie filtru *Guideline*.

W 7 z 8 odnalezionych wytycznych klinicznych inhibitory IL-17 (sekukinumab) są rekomendowane jako opcja leczenia aktywnej postaci SpA u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na konwencjonalną terapię NLPZ.

W niektórych wytycznych zalecenia dla inhibitorów IL-17 dotyczyły tylko dla ZZSK, podkreślając brak rejestracji tych leków we wskazaniu nieradiograficznej osiowej SpA (ASAS/EULAR 2016, NICE 2017). W innych zaleceniach traktowano obie postaci jako jedną jednostkę chorobową i zalecenia dotyczyły ogólnie osiowej SpA (SER 2018, APLAR 2018). W wytycznych portugalskich SPR 2016 zalecenia dla inhibitorów IL-17 dotyczyły osiowej SpA, w których jednocześnie zamieszczono informację o braku rejestracji inhibitorów IL-17 w leczeniu nieradiograficznej postaci SpA. W wytycznych amerykańskich opisano rekomendacje oddzielnie dla ZZSK i nieradiograficznej postaci SpA, choć ich treść była zbieżna (ACR/SAA/SRTN 2019).

Według wytycznych NICE wyboru leku anty-TNF $\alpha$  należy dokonać po omówieniu między lekarzem a pacjentem zalet i wad każdego z nich. Może to obejmować rozważenie stanów towarzyszących, takich jak objawy pozastawowe. Jeśli więcej niż 1 lek jest dostępny, należy wybrać najtańszy (NICE 2017). Podobnie wytyczne europejskie nie wskazują na wyższość któregośkolwiek z inhibitorów TNF $\alpha$  (ASAS/EULAR 2016).

Leczenie sekukinumabem rekomenduje się w przypadku braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF $\alpha$  lub po pierwotnej nieskuteczności pierwszego inhibitora TNF $\alpha$  (ASAS/EULAR 2016, NICE 2017, SER 2018, ACR/SAA/SRTN 2019, APLAR 2018). W wytycznych europejskich wskazano, że rekomendacja dotycząca stosowania inhibitorów TNF $\alpha$  jako pierwszych wynika między innymi z dłuższej obecności leku na rynku a więc z większego doświadczenia w leczeniu pacjentów lekami z tej grupy. W stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z 2017 roku podkreślono, że wytyczne ASAS/EULAR 2016 nie wykluczają stosowania inhibitorów IL-17 w I linii leczenia (PTR 2017). Podobnie wytyczne francuskie nie wykluczają stosowania inhibitorów IL-17 w I linii leczenia, wskazując jedynie, że zwykle stosowane są inhibitory TNF $\alpha$  (SFR 2018). W wytycznych portugalskich nie zamieszczono rekomendacji dotyczącej kolejności stosowania leków biologicznych, pozostawiając tę decyzję dla lekarza prowadzącego terapię (SPR 2016). Należy unikać stosowania sekukinumabu u pacjentów z aktywnym stanem zapalnym jelit, ponieważ sekukinumab nie jest skuteczny w efektywnym leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna i powoduje więcej zdarzeń niepożądanych (SPR 2016).

W 2017 Polskie Towarzystwo Reumatologiczne opublikowało stanowisko dotyczące stosowania sekukinumabu u pacjentów, ale w ZZSK. Zgodnie z zaleceniem pozycjonowanie sekukinumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK powinno należeć do lekarza prowadzącego terapię z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta, manifestacji objawów klinicznych choroby oraz profilu bezpieczeństwa (PTR 2017). Takie stanowisko wynikało z braku badań dla sekukinumabu w nieradiograficznej SpA w momencie wydawania stanowiska. Według stanowiska PTR z 2020 r. należy poszerzać dostęp do kolejnych innowacyjnych terapii w tych wskazaniach, w których dostęp do wielu leków o różnym mechanizmie działania jest najmniejszy. PTR w leczeniu nieradiograficznej postaci spondyloartrypatii wskazuje na inhibitory IL-17 - iksekizumab, sekukinumab, oraz pozostałe inhibitory TNF alfa, które aktualnie nie są w programie lekowym (PTR 2020a).

Jedyne odnalezione polskie wytyczne pochodzą z 2016 roku i zostały przygotowane na nieaktualnych już wytycznych ASAS/EULAR 2011 (Stanisławska-Biernat 2016). W wytycznych tych nie ujęto sekukinumabu z uwagi na brak rejestracji leku Cosyntex® we wskazaniu osiowej SpA w momencie tworzenia wytycznych ASAS/EULAR 2011. Podsumowanie publikacji Stanisławska-Biernat 2016 zestawiono w aneksie 8.2.

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w 9 odnalezionych wytycznych klinicznych postępowania w leczeniu radiograficznej i nieradiograficznej SpA o ile nie zaznaczono inaczej.

Tab. 7. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z nieradiograficzną SpA.

Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
Wytyczne europejskie				
ASAS/EULAR 2016	U pacjentów z osiową SpA cierpiących na ból i zeszywnienie leczenie pierwszej linii powinny stanowić NLPZ w maksymalnej dawce uwzględniającej ryzyko i korzyści. U pacjentów z odpowiedzią na leczenie zaleca się kontynuację stosowania NLPZ. Można rozważyć stosowanie leków przeciwbólowych, tj. paracetamolu i leków opioidopodobnych w przypadku występowania bólu szczytkowego, jeśli wcześniej zalecane leczenie zawiodło, jest przeciwwskazane i/lub słabo tolerowane.	U pacjentów z ciężką, aktywną chorobą pomimo terapii konwencjonalnej zaleca się zastosować biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby. Obecną praktyką jest rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF- $\alpha$ . Jeśli pacjent jest w trwałej remisji, można rozważyć zmniejszenie dawkowania leków biologicznych.	W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF- $\alpha$ zaleca się zmianę na inny inhibitor TNF- $\alpha$ lub inhibitor IL-17 ( <b>Inhibitor IL-17 i infliksymab zalecane są tylko w przypadku postaci radiologicznej SpA</b> ). W chwili powstawania wytycznych żaden z inhibitorów IL-17 nie był zarejestrowany we wskazaniu nieradiograficzna SpA.	Można rozważyć iniekcje miejscowe glukokortykoidem do miejsca zapalenia. Pacjenci nie powinni otrzymywać długotrwałego leczenia systemowego glukokortykoidami. Pacjenci z czysto osiową postacią choroby nie powinni być leczeni konwencjonalnymi LMPCh (sulfasalazyna, metotreksat). Można rozważyć stosowanie sulfasalazyny u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017)	Pacjentom z bólem związanym z osiową SpA należy zaproponować leczenie NLPZ w najniższej efektywnej dawce i rozważyć odpowiednią ocenę kliniczną, monitorowanie czynników ryzyka oraz zastosowanie terapii gastroprotekcyjnej. Należy rozważyć zmianę na inny NLPZ w przypadku braku zmniejszenia bólu podczas przyjmowania NLPZ w maksymalnej tolerowanej dawce w ciągu 2-4 tyg.	bLMPCh (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab) są zalecane zgodnie z ich zarejestrowanym wskazaniem jako opcja terapeutyczna w przypadku ciężkiego aktywnego SpA u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco lub nie tolerują terapii NLPZ. Infliksymab jest zalecany tylko jeśli stosowany będzie najtańszy dostępny na rynku produkt. <b>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są zalecane zgodnie z ich wskazaniem jako opcja terapeutyczna w przypadku ciężkiego nieradiograficznego SpA u dorosłych, którzy odpowiedzieli niedostatecznie lub nie tolerują terapii NLPZ.</b> Leczenie innym inhibitorem TNF jest zalecane u pacjentów, którzy nie tolerują pierwszego inhibitora TNF- $\alpha$ , lub u których nie stwierdzono	Sekukinumab jest <b>rekomendowany zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym</b> jako opcja leczenia aktywnej postaci SpA u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco na konwencjonalną terapię (NLPZ i inhibitorami TNF- $\alpha$ ). Rekomendacja jest warunkowana obniżką ceny leku w ramach <i>patient access scheme</i> .	

Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumabu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
		odpowiedzi na leczenie, lub u których odpowiedź na leczenie zatrzymała się pomimo osiągnięcia odpowiedzi początkowej. Jeśli możliwe jest zastosowanie kilku leków pod uwagę powinno się brać najtańszy.		
British Society for Rheumatology/British Health Professional in Rheumatology (BSR/BHPR 2017)	Terapia standardowa to $\geq 2$ NLPZ stosowane przez minimum 2 tygodnie każdy.	Pacjenci powinni mieć rozważone leczenie inhibitorami TNF- $\alpha$ jeśli mają aktywną postać osiowej SpA mimo stosowania terapii standardowej. Przy wyborze inhibitora TNF- $\alpha$ należy wziąć pod uwagę objawy pozastawowe i wybór pacjenta. Nie wykazano różnic statystycznych skuteczności między infliksymabem, golimumabem, etanerceptem i adalimumabem, certolizumabem w leczeniu SpA. Brak wystarczających danych do określenia względnej skuteczności tych leków w nieradiograficznej osiowej SpA. Nie wszystkie leki posiadały rejestrację w tym wskazaniu w momencie tworzenia wytycznych oraz nie wszystkie są skuteczne w leczeniu chorób pozastawowych. Wybór leku powinien uwzględniać choroby współistniejące, preferowaną drogę podania i częstotliwość podania. W przypadku braku wystąpienia odpowiedzi klinicznej do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii lub brak podtrzymania odpowiedzi po dwóch kolejnych ocenach należy rozważyć wycofanie tego inhibitora TNF- $\alpha$ . Brak dowodów na poparcie wycofania terapii inhibitorem TNF- $\alpha$ u osób reagujących na leczenie. W przypadku nieskuteczności lub działań niepożądanych terapii inhibitorem TNF- $\alpha$ należy zaproponować inny inhibitor TNF- $\alpha$ , jeśli to klinicznie uzasadnione.	W wytycznych nie zamieszczono zaleceń dotyczących stosowania sekukinumabu (inhibitorów IL-17) z uwagi na niedawną rejestrację leku w leczeniu ZZSK. Zamieszczono informację, że wytyczne dotyczące tego leku zostaną wkrótce wydane. Do chwili obecnej nie wydano zaleceń odnośnie sekukinumabu.	
Sociedad Española de Reumatología (SER 2018)	Leczenie farmakologiczne powinno się rozpocząć od NLPZ.	Zaleca się rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów z osiową SpA, u których choroba jest aktywna mimo stosowania NLPZ. Zaleca się rozważenie leczenia	Zaleca się, aby po niepowodzeniu pierwszego inhibitora TNF- $\alpha$ pacjenta leczyć innym inhibitorem TNF- $\alpha$ lub <b>inhibitorem IL17. W</b>	Nie ma dowodów na skuteczność łączenia terapii biologicznej z innymi lekami modyfikującymi

Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumabu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
		<p>inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów z aktywną osiową SpA z objawami obwodowymi bez odpowiedzi na konwencjonalne leczenie (NLPZ, konwencjonalnymi LMPCh, miejscowe zastrzyki).</p> <p>U pacjentów z nieradiograficzną osiową SpA terapia biologiczna jest wskazana, gdy chorobie towarzyszy wysokie CRP i/lub zmiany zapalne w MRI. Zaleca się rozważenie leczenia inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> będącymi przeciwciałami monoklonalnymi u pacjentów z osiową SpA i ciężkim nawracającym przednim zapaleniem błony naczyniowej oka lub przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka opornym na konwencjonalne leczenie lub aktywną/przebytą chorobą zapalną jelit. Zaleca się, aby na przed rozpoczęciem leczenia rozważyć ocenę czynników predykcyjnych dla leczenia biologicznego, ale nie jest to obowiązkowe do rozpoczęcia leczenia. Zidentyfikowane predykcyjne czynniki odpowiedzi obejmują: wiek, płeć, palenie, wagę, aktywność choroby (w tym MRI), zdolność funkcjonowania, czas progresji choroby i HLA B27. Zaleca się oszacowanie czynników predykcyjnych postępu uszkodzenia strukturalnego przy ocenie do rozpoczęcia terapii biologicznej. Czynniki predykcyjne uszkodzeń strukturalnych obejmują: podstawowe uszkodzenie radiograficzne, zaangażowanie w MRI, płeć, palenie i aktywność chorobowa. Wskazane jest, aby mieć podstawowy radiogram u pacjentów przyjmujących BT i monitorować uszkodzenia strukturalne, szczególnie w przypadku osoby z większym ryzykiem progresji. Zaleca się, aby rozważyć możliwość zmniejszenia dawki inhibitora TNF-<math>\alpha</math> u pacjentów, którzy osiągnęli i utrzymali remisję lub niską aktywność choroby. Zaleca się,</p>	<p><b>wytycznych ZZSK oraz nieradiograficzną postać traktowano jako jedną jednostkę chorobową.</b></p>	<p>przebieg choroby. Zaleca się pacjentom z osiową SpA z aktywnymi objawami obwodowym rozważenie podania sulfasalazyny i/lub miejscowe wstrzyknięcie glukokortykoidów przed leczeniem biologicznym.</p>

Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumabu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
		<p>aby w przypadku zwiększonej aktywności choroby pacjentów, u których wcześniej zmniejszono dawkę inhibitora TNF-<math>\alpha</math> z powodu remisji, należy podać zwiększoną dawkę leku, powracając do poprzedniej lub standardowej dawki.</p>		
<p>Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR 2016)</p>	<p>Konwencjonalne leczenie to stosowanie co najmniej dwóch NLPZ przez okres co najmniej 2 tygodni, w maksymalnych zalecanych dawkach przeciwdzapalnych, chyba że leki te są przeciwwskazane lub jeśli u pacjenta wystąpi nietolerancja lub działania niepożądane.</p>	<p>Leczenie biologiczne w wytycznych to inhibitory TNF-<math>\alpha</math> i sekukinumab.</p> <p>W osiowej SpA, terapia biologiczna jest zalecana dla pacjentów z aktywną chorobą pomimo optymalnego konwencjonalnego leczenia (niepowodzenie leczenia).</p> <p>Po 3-6 miesiącach ciągłego leczenia biologicznego zalecana jest zmiana leku biologicznego u pacjentów nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>W przypadku trwałego braku aktywności choroby (ASDAS &lt;1,3) przez ponad 12 miesięcy terapii biologicznej zaleca się optymalizację terapii biologicznej poprzez stopniowe zwiększenie odstępu między dawkami lub zmniejszenie</p> <p>każdej dawki. Proces optymalizacji powinien być indywidualny dla pacjenta i przebiegać pod kontrolą reumatologa.</p> <p>Nie sformułowano zaleceń dotyczących kolejnego leczenia biologicznego (inhibitory TNF-<math>\alpha</math>, sekukinumab) po niepowodzeniu pierwszego leku biologicznego.</p> <p>Uznano, że skuteczność leków biologicznych jest podobna. Nie sformułowano zaleceń dotyczących kolejności stosowania między inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> i sekukinabem. Zamieszczono informację, że inhibitory TNF-<math>\alpha</math> są częściej przepisywane przez lekarzy z uwagi na dłuższe obserwacje bezpieczeństwa inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>.</p>	<p><b>Sekukinumab</b> zalecany jest w leczeniu osiowej SpA. (<b>Podkreślono brak rejestracji sekukinumabu w leczeniu nieradiograficznej SpA</b>).</p> <p>Należy unikać stosowania sekukinumabu u pacjentów z aktywnym stanem zapalnym jelit, ponieważ sekukinumab w porównaniu z placebo nie był skuteczny w chorobie Leśniowskiego-Crohna i spowodował w tej grupie więcej zdarzeń niepożądanych.</p>	<p>W przypadku choroby osiowej nie jest wymagane dodatkowe leczenie za pomocą konwencjonalnych LMPCh przed rozpoczęciem terapii biologicznej. Pacjenci z zapaleniem stawów obwodowych powinni przejść terapię za pomocą konwencjonalnych LMPCh (najlepiej sulfasalazyny) przez co najmniej trzy miesiące leczenia w pełnej dawce, chyba, że występują przeciwwskazania lub jeśli działania niepożądane.</p> <p>W przypadku zapalenia 1 lub kilku stawów (<math>\leq 4</math> aktywne stawy) należy wypróbować co najmniej 1 dostawowe wstrzyknięcie kortykosteroidów, jeśli nie występują przeciwwskazania.</p> <p>W przypadku objawowego zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł zaleca się co najmniej jeden miejscowy</p>



Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumabu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
				zastrzyk steroidu, o ile nie występują przeciwwskazania.
French Society for Rheumatology (SFR 2018)	<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne (do maksymalnej dawki) stanowią leczenie pierwszego rzutu SpA. Jeżeli są skuteczne, leczenie jest kontynuowane w danej dawce i przez czas wymagany do opanowania objawów. Brak wskazania na którykolwiek z NLPZ.</p> <p>W przypadku bólu resztkowego, pomimo innych metod leczenia, można zastosować leki przeciwbólowe.</p>	<p>U chorych z aktywną osiową SpA pomimo leczenia NLPZ należy rozważyć zastosowanie leków biologicznych (antagonistów TNF lub IL-17). Zwykle wybiera się antagonistów TNF. W nieradiograficznej osiowej SpA, bez oznak zapalenia w badaniach laboratoryjnych lub MRI, leki biologiczne nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych pacjentów.</p> <p>U chorych z aktywną obwodową chorobą zwyrodnieniową stawów i/lub przyczepów ścięgniastych, pomimo konwencjonalnego leczenia, należy rozważyć podanie leku (anty-TNF<math>\alpha</math>, anty-IL-23 lub anty-IL-17), zwykle anty-TNF<math>\alpha</math>. W szczególnej populacji pacjentów można rozważyć zastosowanie inhibitora fosfodiesterazy 4.</p> <p>Gdy pierwszy lek biologiczny zawodzi z powodu braku skuteczności lub słabej tolerancji, po analizie przyczyn niepowodzenia można rozważyć leczenie drugim lekiem biologicznym.</p>	<p>W przypadku pierwotnego lub wtórnego braku skuteczności leczenia anty-TNF<math>\alpha</math>, jak dotąd nie udowodniono, że zwiększenie dawki jest korzystne.</p> <p>Zaleca się zmianę na lek biologiczny innej klasy (np. anty-TNF<math>\alpha</math> na <b>anty-IL-17</b>) lub na inny lek anty-TNF<math>\alpha</math>.</p>	<p>U większości pacjentów, ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami nie jest uzasadnione, zwłaszcza w leczeniu objawów osiowych. W leczeniu zapalenia stawów i zaplenia przyczepów ścięgniastych można rozważyć miejscowe podanie glikokortykoidów.</p> <p>Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwrheumatyczne, modyfikujące przebieg choroby (takie jak metotreksat, leflunomid, sulafasalazyna) należy rozważyć u pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych nieodpowiadających na leczenie objawowe, ale nie są wskazane u osób z izolowanymi objawami osiowymi lub entezy.</p>
Wytyczne amerykańskie				
American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network (ACR/SAA/SRTN 2019)	Rekomenduje się ciągłe leczenie NLPZ. Brak wskazania na którykolwiek z NLPZ.	<p>Zaleca się leczenie inhibitorami TNF-<math>\alpha</math> w przypadku chorych z aktywną postacią choroby mimo stosowania NLPZ. Wytyczne wskazują, że wszystkie inhibitory TNF-<math>\alpha</math> są równie skuteczne.</p> <p>U pacjentów z aktywną chorobą pomimo zastosowania pierwszego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> (wtórny brak odpowiedzi na leczenie) zaleca</p>	Leczenie <b>sekukinumabem</b> lub iksekizumabem rekomenduje się w przypadku braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ lub pierwotnej nieskuteczności pierwszego inhibitora TNF- $\alpha$ . <b>Zalecenie jest warunkowe dla pacjentów z nieradiograficzną SpA.</b>	U pacjentów z aktywną chorobą mimo terapii NLPZ (2 miesiące) warunkowo zaleca się leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem w przypadku braku możliwości stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ oraz sekukinumabu i iksekizumabu.

Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumabu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
[wytyczne dotyczą osiowej SpA: wyróżniono rekomendacje dla postaci nieradiograficznej, które opisano w niniejszej tabeli]		<p>się raczej kolejny inhibitor TNF-<math>\alpha</math> niż inny lek biologiczny.<sup>t</sup></p> <p>Nie zaleca się u pacjentów z aktywną chorobą pomimo stosowania pierwszego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> zmiany pierwszego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> na lek biopodobny.</p> <p>U pacjentów ze stabilną chorobą zaleca się stosowanie NLPZ doraźnie. U pacjentów ze stabilną chorobą leczonych inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> zaleca się kontynuowanie terapii bez ciągłego stosowania NLPZ lub innych syntetycznych leków antyreumatycznych. U pacjentów ze stabilną chorobą leczonych lekiem biologicznym zaleca się kontynuowanie leczenia niż rutynowe zmniejszania dawki. U pacjentów ze stabilną odpowiedzią na oryginalny inhibitor TNF-<math>\alpha</math> nie zaleca się zmiany leku na lek biopodobny. U dorosłych z SpA i nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka lub zapalną chorobą jelit zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi inhibitora TNF-<math>\alpha</math> ponad leczenie innymi lekami biologicznymi. Zalecenia dotyczące nieradiograficznego osiowego SpA były w dużej mierze ekstrapolowane z dowodów w AS.</p>		<p>Sulfasalazyna i metotrekسات powinny być rozważane tylko w przypadku pacjentów z objawami obwodowymi.</p> <p>Zaleca się zmianę na nowy lek biologiczny niż dodanie do leczenia sulfasalazyny lub metotreksatu u pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia pierwszym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math>. Nie zaleca się u pacjentów z aktywną lub stabilną chorobą leczonych inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> leczenia niskimi dawkami metotreksatu.</p> <p>Nie rekomenduje się stosowania systemowego glikokortykoidów. U pacjentów z pojedynczym zapaleniem stawu krzyżowego lub ze stabilną osiową SpA i zapaleniem przyczepów ścięgien i więzadeł, lub stabilną osiową SpA i aktywnym zapaleniem stawów obwodowych pomimo stosowania NLPZ zaleca się warunkowo zastosowanie miejscowych iniekcji glikokortykoidu.</p>
Wytyczne azjatyckie				
The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2018)	Zaleca się leczenie NLPZ u pacjentów z aktywną osiową SpA jako leczenie pierwszego rzutu do kontroli objawów.	Zaleca się stosowanie bLMPCh u pacjentów z aktywną chorobą, u których nie powiodło się leczenie 2 różnymi NLPZ. Zaleca się by inhibitor TNF- $\alpha$ był pierwszym lekiem	U dorosłych z utrzymującą się aktywną osiową SpA, pomimo stosowania pierwszego inhibitora TNF- $\alpha$ przez przynajmniej 12	Nie rekomenduje się długotrwałego stosowania kortykosteroidów w leczeniu osiowej SpA.

Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumabu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
		<p>stosowanym z grupy bLMPCh. Warunkowo zaleca się stosowanie przeciwciał monoklonalnych inhibitora TNF zamiast białka fuzyjnego u pacjentów z objawami pozastawowymi i zapaleniem przyczepów ścięgien i więzadeł, w tym współwystępującą chorobą zapalną jelit, zapaleniem przedniej błony naczyniowej oka i łuszczycą. Warunkowo zaleca się kontynuowanie terapii bLMPCh u pacjentów, którzy dobrze reagują na leczenie, ale u pacjentów z przedłużoną remisją można rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między dawkami. Sytuacje specjalne</p> <p>(a) W przypadku pacjentów z osiową SpA, u których nie można inaczej kontrolować choroby warunkowo zaleca się kontynuowanie stosowania inhibitorów TNF przez całą dawkę.</p> <p>(b) Podczas gdy leki biologiczne mogą być stosowane w niewydolności nerek, zaleca się zachowanie ostrożności i rozważenie leczenia indywidualnie dla każdego przypadku.</p>	<p>tygodni warunkowo zaleca się leczenie innym inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> lub <b>sekukinumabem</b>. Wydane zalecenia dotyczą ogólnie osiowej SpA bez rozróżnienia na ZZSK i nieradiograficzna SpA.</p>	<p>Warunkowo zaleca się stosowanie konwencjonalnych LMPCh u pacjentów z osiową SpA z obwodowymi lub pozastawowymi objawami lub w warunkach braku innych dostępnych opcji terapeutycznych.</p>

\* w momencie publikacji wytycznych sekukinumab nie był zarejestrowany we wskazaniu nieradiograficzna osiowa SpA; tlek biologiczny zgodnie z definicją z wytycznych to inhibitor TNF- $\alpha$ , abatacept, rytuksymab, sarilumab, toclizumab, ustekinumab.

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Do wnioskowanego programu B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” kwalifikuje się:

- z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS

oraz

- z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:
  - przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
  - przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:
    - sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;
    - metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;przez okres minimum 3 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;
  - przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jedнокrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów,

lub

- z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.

### 3 Interwencja - sekukinumab (Cosentyx®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu sekukinumab w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpaA) do obrotu została wydana 28.04.2020.

Sekukinumab w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpaA) został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 16.06.2020.

#### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące sekukinumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx® (ChPL Cosentyx). W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

**Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpaA).**

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Sekukinumab (Cosentyx®) w dawce 150 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu - oba zarejestrowane pod kodem EAN: 5909991203832.
Kod ATC i nazwa grupy	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny; Kod ATC: L04AC10
Substancja czynna	sekukinumab
Wnioskowane wskazanie	spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-SpA)
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się co-miesięczne dawki podtrzymujące. Odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów bez odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Część pacjentów z odpowiedzią częściową na początku leczenia może później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.
Droga podania	iniekcja podskórna (łac. <i>sub cutem</i> , s.c.)
Mechanizm działania	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). W konsekwencji hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.

##### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

**Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.**

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 14.01.2015 FDA: 21.01.2015
--------------------------------------	------------------------------------

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• łuszczyca plackowata u dorosłych;</li> <li>• łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży;</li> <li>• łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>• spondyloartropatia osiowa: <ul style="list-style-type: none"> <li>o zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;</li> <li>o spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.</li> </ul> </li> </ul>
Status leku sierocego	brak
Warunki dopuszczenia do obrotu	brak

### 3.1.2 Mechanizm działania

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny;

**Kod ATC:** L04AC10

Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się z interleukiną-17A (IL-17A) i hamuje interakcję cytokiny z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek. W konsekwencji dochodzi do zahamowania uwalniania prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Sekukinumab dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia.

IL-17A jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w prawidłowych odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Odgrywa kluczową rolę w patogenezie łuszczyca plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej (zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK). Stężenie cytokiny jest podwyższone w zmienionej chorobowo skórze pacjentów z łuszczycą plackowatą, w tkance maziowej pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, w podchrząstkowym szpiku kostnym powierzchni stawowych u pacjentów z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa oraz u pacjentów z spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.

### 3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Cosentyx® jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

**Spondyloartropatia osiowa (ang. *axial spondyloarthritis*, axSpA):**

- Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. *ankylosing spondylitis*, AS, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla AS, ZZSK). Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.
- Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA). Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych

z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

### **Łuszczyca plackowata u dorosłych**

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

### **Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży**

Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, spełniających kryteria do wdrożenia leczenia ogólnego.

### **Łuszczycowe zapalenie stawów**

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

## **3.1.4 Dawkowanie i sposób podania**

Produkt leczniczy Cosentyx® należy stosować pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany do stosowania.

### **Łuszczyca plackowata u dorosłych**

Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

### **Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży (młodzież i dzieci w wieku od 6 lat)**

Zalecana dawka jest obliczana w oparciu o masę ciała i podawana we wstrzyknięciu podskórnym; początkowo produkt leczniczy Cosentyx® jest podawany w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 75 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 150 mg jest podawana w postaci jednego wstrzyknięcia podskórnego. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.

### **Łuszczycowe zapalenie stawów**

U pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF $\alpha$ , zalecana dawka wynosi 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.

### **Spondyloartropatia osiowa (axSpA)**

**Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA)**

Zalecana dawka - 150 mg w iniekcji podskórnej. W fazie indukcji podanie w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., następnie comiesięcznie dawki podtrzymujące.

Odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów bez odpowiedzi do 16. tygodnia terapii. Pacjenci z odpowiedzią częściową na początku leczenia mogą później wykazywać poprawę w miarę kontynuowania terapii po upływie 16 tygodni.

### **Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi charakterystycznymi dla ZZSK)**

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.

### **3.1.5 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne zakażenie (np. czynna gruźlica).

### **3.1.6 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych dożylnie podawano dawki w wysokości do 30 mg/kg mc. (około 2000 do 3000 mg). Nie stwierdzono toksyczności wymagającej ograniczenie wielkości dawek. W przypadku przedawkowania zaleca się natychmiastowe wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego oraz monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów niepożądanych.

### **3.1.7 Działania niepożądane**

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa).

Sekukinumab podawano ponad 18 000 pacjentów uczestniczących w zaślepionych i otwartych badaniach klinicznych w różnych wskazaniach (łuszczyca plackowata, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa i inne choroby autoimmunologiczne), co stanowi ekspozycję wynoszącą 30 565 pacjentolat. Z tej grupy ponad 11 700 pacjentów otrzymywało sekukinumab przez co najmniej jeden rok. Profil bezpieczeństwa sekukinumabu jest spójny we wszystkich wskazaniach.

W Tab. 10 zestawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cosentyx®, zgłaszane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu. Zostały uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); oraz częstość nieznana.



**Tab. 10. Działania niepożądane sekukinumabu obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często:	Zakażenia górnych dróg oddechowych
Często:	Opryszczka jamy ustnej
	Grzybica stóp
Niezbyst często:	Kandydoza jamy ustnej
	Zapalenie ucha zewnętrznego
	Zakażenia dolnych dróg oddechowych
Nieznana:	Kandydoza błon śluzowych i skóry (w tym kandydoza przełyku)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyst często:	Neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Rzadko:	Reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	Ból głowy
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyst często:	Zapalenie spojówek
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	Wodnisty wyciek z nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	Biegunka, nudności
Niezbyst często:	Nieswoiste zapalenia jelit
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Niezbyst często:	Pokrzywka
Rzadko:	złuszczające zapalenie skóry
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często	Zmęczenie

### 3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

### 3.1.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

#### Zakażenia

Stosowanie sekukinumabu może zwiększać ryzyko zakażeń. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie sekukinumabu u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania się po poradę medyczną, jeśli wystąpią u nich przedmiotowe lub podmiotowe objawy zakażenia. W przypadku ciężkich zakażeń, należy ściśle monitorować stan pacjenta i przerwać podawanie aż do ustąpienia zakażenia.

