



IGNORANTIA NOCET

Taltz[®] (iksekizumab) stosowany w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 28.04.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Cel analizy.....	12
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.....	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę	15
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	16
3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia.....	19
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	22
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	24
4.1. Wytyczne kliniczne.....	24
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	41
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	42
5. Interwencja – iksekizumab.....	44
5.1. Rekomendacje finansowe	47
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	47
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	48

6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	49
6.1. Opis komparatora.....	53
7. Efekty zdrowotne.....	55
8. Rodzaj i jakość dowodów	61
9. Kierunki analiz – PICOS	61
10. Załączniki	65
10.1. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia	65
10.1.1. ASAS	65
10.1.2. ASAS HI.....	66
10.1.3. ASDAS.....	66
10.1.4. BASDAI.....	67
10.1.5. BASFI	67
10.1.6. BASMI.....	68
10.1.7. EQ-5D.....	68
10.1.8. JSEQ	69
10.1.9. mSASSS.....	69
10.1.10. Ocena zmęczenia	70
10.1.11. PGA	70
10.1.12. SF-36.....	70
10.1.13. SPARCC MRI dla kręgosłupa.....	71
10.1.14. SPARCC MRI SIJ	71

10.1.15.	QIDS-SR16.....	71
10.1.16.	WPAI-SpA.....	72
10.2.	Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	73
11.	Spis tabel	74
13.	Bibliografia.....	75

Indeks skrótów

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

Skrót	Rozwinięcie
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HBV	ang. <i>hepatitis B virus</i> – wirus zapalenia wątroby typu B
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> – ludzki wirus niedoboru odporności
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
JSEQ	ang. <i>Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości snu
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MASES	ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych
MID	ang. <i>minimal important difference</i> – najmniejsza zmiana istotna klinicznie
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
mSASSS	ang. <i>modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score</i> – zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>Patient Global Assessment</i> – ogólna ocena według chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PSR	ang. <i>Portuguese Society of Rheumatology</i> – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne

Skrót	Rozwinięcie
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością
QIDS-SR16	ang. <i>The Quick Inventory of Depressive Symptomatology (16-Item) (Self-Report)</i> – 16-elementowy instrument przeznaczony do samodzielnego stosowania, służący do oceny występowania i nasilenia objawów depresji
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SAA	ang. <i>Spondylitis Association of America</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapalnych Kręgosłupa
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SFR	fr. <i>Société française derhumatologie</i> – Francuskie Towarzystwo Reumatologii
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SPARTAN	ang. <i>The Spondyloarthritis Research and Therapy Network</i> – Badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna
SSR	ang. <i>Spanish Society of Rheumatology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne
TOF	tofacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
WPAI-SpA	ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment - Ankylosing Spondylitis</i> – narzędzie stosowane przez chorych, zaprojektowane do oceny wpływu SpA na produktywność w pracy i zaburzenia aktywności
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

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

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

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

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

POPULACJA

Iksekizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona względem wskazania z ChPL zawężającymi zapisami wnioskowanego *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)*.

	<p>Spondyloartropatie (SpA) to grupa wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych charakteryzujących się przewlekłymi zmianami zapalnymi i niezapalnymi kręgosłupa oraz stawów obwodowych, a także podobieństwem uwarunkowań genetycznych. W zależności od dominujących objawów klinicznych u chorych należy rozważyć spondyloartropatię osiową (w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego)) lub spondyloartropatię obwodową (manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien (<i>enthesitis</i>) i palców (<i>dactylitis</i>)).</p> <p>Spondyloartropatia osiowa obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych; • zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, określane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia <p>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych łączących podstawę kręgosłupa z miednicą, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych (bioder i ramion), ścięgien i więzadeł oraz wystąpienie objawów pozastawowych, m.in. zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia zastawek aorty, zmian w jelitach, na skórze i błonach śluzowych.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">NIEZASPOKOJONA POTRZEBA</p>	<p>Objawy SpA, które mają największy wpływ na codzienne życie chorych i wykonywanie czynności obejmują ból kręgosłupa, utratę mobilności, zmęczenie i senność. Chorzy stają również w obliczu konsekwencji psychologicznych. Wielu chorych zgłasza, że wykonywanie prostych czynności, takich jak zajmowanie się rodziną lub spędzanie czasu z przyjaciółmi, udział w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie samochodu, praca i rodzicielstwo jest trudne lub niemożliwe.</p> <p>Chorzy na SpA niezmiennie wykazują niezaspokojoną potrzebę odnośnie wprowadzania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Chorzy oczekują większej liczby opcji leczenia, które mogą zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęki, spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i zdolność do wykonywania codziennych czynności. Chorzy oczekują także dostępu do terapii o mniejszych działaniach niepożądanych.</p> <p>Zgodnie ze Stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego leczenie zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i rekomendacjami może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji oraz zachowanie pełnej sprawności u co raz większej liczby chorych. Refundacja nowych leków umożliwia zwiększanie dostępu chorych do skutecznych terapii oraz poprawy efektywności leczenia.</p> <p>Produkt leczniczy Taltz® finansowany w ramach <i>Programu lekowego leczenie aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)</i> może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">INTERWENCJA</p>	<p>Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Taltz®. Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobulinyG (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A. Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycy, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów, jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie.</p> <p>Zalecana dawka w rozpatrywanym wskazaniu to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0., a następnie 80 mg co 4 tygodnie. Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych.</p>

<p>KOMPARATOR</p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję.</p> <p>Jako komparator dla leku Taltz® spośród leków finansowanych obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i> (tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab) wybrano <u>sekukinumab</u> który należy do tej samej grupy farmakoterapeutycznej co IKS – inhibitory interleukiny 17 (IL-17).</p> <p>Wybór komparatora został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań</i> oraz z <i>Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p>PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Taltz® (iksekizumab) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna; • ocena sprawności; • jakość życia związana ze stanem zdrowia; • aktywność choroby; • ruchomość kręgosłupa; • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne; • profil bezpieczeństwa. <p>Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.</p>
<p>METODYKA</p>	<p>Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.</p>

1. Cel analizy

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

2. Metodyka

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

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

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

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

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

3. Problem zdrowotny – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3.1. Populacja docelowa

Iksekizumab (IKS) zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Taltz®*, jest wskazany w leczeniu dorosłych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna [ChPL Taltz®].

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

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

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

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

3.2. Definicja i klasyfikacja

Spondyloartropatie (SpA) to grupa wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych charakteryzujących się przewlekłymi zmianami zapalnymi i niezapalnymi kręgosłupa oraz stawów obwodowych, a także podobieństwem uwarunkowań genetycznych – dominująca jest rola ludzkiego antygeny leukocytarnego B27 (HLA-B27) zgodności tkankowej w etiopatogenezie tej grupy chorób [PTR 2007, Stanisławska-Biernat 2012].

Do SpA zalicza się najczęściej:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczycowe zapalenie stawów;
- reaktywne zapalenie stawów;
- zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego;
- młodzieńczą spondyloartropatię [Stanisławska-Biernat 2016].

W 2010 r. ASAS (międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii) wprowadziła nowe kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii, które dzielą chorych na podgrupy w zależności od obrazu klinicznego. W zależności od dominujących objawów klinicznych u chorych należy rozważyć **spondyloartropatię osiową** (w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego)) lub **spondyloartropatię obwodową** (manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*)) [Stanisławska-Biernat 2016].

Spondyloartropatia osiowa (ang. *axial spondyloarthritis*) obejmuje:

- **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych** (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*);
- **zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa** (ang. *ankylosing spondylitis, radiographic axial spondyloarthritis*), określane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia [Berg van den 2011, CADTH 2020a].

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych łączących podstawę kręgosłupa z miednicą, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych (bioder i ramion), ścięgien i więzadeł oraz wystąpienie objawów pozastawowych, m.in. zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia zastawek aorty, zmian w jelitach, na skórze i błonach śluzowych. Kość ulega erozji, a organizm próbuje się naprawić, tworząc nową kość. Kości kręgosłupa zaczynają się łączyć lub rosnąć razem, powodując sztywność i ból kręgosłupa [CADTH 2020a, Stanisławska-Biernat 2015, Stanisławska-Biernat 2016]. Choroba zwykle się zaczyna u młodych dorosłych (<45 lat), ze szczytem zachorowania między 20. a 30. rokiem życia. ZZSK występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Mogą występować okresy zaostrzeń i remisji, ale często przebieg jest przewlekły i postępujący [CADTH 2020a, Zimmermann-Górska 2018].

Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- M – Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej
 - **M45 – Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa** [Klasyfikacja ICD-10].

3.3. Etiologia i patogenez

Uważa się, że spondyloartropatie związane są z HLA-B27 (ludzki antygen leukocytarnego B27), czynnikiem martwicy nowotworów oraz interleukiną 23R, jednak patogenez SpA nie została do końca poznana. Antygen HLA-B27 występuje u ponad 90% chorych na ZZSK i tylko u 4–6% osób w populacji ogólnej. Mimo wielu badań nie udało się stwierdzić, w jaki sposób HLA-B27 wpływa na powstanie choroby. Wiadomo też, że wiele osób mających ten antygen nigdy nie zachoruje [Stanisławska-Biernat 2015]. Złożony charakter zaburzenia wskazuje na etiologię wieloczynnikową [Zhao 2012]. Dodatkowo wskazuje się także, że przyczyną SpA mogą być zakażenia [Zimmermann-Górska 2009].

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

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

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

ZZSK częściej rozpoznawane jest u osób <30 r.ż., czyli pod koniec okresu dojrzewania. Częściej na tę chorobę zapadają mężczyźni (65-80%), dodatkowo choroba ma u nich ostrzejszy przebieg [Maćko 2016]. Pierwsze objawy, to najczęściej ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, zapalenie stawów skokowych i/lub kolanowych, zapalenie przyczepów ścięgien (ścięgna piętowe, rozciągna podeszwowe), zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka [Zimmermann-Górska 2009].

Postawienie rozpoznania ZZSK rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu [Wiland 2012]. Wielu chorych żyje z objawami choroby przez wiele lat, zanim zostaną zdiagnozowani. Nawet 30% chorych żyje z objawami SpA przez 5 do 10 lat przed rozpoznaniem, a 21% chorych zgłasza czas trwania od 10 do 20 lat [CADTH 2020a]. W związku z opóźnieniem rozpoznania SpA w wielu przypadkach należy pamiętać o odpowiedniej edukacji chorych i ich rodzin. Edukacja ta powinna być rozpowszechniona w społeczeństwie – pozwoliłoby to wcześniej przeprowadzać odpowiednią diagnostykę chorób układu kostno-stawowego, stosować ich profilaktykę i prawidłowe leczenie [Zimmermann-Górska 2009]. Dlatego u osób z zapalnym bólem kręgosłupa, które nie mają zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych, oznacza się obecność antygenu HLA-B27 we krwi i/lub wykonuje się badanie rezonansu magnetycznego (MRI) tych stawów. Na podstawie obecności antygenu HLA-B27 i/lub zmian w MRI można wcześniej rozpoznać spondyloartropatię osiową. Nie u wszystkich chorych na spondyloartropatię w przyszłości rozwinię się ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015].

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

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

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

W 2009 roku ASAS wprowadziło 5 kryteriów, które pozwalają ocenić u chorego zapalny ból kręgosłupa. W momencie spełnienia 4/5 kryteriów to test ma czułość 77%, natomiast specyficzność 91,7%:

- wiek zachorowania <40 r.ż.;
- podstępny (powolny) przebieg;
- poprawa po ćwiczeniach;

- brak poprawy po odpoczynku;
- ból pojawia się w nocy (z poprawą po wstaniu z łóżka).

Podane powyżej kryteria są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi [Wiland 2012].

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

Tabela 1.

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące o początku w wieku poniżej 45 lat

Chorzy z bólem krzyża trwającym ≥ 3 miesiące i w wieku <45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości		
<p>Objawy spondyloartropatii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból pleców o charakterze zapalnym • zapalenie stawów • zapalenie przyczepów ścięgnistych (pięta) • zapalenie tęczówki • <i>dactylitis</i> • łuszczyca skóry • choroba Leśniowskiego-Crohna/wrzodziejące zapalenie jelita grubego • dobra odpowiedź na NLPZ • wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii • HLA-B27 • zwiększone stężenie CRP. <p>Ból pleców o charakterze zapalnym wg ASAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek w czasie pojawienia się dolegliwości < 40 lat • początek przewlekły. <p>Termin <i>sacroiliitis</i> w badaniach obrazowych obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w obrazie rentgenowskim zmiany zdefiniowane wg kryteriów nowojorskich (obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie > II lub jednostronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie III–IV) lub • objawy zapalenia w obrazie MRI sugerujące <i>sacroiliitis</i>. 	lub	<p>Obecny antygen HLA-B27 plus ≥ 2 inne objawy spondyloartropatii</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji Wiland 2012

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

Tabela 2.

Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Wiland 2012*

3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia

Monitorowanie chorych powinno obejmować:

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

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

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

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

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

Szczegółowy opis parametrów stosowanych w celu monitorowania choroby i wyników leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową przedstawiono w Załączniku 10.1.

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Spondyloartropatia osiowa charakteryzuje się przewlekłym zapaleniem stawów kręgosłupa i/lub stawów krzyżowo-biodrowych, a dominującym objawem jest przewlekły ból pleców o charakterze zapalnym [NASS 2014]. Ból ten ma pewne cechy charakterystyczne: zaczyna się w młodym wieku, występuje w nocy i godzinach porannych, nie ustępuje po odpoczynku, a zmniejsza się po ćwiczeniach, towarzyszy mu uczucie sztywności porannej. Ból z okolicy krzyżowo-lędźwiowej może promieniować do pośladków i pachwin. Po dłuższym czasie trwania choroby pojawiają się bóle odcinka piersiowego kręgosłupa i szyi. Mogą im towarzyszyć bóle opasujące klatki piersiowej dające uczucie ściskania obręczą klatki piersiowej [Stanisławska-Biernat 2015].

W wyniku długotrwałego procesu zapalnego może dochodzić do nieodwracalnych zmian w kręgosłupie, czego wyrazem jest ograniczenie jego ruchomości, a u części chorych nawet całkowite jego usztywnienie. Występuje trudność w schylaniu się do przodu i do boku, dotknięciu palcami do podłogi, obróceniu szyi w bok, do tyłu i do boku [Stanisławska-Biernat 2015]. U części chorych poza zmianami w kręgosłupie występują bóle i obrzęki stawów, np. kolanowych czy barkowych. Często pierwszym objawem choroby jest obrzęk kolana. Lekarz

w czasie badania może stwierdzić obecność wysięku, tzn. zwiększonej ilości płynu stawowego [Stanisławska-Biernat 2015].

Spondyloartropatia osiowa może również wiązać się z wystąpieniem zapalenia ogólnoustrojowego, z zajęciem oczu, skóry i jelit. Wskazane zmiany powodują zmęczenie, ból pleców, sztywność oraz mogą prowadzić do ankylozy – zeszywnienia stawów do stopnia, w którym mogą trwale zrosnąć się ze sobą [NASS 2014]. W przebiegu osiowej SpA może również dochodzić do stopniowego, nieodwracalnego uszkodzenia kości (takich jak erozja i skleroza kości). We wczesnych stadiach choroby uszkodzenia te związane są z osteoporozą kręgosłupa i mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem jego złamania w późniejszym życiu chorego [NASS 2014].

U ok. 30% chorych na ZZSK w czasie trwania choroby dochodzi do zapalenia błony naczyniowej oka – tęczówki, które objawia się zaczerwienieniem oka, bólem i światłowstrętem. Najczęściej zajęte jest jedno oko, ale w razie nawrotu może wystąpić zapalenie tęczówki drugiego oka. Nielezione nawracające zapalenie tęczówki może pozostawić blizny w oku i spowodować pogorszenie widzenia [Stanisławska-Biernat 2015].

W tabeli poniżej omówiono objawy ZZSK.

Tabela 3.
Objawy ZZSK

Objawy	Opis
Objawy ogólne	Stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia
Zmiany w układzie ruchu	Charakterystyczny ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, zwykle tępy, trudny do umiejscowienia, jednostronny lub obustronny, przerywany, po kilku miesiącach stały. Objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych (u 10–20%), przyczepów ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego, innych stawów (najczęściej biodrowego i barkowego, rzadziej mostkowo-obończykowego, skroniowo-żuchwowego i in.). Ból często nasila się w nocy, rano dołącza się uczucie sztywności. Natężenie bólu zmniejsza się po wykonaniu ćwiczeń fizycznych. Ból i ograniczenie ruchomości kręgosłupa narastają stopniowo w miarę obejmowania przez proces zapalny coraz wyższych odcinków kręgosłupa. Odcinek lędźwiowy: zniesienie fizjologicznej lordozy. Odcinek piersiowy: ból w obrębie klatki piersiowej, nasilający się przy oddychaniu, promieniujący od kręgosłupa ku przodowi, wzdłuż żeber (co odróżnia go od bólu opłucnowego); często zwiększenie kifozy, ograniczenie rozszerzalności klatki piersiowej; zanik mięśni przykręgosłupowych („plecy wyprasowane”). Odcinek szyjny – ograniczenie, później utrata ruchomości, często zniesiona lordoza lub wytworzenie kifozy; uraz może łatwo spowodować złamanie. Utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego usztywnienie oraz częste równoczesne zmiany w stawach obwodowych przyczyniają się do zmiany postawy i powstania przykurczów w obrębie kończyn.
Gałka oczna	Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (u około 1/3 chorych): ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt; objawy ustępują po 4–8

Objawy	Opis
	tyg., ale mogą nawracać. Jeśli wcześniej nie podjęto właściwego leczenia, może dojść do jaskry i utraty wzroku.
Zmiany w układzie krążenia	U <10% chorych: niedomykalność zastawki aortalnej, zaburzenia przewodzenia i rytmu serca (migotanie przedsionków).
Inne	<p>1) może wystąpić włóknienie w górnych płatach płuc, mogą się tam tworzyć jamy, często będące miejscem zakażeń grzybiczych;</p> <p>2) białkomocz, m.in. wskutek odkładania się w nerkach złogów amyloidu lub nefropatii IgA;</p> <p>3) objawy neurologiczne w przypadku podwichnięcia w stawie szczytowo-obrotowym lub szczytowo-potylicznym, bądź złamania kręgu szyjnego;</p> <p>4) często choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy; u 30–60% chorych bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy;</p> <p>5) ból, sztywność poranna i stałe uczucie zmęczenia utrudniają aktywność życiową i są przyczyną depresji.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Zimmermann-Górska 2018*

Rokowanie

Osiowa SpA dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet w wieku produkcyjnym. U chorych na SpA, w tym na postać osiową, występują ograniczenia stanu funkcjonalnego oraz obniżenie jakości życia.

Według danych literaturowych przewidywana długość życia u chorych na ZZSK jest krótsza niż w populacji ogólnej z uwagi na występujące powikłania np. złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe [NASS 2014]. U chorych na spondyloartropatię ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest zwiększone od 1 do 5 razy w porównaniu ze zdrową populacją. Przekłada się to na zwiększone ryzyko zgonu. Tak duże ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy chorych w średnim wieku około 30 lat. U około 10% chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) stwierdza się istotne klinicznie zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego, natomiast zmiany subkliniczne, które podlegają przyspieszonej progresji, obserwuje się nawet u 80% chorych [Instytut Reumatologii 2014].

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Zapadalność na osiową spondyloartropatię wynosi od 0,5/100 000 w Japonii do 10,6/100 000 w Norwegii (współczynniki w innych krajach europejskich wynoszą: Grecja: 1,5/100 000, Czechy: 6,4/100 000, Finlandia: 6,9/100 000) [Bakland 2013].

Częstość występowania ZZSK w Europie szacuje się na około 0,3-0,5%, wśród rasy kaukaskiej jest to 0,05-0,23%, natomiast na świecie ocenia się ją na około 0,2-1,4%. ZZSK najczęściej rozpoznaje się w trzeciej dekadzie życia (poniżej 30. roku życia), czyli pod koniec okresu dojrzewania, bądź u młodych dorosłych [Maćko 2016].

Przyjmuje się, że w Stanach Zjednoczonych chorobowość dla ZZSK wynosi od 0,52 do 0,55%, natomiast chorobowość w przypadku osiowej spondyloartropatii wynosi 1,0-1,4% [NICE 2015]. Zmiany radiograficzne u chorych na osiową spondyloartropatię nie występują u średnio 50% chorych [Boonen 2015].

Częstość występowania ZZSK w Polsce tej choroby nie jest jednoznacznie określona [Moćko 2016]. Według jednego ze źródeł w Polsce (dane na 2013 rok) jest 30 500 chorych na ZZSK¹ [Péntek 2014]. W publikacji *Stanisławska-Biernat 2015* wskazano zaś, że w Polsce żyje ok. 50 000 chorych na ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015].

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

W *Protokole Nr 140 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* z dnia 24 marca 2021 roku wskazano, że liczba chorych w Programie lekowym dla ZZSK wynosi 5 474 chorych (w remisji zarejestrowano 252 chorych, status zawieszono pacjenta ma 397 chorych a leczenie zakończyło 186 chorych) [Protokół ZKLBCChR].

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

Społeczno - ekonomiczne obciążenie chorobą

¹ dane dla chorych od 16. r.ż.

ZZSK wpływa na życie chorych na wiele sposobów. Codzienne zadania, które wiele osób uważa za oczywiste, mogą stać się trudne lub zbyt wyczerpujące do wykonania. Do typowych objawów, które miały największy wpływ na codzienne życie chorych i ich codzienne czynności, należą problemy z bólem stawów, mobilnością, zmęczeniem i snem. Oprócz fizycznego wpływu choroby wskazują również konsekwencje psychologiczne. Wykonywanie prostych czynności, takich jak opieka lub spędzanie czasu z rodziną i dziećmi, uczestnictwo w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie auta, praca i rodzicielstwo, jest trudne lub niemożliwe [CADTH 2020].

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

4. Aktualne postępowanie medyczne

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

4.1. Wytyczne kliniczne

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

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

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

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ²	Rok wydania	Cel
Zagraniczne		
NICE	2021	Leczenie spondyloartropatii u dorosłych
ACR/SAA/SPARTAN	2019	Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i ZZSK
APLAR	2018	Leczenie spondyloartropatii osiowej
SFR	2018	Leczenie spondyloartropatii
SSR	2018	Leczenie spondyloartropatii
BSR/BHPR	2017	Leczenie spondyloartropatii osiowej (w tym ZZSK) lekami biologicznymi
NICE	2017	Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne spondyloartropatii
ASAS - EULAR	2016	Leczenie spondyloartropatii osiowej
NICE	2016	Zastosowanie inhibitorów TNF w leczeniu spondyloartropatii osiowej
PSR	2016	Zastosowanie terapii biologicznych w leczeniu osiowej spondyloartropatii
Polskie		
PTR	2017	Sekukinumab w leczeniu chorych z osiową spondyloartropatią
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego	2016	Leczenie spondyloartropatii

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

² PSR – Portugalskie Towarzystwo Reumatologiczne; ASAS – Międzynarodowe Towarzystwo Spondyloartropatii, EULAR – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi; NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalenia Opieki; BSR – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne; BHPR – Brytyjscy pracownicy służby zdrowia w dziedzinie reumatologii SSR – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne; SFR – Francuskie Towarzystwo Reumatologii; ang. APLAR – Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych Azji i Pacyfiku; ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne, SAA – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapalnych Kręgosłupa; SPARTAN Badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna; PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

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

W odnalezionych wytycznych wspomniano również o terapii z wykorzystaniem klasycznych **leków modyfikujących przebieg choroby o podłożu reumatycznym (sulfasalazyna, metotreksat)**. Zarówno wytyczne zagraniczne, jak i polskie wskazują na brak podstaw do stosowania leków z tej grupy u chorych wyłącznie z objawami osiowej SpA oraz osiowej SpA bez zmian radiograficznych. Sulfasalazynę lub metotreksat należy rozważyć tylko u chorych z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy leczenie inhibitorem TNF (czynnik martwicy nowotworów) nie jest dostępne.

Zastosowanie **inhibitorów TNF-alfa** zaleca się chorym z utrzymującą się, aktywną osiową SpA pomimo leczenia konwencjonalnego (rozumianego jako niepowodzenie lub brak tolerancji leczenia z wykorzystaniem NLPZ). Wytyczne nie rekomendują żadnego szczególnego inhibitora TNF jako leczenia z wyboru. Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora IL-17.

