



IGNORANTIA NOCET

Taltz[®] (iksekizumab) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.2

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

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

Warszawa, 27.09.2021 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 27.09.2021 r. Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4231.38.2021.JM.2. Pierwotnie analiza została zakończona 11.03.2021 r. Zgodnie z prośbą doprecyzowano opis populacji docelowej.

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 Prusko 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 – spondyloartropatia	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	15
3.3. Etiologia i patogeneza.....	16
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	17
3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia.....	20
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	21
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	22
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	23
4.1. Wytyczne kliniczne.....	23
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	41
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	43
5. Interwencja – iksekizumab.....	44
5.1. Rekomendacje finansowe	48
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	48
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	49

6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	49
6.1. Opis komparatorów	52
7. Efekty zdrowotne.....	62
8. Rodzaj i jakość dowodów	68
9. Kierunki analiz – PICOS	68
10. Załączniki	72
10.1. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia	72
10.1.1. ASAS	72
10.1.2. ASAS HI.....	73
10.1.3. ASDAS.....	73
10.1.4. BASDAI.....	74
10.1.5. BASFI	74
10.1.6. BASMI.....	75
10.1.7. EQ-5D.....	75
10.1.8. JSEQ	76
10.1.9. mSASSS.....	76
10.1.10. Ocena zmęczenia	76
10.1.11. PGA	77
10.1.12. SF-36.....	77
10.1.13. SPARCC MRI dla kręgosłupa.....	78
10.1.14. SPARCC MRI SIJ	78

10.1.15.	QIDS-SR16.....	78
10.1.16.	WPAI-SpA.....	79
10.2.	Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	80
11.	Spis tabel	81
13.	Bibliografia.....	82

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	zesztywniające 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 oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Taltz® (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla 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).
-

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">POPULACJA</p>	<p>Iksekizumab (IKS) zgodnie z treścią <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego Taltz®</i>, jest wskazany w leczeniu dorosłych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynik rezonansu magnetycznego (MRI), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niedostateczna.</p> <p>Lek Taltz® ma być finansowany w Polsce w ramach <i>Programu lekowego B.82</i>. Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest ograniczona zapisami wnioskowego <i>Programu lekowego</i>.</p> <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 <u>spondyloartropatię osiową</u> (w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego)) lub <u>spondyloartropatię obwodową</u> (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>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych może być wcześniejszym stadium zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, bez dowodów choroby uwidocznionych na zdjęciu rentgenowskim, jednakże zmiany te mogą być widoczne w badaniu MRI (obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego).</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 do 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>Jak podkreślono w stanowisku Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy w nieradiograficznej postaci spondyloartropatii poszerzać dostęp chorych do kolejnych innowacyjnych terapii (w tym iksekizumabu).</p> <p>Produkt leczniczy Taltz® finansowany w ramach <i>Programu lekowego B. 82</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 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem 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 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 style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">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>W leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej jako komparatory dla IKS należy rozważyć leki finansowane obecnie w ramach <i>Programu lekowego B. 82</i> tj. certolizumab pegol i etanercept.</p> <p>W ramach <i>Programu lekowego B.82</i> nie jest obecnie możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku postaci osiowej (certolizumab pegol, etanercept) oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa w przypadku postaci obwodowej (certolizumab pegol). W przypadku populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu oraz chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa jako komparator dla IKS należy wskazać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako stosowanie m.in. NLPZ, kortykosteroidów i klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z <i>Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT</i>.</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">PUNKTY KOŃCOWE</p>	<p>W ramach <i>Analizy klinicznej</i> dla leku Taltz® (iksekizumab) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, 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; • objawy choroby; • 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 style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">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 spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla 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 2021] 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 – spondyloartropatia

3.1. Populacja docelowa

Iksekizumab (IKS) zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Taltz®*, jest wskazany w leczeniu dorosłych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynik rezonansu magnetycznego (MRI), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niedostateczna [ChPL Taltz®].

Lek Taltz® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.82*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwia systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest więc ograniczona zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do *Programu lekowego* mają być włączeni chorzy:

- ⊗ z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach rentgenowskich lub obecnym antygenem HLA B27 (ludzki antygen leukocytarnego B27) z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjenci z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS¹

oraz

¹ międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii

z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:

- przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;
- przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:

a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;

b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;

przez okres minimum 3 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;

- przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów.

lub

- ⊕ z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF² alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.

² Czynniki martwicy nowotworów

W poniższych podrozdziałach scharakteryzowano rozpatrywaną jednostkę chorobową.