W badaniach klinicznych większość zaobserwowanych zakażeń stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia).

W związku z mechanizmem działania sekukinumabu, w badaniach klinicznych we wskazaniu łuszczycy zgłaszano przypadki kandydozy śluzówki i skóry niezdefiniowane jako ciężkie.

W badaniach klinicznych nie zgłaszano wzmożonej podatności na zakażenie gruźlicą. Jednak leczenia nie należy podawać pacjentom z czynną gruźlicą a pacjentów z utajonym zakażeniem gruźlicą należy poddać leczeniu przeciwgruźliczemu przed rozpoczęciem leczenia sekukinumabem.

### **Nieswoiste zapalenia jelit**

Rejestrowano przypadki nowych zachorowań lub zaostrzeń choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Sekukinumab nie jest zalecany u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby zapalnej jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącej choroby zapalnej jelit, należy przerwać stosowanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.

### **Reakcje nadwrażliwości**

W badaniach klinicznych obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, należy przerwać podawanie sekukinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

### **Osoby z wrażliwością na lateks**

Zdejmowany kapturek wstrzykiwacza z produktem leczniczym Cosentyx® zawiera pochodną lateksu naturalnego. Stosowanie wstrzykiwacza z produktem leczniczym przez pacjentów z wrażliwością na lateks, nie było badane i istnieje ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości.

### **Szczepienia**

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z sekukinumabem.

Pacjenci leczeni sekukinumabem mogą otrzymywać szczepionki inaktywowane lub nieżywe. W badaniu, po zastosowaniu szczepionki przeciwko meningokokom i inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie, podobny odsetek ochotników z grup badanych (aktywne leczenie, placebo) zdołał wytworzyć odpowiednią odpowiedź immunologiczną. Sekukinumab nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na szczepionki przeciwko meningokokom lub grypie. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Cosentyx® zaleca się, by dzieci i młodzież otrzymali wszystkie szczepienia właściwe dla wieku, zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień.

### **Jednoczesne leczenie immunosupresyjne**

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sekukinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym lekami biologicznymi lub fototerapią. Sekukinumab podawano jednocześnie z metotreksatem (MTX), sulfasalazyną i / lub kortykosteroidami w badaniach zapalenia stawów (w tym u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa). Należy zachować ostrożność rozważając jednoczesne stosowanie innych leków immunosupresyjnych i sekukinumabu.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 roku (Obwieszczenie MZ 2020) w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2020 r. preparat leczniczy Cosentyx® jest refundowany w ramach grupy limitowej „1180.0, Sekukinumab” w trzech programach lekowych:

- B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”;
- B.36. „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”;
- B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Szczegóły dotyczące finansowania sekukinumabu przedstawiono w Tab. 11.

**Tab. 11. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania sekukinumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2020).**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu zł	Cena hurtowa brutto zł	Wysokość limitu finansowania zł	Poziom odpłatności
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	05909991203832	1180.0, Sekukinumab	4464,99	4688,24	4688,24	bezpłatny

### 3.2.1 Warunki refundacji dla sekukinumabu (Cosentyx®)

Wnioskuje się o dostępność terapii sekukinumabem w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Cosentyx® byłby dostępny w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania sekukinumabu przedstawiono w Tab. 12. Wnioskowane wskazanie przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	4 134,25 zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1180.0, Sekukinumab
Proponowany instrument podziału ryzyka	

Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci z spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniający kryteria włączenia do programu lekowego
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do programu kwalifikuje się pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z przewlekłym bólem krzyża trwającym &gt; 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgien z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS</li> </ul> <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie: <ul style="list-style-type: none"> <li>o przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</li> <li>o przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;</li> <li>▪ metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>przez okres minimum 3 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednorazowego podania glikokortykosteroidów lub</li> <li>• z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa</li> </ul>

	świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.
Określenie czasu leczenia w programie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2. W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</li> <li>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 niezyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt C ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe.</li> </ol>

### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla sekukinumabu

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii sekukinumabem w postaci iniekcji podskórnym (Cosentyx®) ze środków publicznych w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach programu lekowego B.82.

Sekukinumab jest obecnie refundowany w ramach grupy limitowej 1180.0, w trzech programach lekowych:

- B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) ”;
- B.36. „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45) ”;
- B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) ”.

W związku z tym nie będzie konieczne tworzenie nowej grupy limitowej w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej sekukinumabu.

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Do chwili obecnej (04.11.2020) produkt leczniczy Cosentyx® nie był oceniany przez AOTMiT we wskazaniu leczenia SpA bez zmian radiologicznych.

Rekomendacje dotyczące finansowania sekukinumabu ze środków publicznych w Polsce zestawiono w Tab. 14. Dotyczyły one leczenia sekukinumabem łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów oraz ZZSK.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii w nieradiologicznej SpA przedstawiono w aneksie 8.5 w Tab. 29. Przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu były technologie alternatywne: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept i golimumab.

Tab. 14 Wcześniej uchwały AOTM dotyczące finansowania sekukinumabu.

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/IT/AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku Rekomendacja nr 40/2017 z dnia 30 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>ŁZS, tłuszczycza plackowata</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), w ramach programu lekowego „Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie tłuszczyczą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Porównanie sekukinumabu i certolizumabu nie wykazało istotnych różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. Analiza bezpieczeństwa leczenia sekukinumabem (300 mg) wykazała zadowalający profil bezpieczeństwa. W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono ich 6, w tym 2 pozytywne, 3 pozytywne z ograniczeniami i jedną negatywną. W większości przypadków rekomendowano stosowanie sekukinumabu osób nieopowiadających na leczenie inhibitorami TNF-alfa przez 12 tygodni bądź u osób, które przestały odpowiadać na terapię po 12 tygodniach lub jeśli występują przeciwwskazania do terapii anty-TNFα. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak wystarczających dowodów, wykazujących dodatkową korzyść ze stosowania wnioskowanego leku. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują na nieefektywność kosztową wnioskowanej technologii, także przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka (RSS).</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx, sekukinumabum, w ramach programu lekowego " Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) sekukinumabem u pacjentów z występującą jednocześnie tłuszczyczą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa (ICD-10 L45.5, M07.1, M07.2, M07.3)".</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Z uwagi na szereg zastrzeżeń w odniesieniu do wiarygodności wyników skuteczności terapii sekukinumabem uzyskanych w analizie klinicznej i możliwości uzyskania istotnych korzyści zdrowotnych we wnioskowanych populacjach, a co za tym idzie niską wiarygodność oszacowań analiz ekonomicznej i wpływu na budżet, wskazane wydaje się pogłębienie RSS, co najmniej tak, aby urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Cosentyx uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania Cosentyxu nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p>

Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku Rekomendacja nr 39/2017 z dnia 30 czerwca 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>ŁZS</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), w ramach programu lekowego „Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Wykazano, że sekukinumab (150 mg) w porównaniu do placebo wykazał istotną statystycznie przewagę. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie ustąpienia zapalenia przyczepów ścięgniastych (enthesitis). Wyniki porównania nie wykazały istotnych różnic pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem, etanerceptem, infliksimabem, golimumabem i certolizumabem pegol. Analiza bezpieczeństwa leczenia sekukinumabem (150 mg) wykazała zadowalający profil bezpieczeństwa. Wyniki analizy ekonomicznej, przeprowadzonej metodą minimalizacji kosztów. Objęcie refundacją wnioskowanej technologii, w wariantcie z RSS, spowoduje oszczędności NFZ. Wytyczne EULAR 2015 wskazują sekukinumab jako opcję terapeutyczną u chorych z zapaleniem stawów obwodowych i niewłaściwą odpowiedzią na co najmniej 1 konwencjonalny lek modyfikujący przebieg choroby, u których terapia inhibitorem TNF<math>\alpha</math> nie jest wskazana, co nie jest zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx, sekukinumabum, w ramach programu lekowego "Leczenie tłuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)".</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Najnowsze rekomendacje europejskie (European League Against Rheumatism, EULAR 2015), pozycjonują sekukinumab (SEK), jako opcję terapeutyczną, u chorych z niewłaściwą odpowiedzią na co najmniej jeden konwencjonalny syntetyczny lek modyfikujący przebieg choroby (LMPCh), u których terapia inhibitorem TNF-<math>\alpha</math> nie jest wskazana. U pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCh zalecają stosowanie inhibitorów TNF-<math>\alpha</math>. Proponowany program lekowy nie jest natomiast zgodny z odnalezionymi wytycznymi i umożliwia inne niż zalecane stosowanie SEK. Pomimo wykazania przez wnioskodawcę oszczędności dla płatnika publicznego w wariantcie uwzględniającym proporcję podziału ryzyka w ramach analizy wpływu na budżet płatnika (w wariantcie najbardziej prawdopodobnym), przedstawione wnioski z analizy klinicznej i ekonomicznej, a także związane z nimi ograniczenia, poddają w wątpliwość zasadność objęcia wnioskowanej technologii refundacją. Wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii są niekorzystne dla sekukinumabu wobec infliksymabu i golimumabu. Mając na uwadze wymienione powyżej ograniczenia i wątpliwości, przyjęć należy, że proponowany mechanizm podziału ryzyka jest niewystarczający i powinien być pogłębiony tak, aby urzędowa cena zbytu wnioskowanej substancji uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania wnioskowanej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, czyli od certolizumabu pegol.</p>

<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2017 z dnia 26 czerwca 2017 roku                  Rekomendacja nr 41/2017 z dnia 30 czerwca 2017 r.                  Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>ZZSK</p>	<p><b>Stanowisko:</b>                  Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab), we wskazaniu: leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca. Rada rekomenduje objęcie refundacją preparatu sekukinumab <b>pod warunkiem</b> ograniczenia leczonej populacji do chorych nie reagujących na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub przy ich nietolerancji. Lek powinien być wydawany chorym bezpłatnie, w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale <b>pod warunkiem</b> utrzymania kosztu terapii poniżej najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie komparatorów. Rada proponuje dostosowanie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) do wskazanej przez Radę populacji.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b>                  Umiarkowanej jakości dowody naukowe, w tym pojedyncze badanie randomizowane, wskazują na przewagę sekukinumabu nad placebo. Brak jest wyników badań porównujących bezpośrednio sekukinumab z aktywnymi komparatorami. Analizy pośrednie wskazują na porównywalną skuteczność sekukinumabu i inhibitorów TNF-alfa. Na możliwość jego zastosowania jako leku kolejnego rzutu, po zastosowaniu inhibitorów TNF-alfa, wskazano w rekomendacjach krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu sekukinumab, wydawane przez duże organizacje HTA, były pozytywne, choć zwracano w nich uwagę na konieczność stosowania konwencjonalnych terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i inhibitorami TNF-alfa, zanim zastosuje się leczenie sekukinumabem. Leczenie sekukinumabem jest refundowane także w niektórych krajach o porównywalnej do polskiej wysokości PKB per capita.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b>                  Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx® (sekukinumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w populacji chorych nie reagujących na leczenie inhibitorami TNF-α lub przy ich nietolerancji.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b>                  Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej sugerują porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z inhibitorami TNF-α obecnie refundowanymi w ramach aktualnie prowadzonego programu leczenia ZZSK. W badaniach nie oceniano punktów końcowych związanych z przeżyciem. Przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe, jednak wiarygodność wyników jest obniżona. Biorąc pod uwagę, że choroba ma charakter przewlekły dane na temat bezpieczeństwa pochodzą ze stosunkowo krótkiego okresu.                  Na możliwość stosowania sekukinumabu jako leku kolejnego rzutu po zastosowaniu inhibitorów TNF-α, wskazują rekomendacje krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych.                  Z punktu widzenia nawrotów choroby, kiedy pacjenci mogą być kilkakrotnie włączani do analizowanego programu lekowego, istotna wydaje się zawarta w ChPL informacja o niskiej immunogenności sekukinumabu. Można zatem przypuszczać, że przy ponownym włączeniu pacjenta do programu jego odpowiedź na leczenie będzie porównywalna z wcześniejszą.                  Zgodnie z oszacowaniami Agencji, po uwzględnieniu proponowanego RSS, stosowanie sekukinumabu jest tańsze od stosowania komparatorów z grupy inhibitorów TNF-α z wyjątkiem stosowania certolizumabu pegol.                  Wyniki analizy wpływu na budżet płatnika publicznego wskazują, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji terapii sekukinumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego, po uwzględnieniu proponowanego RSS przyniesie oszczędności dla budżetu płatnika.                  Z uwagi na wyniki analizy klinicznej sugerujące porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii z komparatorami wskazane wydaje się pogłębienie propozycji RSS tak, aby urzędowa cena zbytu Cosentyx uzyskała poziom, przy</p>
---	-------------	---	--



Dokumenty, nr i data wydania	Wskazanie	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTMIT/AOTM
			którym koszt stosowania Cosentyxu nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku Rekomendacja nr 27/2016 z dnia 29 kwietnia 2016</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Łuszczycyca plackowata</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Dowody naukowe wskazują na wysoką efektywność kliniczną wnioskowanej technologii w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (etanercepsem, adalimumabem i ustekinumabem) u pacjentów z łuszczycą o ciężkim nasileniu. Równocześnie efektywność sekukinumabu jest nieco mniejsza niż infliksimabu. Rada zwraca uwagę, że poza infliksimabem, pozostałe komparatory stosowane są w Polsce u pacjentów z większym, niż we wnioskowanym wskazaniu, nasileniem choroby (PASI&gt;18). Ponadto minimalna wartość PASI (&gt;10) umożliwiająca włączenie sekukinumabu nie jest zgodna z wartością stosowaną w badaniach klinicznych z sekukinumabem, gdzie kryterium włączenia do badań było PASI&gt;12. Czas trwania leczenia proponowany w programie wynosi 96 tygodni, przy braku porównawczych danych klinicznych pochodzących z badań trwających dłużej niż 52 tygodnie. Biorąc uwagę powyższe dane oraz brak efektywności kosztowej wnioskowanej technologii w porównaniu do większości komparatorów Rada uważa za niezasadne finansowanie sekukinumabu we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Bezpośrednie porównanie sekukinumabu z etanerceptem i ustekinumabem wykazało istotnie statystyczną wyższość sekukinumabu. Natomiast w odniesieniu do porównania pośredniego wyższość wykazano jedynie w stosunku do adalimumabu. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie wnioskowanego wskazania (leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy) w ocenie Agencji komparator główny dla sekukinumabu stanowi infliksymab. Jednocześnie w zakresie porównania pośredniego pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem. Istotne są także ograniczenia związane z analizą kliniczną względem proponowanego programu lekowego. Należy zatem podkreślić, że wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu przez okres dłuższy niż okres badania jest obarczone niepewnością. Ponadto w ramach programu lekowego możliwa jest ponowna kwalifikacja pacjenta w przypadku nawrotu choroby, co nie zostało poruszone w analizach, zatem niemożliwe jest wnioskowanie w tym zakresie. Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem). Natomiast analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększenie wydatków płatnika publicznego.</p>

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla sekukinumabu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <http://www.kunnskapscenteret.no/en/publications>

Francuski HAS wydał rekomendację zgodną z aktualnymi wytycznymi Francuskiego Towarzystwa Reumatologicznego (2018), według których leki anty-TNF $\alpha$  stanowią leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z nieradiologiczną postacią axSpA w przypadku niepowodzenia, niewystarczającej odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazania do leczenia NLPZ. W przypadku utraty odpowiedzi korzystne uważa się zmianę na drugi lek anty-TNF $\alpha$  albo zmianę na inny lek anty-IL-17A (SFR 2018). HAS rekomenduje leczenie sekukinumabem u pacjentów z nr-axSpA z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ, po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$  (HAS 2020).