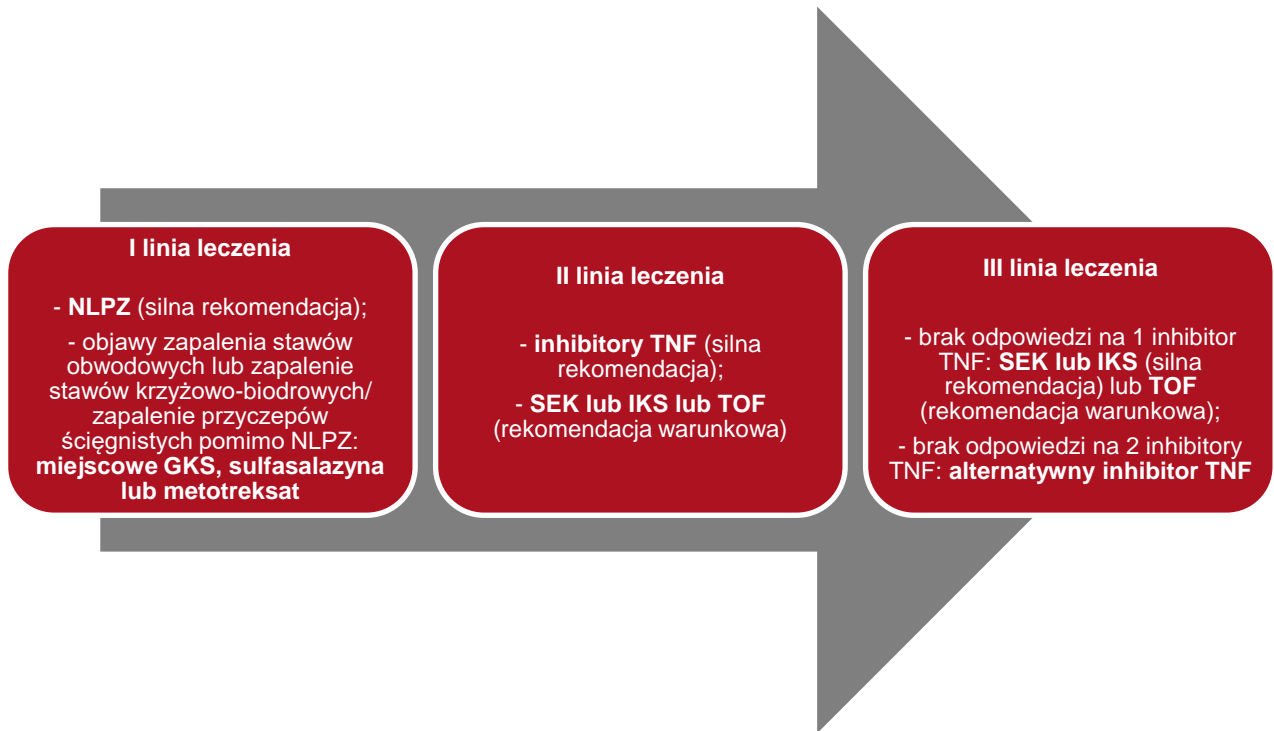
Terapia **iksekizumabem** (IKS) jest zalecana m.in. u osób z aktywną ZZSK, gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF.

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

Wytyczne ACR/SAA/SPARTAN 2019 i APLAR 2019 wskazują także na możliwość zastosowania **tofacytynibu** (TOF) u osób dorosłych chorych na ZZSK, wykazujących nieskuteczność terapii NLPZ i inhibitora TNF-alfa. Niemniej terapia iksekizumabem, sekukinumabem i inhibitorami TNF-alfa jest wskazywana jako preferowana w stosunku do tofacytynibu.

Rysunek 1.

Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii



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

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

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		W przypadku bólu resztkowego można zastosować leki przeciwbólowe pomimo stosowania innych metod leczenia.	D
NICE 2017		NLPZ stanowią I linię leczenia na osiową SpA u osób objawowych. Należy rozpocząć od najniższej efektywnej dawki terapeutycznej, kontrolować stan chorego i czynniki ryzyka oraz zastosować leczenie gastroprotektoryjne. Jeżeli NLPZ przyjmowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie i nie zapewnia odpowiedniego złagodzenia bólu, należy rozważyć zmianę na inny NLPZ.	b/d
ASAS/EULAR 2016		NLPZ stanowią I linię leczenia u chorych na objawową osiową SpA ³ , odznaczającą się bólem i sztywnością stawów. NLPZ powinny być stosowane w maksymalnej możliwej dawce. Chorzy którzy prawidłowo reagują na leczenie powinni stosować NLPZ przewlekłe.	A/1a
		Paracetamol i analgetyki opioidowe stosowane są w przypadku występowania bólu resztkowego u chorych wykazujących niepowodzenie wcześniejszej terapii, przeciwwskazań do innej terapii lub braku tolerancji.	D/5
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Kortykosteroidy	U chorych na aktywne ZZSK i aktywną osiową nieradiograficzną SpA stanowczo odradzane jest stosowanie glikokortykoidów podawanych ogólnoustrojowo.	Bardzo niski
		U osób chorych na ZZSK z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest pozajelitowe leczenie miejscowo podawanymi glikokortykoidami.	
		U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie miejscowe glikokortykoidami.	
APLAR 2018		Długotrwałe leczenie glikokortykoidami w osiowej SpA jest stanowczo nie zalecane.	b/d
SFR 2018		U większości chorych ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami nie jest uzasadnione, zwłaszcza w leczeniu objawów osiowych. W leczeniu zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgniętych można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia glikokortykoidów.	D, B

³ W wytycznych wskazano, iż osiowa SpA dotyczy również osiowej SpA bez zmian radiograficznych

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
ASAS/EULAR 2016		Można rozważyć zastosowanie kortykosteroidów podawanych w miejscowym wstrzyknięciu* (miejsca zapalenia stawów lub przyczepów ścięgniowych). Nie zaleca się długookresowego zastosowania terapii tego typu.	B*D/2*5
ACR/SAA/SPARTAN 2019	ksLMPCh	U osób dorosłych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie sulfasalazyną, metotreksatem ponad brak leczenia tymi substancjami. Sulfasalazynę lub metotreksat należy brać pod uwagę tylko u pacjentów z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy leczenie inhibitorem TNF nie jest dostępne.	Bardzo niski/umiarkowany
SFR 2018		Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh, w tym metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna) należy rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych nieodpowiadających na leczenie objawowe, ale nie są one wskazane u chorych z izolowanymi objawami osiowymi lub entezy.	A
ASAS/EULAR 2016		Nie zaleca się stosowania ksLMPCh u chorych na osiową SpA.	A/1a

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

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

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

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>Nie ma dowodów na zasadność przerywania terapii anti-TNF u osób z odpowiedzią na leczenie.* W przypadku niepowodzenia terapii anti-TNF z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych, należy zastosować alternatywny lek anti-TNF, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. #</p>	<p>2+/B* 2+/C#</p>
PSR 2016		<p>Zastosowanie terapii biologicznych zaleca się u chorych na aktywną osiową SpA po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia tj. po zastosowaniu przynajmniej 2 NLPZ w maksymalnej rekomendowanej dawce przez co najmniej 2 tygodnie każdy lub jeśli pojawią się skutki uboczne bądź nietolerancja terapii. Aktywną axSpA⁴ rozumie się jako wynik wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS (skala służąca do pomiaru aktywności choroby) $\geq 2,1$ w dwóch osobnych pomiarach w czasie 1 miesiąca</p> <p>Odpowiedź na leczenie należy ocenić po co najmniej 3 miesiącach ciągłego leczenia terapią biologiczną. Kryteria oceny: 1) spadek ASDAS $\geq 1,1$ jednostki lub 2) zmniejszenie BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki (skala 0-10).</p> <p>Po 3-6 miesiącach ciągłego leczenia odpowiednią dawką zalecana jest zmiana terapii biologicznej u chorych nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>W przypadku długotrwałej remisji (ASDAS $< 1,3$) przez ponad 12 miesięcy indywidualnie i według oceny reumatologa można stopniowo wydłużać odstęp między dawkami lub zmniejszać każdą kolejną dawkę.</p> <p>Nie ma wymogu zastosowania poprzedniego leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh przed terapią inhibitorem TNF</p>	b/d
NICE 2016 NICE 2017		<p>Adalimumab, pegol certolizumab, etanercept, golimumab i infliksymab są zlecane u dorosłych chorych z aktywną postacią ZZSK o ciężkim stopniu nasilenia, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź lub brak tolerancji NLPZ.</p> <p>Terapia infliksymabem zalecana jest jedynie w przypadku rozpoczęcia leczenia najtańszym preparatem.</p>	b/d

⁴ ang. *axial spondyloarthritis* – spondyloartropatia osiowa

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są zalecane w leczeniu dorosłych chorych na osiową SpA bez zmian radiograficznych, o ciężkim stopniu nasilenia, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź lub brak tolerancji NLPZ.</p> <p>Odpowiedź na adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab lub infliksymab należy ocenić 12 tygodni po rozpoczęciu leczenia i kontynuować jeśli odpowiedź na terapię jest prawidłowa: zmniejszenie wskaźnika aktywności ZZSK (BASDAI) do 50% wartości przed terapią lub zmniejszenie wizualnej skali analogowej bólu kręgosłupa (VAS) o 2 cm lub więcej. Leczenie innym inhibitorem czynnika martwicy nowotworu (TNF) -alfa polecana jest osobom, które nie tolerują terapii lub których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa, lub u których wystąpił brak odpowiedzi po odpowiedzi wstępnej.</p>	
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Iksekizumab	<p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie iksekizumabem zamiast braku leczenia iksekizumabem.</p> <p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorem TNF warunkowo zaleca się leczenie iksekizumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem.</p> <p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie iksekizumabem zamiast leczenia tofacytynibem lub zamiast braku terapii.</p> <p>U osób z aktywną ZZSK i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF, który nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie), rekomenduje się stosowanie iksekizumabu niż inny rodzaj inhibitora TNF.</p>	Bardzo niski
		<p>W aktywnym ZZSK stosowanie iksekizumabu jest zalecane pomimo terapii NLZP i w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora TNF i ta terapia wyróżnia się wyższością nad stosowaniem metotreksatu, sulfasalazyny i tofacytynibu.</p>	Bardzo niski/niski
		<p>W aktywnym ZZSK mimo stosowania NLPZ zalecana jest terapia iksekizumabem i uznaje się wyższość tej terapii od jej braku.</p>	Wysoki

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
NICE 2021	Sekukinumab	Sekukinumab, zgodnie z rejestracją, jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego ZZSK u chorych dorosłych z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie konwencjonalne (NLPZ, anty-TNF). Lek jest zalecany tylko jeśli firma zapewnia zniżkę uzgodnioną w programie dostępu dla chorego. Należy ocenić odpowiedź na SEK po 16 tygodniach leczenia i kontynuować je tylko w przypadku jasnych dowodów odpowiedzi definiowanych jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o co najmniej 2 jednostki i redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg VAS, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.	b/d
ACR/SAA/SPARTAN 2019		U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast braku leczenia sekukinumabem. U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorem TNF warunkowo zaleca się leczenie sekukinumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem.	Bardzo niski
		U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast leczenia tofacytynibem lub zamiast braku terapii. U osób z aktywną ZZSK i aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF, który nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie), rekomenduje się stosowanie sekukinumabu niż inny rodzaj inhibitora TNF.	Bardzo niski/niski
		Stosowanie sekukinumabu jest zalecane w aktywnym ZZSK pomimo terapii NLZP i w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora TNF i ta terapia wyróżnia się wyższością nad stosowaniem metotreksatu, sulfasalazyny i tofacytynibu.	Wysoki
APLAR 2018		W aktywnym ZZSK mimo stosowania NLPZ zalecana jest terapia sekukinumabem i uznaje się wyższość tej terapii od jej braku.	Bardzo niski