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;
- ⊗ łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS);
- ⊗ 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** (nr-axSpA, 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].

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych może być wcześniejszym stadium zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. U chorych występują objawy kliniczne takie jak w przypadku ZZSK ale brak jest radiograficznych dowodów uszkodzenia stawów. Objawy choroby obejmują zazwyczaj zapalny ból pleców. Ból i sztywność zazwyczaj ustępują po wysiłku, ale nie po odpoczynku. U chorych występować mogą także nocne bóle pleców. W szkieletcie osiowym może wystąpić stan zapalny, a w konsekwencji uszkodzenie strukturalne, co może skutkować ograniczeniem ruchomości kręgosłupa [Sieper 2017]. U chorych mogą występować także objawy kliniczne, takie jak zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca, nieswoiste zapalenie jelit [Kiltz 2012]. Progresja choroby do ZZSK występuje u około 5% do 12% chorych po 2 latach [Poddubnyy 2013] i nawet u 25% chorych po 15 latach. Jako choroba przewlekła, nr-axSpA stanowi znaczne obciążenie dla chorych. Osoby dotknięte tą chorobą zgłaszają obniżoną jakość życia związaną ze stanem zdrowia z uwagi na przewlekły ból i niską wydajność pracy [Sieper 2016]. Stwierdzono, że upośledzenie jakości życia u chorych z nr-axSpa jest większe niż u chorych z ZZSK [Sieper 2016].

Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- ⊕ M – Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej
 - ⊕ M45 – Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
 - ⊕ M46 – Inne zapalne choroby kręgosłupa
 - ⊕ **M46.8 – Inne określone zapalne choroby kręgosłupa aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia** [Klasyfikacja ICD-10].

Dla ZZSK i nr-axSpA istotną różnicą jest większy odsetek kobiet w populacji z nr-axSpA. Różnice występują także w zakresie zapalenia oraz stopnia nasilenia zmian radiograficznych, które są większe w przypadku chorych z ZZSK [Kiltz 2012]. W przypadku nr-axSpA objawy są zbliżone do ZZSK z wyjątkiem braku dowodów radiograficznych wskazujących na uszkodzenie stawów. Kliniczne objawy choroby w tej populacji mogą obejmować zapalenie stawów obwodowych, zapalenie przyczepów ścięgniastych, zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczycę, nieswoiste zapalenie jelit [Kiltz 2012].

3.3. Etiologia i patogeneza

Uważa się, że spondyloartropatie związane są z HLA-B27 (ludzki antygen leukocytarnego B27), czynnikiem martwicy nowotworów oraz interleukiną 23R, jednak patogeneza 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

Dane literaturowe wskazują że nawet 30% chorych żyje z objawami SpA przez 5 do 10 lat przed rozpoznaniem, a u 21% chorych czas trwania choroby wynosi 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 antygeny HLA-B27 we krwi i/lub wykonuje się badanie rezonansu magnetycznego tych stawów. Na podstawie obecności antygeny HLA-B27 i/lub zmian w MRI można wcześniej rozpoznać spondyloartropatię osiową. Nie u wszystkich chorych na spondyloartropatię w przyszłości rozwinie 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].

Istnieją dwa 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 badanie antygeny 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 jest 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 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 ścięgniastych (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

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 funkcjonowania chorego;
- ⊗ badania laboratoryjne i obrazowe [Stanisławska-Biernat 2016].

Najczęściej wykonywanymi badaniami laboratoryjnymi służącymi do oceny aktywności choroby są badania krwi: odczyn Biernackiego (OB) lub stężenie białka C-reaktywnego (C-reactive protein – 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. kryteria ASAS). Do długoterminowego monitorowania uszkodzeń strukturalnych można wykorzystać badanie RTG stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa. Do oceny i monitorowania aktywności SpA osiowej 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].

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].

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. Wykazano, że obciążenie chorobą (ang. *burden of disease*) oraz wpływ na jakość życia u chorych na nr-axSpA jest zbliżone jak u chorych na ZZSK.

U chorych na spondyloartropatie 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 [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].

Przyjmuje się, że w Stanach Zjednoczonych 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].

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy jest ograniczona, gdyż do leczenia kwalifikować się będą jedynie chorzy spełniający kryteria włączenia do *Programu lekowego B.82*.

W *Protokole Nr 140 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych* z dnia 24 marca 2021 roku wskazano, że w programie „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK” odnotowano 375 wniosków wprowadzone przez 42 świadczeniodawców [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.