Ponadto NICE, PBAC oraz SMC aktualnie przygotowują rekomendacje dotyczące stosowania sekukinumabu w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych a ich publikacja jest przewidziana na koniec 2020 roku (PBAC 2020) oraz pierwszy kwartał 2021 (NICE 2020, SMC 2021).

**Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla sekukinumabu.**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2020</b>	Leczenie aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia, objawiającymi się wysokim stężeniem białka C-reaktywnego CRP i/lub widocznymi w badaniu rezonansem magnetycznym (MRI) u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) była niewystarczająca	Sekukinumab rekomendowany jest u pacjentów z nieaktywną radiologicznie osiową spondyloartropatią, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na NLPZ i po niepowodzeniu leczenia anty-TNF $\alpha$ . Proponowana stawka zwrotu: 30%
<b>Rekomendacje w trakcie przygotowania</b>		

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2020</b>	Leczenie dorosłych pacjentów z aktywną osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych	Rekomendacja w trakcie przygotowywania, wniosek ma być omówiony na posiedzeniu 4-6 listopada 2020, a planowana data publikacji rekomendacji została określona na 18 grudnia 2020 (PBS 2020).
<b>NICE 2020</b>	Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia u pacjentów, u których wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)	Rekomendacja w trakcie przygotowywania, wniosek ma zostać omówiony na posiedzeniu Komisji 2 marca 2021 roku, a planowa data publikacji rekomendacji została określona na 19 maj 2021 roku.
<b>SMC 2020</b>	Leczenie aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z objawami zapalenia, na które wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub rezonans magnetyczny (MRI) u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) była niewystarczająca	Rekomendacja w trakcie przygotowywania, planowana data publikacji to 11 stycznia 2021 roku.

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu nieradiologicznej SpA jest certolizumab pegol (Cimzia®) oraz etanercept (Enbrel®) w ramach programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” (Obwieszczenie MZ 2020).

#### **Określenie sposobu i poziomu finansowania**

Etanercept (Enbrel®) oraz certolizumab pegol (Cimzia®) są objęte refundacją w ramach programu lekowego - leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8) w grupie limitowej odpowiednio - 1050.2 i 1104.0, z poziomem odpłatności bezpłatny.

Szczegółowe dane dotyczące finansowania etanerceptu i certolizumabu pegol przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 16).

Tab. 16. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2020).

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu, zł	Cena hurtowa brutto, zł	Wysokość limitu finansowania, zł	Programy lekowe, w ramach których lek jest objęty refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, zł
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	Certolizumabum pegol	2 amp.-strz.	05909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	3018,06	3168,96	3168,96	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.82.	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	Etanerceptum	4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	2754,00	2891,70	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	Etanerceptum	4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	2754,00	2891,70	2154,60	<1>B.33.; <2>B.35.; <3>B.36.; <4>B.47.; <5>B.82.	bezpłatny	0

## 4 Komparator

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

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

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym sekukinumabu (Cosentyx®) jest leczenie spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach programu lekowego.

Zgodnie z aktualnym postępowaniem medycznym, brak odpowiedzi na leczenie NLPZ i wysoka aktywność choroby są wskazaniem do rozpoczęcia terapii lekami biologicznymi tj. inhibitorami TNF $\alpha$  (etanerceptem, adalimumabem, certolizumabem pegol, golimumabem) (ASAS/EULAR 2016, NICE 2017, PTR 2017). Wytyczne europejskie nie wskazują na wyższość któregośkolwiek z inhibitorów TNF $\alpha$ . Jak wskazano w stanowisku PTR z 2017 roku, oraz co podkreślono w wytycznych ASAS/EULAR 2016, wskazanie rozpoczęcia leczenia od zastosowania inhibitorów TNF $\alpha$  wynika z długiej obecności leków z tej grupy w praktyce klinicznej i zebranego dużego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Zapis ten nie ogranicza możliwości stosowania inhibitorów IL-17 jako pierwszej linii leczenia biologicznego (PTR 2017, ASAS/EULAR 2016).

W chwili obecnej, poza wymienionymi powyżej inhibitorami TNF $\alpha$ , zarejestrowanymi do stosowania w nieradiograficznej spondyloartropatii są dwa inhibitory IL-17: sekukinumab oraz iksekizumab (ChPL Cosentyx, ChPL Taltz).

W analizowanym wskazaniu refundowane w Polsce są obecnie wyłącznie inhibitory TNF $\alpha$ : etanercept (Enbrel®) oraz certolizumab pegol (Cimzia®) w ramach programu lekowego B.82. „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” (Obwieszczenie MZ). Szczegółowy opis certolizumabu pegol został zamieszczony w aneksie 8.3.

Etanercept (Enbrel®), należący do grupy inhibitorów TNF $\alpha$ , od 1 września 2020 r. jest dostępny dla pacjentów z nieradiograficzną postacią spondyloartropatii we wszystkich liniach leczenia, zarówno w pierwszej, jak i drugiej po nieskuteczności certolizumabu pegol refundowanego dotychczas w programie. Etanercept refundowany jest tylko dla pacjentów z postacią osiową choroby (lub osiowo-obwodową), lecz nie dla chorych z izolowaną postacią obwodową spondyloartropatii. Decyzja Ministra Zdrowia dot. pozycjonowania etanerceptu w programie lekowym B. 82. Jest zgodna z wnioskiem o objęcie refundacją, jaki podmiot odpowiedzialny złożył do oceny przez AOTMiT kilka lat temu. W tamtym czasie projekt programu lekowego obejmował wyłącznie postać osiową, co uległo zmianie w 2017 r. po uwagach ekspertów. Z medycznego punktu widzenia i zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa

Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii nie ma uzasadnienia dla takiego umiejscowienia etanerceptu w programie, a lek powinien być objęty refundacją w pełnym zakresie wskazań (PTR 2020a, PTR 2020b).

Jednocześnie PTR wskazuje na konieczność stałego poszerzania dostępu pacjentom z SpA o inne innowacyjne leki, o różnych mechanizmach działania. PTR wymienia, że pacjentom z nieradiograficzną postacią SpA, poza pozostałymi inhibitorami TNF $\alpha$ , powinny być dostępne również inhibitory IL-17, do których należy sekukinumab (PTR 2020a).

Według wytycznych AOTMiT, jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych). Żadne z wytycznych praktyki klinicznej nie wskazują na wyższość któregośkolwiek z inhibitorów TNF $\alpha$  (porównaj rozdział 2.1.6). Wobec powyższego komparatorem dla sekukinumabu będzie technologia najtańsza czyli o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest etanercept (Enbrel®). Celem umocnienia dowodów w analizie klinicznej przedstawiono dodatkowo porównanie skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu z placebo.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 17.

**Tab. 17. Zestawienie wybranych komparatorów.**

Komparator	Uzasadnienie
<b>Komparator główny</b>	
etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitory TNF<math>\alpha</math> są powszechnie stosowane w przypadku nieskuteczności NLPZ, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną</li> <li>- wytyczne praktyki klinicznej nie wskazują wyższości któregośkolwiek z inhibitorów TNF<math>\alpha</math></li> <li>- lek jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego B.82</li> <li>- najtańszy lek spośród dostępnych refundowanych inhibitorów TNF<math>\alpha</math> w ramach programu lekowego B.82</li> </ul>
<b>Komparator dodatkowy</b>	
placebo	na potrzeby porównania pośredniego

## 4.2 Charakterystyka komparatora

Opis etanerceptu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Enbrel® (ChPL Enbrel).

**Tab. 18 Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.**

<b>Nazwa międzynarodowa</b>	etanercept
<b>Nazwa handlowa</b>	Enbrel®
<b>Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)</b>	L04AB01 (Leki o działaniu immunosupresyjnym, inhibitory TNF-alfa)
<b>Postać</b>	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
<b>Dawka</b>	25/50 mg
<b>Droga podania</b>	wstrzyknięcie podskórne

<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	03.02.2000
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Pfizer Europe MA EE IG
<b>Wskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;</li> <li>• Łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>• Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa;</li> <li>• Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych;</li> <li>• Łuszczycyca zwykła (plackowata);</li> <li>• Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży.</li> </ul>

## 4.2.1 Dawkowanie

### Reumatoidalne zapalenie stawów

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

### Łuszczycowe zapalenie stawów, zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

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

### Łuszczycyca zwykła (plackowata)

Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel® dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, należy podawać dawkę 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem Enbrel® należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni.

### Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (w wieku od 2 lat)

Zalecana dawka wynosi 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) i podaje się ją we wstrzyknięciu podskórnym, po rozpuszczeniu produktu Enbrel® w 1 ml rozpuszczalnika. Produkt podaje się dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 - 4 dni. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie obserwuje się odpowiedzi po 4 miesiącach leczenia.

### Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat)

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

## 4.2.2 Przeciwwskazania

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

### 4.2.3 Działania niepożądane

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wklucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Poniżej zestawiono - Tab. 19 - działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Enbrel®. Lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ( $\geq 1/10$  pacjentów), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $> 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $> 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych).

**Tab. 19. Tabełaryczny wykaz działań niepożądanych etanerceptu.**

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Bardzo często	infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)
Niezbyt często	ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, bakteryjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)
Rzadko	gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne, wirusowe i <i>Legionella</i> )
Częstość nieznana	reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, listerioza
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Niezbyt często	nieczerniakowy rak skóry
Rzadko	Czerniak, chłoniak, białaczka
Częstość nieznana	rak z komórek Merkel
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Niezbyt często	trombocytopenia
Rzadko	pancytopenia
Bardzo rzadko	niedokrwistość aplastyczna
Częstość nieznana	histiocytoza z erytrofagocytozą (zespół aktywacji makrofagów)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często	reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał
Niezbyt często	zapalenie naczyń [w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (ang. ANCA)]
Rzadko	ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza
Częstość nieznana	nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	



Rzadko	przypadki zespołów demielinizacyjnych OUN, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji, jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia, przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillaina-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	nasilenie objawów zastoinowej niewydolności serca
Rzadko	nowo rozpoznana zastoinowa niewydolność serca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Rzadko	choroba śródmiąższowa płuc (w tym zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	nieswoiste zapalenie jelit
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
Rzadko	autoimmunologiczne zapalenie wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często	świąd, wysypka
Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy, łuszczycyca (w tym nowe zachorowanie lub nasilenie oraz łuszczycyca krostkowa, głównie dłoni i stóp), pokrzywka, zmiany łuszczycopodobne
Rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, zapalenie naczyń skóry (w tym zapalenie naczyń z nadwrażliwością), rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate
Bardzo rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Rzadko	skórny toczень rumieniowaty, podostry skórny toczень rumieniowaty, zespół toczniopodobny
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)
Często	gorączka

#### 4.2.4 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m<sup>2</sup>, po którym nastąpiły wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m<sup>2</sup> dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnymie 62 mg produktu Enbrel® dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na produkt Enbrel®.

#### 4.2.5 Mechanizm działania

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym

hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

## 5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), ocena korzyści zdrowotnych ocenianego leczenia powinna być dokonywana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych, odgrywających znaczącą rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanej technologii medycznej.

Zgodnie z wytycznymi ASAS/EULAR 2016, wytyczne ASAS z 2009 r. są wciąż aktualne w klinicznej ocenie odpowiedzi na leczenie osiowej SpA (ASAS/EULAR 2016). Skuteczność terapii spondyloartropatii ocenia się biorąc pod uwagę istotne klinicznie aspekty choroby, takie jak: ogólną sprawność fizyczną, ból, ruchomość kręgosłupa, objawy obwodowe czy też obiektywne wskaźniki stanu zapalnego. W Tab. 20 przedstawiono zestaw skal i wskaźników służących do oceny klinicznej ZZSK, których można używać do oceny pacjentów z nieradiologiczną SpA (Tab. 20) (ASAS 2009).

**Tab. 20. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK (ASAS 2009).**

Domena	Narzędzie
<b>sprawność fizyczna</b>	BASFI
<b>ból zapalny kręgosłupa</b>	NRS (skala numeryczna od 0 do 10) /VAS (skala wizualna od 0 do 100 mm) - ocena bólu kręgosłupa w nocy odnosząca się do ostatniego tygodnia; NRS/VAS - ocena bólu kręgosłupa odnosząca się do ostatniego tygodnia.
<b>Ruchomość kręgosłupa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ruchomość klatki piersiowej;</li> <li>• zmodyfikowany test Schobera;</li> <li>• test „potylica-podłóże”;</li> <li>• rotacja szyi;</li> <li>• zdjęcie boczne kręgosłupa /BASMI.</li> </ul>
<b>Pacjent ogólnie</b>	NRS/VAS - ogólna ocena aktywności choroby odnosząca się do ostatniego tygodnia;
<b>stawy obwodowe i przyczepy ścięgna</b>	liczba sztywnych stawów (od 0 do 44); zwalidowane skale oceniające zapalenie przyczepów ścięgniastych, np. MASES, San Francisco i Berlin;
<b>sztywność</b>	NRS/VAS czas trwania porannej sztywności kręgosłupa w ostatnim tygodniu;
<b>wskaźniki stanu zapalnego</b>	białko reaktywne (CRP) lub OB (ESR);
<b>zmęczenie</b>	pytanie wskaźnika BASDAI, dotyczące oceny zmęczenia i męczliwości.

BASFI - ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

BASDAI - ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

MASES - ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*

NRS - skala numeryczna (ang. *numerical rating scale*)

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*)

W obecnie obowiązujących wytycznych ASAS/EULAR definicja odpowiedzi na leczenie axSpA jest oparta na skali oceny aktywności choroby *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

(ASDAS) lub *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) (ASAS/EULAR 2016). Według wytycznych z Wielkiej Brytanii, ocenę aktywności choroby przeprowadza się wg BASDAI oraz oceny bólu kręgosłupa (NICE 2017, BSR/BHPR 2017). W amerykańskich wytycznych zdefiniowano odpowiedź na leczenie jako klinicznie istotną zmianę bez wskazywania skali, którą oceniany jest stan chorego (ACR/SAA/SRTN 2019). Ponadto do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) stosowany jest indeks *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI), natomiast do oceny ruchomości kręgosłupa - indeks *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index* (BASMI). Pierwszej oceny odpowiedzi dokonuje się zazwyczaj po ok. 3 miesiącach leczenia.