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
NICE 2017		<p>Sekukinumab jest zalecany jako opcja w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których choroba nie wykazała wystarczającej odpowiedzi na leczenie konwencjonalne (NLPZ lub inhibitory TNF-alfa).</p> <p>Należy ocenić odpowiedź na leczenie po 16 tygodniach i kontynuować tylko wtedy, gdy istnieją wyraźne dowody prawidłowej odpowiedzi, zdefiniowane jako: zmniejszenie wskaźnika aktywności ZZSK (BASDAI) do 50% wartości przed leczeniem lub o 2 lub więcej jednostek oraz zmniejszenie punktacji w wizualnej skali analogowej (VAS) bólu kręgosłupa o 2 cm lub więcej.</p>	b/d
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Tofacytynib	U osób dorosłych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie tofacytynibem ponad brak leczenia.	Bardzo niski
APLAR 2018		Zalecane jest tofacytynibem u chorych z aktywnym ZZSK pomimo stosowania NLPZ.	Bardzo niski/ umiarkowany
SSR 2018	Tocilizumab	Tocilizumab nie jest zalecany u chorych z osiową SpA bez zmian radiograficznych, którzy są oporni na NLPZ i/lub leczenie anty-TNF.	C
Wytyczne polskie			
PTR 2017	NLPZ i analgetyki	NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce – I linia leczenia chorych na spondyloartropatię osiową. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej 2 leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby, jak ASDAS co najmniej 2,1 pkt lub BASDAI co najmniej 4 pkt.	b/d
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016		<p>NLPZ łącznie z koksymbami zalecane są jako I linia leczenia chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność stawów. U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie doraźne. W wyborze NLPZ należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. Zalecane NLPZ wraz z maksymalnymi dobowymi dawkami: celekoksyb 400 mg, diklofenak 150 mg, ibuprofen 2400 mg, indometacyna 150 mg, ketoprofen 200 mg, meloksykam 15 mg, naproksen 1000 mg</p> <p>Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane w celu kontroli bólu u chorych, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.</p>	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016	Glikokortykosteroidy	Nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów w postaci osiowej ZZSK. Można rozważyć lokalne wstrzyknięcia GKS do miejsc objętych procesem zapalnym.	b/d
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016	LMPCh	Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh (w tym sulfasalazyny i metotreksatu) w postaci osiowej ZZSK. Leczenie sulfasalazyną (także metotreksatem) można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma uzasadnienia, aby obowiązkowo stosować LMPCh przed podaniem lub łącznie z inhibitorami TNF u chorych z postacią osiową ZZSK.	b/d
PTR 2017	Inhibitory TNF	Leczenie biologiczne powinno być rozważone u chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab mogą być stosowane, zarówno w radiograficznej (ZZSK), jak i nieradiograficznej postaci axSpA.	b/d
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016		Stosowane u chorych z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS (niedostateczna odpowiedź na co najmniej 2 kolejno stosowane NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie łącznie (czyli np. pierwszy lek 2 tygodnie, drugi 2 tygodnie) w maksymalnej zalecanej dawce, chyba że istnieją przeciwwskazania, aktywna choroba przez ≥ 4 tygodnie, BASDAI ≥ 4 i opinia eksperta). Chorzy z czystą postacią osiową ZZSK nie muszą przyjmować LMPCh przed zastosowaniem inhibitorów TNF- α . Brak dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności wpływu różnych inhibitorów TNF na objawy osiowe, stawowe/przyczepy ścięgnowe; w przypadku współistnienia nieswoistego zapalenia jelit należy brać pod uwagę różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF na przewód pokarmowy. Zmiana leczenia na inny inhibitor TNF może być korzystna, szczególnie u chorych z utratą odpowiedzi na leczenie. Brak dowodów naukowych, by stosować w ZZSK inne leki biologiczne niż inhibitory TNF.	

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
PTR 2017	Sekukinumab	Terapia sekukinumabem, będącym inhibitorem IL-17A — wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym. Sekukinumab znajduje praktyczne zastosowanie w leczeniu chorych z ZZSK z dominującymi objawami osiowymi, zarówno w pierwszej linii po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem TNF.	b/d

Poziom dowodów i siła rekomendacji

SFR 2018

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

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

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

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

SSR 2018

A – Wytyczne oparte na dowodach poziomu 1;

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

C – wytyczne oparte na dowodach poziomu 4 ;

D – wytyczne oparte na dowodach poziomu 5;

APLAR 2018

Jakość dowodów

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

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

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

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

ACR/SAA/SPARTAN 2019

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

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

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

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

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

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

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

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

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

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

Obecnie w leczeniu ZZSK leki biologiczne tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab są w Polsce finansowane w ramach

Programu lekowego leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45) – Załącznik B.36.

Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby⁵, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia [Obwieszczenie MZ].

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Typowe objawy ZZSK, które mają największy wpływ na codzienne życie chorych i wykonywanie czynności obejmują ból kręgosłupa, utratę mobilności, zmęczenie i senność. Chorzy stają również w obliczu konsekwencji psychologicznych. Wielu chorych zgłasza, że wykonywanie prostych czynności, takich jak zajmowanie się rodziną lub spędzanie czasu z przyjaciółmi, udział w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie samochodu, praca i rodzicielstwo jest trudne lub niemożliwe [CADTH 2020].

Skuteczność obecnie dostępnych opcji leczenia jest różna u różnych chorych. Niektóre leki mają znaczący wpływ na chorych, u innych po prostu pomagają przetrwać dzień. U niektórych lek może działać bardzo szybko, podczas gdy u innych może to zająć trochę czasu. Niektórzy

⁵ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:
a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

chorzy odczuwają trwałe złagodzenie objawów i mogą przyjmować leki przez długi czas (kilka lat), podczas gdy inni mają krótsze okresy złagodzenia objawów lub nie odczuwają ulgi i będą musieli przejść do innej opcji terapeutycznej. Obecnie dostępne terapie mogą być trudne do tolerowania i leczenia, a wielu chorych wskazuje na skutki uboczne, które często obejmowały: problemy żołądkowe, zmęczenie po wstrzyknięciu i przyrost masy ciała. Skutki uboczne związane z długotrwałym stosowaniem kortykosteroidów obejmują osteoporozę, jaskrę i zaćmę, martwicę kości, zmiany skórne, choroby serca i udar [CADTH 2020].

Masowe stosowanie inhibitorów TNF jest odradzane ze względu na koszty i brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa. Inne obawy związane ze stosowaniem tych leków obejmują rzadkie, trwałe remisje wolne od leków i stopniowo zwiększające się wskaźniki rezygnacji z leczenia [CADTH 2020a].

Jak podkreślono w rekomendacji CADTH chorzy na SpA niezmiennie wykazują niezaspokojoną potrzebę odnośnie wprowadzania nowych, skutecznych opcji terapeutycznych. Chorzy oczekują większej liczby opcji leczenia, które mogą zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęki, spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i zdolność do wykonywania codziennych czynności. Chorzy oczekują także dostępu do terapii o mniejszych działaniach niepożądanych [CADTH 2020].

W swoim stanowisku eksperci kliniczni z Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego podkreślili, iż choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie. Bardzo ważne jest aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u co raz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby. W Opinii PTR zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy poszerzać dostęp chorych do kolejnych innowacyjnych terapii. W czerwcu 2021 r. eksperci z PTR jako jedną z aktualnie najpilniej oczekiwanych przez pacjentów i lekarzy opcji terapeutycznych wskazali iksekizumab dla chorych z ZZSK oraz osiową i obwodową postacią SpA [PTR 2021].

Należy także zauważyć iż dane literaturowe wskazują że chorzy z niskim poziomem CRP wykazują ograniczoną odpowiedź na inhibitory TNF [Vastesaeger 2011, Maneiro 2015, Lis 2014]. Dane z badania kohortowego SCQM wskazują że reumatolodzy preferują zastosowanie terapii inhibitorami TNF-alfa u chorych z wyższym CRP (OR: 1,02; 95% CI: 1,01; 1,04) [Ciurea

2013]. Tymczasem inhibitory IL-17 do których należy SEK i IKS są skuteczne także u chorych z niskim CRP [Maksymowych 2019, Braun 2018]. Wydaje się zatem, że w przypadku tych chorych lekarz zdecyduje o zastosowaniu inhibitorów IL-17 które są skuteczne także u osób z niskim poziomem białka C-reaktywnego. Co więcej według danych z badania kohortowego, u chorych z axSpA (71,8% chorych z ZZSK) którzy przerwali stosowanie pierwszego inhibitora TNF w czasie 6 miesięcy (pierwotny brak odpowiedzi) raportowano mniejsze prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi w przypadku zastosowania kolejnego inhibitora TNF [Ciurea 2016]. U wskazanych powyżej chorych oraz osób z niepowodzeniem terapii SEK i/lub przeciwwskazaniami do zastosowania SEK występuje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna, w szczególności że w przypadku chorych z niskim poziomem CRP inhibitory TNF-alfa nie będą stanowiły optymalnej opcji terapeutycznej.

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

5. Interwencja – iksekizumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący iksekizumabu na podstawie *ChPL Taltz®* [ChPL Taltz®].

Produkt leczniczy Taltz® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 25 kwietnia 2016 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Eli Lilly Nederland B.V.

Lek Taltz® dostępny jest w postaci:

- roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce – każda ampułko-strzykawka zawiera 80 mg iksekizumabu w 1 ml;
- roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym – każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 80 mg iksekizumabu w 1 ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 5.
Charakterystyka produktu leczniczego Taltz®

Kod ATC⁶	L04AC13 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
Działanie leku	<p>Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobulinyG (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycy, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów, jak również w patogenezie łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab moduluje odpowiedź biologiczną indukowaną lub regulowaną przez IL-17A. Na podstawie danych z badania fazy I, dotyczących biopsji skóry ze zmianami łuszczycowymi, wykazano związaną z dawką tendencję do zmniejszenia się grubości naskórka, liczby proliferujących keratynocytów, limfocytów T i komórek dendrytycznych, a także zmniejszenie miejscowego stężenia markerów stanu zapalnego po 43 dniach w porównaniu ze stanem wyjściowym. Bezpośrednim następstwem leczenia iksekizumabem jest zmniejszenie rumienia, zgrubienia i złuszczenia się skóry w miejscu zmian występujących w przebiegu łuszczycy plackowatej.</p> <p>Wykazano, że lek Taltz® zmniejsza (w ciągu 1 tygodnia terapii) stężenie białka C-reaktywnego, czyli markera odczynu zapalnego.</p>
Zarejestrowane wskazanie	<p><u>Łuszczycza plackowata</u> Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.</p> <p><u>Łuszczycza plackowata u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku od 6 lat o masie ciała wynoszącej co najmniej 25 kg oraz u młodzieży wymagającej leczenia ogólnego.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby albo nie tolerują takiego leczenia.</p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa</u> <i>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)</i> Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna.</p> <p><i>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych</i> Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego i (lub) wynik rezonansu magnetycznego, u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne była niedostateczna.</p>

⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><i>Spondyloartropatia osiowa (ze zmianami radiograficznymi i bez zmian radiograficznych)</i></p> <p>Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie.</p> <p>We wszystkich wskazaniach (łuszczyca plackowata u dorosłych i dzieci, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa) w przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Podanie podskórne.</p> <p>Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką.</p> <p>Chorzy mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz® po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów. Obszerna instrukcja podawania produktu znajduje się ulotce dołączonej do opakowania i w instrukcji użytkowania.</p> <p>Dawki mniejsze niż 80 mg, które wymagają przygotowania, powinny być podawane wyłącznie przez przedstawiciela fachowego personelu medycznego.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)</i>.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób, w których stosowanie produktu Taltz® jest wskazane.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p>Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Taltz® u chorych ze znaczącymi klinicznie przewlekłymi zakażeniami lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie. Chorym należy zalecić, aby zgłosili się po poradę do lekarza, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na zakażenie.</p> <p>Jeśli u chorego wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy nieswoistego zapalenia jelit lub wystąpi zaostrzenie wcześniej istniejącego nieswoistego zapalenia jelit, stosowanie iksekizumabu należy przerwać i rozpocząć odpowiednie postępowanie medyczne.</p> <p>Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Taltz® i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 10 tygodni po jego zakończeniu. W ramach środków ostrożności najlepiej jest unikać stosowania produktu leczniczego Taltz® w czasie ciąży. Nie wiadomo, czy iksekizumab przenika do pokarmu kobiecego i czy wchłania się do organizmu po spożyciu. Wykazano jednak, że w małych ilościach iksekizumab przenika do pokarmu samic małp należących do gatunku makaka jawańskiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zaprzestać podawania produktu leczniczego Taltz®.</p>

<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacji dodatkowe</p>	<p>Produkt leczniczy Taltz® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>W przypadku rozwoju zakażenia należy uważnie obserwować chorego i przerwać stosowanie produktu leczniczego Taltz®, jeśli chory nie odpowiada na standardowe leczenie lub jeśli zakażenie przybiera ciężką postać. Nie należy wznowiać leczenia produktem Taltz®, dopóki zakażenie nie ustąpi.</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Taltz® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Programu lekowego B.47. LECZENIE UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ (ICD-10 L 40.0) oraz w ramach Programu lekowego B.35 LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3).</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Taltz®

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

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

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>; <https://awmsg.nhs.wales/search-results/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono:

- 1 pozytywną warunkową rekomendację wydaną przez CADTH w 2020 roku. W rekomendacji tej zalecano finansowanie terapii IKS w leczeniu dorosłych z aktywnym ZZSK, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź lub brak tolerancji terapii konwencjonalnej. Warunkami wydania pozytywnej rekomendacji była refundacja w sposób podobny do innych inhibitorów interleukiny-17 (IL-17) w leczeniu

zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz zapewnienie obniżenia kosztów leczenia [CADTH 2020]. W uzasadnieniu rekomendacji CADTH wskazano że w 2 podwójnie zaślepionych, randomizowanych, kontrolowanych PLC badaniach klinicznych u dorosłych z aktywnym ZZSK niestosujących uprzednio leków biologicznych (COAST-V) lub u których przerwano stosowanie inhibitorów TNF z uwagi na niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję (COAST-W), stosowanie IKS w dawce 80 mg s.c. co 4 tygodnie było związane z istotnie statystycznie i klinicznie większą poprawą w zakresie odpowiedzi klinicznej mierzonej na podstawie kryteriów ASDAS 40 po 16 tygodniach leczenia. Wykazano także istotnie statystycznie większą poprawę (vs PLC) w odniesieniu do komponentu fizycznego kwestionariusza SF-36, redukcji aktywności choroby i zmiany wyniku MRI SPARCC [CADTH 2020].