Společno – ekonomiczne obciążenie chorobą

Objawy choroby mają znaczny wpływ na codzienne życie chorych i wykonywanie czynności. Obejmują one ból, poranną sztywność, 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. Upośledzone funkcjonowanie fizyczne wpływa także negatywnie na produktywność chorych [CADTH 2020].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu spondyloartropatii 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 leczenia spondyloartropatii.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 11 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 2 dokumenty wydane przez polskie organizacje. Przedstawione dokumenty wydano nie później niż w 2016 roku.

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

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ³	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

³ 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

NICE	2018	Zastosowanie terapii golimumabem w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych
SFR	2018	Leczenie spondyloartropatii
SSR	2018	Leczenie spondyloartropatii
BSR/BHPR	2017	Leczenie spondyloartropatii osiowej lekami biologicznymi
NICE	2017	Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w spondyloartropatii
ASAS - EULAR	2016	Leczenie spondyloartropatii osiowej
NICE	2016	Zastosowanie inhibitorów TNF w leczeniu spondyloartropatii osiowej
PSR	2016	Zastosowanie terapii biologicznych w leczeniu osiowej spondyloartropatii
Polskie		
PTR	2017	Sekukinumab w leczeniu chorych z osiową spondyloartropatią
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego	2016	Leczenie spondyloartropatii

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

Zastosowanie **kortykosteroidów** (w tym GKS – glikokortykosteroidów) 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 niebiologicznych **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 leków **anty-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 szczególnego inhibitora TNF jako leczenia z wyboru. Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora IL-17.

Iksekizumab jest zalecany m.in. u osób z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, m.in. gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF.

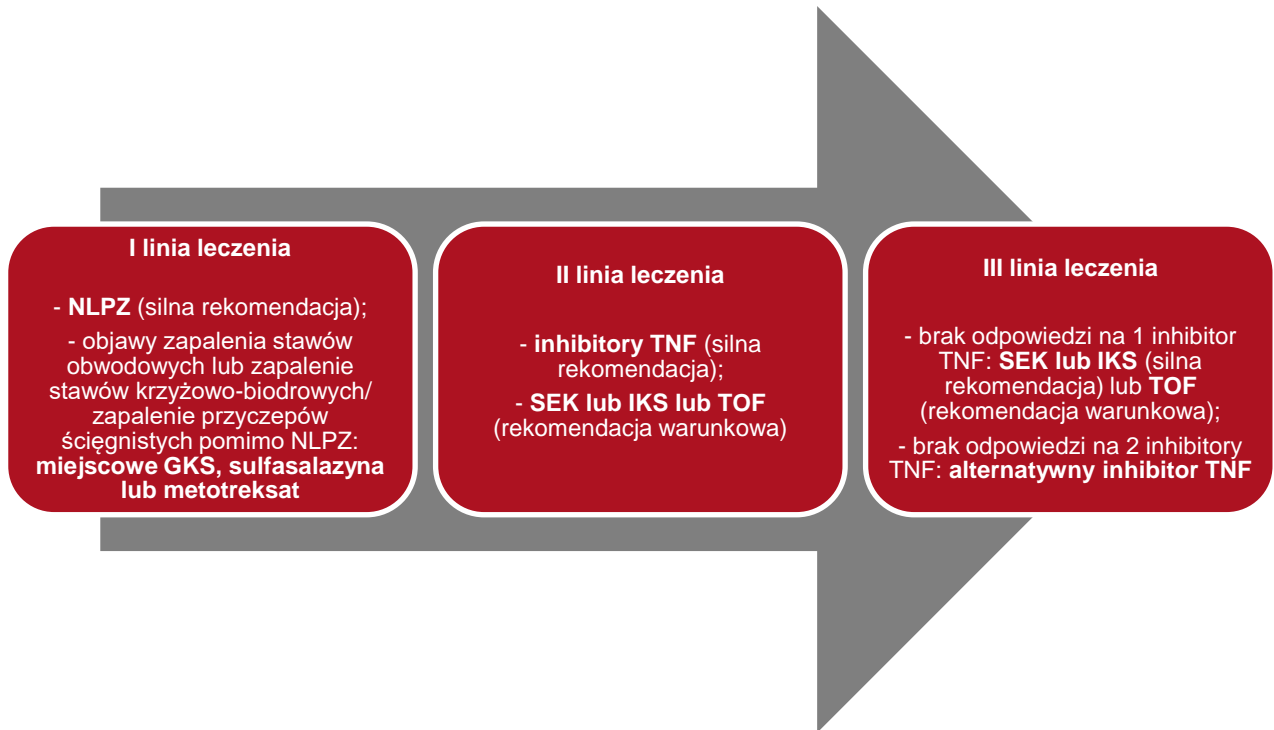
Podobnie terapia **sekukinumabem** (SEK) jest zalecana m.in. u osób aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF.