W odnalezionych wytycznych EMA dotyczących prowadzenia badań klinicznych w axSpA rekomenduje się ocenę skuteczności terapii z uwzględnieniem następujących celów terapii (EMA 2017):

- poprawa objawów takich jak: ból lub sztywność;
- poprawa sprawności fizycznej;
- spowolnienie lub zapobieganie zniszczeniom strukturalnym.

Są to kluczowe punkty końcowe we wszystkich grupach pacjentów z osiową SpA.

Według EMA, zalecanymi **pierwszorzędowymi** punktami końcowymi są (EMA 2017):

- osiągnięcie 20%-owej odpowiedzi wg kryteriów ASAS (ASAS20), osiągnięcie 40%-owej poprawy wg kryteriów odpowiedzi ASAS (ASAS40), z czego bardziej preferowana jest odpowiedź ASAS40;
- ocena aktywności choroby wg ASDAS.

Zalecane **drugorzędowe** punkty końcowe to (EMA 2017):

- odpowiedź według kryteriów BASDAI;
- ruchomość kręgosłupa;
- ocena przez pacjenta aktywności choroby;
- stężenie czynników ostrej fazy:
  - zmian stężenie CRP;
  - zmiana wskaźnika OB
- ocena stawów obwodowych.

Poniżej podano wymienione przez EMA metody oceny kryteriów skuteczności leczenia w osiowej SpA (Tab. 21) (EMA 2017).

**Tab. 21. Narzędzia oceny klinicznej axSpA (EMA 2017).**

Parametr	Narzędzie
<b>Ból</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena pacjenta aktywności choroby wg VAS;</li> <li>• występowanie bólów nocnych i ogólnie;</li> <li>• ocena skalą BASDAI lub ASDAS.</li> </ul>

Parametr	Narzędzie
<b>Szywność kręgosłupa</b>	ocena skalą BASDAI, ASDAS, VAS
<b>Sprawność fizyczna</b>	ocena skalą BASFI
<b>Ocena ogólna pacjenta</b>	aktywność choroby wg. VAS
<b>Ruchomość kręgosłupa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozszerzenie klatki piersiowej;</li> <li>• zmodyfikowany test Schober;</li> <li>• boczne zgięcie kręgosłupa i odstęp potyliczny do ściany;</li> <li>• wskaźnik BASMI.</li> </ul>
<b>Zniszczenia strukturalne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RTG;</li> <li>• MRI (wg SPARCC);</li> <li>• CT.</li> </ul>
<b>Stawy obwodowe i entezy:</b>	wskaźnik MASES
<b>Jakość życia:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwestionariusze chorobowo-specyficzne: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Kwestionariusz ASQoL;</li> <li>o ASAS Health Index;</li> </ul> </li> <li>• kwestionariusze generyczne: <ul style="list-style-type: none"> <li>o SF-36;</li> <li>o EQ-5D;</li> <li>o FACIT-Fatigue;</li> <li>o WPAI-GH.</li> </ul> </li> </ul>

ASDAS - ang. *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

BASFI - ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*

BASDAI - ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

BASMI - ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*

MASES - ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*

SARCC - ang. *Sacroiliac Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*

VAS - wizualna skala analogowa (ang. *visual analogue scale*)

Opis poszczególnych narzędzi oraz definicje punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych, dotyczących oceny skuteczności leków w populacji pacjentów z SpA przedstawiono w aneksie 8.3.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20,
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40,
- odsetek chorych z częściową remisją wg ASAS (ASAS PR),
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,
- ocena aktywności choroby w skali ASDAS,
- ocena aktywności choroby w skali BASDAI,
- ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,
- ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI,

- ocena objawów zapalenia w skali SPARCC,
- stężenie białka C-reaktywnego (CRP),
- ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych w skali MASES,
- ocena bólu pleców,
- ocena jakości życia.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych, a także badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym badań obserwacyjnych i dużych badań post-marketingowych). Szczegółowe dane dla efektów zdrowotnych zamieszczono w analizie klinicznej.

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

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w tabeli poniżej (Tab. 22) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5 (efekty zdrowotne). Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa sekukinumabu w porównaniu z placebo w populacji pacjentów z nr-axSpA (Deodhar 2020).

**Tab. 22. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie <i>pretest/posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie <i>posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

## 7 Podsumowanie

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

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność preparatu Cosentyx® w ramach istniejącej grupy limitowej „1180.0, Sekukinumab”. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, rozszerzeniu uległoby wskazanie do stosowania preparatu Cosentyx® w ramach programu lekowego B.82. „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”. Rozszerzenie polegałoby na dodaniu sekukinumabu do substancji możliwych do zastosowania w nieradiograficznej spondyloartropatii w wyżej wymienionym programie lekowym.

Cosentyx® jest lekiem o odmiennym mechanizmie działania (inhibitor IL-17) względem leków aktualnie refundowanych w programie lekowym B.82 (inhibitory TNF- $\alpha$ ). Refundacja preparatu Cosentyx® pozwoliłaby na bardziej indywidualne dobieranie terapii dla poszczególnych pacjentów oraz kontynuację leczenia po wykorzystaniu obecnie dostępnych opcji terapeutycznych.

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

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

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli pacjenci (wiek $\geq$ 18 lat) z rozpoznaną spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK wg kryteriów ASAS
Komparator (C)	etanercept, placebo
Efekty zdrowotne (O)	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40,</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20,</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią ASAS 5/6,</li> <li>• odsetek chorych z ASDAS-C,</li> <li>• odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,</li> <li>• zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS,</li> <li>• zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI,</li> <li>• zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta,</li> <li>• zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców,</li> <li>• zmiana poziomu sztywności porannej,</li> <li>• zmiana liczby obrzękniętych stawów,</li> <li>• zmiana liczby bolesnych stawów,</li> <li>• zmiana stężenia białka C-reaktywnego,</li> <li>• zmiana oceny zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI,</li> <li>• zmiana oceny zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI,</li> <li>• zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,</li> <li>• zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, zmiana oceny jakości życia w skali ASQoL zmiana oceny jakości życia w skali SF-36.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie,</li> </ul>



Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>▪ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania,</li> <li>▪ zakażenia i ciężkie zakażenia,</li> <li>▪ pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze stosowaniem interwencji).</li> </ul>
Typ badań (S)	Badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektywne,</li> <li>▪ z randomizacją,</li> <li>▪ z grupą kontrolną.</li> </ul>

## 8 Aneks

### 8.1 Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)

Propozycja programu lekowego B.82, złożonego wraz z wnioskiem.

Załącznik B.82.

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>A. Kryteria kwalifikacji:</b></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 winny 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.</p>	<p><b>Dawkowanie:</b></p> <p>1) Certolizumab pegol, etanercept i sekukinumab 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>2) U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć łączne stosowanie certolizumabu pegol, etanerceptu i sekukinumabu z metotrekساتem lub sulfasalazyną w skutecznych klinicznie i dobrze tolerowanych dawkach.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji:</b></p> <p>1) oznaczenie antygenu HLA B 27 kiedykolwiek w przeszłości;</p> <p>2) morfologia krwi;</p> <p>3) płytki krwi (PLT);</p> <p>4) odczyn Biernackiego (OB);</p> <p>5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT);</p> <p>6) aminotransferaza alaninowa (AlAT);</p> <p>7) stężenie kreatyniny w surowicy;</p> <p>8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</p> <p>9) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza);</p> <p>10) próba tuberkulinowa lub test QuantiFERON;</p> <p>11) obecność antygenu HBs;</p> <p>12) przeciwciała anti-HCV;</p> <p>13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo);</p> <p>14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją);</p> <p>15) EKG z opisem;</p> <p>16) badanie obrazowe RTG stawów krzyżowo-</p>

<p>z przewlekłym bólem krzyża trwającym &gt; 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.z., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B 27z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniowych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS</p> <p>oraz</p> <p>z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</li> <li>2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;</li> <li>b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</li> </ol> </li> </ol>		<p>biodrowych;</p> <p>17) MR stawów krzyżowo-biodrowych.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Po 3 miesiącach (±1 miesiąc) i 6 miesiącach (±1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi;</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB);</li> <li>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP);</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy;</li> <li>e) AspAT i AlaT</li> </ol>             oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (±1 miesiąc).           </li> <li>3. Monitorowanie programu:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMP T) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>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</li> </ol> </li> </ol>
---	--	---

<p>przez okres minimum 3 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów,</p> <p>3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jedнокrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów.</p> <p>lub</p> <p>4) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p><b>3. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</b></p> <p>3.1 w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p>		
---	--	--

<p>1) wartość wskaźnika BASDAI <math>\geq 4</math> lub ASDAS <math>\geq 2,1</math> w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>2) ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:</p> <p>a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi;</p> <p>b) w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obraz kliniczny choroby,</li> <li>- czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</li> <li>- wyniki badania wskaźników ostrej fazy,</li> <li>- wyniki badań obrazowych,</li> <li>- status aktywności zawodowej,</li> <li>- występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</li> <li>- współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;</li> </ul> <p>c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p>		
--	--	--

<p>3.2 w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniastych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz</li> <li>3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz</li> <li>5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) obraz kliniczny choroby,</li> <li>b) czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby,</li> <li>c) wyniki badania wskaźników ostrej fazy,</li> <li>d) wyniki badań obrazowych,</li> </ol> </li> </ol>		
--	--	--

<p>e) status aktywności zawodowej,</p> <p>f) występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy,</p> <p>g) współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostreniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia.</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 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.</p> <p><b>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</b> Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego substancji czynnej ujętej w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ASAS.</p> <p><b>C. Adekwatna odpowiedź na leczenie:</b></p> <p>1. w przypadku postaci osiowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o <math>50\%</math> lub <math>\geq 1,1</math> jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia,</p>		
---	--	--

<p>b) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI &lt; 3 albo ASDAS &lt; 1,3;</p> <p>2. w przypadku postaci obwodowej:</p> <p>a) po 3 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza,</p> <p>b) po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.</p> <p><b>D. Kryteria i warunki zamiany terapii na inną:</b></p> <p>1. Zmiana terapii na leczenie inną, wymienioną w programie substancją czynną, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <p>a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub</p> <p>b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</p> <p>c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt C lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.</p> <p>2. W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p>		
---	--	--



<p><b>3.</b> Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem.</p> <p><b>E. Kryteria wyłączenia z programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt C;</li> <li>2. utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt. C stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;</li> <li>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.</li> </ol> <p><b>F. Czas leczenia w programie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2. W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</li> <li>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 C ppkt 1b) lub 2b), szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (<math>\pm 1</math> miesiąc) terapii nie jest możliwe.</li> </ol>		
--	--	--

<p><b>G. Kryteria ponownego włączenia do programu:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacjent, u którego zakończono leczenie w ramach programu substancją czynną leku biologicznego zastosowaną zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby zgodny z kryteriami udziału w programie, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</li> <li>2. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby.</li> <li>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.</li> </ol>		
---	--	--

## 8.2 Polskie wytyczne dotyczące leczenia SpA

Poniżej przedstawiono polskie wytyczne dotyczące postępowania w SpA, które opracowane zostały na podstawie nieaktualnych już wytycznych ASAS/EULAR z 2011 roku.

Tab. 24. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z osiową SpA.

Nazwa wytycznych	Rekomendacje dotyczące I linii leczenia (NLPZ) i leczenia przeciwbólowego	Rekomendacje dotyczące inhibitorów TNF- $\alpha$	Rekomendacje dotyczące sekukinumabu*	Rekomendacje dotyczące innych leków
Stanisławska-Biernat 2016 (rekomendacje oparte na nieaktualnych rekomendacjach ASAS/EULAR 2011).	NLPZ co najmniej 2 kolejno stosowane przez co najmniej 4 tygodnie łącznie (czyli np. pierwszy lek 2 tygodnie, drugi 2 tygodnie) w maksymalnej zalecanej dawce, chyba że istnieją przeciwwskazania	Niedostateczna odpowiedź na NLPZ i aktywna postać choroby. Nie ma dowodów na różnice dotyczące skuteczności 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 pacjentów z utratą odpowiedzi na leczenie. Przyjmuje się, że w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych leczenie powinno być takie, jak w ZZSK.	Nie ma dowodów naukowych, by w ZZSK stosować inne leki biologiczne niż inhibitory TNF*‡	Chorzy z czystą postacią osiową ZZSK nie muszą przyjmować LMPCh przed zastosowaniem inhibitorów TNF- $\alpha$  Chorzy z zapaleniem stawów obwodowych powinni mieć niewystarczającą odpowiedź na co najmniej 1 wstrzyknięcie glikokortykosteroidów, jeśli było wskazane; rekomendowana jest próba zastosowania leku modyfikującego przebieg choroby z preferencją sulfasalazyny. W zapaleniu przyczepów ścięgniowych próba leczenia miejscowego.

\* w momencie publikacji wytycznych sekukinumab nie był zarejestrowany we wskazaniu nierađiograficzna osiowa SpA; ‡polskie wytyczne oparto na wytycznych ASAS/EULAR 2011, wytyczne ASAS/EULAR 2011 po-wstały przed rejestracją leku Cosyntex® we wskazaniu ZZSK.

## 8.3 Certolizumab pegol (Cimzia®)

Opis certolizumabu przygotowano na podstawie ChPL Cimzia® (ChPL Cimzia).

Tab. 25 Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa międzynarodowa	Certolizumab pegol
Nazwa handlowa	Cimzia®
Kod ATC (grupa farmakoterapeutyczna)	L04AB05 (Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα))
Postać	roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Dawka	200 mg
Droga podania	iniekcja podskórna (łac. <i>infectio subcutanea</i> )
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EWA: 01.10.2009; FDA: 22.04.2008
Podmiot odpowiedzialny	UCB Pharma SA
Wskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów;</li> <li>• Osiowa spondyloartropatia (w tym zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych);</li> <li>• Łuszczycowe zapalenie stawów;</li> <li>• Łuszczycyca plackowata.</li> </ul>

### 8.3.1 Dawkowanie

Zalecana dawka inicjująca produktu Cimzia® u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg) w tygodniach 0., 2. i 4.

W spondyloartropatii osiowej zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia® u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

### 8.3.2 Przeciwwskazania

Pacjenci z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, z czynną gruźlicą, inub innym ciężkim zakażeniem (np. posocznica, zakażenie oportunistyczne), z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.

### 8.3.3 Działania niepożądane

Poniżej zestawiono - Tab. 19- działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Cimzia® zgłaszane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uszeregowano względem częstości występowania danego objawu niepożądanego. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 26 Tabela laryczny wykaz działań niepożądanych certo lizumabu pegol.