- pozytywną rekomendację wydaną w lipcu 2020 roku przez PBAC dla produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab) w leczeniu ZZSK. W rekomendacji wskazano, że u dorosłych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa iksekizumab ma nie mniejszą skuteczność i porównywalne bezpieczeństwo z adalimumabem lub sekukinumabem [PBAC 2020].
- pozytywną rekomendację wydaną we wrześniu 2020 roku przez HAS dla produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab) w leczeniu aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Komitet uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania iksekizumabu jest znaczna w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy niewystarczająco odpowiedzieli na NLPZ. Komitet zwrócił uwagę na korzyści kliniczne wykazane w porównaniu z placebo w badaniach COAST-X, COAST-V i COAST-W pod względem odpowiedzi na ASAS40 (pierwszorzędowy punkt końcowy) i wszystkich drugorzędowych punktów końcowych, w szczególności jakości życia [HAS 2020a];
- pozytywną rekomendację NICE wydaną dla IKS w leczeniu aktywnej postaci ZZSK niewłaściwie kontrolowanego z zastosowaniem terapii konwencjonalnej. Lek jest rekomendowany tylko jeśli inhibitory TNF-alfa nie są odpowiednie do zastosowania lub nie zapewniają właściwej kontroli choroby oraz gdy podmiot odpowiedzialny dostarczy iksekizumab zgodnie z ustaleniami handlowymi [NICE 2021a].

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji⁷ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab)⁸ w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla ocenianej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

Według informacji przedstawionych w rozdziale 4., standardem leczenia osiowej SpA jest stosowanie w pierwszej linii **niesteroidowych leków przeciwzapalnych** (żaden NLPZ nie jest preferowany jako leczenie z wyboru). NLPZ finansowane są w Polsce w ramach listy aptecznej. Zastosowanie **kortykosteroidów** (w tym glikokortykosteroidów) w SpA jest ograniczone, rozumiane jako uzupełnienie terapii NLPZ. W odnalezionych wytycznych wspomniano również o terapii z wykorzystaniem klasycznych **leków modyfikujących przebieg choroby o podłożu reumatycznym (sulfasalazyna, metotreksat)** przy zajęciu stawów obwodowych. Zastosowanie leków anti-TNF zaleca się chorym z utrzymującą się, aktywną osiową SpA pomimo leczenia konwencjonalnego (rozumianego jako niepowodzenie lub brak tolerancji leczenia z wykorzystaniem NLPZ). Wytyczne nie rekomendują żadnego

⁷ W tym również stanowiska

⁸ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

szczególnego inhibitora TNF jako leczenia z wyboru. Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora IL-17. Obydwa inhibitory IL-17, tj iksekizumab i sekukinumab są zalecane m.in. u osób z aktywną ZZSK, gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF.

Obecnie w leczeniu ZZSK leki biologiczne tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab są w Polsce finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ICD-10 M 45) – Załącznik B.36*. Należy przy tym zaznaczyć że w ramach obowiązującego Programu lekowego zastosowanie poszczególnych leków, w tym sekukinumabu, nie jest ograniczone do konkretnych linii leczenia⁹.

Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG,
- b) z aktywną i ciężką postacią choroby¹⁰, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie,
- c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej i ciężkiej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia.

⁹ mimo że zgodnie z treścią Rekomendacji 41/2017 sekukinumab był rekomendowany jedynie w populacji chorych niereagujących na leczenie inhibitorami TNF-alfa lub przy ich nietolerancji

¹⁰ Aktywną i ciężką postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

- a) wartość BASDAI ≥ 4 lub wartość ASDAS $\geq 2,1$, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- b) ból kręgosłupa ≥ 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,
- c) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm.

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

- a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub
- b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 3 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących.

Obecnie w ramach populacji chorych na ZZSK *Programu lekowego B.36* refundacją objęte są adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab i sekukinumab, przy czym wyłącznie sekukinumab jest inhibitorem interleukiny IL-17A, a więc reprezentuje lek o podobnym mechanizmie działania jak iksekizumab i jest pozycjonowany w wytycznych klinicznych razem z iksekizumabem.

Obecna sytuacja refundacyjna prowadzi zatem do ograniczenia dostępnych opcji leczenia wyłącznie do jednego leku z grupy iIL-17 i uniemożliwia zmianę na inny preparat, a przez to stanowi niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych z ZZSK. Iksekizumab będzie konkurował o populację pacjentów obecnie kwalifikowanych do leczenia sekukinumabem, ponieważ jest lekiem o analogicznym mechanizmie działania oraz jest identycznie pozycjonowany w wytycznych klinicznych. Lekarz kwalifikujący pacjenta do terapii w ramach programu B.36 dysponuje obecnie lekami o dwóch mechanizmach działania – pięcioma inhibitorami TNF-alfa oraz tylko jednym inhibitorem interleukiny 17. Jak wskazuje Polskie Towarzystwo Reumatologiczne w zapalnych chorobach reumatycznych, do których należy ZZSK, *ze względu na złożony patomechanizm, heterogeny obraz kliniczny, współchorobowość oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie istnieje potrzeba dostosowanej, skrojonej na miarę pacjenta terapii* [PTR 2020]. Mając to na uwadze, lekarz podejmując decyzję terapeutyczną wybierze lek o mechanizmie działania optymalnym do potrzeb chorego. Obecnie podczas włączenia leku lekarz podejmując decyzję o zastosowaniu u chorego inhibitora TNF-alfa może wybierać spośród 5 substancji. Z kolei decydując się na zastosowanie inhibitora IL-17 jedynym dostępnym wyborem jest lek Cosentyx®. Również w przypadku zmiany terapii u chorych skutecznie leczonych sekukinumabem, u których wystąpiły działania niepożądane, uzasadnione wydaje się wnioskowanie, że w sytuacji objęcia

refundacją produktu leczniczego Taltz®, u chorych tych zastosowany zostanie drugi dostępny inhibitor interleukiny 17.

Dostęp do kolejnego inhibitora IL-17 jest szczególnie ważny biorąc pod uwagę, że nie dla wszystkich chorych optymalną terapią są inhibitory TNF-alfa. W populacji chorych z niskim poziomem białka C-reaktywnego odpowiedź na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa jest ograniczona [Vastesaeger 2011, Maneiro 2015, Lis 2014]. Wyniki wielu badań wskazują że u chorych na ZZSK z podwyższonym CRP prawdopodobieństwo odpowiedzi na inhibitory TNF na leczenie jest największe. W prospektywnym badaniu GLAS analizę przeprowadzono by ocenić czynniki predykcyjne odpowiedzi u 220 chorych stosujących inhibitory TNF-alfa między listopadem 2004 roku a kwietniem 2010 roku. Wyniki oszacowania wg wielowymiarowej analizy regresji logistycznej wskazują że wyższy poziom CRP jest niezależnym początkowym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi ASAS20 (OR: 1,02; 95% CI: 1,00; 1,04) i BASDAI 50 (OR: 1,03; 95% CI: 1,01; 1,04) w przypadku 3. miesięcy terapii z zastosowaniem inhibitora TNF [Arends 2011]. Dane z rejestru DANBIO wskazują, że u chorych na ZZSK w przypadku osób z wyższym CRP czas trwania terapii był dłuższy [Glintborg 2010]. Dane z badania kohortowego SCQM wskazują natomiast że reumatolodzy preferują zastosowanie terapii inhibitorami TNF-alfa u chorych z wyższym CRP (OR: 1,02; 95% CI: 1,01; 1,04) [Ciurea 2013].

Tymczasem inhibitory IL-17 do których należy SEK i IKS są skuteczne także u chorych z niskim CRP. Dane literaturowe wskazują że IKS wykazuje istotnie większą skuteczność w odniesieniu do odpowiedzi ASAS40 w porównaniu z grupą kontrolną zarówno u chorych z niskim jak i wysokim CRP w chwili rozpoczęcia badania. Zintegrowane dane z badania COAST-W i COAST-V wskazują, że częstość występowania odpowiedzi nie różniła się istotnie w grupie IKS u chorych z podwyższonym i prawidłowym stężeniem CRP [Maksymowych 2019]. Podobne wnioski wynikają w przypadku analizy danych dla SEK – dane z publikacji Braun 2018 wskazują że SEK w dawce 150 mg wykazuje szybką i utrzymującą się skuteczność u chorych z ZZSK bez względu na początkowe CRP [Braun 2018].

Wydaje się zatem, że w przypadku chorych z niskim poziomem CRP lekarz zdecyduje o zastosowaniu inhibitorów IL-17. W przypadku chorych z niskim poziomem CRP, którzy nie odpowiedzą na leczenie sekukinumabem lub wystąpią działania niepożądane iTNF-alfa nadal nie będą stanowiły optymalnej opcji terapeutycznej.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje uznano iż komparatorem dla IKS w rozpatrywanej populacji docelowej powinien być sekukinumab.

6.1. Opis komparatora

W tabeli poniżej przedstawiono opis sekukinumabu wskazanego jako komparator dla iksekizumabu w leczeniu ZZSK.

Tabela 6.
Charakterystyka sekukinumabu

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹¹¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Sekukinumb (np. Cosentyx®)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny Kod ATC: L04AC10	14. 01. 2015 r. Novartis Europharm Limited	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). W konsekwencji sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin	Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu: łuszczycy plackowatej u dorosłych i dzieci, łuszczycowym zapaleniu stawów, spondyloartropatii osiowej (ZZSK i nr-axSpA),	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	Zakażenia górnych dróg oddechowych	Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.35.; B.36.; B.47. Poziom odpłatności: bezpłatny

¹¹¹ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

			<p>i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych.</p> <p>Bezpośrednim skutkiem leczenia jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.</p>				
--	--	--	---	--	--	--	--

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

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Podstawowym celem leczenia chorych na SpA jest utrzymanie długoterminowej dobrej jakości życia i uczestnictwa chorych w życiu społecznym poprzez normalizację lub utrzymanie sprawności, kontrolę i redukcję objawów, zapobieganie zmianom strukturalnym, utrzymanie zdolności do pracy, unikanie działań niepożądanych i minimalizowanie występowania chorób współistniejących. Głównym celem leczenia powinna być remisja kliniczna/nieaktywna choroba układu mięśniowo-szkieletowego przy uwzględnieniu objawów pozastawowych. Cel leczenia powinien być zindywidualizowany w zależności od aktualnych objawów klinicznych choroby [CADTH 2020a, Stanisławska-Biernat 2016].