Zgodnie z treścią wytycznych PTR z 2017 roku sekukinumab znajduje praktyczne zastosowanie w leczeniu chorych z osiową spondyloartropatią z dominującymi objawami osiowymi, zarówno w pierwszej linii leczenia po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak w kolejnych liniach leczenia tzn. po niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem TNF. Dokument PTR opublikowano przed rejestracją leku Taltz® w leczeniu nr-axSpA, w związku z tym nie odnosi się on do zastosowania IKS w leczeniu tej populacji chorych, ale przedstawione powyżej zalecenie PTR powinno odnosić się także do IKS który tak jak SEK należy do grupy inhibitorów IL-17.

Wytyczne ACR/SAA/SPARTAN 2019 i APLRA 2019 wskazują także na możliwość zastosowania **tofacytynibu** (TOF) u osób dorosłych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, wykazujących nieskuteczność terapii NLPZ i inhibitora TNF.

Należy jednak podkreślić iż zgodnie z treścią zaleceń ACR/SAA/SPARTAN 2019 u chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych wykazujących nieskuteczność NLPZ rekomendowane jest leczenie iksekizumabem lub sekukinumabem przed terapią tofacytynibem.

Rysunek 1.
Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii



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

Tabela 2.
Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spondyloartropatii

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Wytyczne zagraniczne			
NICE 2021	NLPZ i leki p/bólowe	Należy zaoferować leki z grupy NLPZ w najniższej skutecznej dawce u chorych u których występuje ból związany z osiową spondyloartropatią i należy zastanowić się nad odpowiednią oceną kliniczną, trwającym monitorowaniem czynników ryzyka i zastosowaniem leków gastroprotektoryjnych. Jeśli NPLZ-y są stosowane w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 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 osiowej 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 ⁴ , odznaczającą się bólem i sztywnością stawów. NLPZ powinny być stosowane w maksymalnej możliwej dawce. Chorzy którzy prawidłowo reagują na leczenie powinni stosować NLPZ przewlekle.	A/1a
		Paracetamol i analgetyki opioidowe stosowane są w przypadku występowania bólu resztkowego u chorych wykazujących niepowodzenie wcześniejszej terapii, przeciwwskazań do innej terapii lub braku tolerancji.	D/5
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Kortykosteroidy	U chorych na aktywny ZZSK i aktywną osiową 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

⁴ 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 ścięgniętych). Nie zaleca się długookresowego zastosowania terapii tego typu.	B*D/2*5
ACR/SAA/SPARTAN 2019	ksLMPCh ⁵	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

⁵ Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
NICE 2021	Inhibitory TNF	<p>Golimumab jest zalecany jako opcji leczenia w nr-axSpA o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych, u których występuje nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja NLPZ. Jeśli chorzy i ich klinicyści rozważają GOL jako jedną z opcji leczenia, zastosować należy lek najtańszy (biorąc pod uwagę koszty podania schematy dostępu chorego). Odpowiedź na terapię GOL należy ocenić po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować tylko w przypadku jasnych dowodów odpowiedzi definiowanych jako redukcja wskaźnika BASDAI do wartości wynoszącej 50% wartości początkowej lub o co najmniej 2 jednostki i redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm. Stosując wskaźnik BASDAI i wynik dla bólu kręgosłupa lekarze powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub trudności w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogą wpłynąć na odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu i wprowadzić wszelkie korekty, które uznają za stosowne.</p> <p>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept są zalecane, zgodnie z rejestracją, jako opcja leczenia nr-axSpA o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych wykazujących niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję NLPZ.</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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		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 warunkowo rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF mimo terapii NLZP zamiast stosowania sekukinumabu i iksekizumabu.	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.	
		U chorych z osiową SpA bez zmian radiograficznych wskazuje się na wyższość terapii inhibitorem TNF nad trapią 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 (biologiczne LMPCh) u chorych z aktywną osiową SpA, gdy odpowiedź na 2 różne NLPZ nie jest zadowalająca.	Umiarkowana (średnia)