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często:	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
Niezbyt często:	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często:	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
Niezbyt często:	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
Rzadko:	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często:	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często:	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
Rzadko:	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często:	nadciśnienie tętnicze
Niezbyt często:	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
Rzadko:	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowa, teleangiektazje
<b>Zaburzenia oka</b>	
Niezbyt często:	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Niezbyt często:	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Niezbyt często:	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
Rzadko:	śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często:	nudności
Niezbyt często:	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
Rzadko:	odynofagia, wzmożona motoryka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często:	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)

Niezbyt często:	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
Rzadko:	kamica żółciowa
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Rzadko:	zaburzenia tarczycy
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Niezbyt często:	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
Rzadko:	hemosyderoza
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Niezbyt często:	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
Rzadko:	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często:	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
Niezbyt często:	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
Rzadko:	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
Nieznane:	stwardnienie rozsiane, zespół Guillain-Barré
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Często:	wysypka
Niezbyt często:	tykanie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
Rzadko:	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, reakcje liszajowate
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Niezbyt często:	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często:	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
Rzadko:	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często:	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
Rzadko:	dysfunkcje płciowe
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Często:	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Niezbyt często:	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
Rzadko:	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Niezbyt często:	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów miękkich, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)

Rzadko:	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
Nieznana:	rak z komórek Merkla

### 8.3.4 Przedawkowanie

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

### 8.3.5 Mechanizm działania

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). W sposób wybiórczy i zależny od dawki neutralizuje działanie TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych.

## 8.4 Skale i definicje punktów końcowych, stosowanych do oceny skuteczności leczenia w populacji pacjentów ze spondyloartropatią

Poniżej zestawiono skale i wskaźniki (Tab. 27) oraz definicje punktów końcowych (Tab. 28), stosowane do oceny skuteczności leczenia w populacji pacjentów ze spondyloartropatią.

Tab. 27. Skale i wskaźniki stosowane do oceny skuteczności leczenia leków w populacji pacjentów ze spondyloartropatią.

Skala/kwestionariusz	Opis
<b>Kryteria odpowiedzi ASAS</b> ( <i>Assessment of SpondyloArthritis International Society</i> )	Kryteria odpowiedzi ASAS obejmują następujące domeny (ASAS 2009): - ocena bólu pleców przez pacjenta, wyrażony jako ogólny ból pleców lub nocny ból pleców (w skali VAS), - globalna ocena zdrowia przez pacjenta (w skali VAS), - niepełnosprawność funkcjonalna - złożony wynik 10 podpunktów skali BASFI, - stan zapalny kręgosłupa (średnia z 5. i 6. podpunktu indeksu BASDAI)
<b>BASDAI</b> ( <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> )	BASDAI dotyczy oceny aktywności choroby. Wskaźnik przyjmuje wartość od 0- 10, obliczany na podstawie 6 pytań ocenianych w oparciu o VAS od 0 do 10 cm. Wskaźnik stanowi średnią wartość wyników z wszystkich 6 pytań dotyczących (Garrett 1994, Zochling 2011): - ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości, - ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra, - ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra, - ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała, - ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia, - czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min). Im niższy średni wynik, tym niższa aktywność choroby. Minimalna istotna klinicznie różnica to 10 mm w przypadku oceny z użyciem skali VAS lub 22,5% względem stanu początkowego (Pavy 2005).
<b>BASFI</b> ( <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> )	BASFI dotyczy oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej). Jest średnią wartością obliczaną na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonania poszczególnych czynności. Każde z zadań oceniane jest w oparciu o skalę VAS od 0 do 10, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości takiej aktywności. Osiem z zadania dotyczą czynności związanych z funkcjonowaniem pacjentów (schylanie się, sięganie, zmiana pozycji, stanie, obracanie, wchodzenie po schodach) oraz 2 zadania dotyczą zdolności pacjentów do radzenia sobie w życiu codziennym (Zochling 2011). Im niższy średni wynik, tym lepsza sprawność fizyczna chorego. Minimalna istotna klinicznie różnica to 7 mm w lub 17,5% wyniku wyjściowego (Pavy 2005).



Skala/kwestionariusz	Opis
<p><b>ASDAS</b> (<i>Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score</i>)</p>	<p>Wskaźnik ASDAS ocenia aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nierađiologicznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie) na podstawie punktacji uzyskanej z czterech domen ocenianych przez pacjenta oraz obiektywnej oceny stanu zapalnego. Domeny oceniane są w skali VAS od 0 do 10, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości takiej aktywności i dotyczą (Zochling 2011):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ogólnego bólu pleców (BASDAI pytanie 2.),</li> <li>- ogólnej oceny aktywności choroby przez chorego,</li> <li>- bólu i/lub obrzęku stawów obwodowych (BASDAI pytanie 3.),</li> <li>- czasu trwania sztywności porannej (BASDAI pytanie 6.),</li> <li>- markera stanu zapalnego: szybkości sedimentacji erytrocytów (OB) lub białka C-reaktywnego (CRP).</li> </ul> <p>Im niższy średni wynik, tym lepsza sprawność fizyczna chorego.</p> <p>Trzy punkty odcięcia średniego wskaźnika ASDAS definiują poziom aktywności choroby (Machado 2011, Machado 2018):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 1,3 choroba nieaktywna,</li> <li>- 1,3 - 2,0 niska aktywność,</li> <li>- 2,1 - 3,5 umiarkowana aktywność,</li> <li>- &gt; 3,5 bardzo wysoka aktywność.</li> </ul> <p>ASDAS z CRP jest preferowaną wersją, natomiast wariant z OB stanowi wersję alternatywną (Zochling 2011, ASAS).</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica i znaczna poprawa (ang. <i>major improvement</i>) to odpowiednio co najmniej 1,1 i 2 punkty względem stanu początkowego (Machado 2011).</p>
<p><b>MASES</b> (<i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i>)</p>	<p>Skala służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych. Ocenie podlega 13 przyczepów ścięgniętych, a stan poszczególnych przyczepów oceniany jest od 0 do 1. Im niższy średni wynik, tym większa skuteczność leczenia (Heuft-Dorenbosch 2003).</p>
<p><b>SPARCC</b> (<i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>)</p>	<p>Metoda oceny SPARCC ma zastosowanie w przypadku uszkodzeń widocznych w obrazie rezonansu magnetycznego. Wynik zapalenia stawów kregostupa mieści się w przedziale od 0 do 108. Wynik zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego mieści się w przedziale od 0 do 72. Im niższy średni wynik, tym mniej zmian zapalnych w stawach. Uznaje się, że zmiana o 5 punktów dla zapalenia stawów kregostupa i zmiana o 2,5 punktów dla zapalenia stawu krzyżowo-biodrowego, jest istotna klinicznie.</p>
<p><b>BASMI</b> (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>)</p>	<p>Wskaźnik BASMI ocenia ruchomość kregostupa w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 - duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI obejmuje następujące testy ruchomości kregostupa: test Schöbera, odległość traguszciana po lewej i po prawej stronie, zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, odległość międzykostkową oraz rotację szyi na lewo i prawo. Wyższy wynik w skali BASMI odpowiada cięższemu stopniowi nasilenia ograniczenia ruchomości kregostupa u chorego (Zochling 2011).</p>
<p><b>ASQoL</b> (<i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i>)</p>	<p>Celem kwestionariusza ASQoL jest ocena wpływu zeszywniającego zapalenia stawów kregostupa na jakość życia związaną ze zdrowia w ocenie pacjenta. Kwestionariusz ASQoL składa się z 18 stwierdzeń dotyczących wpływu choroby na sen, nastrój, motywację, radzenie sobie w czynnościach dnia codziennego, niezależność, relacje i życie społeczne. Pacjenci udzielają odpowiedzi tak/nie punktowanej odpowiednio 1/0. Zakres punktów od 0 (najlepsza jakość życia) do 18 (najgorsza jakość życia) (Doward 2003, Zochling 2011). Kwestionariusz został zwalidowany w populacji chorych z axSpA (Jenks 2010).</p> <p>Minimalna istotna klinicznie różnica (ang. <i>minimal clinically important difference, MCID</i>) wynosi 1,8 punktu w skali 18-punktowej. Akceptowalny przez pacjenta poziom objawów choroby obliczono na 8,0 punktów (EULAR OML).</p>

Skala/kwestionariusz	Opis
<b>SF-36</b> ( <i>Short form-36 general health survey</i> )	<p>SF-36 to kwestionariusz generyczny, składający się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń dotyczących 8 skal tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, wiatałość, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego. Kategorie te połączone są w dwa wymiary: fizyczną (ang. <i>Physical Component Summary</i>, PCS) i psychiczną (ang. <i>Mental Component Summary</i>, MCS). Wskaźnik jakości życia to wynik sumy punktów ze wszystkich 8 skal jakości życia umożliwiający ogólną ocenę stanu zdrowia. Wyższa wartość punktów w zakresie od 0 do 100 uzyskana przez pacjenta wskazuje na mniejszy wpływ na stan zdrowia. Z kolei według polskiej wersji kwestionariusza najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.</p> <p>Wartość MCID w populacji pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów dla poszczególnych skal SF-36 oszacowano na od 5 do 10 punktów, a dla domeny PCS i MCS od 2,5 do 5 punktów (Kosinski 2000). W populacji pacjentów z nr-axSpA MCID oszacowano na 3,2 punkty dla domeny MCS, 4,4 dla domeny komponenty PCS (van Tubergen 2015). W badaniach dotyczących populacji z ZZSK zwykle przyjmowana jest wartość MCID <math>\geq 3</math> punkty dla obu domen (Davis 2007, van der Heijde 2009).</p>

**Tab. 28. Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności leków w populacji pacjentów ze spondyloartropatią.**

Punkt końcowy	Definicja
Odpowiedź ASAS20	Poprawa o co najmniej 20% i o co najmniej 1 jednostkę w skali 0-10 dla co najmniej 3 z 4 domen wg kryteriów odpowiedzi ASAS, bez pogorszenia nie większego niż 20% i o 1 jednostkę w skali 0-10 dla pozostałej domeny.
Odpowiedź ASAS40	Poprawa o co najmniej 40% i o co najmniej 2 jednostki w skali 0-10 dla co najmniej 3 z 4 domen wg kryteriów odpowiedzi ASAS, bez pogorszenia w pozostałej domenie.
Odpowiedź ASAS5/6	Co najmniej 20% poprawa w co najmniej 5 z 6 domen: 4 domen zgodne z kryteriami odpowiedzi wg ASAS oraz 2 dodatkowych domen: ruchomość kręgosłupa (zgięcie boczne kręgosłupa) i stężenie hsCRP (ASAS 2009).
Częściowa remisja wg ASAS (ang. <i>partial remission</i> , ASAS PR)	Wyniki dla każdej domeny kryteriów odpowiedzi ASAS $\leq 2$ jednostki w skali 0-10 we wszystkich 4 domenach
Odpowiedź BASDAI 50	Redukcja średniego wyniku BASDAI o $\geq 50\%$ .
Choroba nieaktywna wg ASDAS-CRP (ang. <i>inactive disease</i> , ASDAS ID)	Oznacza nieaktywną postać choroby wg skali ASDAS, gdzie liczba punktów $< 1,3$ .
Znaczna poprawa wg ASDAS-CRP (ang. <i>major improvement</i> , ASDAS MI)	Oznacza znaczną poprawę wg skali ASDAS, gdzie redukcja liczby punktów $\geq 2,0$ .
Klinicznie istotna poprawa wg ASDAS-CRP (ang. <i>clinically important improvement</i> , ASDAS CII)	Oznacza klinicznie istotną poprawę wg skali ASDAS, gdzie redukcja liczby punktów $\geq 1,1$ .

## 8.5 Uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania technologii medycznych w nieradiograficznej SpA

Tab. 29. Wcześniejse uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania technologii medycznych w nieradiograficznej SpA.

Nr dokumentu i data wydania	Lek	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2018 z dnia 15 października 2018 roku</p> <p>Rekomendacja nr 98/2018 z dnia 18 października 2018 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Erelzi® (etanercept)</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych Erelzi® (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z kryteriów selekcji programu lekowego.</p> <p>Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.</p> <p>W przypadku uwzględnienia proponowanego RSS, wnioskowany lek będzie prawdopodobnie tańszy od innych inhibitorów TNF-alfa.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Erelzi (etanercept) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne. Warto podkreślić, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) wybór inhibitora TNF-α powinien być dokonany ze względu na cenę - powinno się wybrać najtańszy z dostępnych produktów z ww. grupy leków. Należy podkreślić, że głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów. Brak jest również badań porównujących bezpośrednio ocenianą technologię z komparatorem. Badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krótkimi okresami obserwacji i relatywnie niewielką liczebnością populacji. Ponadto brak jest danych o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie etanerceptu. W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że objęcie refundacją preparatu Erelzi będzie wiązać się z perspektywy NFZ z obniżeniem wydatków płatnika publicznego w wariantcie z uwzględnieniem RSS w I i II roku refundacji. Natomiast bez zastosowania RSS wydatki NFZ rosną zarówno w I jak i II roku analizy. W odnalezionej</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek	Uchwała/ Stanowisko/ Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMIT
			francuskiej rekomendacji refundacyjnej pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w zakresie wnioskowanego wskazania.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2018 z dnia 14 maja 2018 roku Rekomendacja nr 47/2018 z dnia 18 maja 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Simponi® (golimumab)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Simponi® (golimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”. <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Wniosek dotyczy stosowania golimumabu w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Jedyne dostępne badanie kliniczne (Go-AHEAD) wskazuje na efektywność golimumabu we wnioskowanym wskazaniu w porównaniu z placebo. Porównanie pośrednie z aktualnie stosowanym w tym wskazaniu certolizumabem pegol wykazało, że skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo obu leków jest porównywalne. Znacznym ograniczeniem ocenianych badań był krótki okres obserwacji (sięgający 16 tyg. w badaniu Go-AHEAD). Brak jest danych o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie. Należy zauważyć, że w badaniu Go-AHEAD pacjenci, u których stosowano już inhibitor TNF byli wykluczani z badania. W związku z tym w chwili obecnej nie ma dowodów na skuteczność golimumabu we wnioskowanym wskazaniu u pacjentów, u których uprzednio stosowany inhibitor TNF był niewystarczająco skuteczny lub źle tolerowany. Zatem proponowane w programie lekowym kryteria włączenia nie w pełni znajdują uzasadnienie w dostępnych danych klinicznych. Ponadto, analiza ekonomiczna wykazała, że finansowanie golimumabu w programie lekowym będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków budżetowych, niezależnie od zastosowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W świetle identycznej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa w porównaniu</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Simponi® (golimumab) we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”. <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne. Warto podkreślić, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) wybór inhibitora TNF-α powinien być dokonany ze względu na cenę - powinno się wybrać najtańszy z dostępnych produktów z ww. grupy leków. Ponadto należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest innymi ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów. Ograniczeniem ocenianych badań są krótkie okresy obserwacji i dokonanie porównania pośredniego dla dwóch różnych okresów obserwacji (w badaniu Go-AHEAD wyniósł 16 tyg.; w badaniu RAPID-axSpA 12 tyg.). Brak jest danych o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie golimumabu. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce CERT wiąże się z perspektywy płatnika publicznego ze wzrostem kosztów. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia a także porównywalną skuteczność GOL i CERT zasadne wydaje się pogłębienie propozycji instrumentu podziału ryzyka przez wnioskodawcę. W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, warto rozważyć leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach jednolitego, wspólnego programu lekowego.</p>