Kliniczna remisja/nieaktywna choroba jest definiowana jako brak klinicznych i laboratoryjnych wykładników znamiennej aktywności choroby zapalnej. Niska aktywność choroby/minimalna aktywność choroby może być alternatywnym celem leczenia. Aktywność choroby powinna być mierzona na podstawie oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wskaźników ostrej fazy. W codziennej praktyce powinno się oceniać i regularnie dokumentować zwalidowane, złożone wskaźniki aktywności choroby, takie jak BASDAI, CRP/OB lub ASDAS z lub bez pomiarów funkcjonowania, np. BASFI (skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej), w celu podejmowania decyzji terapeutycznych. Częstość oceny zależy od aktywności choroby. W ustalaniu celów klinicznych powinny być także uwzględnione inne czynniki, takie jak: osiowe objawy zapalenia w MRI, objawy obwodowe ze strony układu

mięśniowo-szkieletowego, objawy pozastawowe i choroby współistniejące [Stanisławska-Biernat 2016].

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

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

Główny punkt końcowy w ocenie skuteczności zależy od rodzaju badanego produktu leczniczego i zamierzonego celu terapeutycznego [EMA 2017].

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

W tabeli poniżej wskazano punkty końcowe które powinny być analizowane według zaleceń EMA w badaniach klinicznych dotyczących axSpA.

Tabela 7.
Punkty końcowe w badaniach klinicznych leków stosowanych w leczeniu SpA

Punkt końcowy	Opis
Pierwszorzędowe punkty końcowe	
ASAS	Kryteria odpowiedzi ASAS (ASAS20, ASAS40) są szeroko stosowane w badaniach klinicznych. Zdefiniowane są jako poprawa odpowiednio o co najmniej 20% lub 40% oraz bezwzględna poprawa odpowiednio o co najmniej 10 lub 20 jednostek w skali 0-100 mm w co najmniej 3 z następujących dziedzin: ogólna ocena chorego, ból, funkcjonowanie i sztywność poranna, bez pogorszenia pozostałych dziedzin. Pomimo że odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS20 został zaakceptowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy dla wielu produktów leczniczych, oczekuje się większej odpowiedzi klinicznej w przypadku leków biologicznych lub nowych produktów leczniczych. Zatem kryteria odpowiedzi ASAS40 byłyby preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym. Wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi.
ASDAS	Inne zwalidowane i zaakceptowane metody oceny aktywności choroby i sprawności fizycznej obejmują wskaźnik ASDAS. Aby ułatwić interpretację znaczenia klinicznego obserwowanego efektu lepsze są analizy odpowiedzi respondentów niż średnie zmiany

Punkt końcowy	Opis
	<p>bezwzględne, ale należy przedstawić obie wartości. Zdefiniowano cztery stany aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieaktywna (ASDAS <1,3); • niska aktywności (ASDAS ≥1,3 do <2,1); • wysoka aktywność (ASDAS ≥2,1 do ≤3,5); • bardzo wysoka aktywność (ASDAS >3,5). <p>Klinicznie istotna poprawa ASDAS zdefiniowana jest jako spadek wyniku ASDAS ≥1,1 w stosunku do wartości początkowej, natomiast znaczną poprawę ASDAS zdefiniowano jako zmniejszenie ASDAS ≥2,0 od wizyty początkowej.</p> <p>Wraz ze wzrostem dostępności skutecznych terapii axSpA remisja choroby jest coraz częściej uważana za właściwy cel terapeutyczny. Całkowita remisja w axSpA nie została jeszcze formalnie zdefiniowana i może nie być realistycznym celem. Częściowa remisja lub niska aktywność choroby, w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria, tj. choroba nieaktywna ASDAS <1,3, niska aktywność choroby ASDAS <2,1, częściowa remisja ASAS (wartość ≤2 (w skali 0-10) w każdej dziedzinie), BASDAI<3, jest bardziej realistyczna.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	
BASDAI	<p>BASDAI jest wskaźnikiem złożonym, który obejmuje ocenę przez chorych objawów bólu, dyskomfortu, sztywności i zmęczenia. Jest to szeroko stosowana miara aktywności choroby. Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzoną przez poprawę o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w BASDAI uważany jest za przydatny do oceny klinicznej korzyści leczenia.</p>
Komponenty ASAS	<p>Innymi drugorzędnymi punktami końcowymi mogą być poszczególne komponenty instrumentu ASAS, a także indywidualne oceny głównych dziedzin choroby, w tym bólu i sprawności fizycznej. Dodatkowymi punktami końcowymi mogą być ASAS20, ASAS40 (jeśli nie zostały uwzględnione jako pierwszorzędowy punkt końcowy) lub ASAS5/6 jak również tkliwość stawów obwodowych i liczba stawów opuchniętych (liczbowa i procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej), jeśli nie zostały wybrane jako pierwszorzędowe punkty końcowe.</p>
Wskaźnik ruchomości kręgosłupa	<p>Wskaźnik ASAS nie obejmuje oceny ruchomości kręgosłupa, która jest istotnym parametrem skuteczności w leczeniu axSpA. Dlatego, jeśli wskaźnik ASAS zostanie wybrany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, należy go uzupełnić o ocenę ruchomości kręgosłupa jako drugorzędowy punkt końcowy. Opracowano kilka narzędzi a ich połączenie może być używane w badaniach klinicznych. Rozszerzanie klatki piersiowej, zmodyfikowany test Schobera czy boczne zgięcie kręgosłupa należą do najbardziej znanych metod pomiaru ruchomości kręgosłupa, jednak charakteryzują się one znacznie zróżnicowaną wydajnością i niezawodnością.</p> <p>Wskaźnik BASMI (skala służąca do oceny ruchomości stawów) jest złożoną miarą ruchomości kręgosłupa i funkcji stawu biodrowego, która była stosowana w kilku badaniach klinicznych i jest również akceptowaną metodą. Można rozważyć dodanie pomiarów rozszerzania klatki piersiowej, jeśli używany jest indeks BASMI, ponieważ nie jest on uwzględniony w kwestionariuszu.</p> <p>Poranna sztywność kręgosłupa, która poprawia się wraz z ruchem jest istotnym objawem związanym z zapaleniem w axSpA. Wskaźnik BASDAI zapewnia dobrą ocenę sztywności poprzez połączenie dwóch pytań. Jedna pozycja mierzy intensywność porannej sztywności za pomocą skali VAS (w zakresie 0-10 cm) lub w skali numerycznej NRS (w zakresie 0-10), a druga pozycja dotyczy czasu trwania sztywności od momentu przebudzenia. Oba pytania odnoszą się do sytuacji z poprzedniego tygodnia. Skala ASDAS obejmuje również jedną pozycję do oceny czasu trwania sztywności porannej.</p>
BASFI	<p>Istnieje kilka akceptowalnych narzędzi do pomiaru sprawności fizycznej i jej zmian u chorych cierpiących na axSpA. Najbardziej znanym narzędziem jest kwestionariusz BASFI. Składa się z 10 pytań dotyczących umiejętności wykonywania określonych zadań mierzonych za pomocą wizualnych skal analogowych (VAS). Wydaje się, że kwestionariusz BASFI jest bardziej wrażliwy na zmiany i łatwiejszy w użyciu niż inne narzędzia.</p>

Punkt końcowy	Opis
Wyniki zgłaszane przez chorych	Wyniki i ocenę jakości życia zgłaszane przez chorych można uznać za drugorzędowe punkty końcowe. Subiektywna percepcja chorego jest ważną zmienną uzupełniającą, którą można zmierzyć za pomocą wizualnej skali analogowej, prosząc chorych o poinformowanie o jego globalnym stanie w ostatnim okresie (na przykład w zeszłym tygodniu).
Reagenty ostrej fazy	Chociaż poziomy białą C-reaktywnego (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) mogą być związane z aktywnością choroby i jej rokowaniem, nie ma danych potwierdzających je jako użyteczne surowaty do oceny skuteczności w axSpA, ale mogą one zapewnić przydatne informacje na temat efektów leczenia. Uważa się jednak, że CRP jest ważnym czynnikiem dla ustalenia obecności aktywnej choroby.
Stawy obwodowe i przyczepy ścięgna	W zależności od stopnia zajęcia ocena stawów obwodowych może mieć znaczenie przy mierzeniu skuteczności leków w axSpA. Skuteczność leku w zakresie zajęcia przyczepów ścięgniastych należy zawsze ocenić u chorych z tą kliniczną manifestacją. Skuteczność leku w odniesieniu do stawów obwodowych można mierzyć jako liczbę obrzękniętych lub tkliwych stawów w oparciu o 44 stawy bez stopniowania lub ważenia. Wartość pomiaru skuteczności w stawach obwodowych zależy od stopnia zajęcia. Opracowano kilka wskaźników aby zapewnić wykonalną metodę oceny entezopatii. Indeks MASES (skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych) oparty na 13 przyczepach ścięgniastych może być akceptowalnym narzędziem, ale odpowiednie mogą być również inne, bardziej kompleksowe miary, o ile zostaną zweryfikowane i wiarygodne.
Jakość życia	Można ocenić za pomocą określonych skal (np. ASAS HI) lub ogólnych narzędzi (np. SF-36 – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia, EQ-5D - europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia). Wykorzystywanie przyjętych wielowymiarowych skal oceniających jakość może dostarczyć informacji uzupełniających skuteczność wykazywaną przez główne zmienne. Te wielowymiarowe skale są preferowane w stosunku do konkretnych fizycznych skal jakości życia, które są ściśle związane z poprawą objawów i czynnościami fizycznymi.
Uszkodzenia strukturalne	Ocena uszkodzeń strukturalnych i progresji opiera się głównie na radiografii. Zmiany osteodestrukcyjne i osteoproliferacyjne są wykrywalne i należy różnicować zmiany ostre i przewlekłe. Uszkodzenia strukturalne można wykryć za pomocą konwencjonalnych zdjęć rentgenowskich, sekwencji ważonych MRI/T1 oraz pomiarów DEXA lub ilościowych pomiarów tomografii. Zmodyfikowany SASSS został wybrany jako preferowana certyfikowana i czuła metoda oceny zmian radiologicznych. Aby jednak ocenić znaczenie wszelkich zmian, metody obrazowania powinny być poparte wykazaniem wpływu na kliniczne konsekwencje spowolnienia lub zapobiegania uszkodzeniom strukturalnym (tj. wpływowi na ruchomość kręgosłupa). Radiogramy należy wykonywać w ustalonych i wcześniej określonych punktach czasowych i powinno oceniać je co najmniej dwóch oceniających zaślepionych pod kątem przypisania chorego do rodzaju leczenia, chronologicznej kolejności zdjęć radiologicznych i wstępnej oceny innego oceniającego. Należy podać średnie zmiany całkowitego wyniku w stosunku do wartości początkowej. Ponadto należy przedstawić analizy respondentów u chorych bez progresji radiologicznej. Metoda uzyskiwania wyniku końcowego powinna być szczegółowo opisana (np. konsensus) i predefiniowana. Chociaż nie zostało to w pełni zwalidowane do oceny zmian w czasie, rezonans magnetyczny kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych może być wykorzystany do oceny objawów i następstw zapalenia w obrazowaniu. Do pomiaru zmian MRI należy używać zatwierdzonych narzędzi, tj. SPARCC (Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii).
Dodatkowe punkty końcowe	
Objawy pozastawowe	Biorąc pod uwagę występowanie dobrze znanych objawów pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka, nieswoiste zapalenie jelit i łuszczyca, należy udokumentować historię (obecność) tych objawów oraz nowe wystąpienie lub pogorszenie tych objawów.
Ból	Ból jest mierzony odpowiednio za pomocą odpowiedzi chorego ocenianych w skali VAS. Chorego należy zapytać zarówno o specyficzny ból w nocy, jak i ogólny ból spowodowany przez axSpA i należy je zgłaszać osobno. Pytanie powinno odnosić się do ostatniego czasu (np. ostatniego tygodnia lub ostatnich 48 godzin).

Punkt końcowy	Opis
	<p>Dodatkowe pomiary bólu mogą być dostarczone przez trzy z sześciu pozycji wskaźnika BASDAI, które dotyczą bólu i dyskomfortu w ciągu ostatniego tygodnia. Te trzy pozycje oceniają:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ogólny ból szyi, pleców lub bioder; 2) ogólny poziom bólu/obrzęku stawów innych niż szyja, plecy lub biodra; 3) ogólny dyskomfort z jakichkolwiek obszarów wrażliwych na dotyk lub ucisk [EMA 2017]. <p>Ból można również ocenić na podstawie 2 z 6 pozycji wskaźnika ASDAS, które oceniają ból pleców i ból/obrzęk obwodowy.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA 2017

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

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

Szczegółowy opis parametrów stosowanych w celu monitorowania choroby i leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową przedstawiono w Załączniku 10.1.

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

- odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);
- ocena sprawności (np. BASFI);
- jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36);
- aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);
- ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI);
- objawy choroby (np. ból);
- zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC);
- profil bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te

umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

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

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

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

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

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

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

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.1 [Higgins 2020].

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

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

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

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

9. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Taltz®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę

kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określających ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

Tabela 8.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)</p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona zawężającymi zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.36.</p> <p>Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni
Interwencja	<p><u>Iksekizumab</u></p> <p>Zgonie z <i>ChPL Taltz®</i> zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹²	<p>Sekukinumab finansowany obecnie w <i>Programie lekowym B.36</i>.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.1.</p>	Niezgodny z założonymi
	<p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów, włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>	n/d
	<p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); • ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

¹² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹³)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe.	Niezgodne z założonymi
Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); ocena sprawności (np. BASFI); jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI); objawy choroby (np. ból); zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d

¹³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

10. Załączniki

10.1. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia

10.1.1. ASAS

W celu oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na ZZSK stosuje się kryteria ASAS stworzone przez grupę roboczą ASAS (międzynarodowa grupa reumatologów, epidemiologów, chorych oraz przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego z ponad 21 krajów). Kryteria te składają się z sześciu domen (ogólna ocena chorego dotycząca aktywności choroby, ból kręgosłupa, funkcjonowanie, stan zapalny, białko C-reaktywne i ruchomość kręgosłupa). Ból kręgosłupa ocenia się na podstawie kryteriów ASAS za pomocą następujących pytań: „w jakim stopniu cierpisz na ból kręgosłupa z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa?” i „jaki jest stopień bólu kręgosłupa z powodu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w nocy”? Odpowiedzi ocenia się za pomocą skali NRS od 0 (brak bólu) do 10 (najpoważniejszy ból). Funkcjonowanie ocenia się za pomocą skali BASFI (opisany poniżej). Zapalenie ocenia się za pomocą średniej z pytań BASDAI 5 i 6, które odnoszą się do intensywności i czasu trwania sztywności porannej (opisane poniżej). CRP czyli miara reagenta ostrej fazy, jest mierzone za pomocą testu o wysokiej czułości w laboratorium centralnym. Ruchliwość kręgosłupa ocenia się za pomocą wskaźnika BASMI: boczne zgięcie kręgosłupa, odległość tragus-ściana, zgięcie lędźwiowe (zmodyfikowany test Schobera), maksymalny dystans międzyżebrowy i rotacja szyjki [CADTH 2020a].

Kryteria odpowiedzi ASAS zostały opracowane w celu ustalenia jednolitego minimalnego podstawowego zestawu zmiennych do uwzględnienia we wszystkich projektach badawczych [CADTH 2020].

Odpowiedź ASAS40 jest definiowana jako $\geq 40\%$ poprawa i bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 2 jednostki (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 głównych domen (tj. ogólna ocena aktywności, ból kręgosłupa, funkcjonowanie i stan zapalny), bez pogorszenia w 1 pozostałej dziedzinie.

Odpowiedź ASAS20 definiuje się jako poprawę o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę w stosunku do wartości wyjściowej o ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w ≥ 3 z 4 głównych domen, bez pogorszenia o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę (zakres od 0 do 10) w pozostałej domenie [CADTH 2020].

ASAS 5/6 obejmuje oceny wszystkich sześciu poszczególnych domen ASAS i przedstawia poprawę o 20% lub więcej w co najmniej pięciu domenach. ASAS 5/6 obejmuje obiektywne domeny ruchomości kręgosłupa i reagentów ostrej fazy.

Częściowa remisja według kryteriów ASAS pochodzi z ocen chorych i definiowana jest jako wartość nie większa niż dwie jednostki (zakres od 0 do 10 w NRS) w każdej z 4 domen: stan chorego, ból kręgosłupa, funkcjonowanie i stan zapalny [CADTH 2020a].

10.1.2. ASAS HI

ASAS HI (wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS) jest 17-elementowym instrumentem stosowanym przez chorych, zaprojektowanym do oceny funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia. Wyniki dla ASAS HI mieszczą się w zakresie od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (zły stan zdrowia). Każda pozycja składa się z jednego pytania, na które chory udziela odpowiedź „zgadzam się” (1 punkt) lub „nie zgadzam się” (0 punktów). Wynik „1” zostaje przyznany, gdy pozycja została potwierdzona, wskazując na niekorzystny stan zdrowia. Wszystkie wyniki są sumowane, aby uzyskać łączny wynik. Wskaźnik ASAS HI został oceniony w międzynarodowym badaniu walidacyjnym, które obejmowało tłumaczenia ASAS HI w 23 krajach. W literaturze nie zidentyfikowano MID (najmniejsza zmiana istotna klinicznie), a najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia, określono na 5,0 pkt. Najbardziej istotny klinicznie próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu z „złym / bardzo złym” określono jako wynik 12,0 lub wyższy [CADTH 2020a].

10.1.3. ASDAS

ASDAS to wskaźnik oceny aktywności zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Ocenie podlega:

- całkowity ból pleców (pytanie BASDAI 2);
- aktywność choroby w ocenie chorego (indywidualna domena ASAS);
- ból / obrzęk obwodowy (pytanie BASDAI 3);

- czas trwania sztywności porannej (pytanie BASDAI 6);
- CRP w mg/l (reagent fazy ostrej) [CADTH 2020a].

Zgodnie z konsensusem ASAS zdefiniowano cztery stany aktywności choroby. Wartość ASDAS–CRP <1,3 oznacza chorobę nieaktywną, od ≥1,3 do <2,1 umiarkowaną aktywność, ≥2,1 i ≤3,5 wysoką aktywność a >3,5 bardzo wysoką aktywność [Stanisławska-Biernat 2016, CADTH 2020a].

Klinicznie istotna poprawa jest definiowana jako zmiana o 1,1 lub więcej jednostek, a znaczna poprawa jest definiowana jako zmiana o 2,0 lub więcej jednostek lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS 0,6361 po wizycie początkowej. Klinicznie istotne pogorszenie definiowano jako wzrost ASDAS o co najmniej 0,9 punktu [CADTH 2020a]

10.1.4. BASDAI

BASDAI jest najpowszechniejszą i szeroko stosowaną zwalidowaną miarą aktywności zapalnej zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Narzędziem służącym do oceny aktywności choroby jest kwestionariusz wypełniany samodzielnie przez chorego. Jest to złożony wskaźnik, który rejestruje reakcje chorych na główne objawy zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Obejmuje sześć pytań dotyczących pięciu głównych objawów: zmęczenia, bólu osiowego (kręgosłupa) i stawów obwodowych, miejscowej tkliwości i sztywności porannej (zarówno stopień sztywności, jak i czas, w którym sztywność się utrzymuje). Odpowiedzi chorych są zapisywane na 10-jednostkowej poziomej numerycznej skali ocen, 10 cm wizualnej skali analogowej lub numerycznej skali odpowiedzi (od 1 do 10). Końcowy wynik BASDAI mieści się w zakresie od zera do 10: im wyższy wynik, tym większy zmierzony stopień aktywności choroby. Zmniejszenie wyniku BASDAI jest uważane za poprawę. BASDAI 20, 50, 70 i 90 odzwierciedlają poprawę odpowiednio o 20%, 50%, 70% i 90% w stosunku do początkowej oceny w danym momencie leczenia chorego. Najmniejsza istotna zmiana (MID) obejmuje zmianę wartości BASDAI zdefiniowanej jako dwie jednostki (w skali od zera do 10) [CADTH 2020].

10.1.5. BASFI

Wskaźnik BASFI jest jednym z czterech głównych składników kryteriów ASAS. BASFI to zwalidowany złożony instrument służący do samodzielnego stosowania przez chorego, szeroko wykorzystywany do oceny sprawności fizycznej. BASFI składa się z ośmiu

szczegółowych pytań dotyczących funkcjonowania i dwóch pytań dotyczących zdolności chorego do radzenia sobie w życiu codziennym. Na każde pytanie odpowiada się na 10 cm poziomej wizualnej skali analogowej lub numerycznej skali odpowiedzi (od 0 do 10), której średnia daje wynik BASFI (w skali od zera do 10). Im wyższy wynik BASFI, tym większy stopień upośledzenia czynnościowego, zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wskazuje na poprawę. Minimalna istotna różnica (MID) wynosi 0,6 jednostki na 10-jednostkowej skali [CADTH 2020].

10.1.6. BASMI

Służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości [CADTH 2020a].

10.1.7. EQ-5D

Europejska skala oceny jakości życia jest zwalidowanym, ogólnym instrumentem do oceny jakości życia, który można zastosować do szerokiego zakresu schorzeń. Pierwsza z dwóch części EQ-5D 5L to opisowy system klasyfikujący respondentów (w wieku ≥ 12 lat) w jeden z 243 różnych stanów zdrowia. System opisowy składa się z następujących pięciu wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort oraz lęk / depresja. Każdy wymiar ma pięć możliwych poziomów oceny (brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy lub ekstremalne problemy). Respondenci proszeni są o wybranie poziomu, który odzwierciedla ich stan zdrowia dla każdego z pięciu wymiarów. Druga część to 20 cm EQ-VAS z punktami końcowymi oznaczonymi jako 0 i 100, z odpowiednimi kotwicami „najgorszego możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia” i „najlepszego” możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia”. Respondenci proszeni są o ocenę ich stanu zdrowia poprzez narysowanie linii na EQ-VAS, który najlepiej odzwierciedla ich stan zdrowia w danym dniu. W związku z tym EQ-5D tworzy trzy rodzaje danych dla każdego respondenta:

- profil wskazujący zakres problemów w każdym z pięciu wymiarów reprezentowanych przez pięciocyfrowy deskryptor;
- wskaźnik zdrowia ważony preferencjami populacji oparty na systemie opisowym;
- samodzielną ocenę stanu zdrowia na podstawie EQ-VAS.

Wynik EQ-5D jest generowany przez zastosowanie wieloatrybutowej funkcji użyteczności do systemu opisowego. Dostępne są różne funkcje użytkowe, które odzwierciedlają preferencje określonych populacji. Najniższy możliwy wynik ogólny (odpowiadający poważnym problemom we wszystkich pięciu atrybutach) różni się w zależności od użyteczności funkcji stosowanej w systemie opisowym (np. $-0,59$ dla algorytmu brytyjskiego i $-0,109$ dla algorytmu amerykańskiego). Wyniki mniejsze niż 0 reprezentują stany zdrowia, które są oceniane przez społeczeństwo jako „gorsze niż martwy”, podczas gdy wyniki 0 i 1,00 są przypisywane stanom „martwy” i „doskonały stan zdrowia”. Zgłoszone wskaźniki MID dla tej skali wahały się od 0,033 do 0,074 [CADTH 2020a].

10.1.8. JSEQ

JSEQ (kwestionariusz służący do oceny jakości snu) to 4-elementowy instrument stosowany przez chorych, przeznaczony do oceny problemów ze snem w badaniach klinicznych. JSEQ ocenia częstotliwość zaburzeń snu w czterech kategoriach:

- problemy z zasypianiem;
- budzenie się kilka razy w nocy;
- trudności z zasypianiem (w tym zbyt wczesne budzenie się);
- budzenie się po zwykłej ilości snu z uczuciem zmęczenia i wyczerpania.

Chorzy podają liczbę dni w których wystąpił każdy z tych problemów w ostatnim miesiącu na sześciostopniowej skali Likerta od zera – wskazując „brak dni” do pięciu – wskazując „22 do 30 dni”. Całkowity wynik JSEQ mieści się w zakresie od 0 do 20, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zaburzenia snu. W literaturze nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020a].

10.1.9. mSASSS

mSASSS (zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) jest wiarygodny i przydatny do oceny rozległych uszkodzeń w przebiegu ZZSK [CADTH 2020a]. ASAS preferuje ocenę mSASSS w badaniach klinicznych. Wynik mSASSS uzyskuje się, oceniając przednie odcinki odcinka lędźwiowego (L1-L5) i kręgosłupa szyjnego (C2-T1) w widoku bocznym. Każde miejsce otrzymuje punktację od 0 (normalne) do 3 (zespoły pomostowe), co daje łączny zakres punktów od 0 do 72. Nie ocenia kręgosłupa piersiowego. W celu walidacji skali wykorzystano 48-tygodniowe badanie z udziałem 57

chorych. W tym badaniu korelacje między obserwowanymi wynikami dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjnego były dobre ($r > 0,95$) [CADTH 2020a].