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

Nr dokumentu i data wydania	Lek	Uchwała/ Stanowisko/ Opinia RK/ RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 52/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Cimzia® (certolizumab pegol)</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) we wskazaniu: leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8).</p> <p>Rada Przejrzystości <b>uważa za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w ramach obecnie finansowanego programu: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką aktywną postacią ZZSK” oraz rozszerzenie dotychczas obowiązującego programu o wskazanie spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</li> </ul> <p>albo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• utworzenie odrębnego programu dla tej grupy chorych, obejmującego wszystkie inhibitory TNF-alfa, <b>pod warunkiem</b> obniżenia kosztu terapii certolizumabem poniżej kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF α.</li> </ul> <p>Lek powinien być wydawany pacjentom bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.</p> <p>Rada Przejrzystości zwraca uwagę, że proponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) jest niewystarczający.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Jedno randomizowane badanie kliniczne dobrej jakości RAPID-axSpA potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo w omawianym wskazaniu. Stwierdzono, że zmniejszenie aktywności choroby ocenianej w zarówno w skali ASDAS, jak i BASDAI, było istotnie statystycznie większe w ramieniu pacjentów leczonych certolizumabem w dawce 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg., niż w grupie otrzymującej placebo, po 12 i 24 tyg. obserwacji. Podobnie, w 12 i 24 tyg. badania, istotność statystyczną na korzyść certolizumabu 200 mg/2 tyg. i 400 mg/4 tyg., względem placebo, odnotowano w zakresie zmiany wyniku w skali BASMI (ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych) oraz zmiany wyniku w skali BASFI (ocena sprawności fizycznej).</p> <p>Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF α, natomiast porównania</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w programie lekowym „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia®, certolizumab pegol, w ramach jednego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, który by obejmował również inne terapie biologiczne inhibitorami TNF-alfa: <b>pod warunkiem</b> obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa zarejestrowanym w tym wskazaniu.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie certolizumabu dla wskazanej we wniosku populacji docelowej jest zasadne.</p> <p>Wyniki porównania pośredniego certolizumabu (CERT) z adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA) oraz golimumabem (GOL) wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa po 12 tyg. terapii. Wykazano istotność statystyczną na korzyść CERT dla porównania z ADA i z ETA w zakresie niektórych drugorzędowych punktów końcowych, ale większość obserwowanych różnic jest stosunkowo nieduża i może nie być istotna klinicznie. Bezpośrednie badanie porównujące certolizumab z placebo wykazało istotną statystycznie różnicę skuteczności na korzyść CERT dla ocenianych punktów końcowych. W porównaniu do placebo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia do 16. tygodnia. Interpretując wyniki analizy klinicznej należy zdawać sobie sprawę z jej ograniczeń, m.in. z faktu, że badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, co może wpływać na wyniki analizy.</p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMI
		<p>pośrednie wskazują, że skuteczność certolizumabu jest porównywalna z komparatorami. W żadnym z wymienionych powyżej punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi certolizumabu nad innymi inhibitorami TNF alfa. Istotną statystycznie przewagę na korzyść certolizumabu wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w porównaniu z adalimumabem - jedynie w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI (tylko dla grupy łączonej certolizumab 200 mg + certolizumab 400 mg) oraz zmiany wyniku w skali BASFI (wszystkie grupy badane) po 12 tyg. obserwacji,</li> <li>• w porównaniu z etanerceptem - w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS, zmiany wyniku w skali BASDAI (tylko wyniki dla grupy łączonej stosującej obie dawki leku), zmiana wyniku w skali BASMI i BASFI po 12 tyg. obserwacji.</li> </ul> <p>Refundacja certolizumabu może zwiększyć możliwości indywidualnego doboru leku z grupy inhibitorów TNF alfa dla chorych z SpA, o ile będzie on stosowany w ramach rozszerzonego o tę grupę chorych programu: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczenioborców z ciężką aktywną postacią ZZSK”.</p>	<p>Przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej porównanie kosztów wykazało, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem i etanerceptem. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że jest również tańsza od terapii golimumabem, ale wyniki obliczeń Agencji sugerują, że może być nieznacznie droższa. Wyniki analizy użyteczności kosztów porównującej certolizumab z placebo nie są wiarygodne, gdyż przedstawiony model nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z rozpoczęciem finansowania ocenianej technologii, jednak jej głównym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnego oszacowania liczebności populacji, co czyni uzyskany wynik niepewnym.</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, że inhibitory TNF-<math>\alpha</math> stanowią aktualny standard leczenia nr-axSpA w świetle rekomendacji klinicznych oraz w opinii ekspertów. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne odnoszą się pozytywnie do finansowania certolizumabu w rozpatrywanej jednostce chorobowej.</p> <p>Z uwagi na brak dowodów na wyższą skuteczność CERT nad GOL, niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebność populacji, którą objąłby wnioskowany program, w opinii Prezesa, warunkiem refundacji powinno być obniżenie kosztu terapii certolizumabem do najniższego kosztu terapii z zastosowaniem inhibitora TNF-alfa w ocenianym wskazaniu.</p>
<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2015, 74/2015 i 75/2015 z dnia 25 maja 2015 Rekomendacja nr 46/2015 z dnia 25 maja 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Enbrel® (etanercept)</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uważa za <b>niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept), proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN: 5909990777938, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)” zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Obraz kliniczny ciężkiej aktywnej nr-axSpA (osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia) nie jest jeszcze dokładnie opisany i</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept): proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755. w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p>

Nr dokumentu i data wydania	Lek	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMIT
		<p>może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK (zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa). W przeglądzie systematycznym nie odnotowano istotnej różnicy efektywności inhibitorów TNF pomiędzy chorymi z ZZSK i nr-axSpA. Istniejące dowody naukowe umiarkowanej jakości wskazują, że antagoniści TNF mogą być lekami skutecznymi w ZZSK oraz ciężkiej postaci nr-axSpA (ICD 10: M 46). Porównania pośrednie nie rozstrzygają jednoznacznie, który z inhibitorów TNF stosowanych w tym wskazaniu jest skuteczniejszy, jednak wyniki leczenia etanerceptem w zakresie oceny aktywności choroby, sprawności fizycznej, ruchomości kręgosłupa ustępują uzyskanym po certolizumabie pegol. Działanie niepożądane etanerceptu występują z częstotścią podobną jak w populacji chorych na nr-axSpA. Trzy rekomendacje kliniczne organizacji i towarzystw naukowych są pozytywne i wskazują na skuteczność inhibitorów TNF zarówno w ZZSK, jak i nr-axSpA. Dalsze rekomendacje kliniczne są obecnie w trakcie opracowania. Jedna rekomendacja refundacyjna jest pozytywna, jedna negatywna. Lek nie został w tym wskazaniu zaakceptowany przez FDA. Lek jest refundowany w 15 wśród 39 krajów UE i EFTA, w tym w 5/7 państwach o PKB zbliżonym do Polski. W opiniach polskich ekspertów inhibitory TNF są lekami zalecanymi po niewystarczającej odpowiedzi na dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne; zwrócono jednak uwagę na wysoką cenę leku. Etanercept jest nieefektywny kosztowo. Aktualnie w Polsce żaden antagonistą TNF nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu.</p>	<p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz porównanie kosztów terapii wnioskowanej w populacji chorych z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia stwierdza, że etanercept jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi antagonistami TNF ale nie jest terapią kosztowo efektywną.</p> <p>Przedstawione dowody naukowe wskazują istotną statystycznie skuteczność w porównaniu do leczenia placebo, ale dokonane porównanie pośrednie z certolizumabem pegol wykazało niższą skuteczność wnioskowanej technologii. Należy mieć na względzie, że nie odnaleziono badań dokładnie odzwierciedlających charakterystykę chorych objętych leczeniem w ramach programu lekowego. W efekcie przeprowadzona analiza przedstawia wyniki dla populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania zostały przeprowadzonej na niedużej grupie chorych.</p>



## 8.6 Dane dotyczące orzeczeń rentowych ZUS dla ICD-10 M45 i M46 (ZUS 2019)

Tab. 30. Pierwszorazowe orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): niezdolność do samodzielnej egzystencji.

	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:								
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12	13-24	25-36	powyżej 37 miesięcy	nieustalony okres ważności orzeczenia	orzeczenia bezterminowe
OGÓŁEM	4 107	16	73	81	761	1 574	792	375	12	423
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	2	-	-	-	1	-	1	-	-	-

Tab. 31. Pierwszorazowe orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): całkowita niezdolność do pracy.

	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:								
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12	13-24	25-36	powyżej 37 miesięcy	nieustalony okres ważności orzeczenia	orzeczenia bezterminowe
OGÓŁEM	12 223	41	352	353	2 395	4 900	2 026	721	33	1 402
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	9	-	-	-	2	2	3	1	-	1
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 32. Pierwszorazowe orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): częściowa niezdolność do pracy.

	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:								
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12	13-24	25-36	powyżej 37 miesięcy	nieustalony okres ważności orzeczenia	orzeczenia bezterminowe
OGÓŁEM	21 645	100	1 711	1 503	4 733	8 006	2 649	996	17	1 930
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	78	-	4	1	22	18	15	8	-	10
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	11	-	-	1	2	6	1	1	-	-

Tab. 33. Ponowne orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): niezdolność do samodzielnej egzystencji.

	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:								
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12	13-24	25-36	powyżej 37 miesięcy	nieustalony okres ważności orzeczenia	orzeczenia bezterminowe
OGÓŁEM	16 803	59	372	415	1 829	3 698	3 193	4 150	29	3 058
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	28	-	1	1	2	3	4	11	-	6
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	4	-	-	-	-	1	-	2	-	1

Tab. 34. Ponowne orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): całkowita niezdolność do pracy.

	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:								
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12	13-24	25-36	powyżej 37 miesięcy	nie ustalony okres ważności orzeczenia	orzeczenia bezterminowe
OGÓŁEM	32 730	181	600	662	2 654	6 246	7 310	9 756	51	5 270
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	98	-	2	-	7	11	15	46	-	17
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	9	1	-	2	-	2	2	1	-	1

Tab. 35. Ponowne orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): częściowa niezdolność do pracy.

	RAZEM	przewidywany okres niezdolności do pracy:								
		do 3 miesięcy	4-6	7-9	10-12	13-24	25-36	powyżej 37 miesięcy	nie ustalony okres ważności orzeczenia	orzeczenia bezterminowe
OGÓŁEM	88 565	506	3 329	3 223	7 779	16 833	20 302	23 380	50	13 163
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (M45)	408	-	11	4	15	52	97	163	-	66
Inne zapalne choroby kręgosłupa (M46)	31	-	2	3	4	6	8	7	-	1

## Spis rycin

Ryc. 1. Spektrum spondyloartropatii (Sieper 2016). .....	10
Ryc. 2. Koncepcja rozwoju spondyloartropatii osiowej w czasie (van den Berg 2011). .....	11
Ryc. 3. Kryteria klasyfikacji dla spondyloartropatii osiowej wg ASAS (za Sieper 2017, Stanisławska-Biernat 2016). .....	13
Ryc. 4. Kryteria kwalifikacyjne spondyloartropatii obwodowej wg ASAS (za Rudwaleit 2011). .....	13
Ryc. 5. Epidemiologia osiowej SpA w Europie (opracowanie własne). .....	20
Ryc. 6. Chorobowość występowania innych zapalnych spondyloartropatii (ICD-10: M46.1, M56.8 i M46.9) w Polsce w zależności od wieku i płci według badania Tłustochowicz 2019. ....	20

## Spis tabel

Tab. 1. Ból pleców o charakterze zapalnym wg ASAS - kryterium do stosowania u chorych z przewlekłym bólem pleców (> 3 miesiące) (Sieper 2009).....	14
Tab. 2. Definicja zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych sugerująca spondyloartropatię w rezonansie magnetycznym („pozytywny wynik MRI”) do stosowania w kryteriach klasyfikacyjnych ASAS (Rudwaleit 2009, Stanisławska-Biernat 2016).....	14
Tab. 3. Chorobowość osiowej SpA w badaniach przeprowadzonych na terenie Europy i Stanów Zjednoczonych.....	18
Tab. 4. Dni absencji chorobowych i zaświadczeń lekarskich wydanych w 2019 roku (ZUS 2019).....	22
Tab. 5. Orzeczenia pierwszorazowe uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego i przewidywany okres niezdolności do pracy w 2019 roku (ZUS 2019). ....	23
Tab. 6. Orzeczenia ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego i przewidywany okres niezdolności do pracy w 2019 roku (ZUS 2019). ....	23
Tab. 7. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z osiową SpA.....	28
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpaA). ....	36
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	36
Tab. 10. Działania niepożądane sekukinumabu obserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłaszane w okresie po wprowadzeniu do obrotu.....	40
Tab. 11. Szczegółowe informacje dotyczące finansowania sekukinumabu w Polsce (Obwieszczenie MZ 2020). ....	42
Tab. 12. Wnioskowany sposób finansowania. ....	43
Tab. 13. Wnioskowane wskazanie.....	43
Tab. 14. Wcześniejsze uchwały AOTM dotyczące finansowania sekukinumabu. ....	45
Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla sekukinumabu. ....	49
Tab. 16. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2020). ....	51
Tab. 17. Zestawienie wybranych komparatorów.....	53
Tab. 18 Charakterystyka technologii alternatywnej we wnioskowanym wskazaniu. ....	53
Tab. 19. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych etanerceptu. ....	55
Tab. 20. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK (ASAS 2009).....	58
Tab. 21. Narzędzia oceny klinicznej axSpA (EMA 2017). ....	59
Tab. 22. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ....	62
Tab. 23. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	63
Tab. 24. Rekomendacje dotyczące leczenia pacjentów z osiową SpA. ....	74
Tab. 25. Skale i wskaźniki stosowane do oceny skuteczności leczenia leków w populacji pacjentów ze spondyloartropatią. ....	79

Tab. 26. Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych dotyczących skuteczności leków w populacji pacjentów ze spondyloartropatią.....	81
Tab. 27. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące finansowania technologii medycznych w nieradiograficznej SpA. ....	82
Tab. 28. Pierwszorazowe orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): niezdolność do samodzielnej egzystencji.....	88
Tab. 29. Pierwszorazowe orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): całkowita niezdolność do pracy. ....	88
Tab. 30. Pierwszorazowe orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): częściowa niezdolność do pracy. ....	89
Tab. 31. Ponowne orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): niezdolność do samodzielnej egzystencji.....	89
Tab. 32. Ponowne orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): całkowita niezdolność do pracy.....	90
Tab. 33. Ponowne orzeczenia rentowe w 2019 roku (ZUS 2019): częściowa niezdolność do pracy. ....	90

## Piśmiennictwo

- ACR/SAA/SRTN 2019** Ward MM., Deodhar A., Gensler LS., Dubreuil M., Yu D., Khan MA., Haroon N., Borenstein D., Wang R., Biehl A., Fang MA., Louie G., Majithia V., Ng B., Bigham R., Pianin M., Shah AA., Sullivan N., Turgunbaev M., Oristaglio J., Turner A., Maksymowych WP., Caplan L. 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 Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1285-1299.
- AOTM 2009** Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2.1, 2009
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APLAR 2018** Tam LS., Wei JC., Aggarwal A., Baek HJ., Cheung PP., Chiowchanwisawakit P., Dans L., Gu J., Hagino N., Kishimoto M., Reyes HM., Soroosh S., Stebbings S., Whittle S., Yeap SS., Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):340-356.
- ArthAus 2019** Arthritis Australia. Non-radiographic axial Spondyloarthritis. 2019. <https://arthritisaustralia.com.au/types-of-arthritis/non-radiographic-axial-spondyloarthritis/> [dostęp: 02.06.2020]
- ASAS 2009** Sieper J., Rudwaleit M., Baraliakos X., Brandt J., Braun J., Burgos-Vargas R., Dougados M., Hermann KG., Landewé R., Maksymowych W., van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 2:1-44.
- ASAS/EULAR 2016** van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A., Regel A., Ciurea A., Dagfinrud H., Dougados M., van Gaalen F., Géher P., van der Horst-Bruinsma I., Inman RD., Jongkees M., Kiltz U., Kvien TK., Machado PM., Marzo-Ortega H., Molto A., Navarro-Compán V., Ozgocmen S., Pimentel-Santos FM., Reveille J., Rudwaleit M., Sieper J., Sampaio-Barros P., Wiek D., Braun J. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-991.
- Bakland 2013** Bakland G., Alsing R., Singh K., Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):448-53.
- Barhum 2020** Barhum L. An Overview of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. *Verywell Health*. 2020. <https://www.verywellhealth.com/non-radiographic-axial-spondyloarthritis-symptoms-causes-treatment-4688629> [dostęp:02.06.2020]
- Bohn 2018** Bohn R., Cooney M., Deodhar A., Curtis JR., Golembesky A. Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):263-274.
- Boonen 2015** Boonen A., Sieper J., van der Heijde D., Dougados M., Bukowski JF., Valluri S., Vlahos B., Kotak S. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):556-562.
- Braun 2002** Braun J., Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6 Suppl 28):S16-22.
- Braun 2013** Braun J., Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4 Suppl 78):S33-6

- BSR/BHPR 2017** Hamilton L., Barkham N., Bhalla A., Brittain R., Cook D., Jones G., Mackay K., Marshall D., Marzo-Ortega H., Murphy D., Riddell C., Sengupta R., Siebert S., Van Rossen L., Gaffney K. BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(2):313-316.
- Burgos-Varga 2016** Burgos-Varga R., Wei JC., Rahman MU., et al. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study [published correction appears in *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):154]. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):132.
- Cakar 2009** Cakar E., Taskaynatan MA., Dincer U., et al. Work disability in ankylosing spondylitis: differences among working and work-disabled patients. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1309-1314.
- Carvalho 2019** Carvalho PD., Machado PM. How to investigate: Early axial spondyloarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2019;33(4).
- ChPL Cimzia** Charakterystyka produktu leczniczego Cimzia® <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia> [dostęp: 07.07.2021 r.]
- ChPL Cosentyx** Charakterystyka produktu leczniczego Cosentyx® <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cosentyx> [dostęp: 02.06.2020 r.]
- ChPL Enbrel** Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel® <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enbrel> [dostęp: 05.10.2020 r.]
- ChPL Taltz** Charakterystyka produktu leczniczego Taltz® [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 05.10.2020 r.]
- Costantino 2013** Costantino F., Talpin A., Said-Nahal R., Goldberg M., Henny J., Chiochia G., Garchon HJ., Zins M., Breban M. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):689-93.
- CRA/SRCC 2015** Rohekar S., Chan J., Tse SM., Haroon N., Chandran V., Bessette L., Mosher D., Flanagan C., Keen KJ., Adams K., Mallinson M, Thorne C., Rahman P., Gladman DD., Inman RD. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Treatment Recommendations for the Management of Spondyloarthritis. Part II: Specific Management Recommendations. *J Rheumatol*. 2015;42(4):665-81
- Davis 2007** Davis JC Jr, Revicki D, van der Heijde DM, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):1050-1057.
- Davis 2019** Davis CP. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA). 2019. [https://www.emedicinehealth.com/non-radiographic\\_axial\\_spondyloarthritis/article\\_em.htm](https://www.emedicinehealth.com/non-radiographic_axial_spondyloarthritis/article_em.htm) [dostęp: 02.06.2020]
- Deodhar 2020** Deodhar A, Blanco R, Dokoupilová E, Hall S, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Aug 7. doi: 10.1002/art.41477. Epub ahead of print.
- Doward 2003** Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, McKenna SP, Tennant A, van der Heijde D, Chamberlain MA. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):20-6.
- EMA 2017** European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. October 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf) [dostęp: 02.06.2020]



<b>EULAR OML</b>	European League Against Rheumatism. Outcome measure library. Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) <a href="http://oml.eular.org/index.cfm">http://oml.eular.org/index.cfm</a> [dostęp: 05.08.2020]
<b>Garrett 1994</b>	Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. <i>J Rheumatol</i> 1994;21:2286e91.
<b>Garrido-Cumbrea 2019</b>	Garrido-Cumbrea M., Poddubnyy D., Gossec L., Gálvez-Ruiz D., Bundy C., Mahapatra R., Makri S., Christen L., Delgado-Domínguez CJ., Sanz-Gómez S., Plazuelo-Ramos P., Navarro-Compán V; EMAS Working Group. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective-an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. <i>Curr Rheumatol Rep</i> . 2019;12;21(5):19.
<b>Giemza 2017</b>	Felis-Giemza A. Spondyloartropatia a zmiany narządowe – kompleksowe podejście do pacjenta. <i>Varia Medica</i> 2018;2(1):91-97
<b>Hamilton 2015</b>	Hamilton L., Macgregor, A., Toms, A. et al. The prevalence of axial spondyloarthritis in the UK: a cross-sectional cohort study. <i>BMC Musculoskelet Disord</i> . 2015;16: 392.
<b>HAS 2020</b>	Haute Autorité de Santé, COSENTYX - Spondyloarthrite axiale non radiographique. <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211082/fr/cosentyx-spondyloarthrite-axiale-non-radiographique">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3211082/fr/cosentyx-spondyloarthrite-axiale-non-radiographique</a> [dostęp: 10.11.2020].
<b>Heuft-Dorenbosch 2003</b>	Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2003;62:127-132.
<b>Jenks 2010</b>	Jenks K, Treharne GJ, Garcia J, Stebbings S. The ankylosing spondylitis quality of life questionnaire: validation in a New Zealand cohort. <i>Int J Rheum Dis</i> . 2010;13(4):361-366
<b>Kawalec 2015</b>	Kawalec P., Malinowski K. Disease activity, quality of life and indirect costs of reduced productivity at work, generated by Polish patients with ankylosing spondylitis. <i>Reumatologia/Rheumatology</i> . 2015;53(6):301-308.
<b>Kilic 2014</b>	Kilic G., Kilic E., Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2014;93:e337.
<b>Kim 2005</b>	Kim TH., Uhm WS., Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. <i>Curr Opin Rheumatol</i> . 2005;17(4):400-5.
<b>Koning 2017</b>	de Koning A., Schoones JW., van der Heijde D., van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. <i>Eur J Clin Invest</i> . 2018;48(5):e12913.
<b>Kontny 2014</b>	Kontny E. New aspects of spondyloarthritis pathogenesis. Part II - environmental factors, microbiome disturbances, extra-articular symptoms. <i>Reumatologia/Rheumatology</i> . 2014;52(3):172-180.
<b>Kontny 2014</b>	Kontny E. New aspects of spondyloarthritis pathogenesis. Part I. Genetic factors and role of HLA-B27 molecules. <i>Reumatologia/Rheumatology</i> . 2014;52(2):105-111.
<b>Kosinski 2000</b>	Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE., Jr Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> . 2000;43:1478-1487.
<b>Kostecka 2017</b>	Kostecka A. Leczenie nieradiograficznych spondyloartropatii osiowych w Polsce. <i>Reumatologia</i> . 2017. <a href="https://www.termedia.pl/reumatologia/Leczenie-nieradiograficznych-spondyloartropatii-osiowych-w-Polsce,28218.html">https://www.termedia.pl/reumatologia/Leczenie-nieradiograficznych-spondyloartropatii-osiowych-w-Polsce,28218.html</a> [dostęp: 02.06.2020]
<b>Lockwood 2017</b>	Lockwood MM., Gensler LS. Nonradiographic axial spondyloarthritis. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> . 2017;31(6):816-829.
<b>Lopez-Medina 2019</b>	López-Medina C., Ramiro S., van der Heijde D., Sieper J., Dougados M., Molto A. Characteristics and burden of disease in patients with radiographic

- and non-radiographic axial Spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2019;21;5(2):e001108.
- Machado 2011** Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47-53.
- NICE 2017** NICE. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG65] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65> [dostęp: 2019.12.09]
- NICE 2017** NICE. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline [NG65] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65> [dostęp: 2019.12.09]
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence, Secukinumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis [ID1419] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10457> [dostęp: 10.11.2020].
- Obwieszczenie MZ 2020** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.11)
- Pavy 2005** Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol*. 2005;32(1):80-85.
- PBAC 2020** PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING AGENDA. November 2020 PBAC Meeting <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/2020/PBAC-meeting-agenda-November-2020.pdf> [dostęp: 10.11.2020].
- PBS 2020** The Pharmaceutical Benefits Scheme. PBS related activities surrounding the PBAC meeting cycles. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/useful-resources/pbs-calendar> [dostęp: 10.11.2020]
- Protopopov 2018** Protopopov M., Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):525-533.
- PTR 2017** Stajszczyk M., Kucharz E.J., Batko B., Brzosko M., Jeka S., Korkosz M., Kotulska A., Leszczyński P., Majdan M., Samborski W., Świerkot J., Włand P. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartracją – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatol*. 2017;3(2): 110-118.
- PTR 2020a** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. poszerzenia dostępu do innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.09.2020 r. <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-i-konsultanta-krajowego-w-dziedzinie-reumatologii-dot-poszerzenia-dostepu-do-innowacyjnych-terapii-dla-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi-o-d-01092020-r,304> [dostęp: 10.11.2020].
- PTR 2020b** Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. dalszych niezbędnych zmian w programach lekowych <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/> [dostęp: 10.11.2020]
- Reveille 2013** Reveille JD., Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American Journal of the Medical Science* 2013;345(6):431-6
- Robinson 2014** Robinson PC., Bird P., Lim I., et al. Consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA). *Int J Rheum Dis*. 2014;17(5):548-556.
- Robinson 2019** Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther*. 2019;6(2):165-177.

<b>Rozporządzenie MZ 2012</b>	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
<b>Rudwaleit 2009</b>	Rudwaleit M, Jurik A, Herman KG, et al. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/ OMERACT MRI group. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009; 68: 1520-1527.
<b>Rudwaleit 2011</b>	Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2011 Jan;70(1):25-31.
<b>SER 2018</b>	Gratacós J., Díaz Del Campo Fontecha P., Fernández-Carballido C., Juanola Roura X., Linares Ferrando LF., de Miguel Mendieta E., Muñoz Fernández S., Rosales-Alexander JL., Zarco Montejó P., Guerra Rodríguez M., Navarro Compán V. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. <i>Reumatol Clin</i> . 2018;14(6):320-333.
<b>SFR 2018</b>	Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, Hudry C, Miceli-Richard C, Molto A, Pham T, Saraux A, Dougados M. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. <i>Joint Bone Spine</i> . 2018 May;85(3):275-284.
<b>Sieper 2009</b>	Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Jun;68(6):784-8.
<b>Sieper 2016</b>	Sieper J., Hu X., Black CM., Grootsholten K., van den Broek RWM., Kachroo S. Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2017;46(6):746-753.
<b>Sieper 2017</b>	Sieper J., Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. <i>The Lancet</i> . 2017.
<b>Slobodin 2015</b>	Slobodin G, Eshed I. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. <i>Isr Med Assoc J</i> . 2015 Dec;17(12):770-6.
<b>SMC 2020</b>	Scottish Medicines Consortium, Medicines advice/secukinumab (Cosentyx) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/secukinumab-cosentyx-full-smc2308/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/secukinumab-cosentyx-full-smc2308/</a> [dostęp: 10.11.2020].
<b>SPR 2016</b>	Machado P., Cerqueira M., Ávila-Ribeiro P., Aguiar R., Bernardo A., Sepriano A., Águeda A., Cordeiro A., Raposo A., Rodrigues AM, Barcelos A., Malcata A, Lopes C, Vaz CC, Nour D, Godinho F, Alvarenga F, Pimentel-Santos F., Canhão H., Santos H., Cunha I., Neves JS., Fonseca JE., Gomes JL., Tavares-Costa J., Costa L., Cunha-Miranda L., Maurício L., Cruz M., Afonso MC., Santos MJ., Bernardes M., Valente P., Figueira R., Pimenta S., Ramiro S., Pedrosa T., Costa TA., Vieira-Sousa E. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis - 2016 update. <i>Acta Reumatol Port</i> . 2017;42(3):209-218.
<b>Stanisławska-Biernat 2016</b>	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W. Spondylo artropatia osiowa i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa. <i>Reumatologia</i> . 2016; supl. 1: 15-21.
<b>Stolwijk 2012</b>	Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. <i>Rheum Dis Clin North Am</i> . 2012 Aug;38(3):441-76.
<b>Strand 2013</b>	Strand V., Rao SA., Shillington AC., Cifaldi MA., McGuire M., Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology

- practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1299-306.
- Szczeklik 2016** Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2016
- Tłustochowicz 2019** Tłustochowicz M., Brzozowska M., Wierzbę W., Raciborski F., Kwiatkowska B., Tłustochowicz W., Jacyna A., Marczak M., Kisiel B., Śliwczyński A. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatol Int.* 2019;4
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Uthman 2016** Uthman I, Noureldine MH, Arayssi T, Chalhoub NE, Akl EA. How to treat ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Key practical messages from the 2015 American College of Rheumatology recommendations. *Pol Arch Med Wewn.* 2016 Mar 24;126(4):254-61.
- van den Berg 2011** van den Berg R. Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS 2010 - przewodnik dla lekarzy praktyków. *Medycyna Praktyczna*, 2011. <https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/56399,jak-rozpoznawac-spondyloartropatie-wedlug-kryteriow-klasyfikacyjnych-asas-2010-przewodnik-dla-lekarzy-praktykow> [dostęp: 19.01.2020]
- van der Heijde 2009** van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R124.
- van der Linden 1984** van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
- Van Hoveen 2014** van Hoveen L., Luime J., Han H., Vergouwe Y., Weel A. Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):446-53.
- van Tubergen 2015** van Tubergen A, Black PM, Coteur G. Are patient-reported outcome instruments for ankylosing spondylitis fit for purpose for the axial spondyloarthritis patient? A qualitative and psychometric analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(10):1842-1851.
- Zhao 2012** Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthropathy from network and pathway analysis, *BMC Systems Biology*. 2012;6(Suppl 1):S4
- Zimmermann-Górska 2019** Zimmermann-Górska I. Postępy 2018/2019 - 99ostępy99artropatii. *Medycyna Praktyczna*, 2019. <https://www.mp.pl/reumatologia/99ostępy/214659,99ostępy-20182019-spondyloartropatie> [dostęp: 02.06.2020]
- Zochling 2011** Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S47-S58.
- ZUS 2019** Portal Statystyczny ZUS. <https://psz.zus.pl/> [dostęp: 15.11.2020].