10.1.10. Ocena zmęczenia

Wskaźnik nasilenia zmęczenia NRS jest jednoelementową, raportowaną przez chorych, 11-punktową skalą poziomą, gdzie 0 oznacza „brak zmęczenia”, a 10 oznacza „tak zły, jak można sobie wyobrazić”. Chorzy oceniają swoje zmęczenie („uczucie zmęczenia lub znużenia”), oznaczając liczbę opisującą ich najgorszy poziom zmęczenia w ciągu ostatnich 24 godzin. Dla tego wyniku nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020a].

10.1.11. PGA

Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego odnosi się do pojedynczej określonej domeny ASAS w oparciu o NRS. W celu przeprowadzenia tej oceny chory jest proszony o odpowiedź na następujące pytanie: „Jaka była średnia aktywność zapalenia stawów kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia?” Odpowiedź zostaje zarejestrowana w NRS i zostaje oceniona w przedziale od „0” (nieaktywny) do „10” (bardzo aktywny). Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego jest umiarkowanie skorelowana z ASAS HI ($r = 0,57$). Chociaż w literaturze nie zidentyfikowano MID, w badaniu walidacyjnym ustalono że dla poszczególnych domen w ASAS minimalna zmiana, którą należy uznać za wykrywalną, wynosiłaby w przybliżeniu dwie do trzech jednostek w skali od 0 do 10,26 pkt. Ponadto międzynarodowe badanie walidacyjne na podstawie oceny ASAS HI ustaliło wartości odcięcia jako mniej niż trzy i więcej niż sześć na NRS, aby rozróżnić „dobry” i „zły” stan zdrowia [CADTH 2020a].

10.1.12. SF-36

Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36. Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych. Zawiera osiem dziedzin (funkcjonowanie fizyczne, ból, vitalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie psychologiczne, ogólne postrzeganie zdrowia i ograniczenia pełnienia roli z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych) i dwa podsumowania składowe dotyczące zdrowia fizycznego i psychicznego (PCS i MCS). Wyniki domeny i wyniki podsumowujące mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia. Zarówno skale PCS, jak i MCS są przekształcane w celu uzyskania średniej 50 i SD 10 w

ogólnej populacji. Dlatego wszystkie wyniki powyżej lub poniżej 50 są uważane za powyżej lub poniżej średniej dla ogólnej populacji USA. Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI [CADTH 2020a].

10.1.13. SPARCC MRI dla kręgosłupa

Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI, który ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych. Wszystkie 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi (od C2 do S1) są oceniane pod kątem obrzęku szpiku kostnego. Pojedyncza jednostka dysko-kręgowa ma zakres punktacji od zera do 18, co daje maksymalny wynik całkowity do 414, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan chorego. MID ustalono na poziomie 5,0 jednostek [CADTH 2020].

10.1.14. SPARCC MRI SIJ

Punktacja SPARCC MRI dla SIJ (staw krzyżowo-biodrowy) jest metodą punktacji opartą na ocenie zwiększonego sygnału oznaczającego obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR ważonych T2. Wszystkie zmiany sygnału w obrębie kości biodrowej i kości krzyżowej aż do otworu krzyżowego są oceniane w sześciu kolejnych przekrojach SIJ. Każdy SIJ jest podzielony na cztery ćwiartki: górny biodrowy, dolny biodrowy, górny krzyżowy i dolny krzyżowy. Obecność zwiększonego sygnału na STIR w każdym z tych czterech kwadrantów jest oceniany na zasadzie dychotomii, gdzie jeden wskazuje na zwiększony sygnał, a zero na normalny sygnał. Całkowite wyniki SPARCC SIJ mogą wynosić od 0 do 72, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan zdrowia. Wykazano, że wynik SPARCC MRI dla SIJ jest skorelowany z ASDAS. Stwierdzono wartość najmniejszej istotnej zmiany jako 2,5 jednostki [CADTH 2020a].

10.1.15. QIDS-SR16

QIDS-SR16 to 16-elementowy instrument przeznaczony do samodzielnego stosowania, służący do oceny występowania i nasilenia objawów depresji, wymienionych w podręczniku zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydanie 4. Chorzy są proszeni o rozważenie każdego stwierdzenia w odniesieniu do ich samopoczucia w ciągu

ostatnich siedmiu dni. Dla każdej pozycji istnieje czteropunktowa skala od 0 do 3. Szesnaście pozycji odpowiadających dziewięciu domenom depresji jest sumowanych w celu uzyskania pojedynczego wyniku w zakresie od 0 do 27 pkt, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie objawów. Domeny oceniane przez to narzędzie to smutny nastrój, koncentracja, samokrytyka, myśli samobójcze, zainteresowanie, energia / zmęczenie, zaburzenia snu (bezsenna noc, początkowa, środkowa i późna lub hipersomnia), spadek / wzrost apetytu / masy ciała oraz pobudzenie psychoruchowe /opóźnienie. W badaniu walidacyjnym przeprowadzonym na chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi wykazano że QIDS-SR16 jest silnie skorelowany ze Skalą Oceny Hamiltona dla Depresji. W literaturze nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020a].

10.1.16. WPAI-SpA

WPAI-SpA to zwalidowane 6-pozycyjne narzędzie stosowane przez chorych, zaprojektowane do oceny wpływu SpA na produktywność w pracy i zaburzenia aktywności. Ustalono cztery zmienne: procent absencji, procent prezentyzmu, ogólny wynik upośledzenia pracy, który łączy w sobie absencję i prezentyzm oraz procent upośledzenia czynności wykonywanych poza pracą. Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie produktywności. W literaturze nie zidentyfikowano MID [CADTH 2020a].

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

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ

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

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące o początku w wieku poniżej 45 lat.....	18
Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.....	18
Tabela 3. Objawy ZZSK.....	21
Tabela 4. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii.....	28
Tabela 5. Charakterystyka produktu leczniczego Taltz®.....	45
Tabela 6. Charakterystyka sekukinumabu.....	53
Tabela 7. Punkty końcowe w badaniach klinicznych leków stosowanych w leczeniu SpA.....	56
Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.....	62
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	73

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
Arends 2011	Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. <i>Arthritis research & therapy</i> . 2011;13(3):R94-R
Bakland 2013	Bakland G., Nossent H., Epidemiology of Spondyloarthritis: A Review, <i>Curr Rheumatol Rep</i> (2013) 15:351
Berg van den 2011	Berg van den R., Désirée M., Heijde van der M., tł. Goncerz G., Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS – przewodnik dla lekarzy praktyków, <i>Medycyna Praktyczna</i> 2011
Boonen 2015	Boonen A., Sieper J., van der Heijde D. i in., The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis, <i>Semin Arthritis Rheum</i> . 2015 Apr;44(5):556-562
Braun 2018	Braun J., Deodhar A, Landewé R. i in., Impact of baseline C-reactive protein levels on the response to secukinumab in ankylosing spondylitis: 3-year pooled data from two phase III studies, <i>RMD Open</i> . 2018 Nov 21;4(2):e000749
CADTH 2020a	CADTH, Clinical Review Report, Ixekizumab, May 2020, 1-120
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cosentyx 150 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.03.2021 r.)
Ciurea 2013	Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. <i>Arthritis and rheumatism</i> . 2013;65(12):3096-106
Ciurea 2016	Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. <i>Arthritis research & therapy</i> . 2016;18:71
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
Glintborg 2010	Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2010;69(11):2002-8
Higgins 2020	Higgins J.P.T., Thomas J., <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> , Version 6.1, 2020, https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu 14.04.2021 r.)
Instytut Reumatologii 2014	Instytut Reumatologii, Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych – ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian, 2014, 1-174
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
Lis 2014	Lis K, Kuzawinska O, Balkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. <i>Arch Med Sci</i> . 2014;10(6):1175-85

Referencja	Opis bibliograficzny
Maksymowych 2019	Maksymowych WP, Gallo G, Bolce R, Zhao F, Geneus V, Østergaard M, et al. FRI0398 Ixekizumab is effective in the treatment of radiographic axial spondyloarthritis regardless of the level of C-reactive protein or Magnetic Resonance Imaging scores: data from Coast V and Coast W. . Annals of the rheumatic diseases. 2019;78
Maneiro 2015	Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. RMD open. 2015;1(1):e000017
Moćko 2016	Moćko P., Kawalec P., Antoniewicz K., Pilc A., Leki biologiczne w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) – przegląd systematyczny, Med Rodz 2016; 19(2): 59-69
NASS 2014	National Ankylosing Spondylitis Society, The treatment of axial spondyloarthritis. Best practice for the management of patients, 2014
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233). Assessment Report, 2015
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r.
Péntek 2014	Péntek M., Poór G., Wiland P. i in., Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries, Eur J Health Econ. 2014 May;15 Suppl 1: S35-43
Protokół ZKLBCbR	Zespoły koordynacyjne, Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych - protokoły z posiedzeń, https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoły-koordynujące/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoły-z-posiedzen,9.html (data dostępu: 11.04.2021 r.)
PTR 2007	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Reumatyzm tkanek miękkich, publikacja P.T.R., 2007, 1-90
PTR 2020	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dn. 20.01.2020 r. dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi, http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?stanowisko-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-z-dn-20012020-r-dot-dostepnosci-innowacyjnych-terapii-dla-pacjentow-z-chorobami-reumatycznymi,284 (data dostępu: 16.03.2021 r.)
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. zmian opisów programów lekowych dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.01.2021 r., http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ (data dostępu: 11.04.2021 r.)
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tlustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102
Stanisławska-Biernat 2015	Stanisławska-Biernat E., Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, 1-24
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696

Referencja	Opis bibliograficzny
Vastesaeger 2011	Vastesaeger N, van der Heijde D, Inman RD, Wang Y, Deodhar A, Hsu B, et al. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> . 2011;70(6):973-81
Wiland 2012	Wiland P., Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, <i>Postępy Nauk Medycznych</i> , t. XXV, nr 2, 2012
Zhao 2012	Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthritis from network and pathway analysis, <i>BMC Systems Biology</i> . 2012;6(Suppl 1):S4
Zimmermann-Górska 2009	Zimmermann-Górska I., <i>Reumatologia kliniczna</i> , tom 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009
Zimmermann-Górska 2018	Irena Zimmermann-Górska, Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1. , (data dostępu: 16.04.2021 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR/SAA/SPARTAN 2019	American College of Rheumatology / The Spondylitis Association of America, 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; <i>Arthritis Care & Research</i> Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1285–1299
APLAR 2018	The Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations; <i>Int J Rheum Dis</i> . 2019; 22:340–356
ASAS – EULAR 2016	ASAS-EULAR, 2016 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, <i>Ann Rheum Dis</i> 2017; 76:978 - 991
BSR/BHPR 2017	British Society of Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. <i>Rheumatology</i> 2017;56: 313-316
CADTH 2020	CADTH, Canadian Drug Expert Committee Recommendation Ixekizumab, March 2020, 1-10
HAS 2020a	HAS, TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 16 SEPTEMBER 2020, <i>ixekizumab TALTZ 80 mg solution for injection in pre-filled syringe and pen</i> , 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18662_TALTZ_SpA_PIC_EI_AvisDef_CT18662.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
NICE 2016	The National Institute for Health and Care Excellence, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis; <i>Technology appraisal guidance</i> , Published: 1 February 2016, 1-70
NICE 2017	The National Institute for Health and Care Excellence, Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management; <i>NICE guideline</i> Published: 28 February 2017, 1-33
NICE 2020	The National Institute for Health and Care Excellence, Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis after NSAIDs [ID1532], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10458 (data dostępu: 11.04.2021 r.)
NICE 2021	The National Institute for Health and Care Excellence, Managing spondyloarthritis in adults, 2021, 1- 11
NICE 2021a	The National Institute for Health and Care Excellence, Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis, https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10458/documents/final-appraisal-determination-document (data dostępu: 16.07.2021 r.)
PBAC 2020	PBAC, IXEKIZUMAB, Injection 80 mg in 1 mL single dose pre-filled pen, Taltz®, 2020 https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/ixekizumab-psd-july-2020.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
PSR 2016	Portuguese Society of Rheumatology, Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis; 2016 Update, Acta Reumatol Port. 2017;42:209 – 218
PTR 2017	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego; Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2, 110–118
SFR 2018	French Society for Rheumatology, 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 85 (2018) 275 - 284
SSR 2018	Spanish Society of Rheumatology, Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Spanish Society of Rheumatology; Published: 2018, 1-149
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego (Stanisławska-Biernat) 2016	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustołowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Spondyloartropatia osiowa i zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa; Reumatologia 2016; supl. 1:15 - 21