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		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 zalecane jest leczenie innym inhibitorem TNF.	Bardzo niski
		Zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF jako początkowej terapii bLMPCh.	Bardzo niska
NICE 2018		Golimumab jest zalecany w leczeniu ciężkiej postaci osiowej SpA bez zmian radiograficznych u dorosłych, którzy nie odpowiadają w wystarczającym stopniu na NLPZ lub nie tolerują NLPZ. Po 12 tygodniach po rozpoczęciu leczenia należy ocenić odpowiedź na leczenie i kontynuować leczenie jedynie przy wyraźnej poprawie stanu zdrowia, definiowanej 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.	b/d
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 anty-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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
ASAS/EULAR 2016		W przypadku prawidłowej odpowiedzi na leczenie – nie zaleca się zaprzestania go. Należy zmniejszyć dawkę leku anty-TNF u chorych, którzy osiągnęli remisję lub utrzymują niską aktywność choroby. W przypadku wzrostu aktywności choroby u chorych, u których obniżono dawkę anty-TNF, należy rozważyć powrót do poprzedniego lub standardowego dawkowania. W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszym anty-TNF, chory powinien być leczony innym anty-TNF lub anty-IL17A.	C D
		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 anty-TNF jest skuteczna w zmniejszaniu aktywności choroby i bólu kręgosłupa w axSpA. Chociaż krótkoterminowe dane MRI potwierdzają skuteczność terapii anty-TNF, dowody na skuteczną terapię anty-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#
		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 w odniesieniu do oceny bólu kręgosłupa (VAS) - wynik ≥ 4 pomimo terapii standardowej	1+/B
		W skali BASDAI należy dokonać pomiaru dwukrotnie w odstępie co najmniej 4 tygodni. Obecnie NICE 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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
		<p>Przy wyborze terapii anti-TNF należy wziąć pod uwagę objawy pozastawowe i stan konkretnego chorego. W przypadku braku bezpośrednich badań, przeglądy systematyczne nie wykazały statystycznej różnicy w skuteczności między infliksymabem, golimumabem, etanerceptem i adalimumabem w leczeniu ZZSK (nie uwzględniono w nich danych dotyczących certolizumabu, ale jego skuteczność została ustalona w badaniach klinicznych). Brak wystarczających danych aby określić skuteczność w leczeniu axSpA bez zmian radiograficznych.</p> <p>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.</p>	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
		<p>Prawidłową odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie BASDAI i bólu kręgosłupa w skali VAS minimum o 2 stopnie od wizyty początkowej. *</p> <p>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 #</p>	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 anti – TNF	4/D
		<p>Nie ma dowodów na zasadność przerwania terapii anti-TNF u osób z odpowiedzią na leczenie.*</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii anti-TNF z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych, należy zastosować alternatywny lek anti-TNF, jeśli jest to klinicznie uzasadnione. #</p>	2+/B* 2+/C#

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
PSR 2016		<p>Zastosowanie terapii biologicznych zaleca się u chorych na aktywną osiową SpA po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia tj. po zastosowaniu przynajmniej 2 NLPZ w maksymalnej rekomendowanej dawce przez co najmniej 2 tygodnie każdy lub jeśli pojawią się skutki uboczne bądź nietolerancja terapii. Aktywną axSpA⁶ 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 uprzedniego 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

⁶ 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	Sekukinumab	<p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast braku leczenia sekukinumabem.</p> <p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorem TNF warunkowo zaleca się leczenie sekukinumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem</p> <p>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem 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 sekukinumabu niż inny rodzaj inhibitora TNF.</p>	Bardzo niski
		<p>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.</p>	Bardzo niski/niski
		<p>W aktywnym ZZSK mimo stosowania NLPZ zalecana jest terapia sekukinumabem i uznaje się wyższość tej terapii od jej braku.</p>	Wysoki
APLAR 2018		<p>U dorosłych z przewlekłą, aktywną osiową SpA pomimo odpowiedniego zastosowania pierwszego inhibitora TNF przez co najmniej 12 tygodni warunkowo zalecamy leczenie sekukinumabem.</p>	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	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
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Tofacytynib	<p>U osób dorosłych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie tofacytynibem ponad brak leczenia.</p>	Bardzo niski
APLAR 2018		<p>Zalecane jest tofacytynibem u chorych z aktywnym ZZSK pomimo stosowania NLPZ.</p>	Bardzo niski/ umiarkowany
SSR 2018	Tocilizumab	<p>Tocilizumab nie jest zalecany u chorych z osiową SpA bez zmian radiograficznych, którzy są oporni na NLPZ i/lub leczenie anty-TNF</p>	C
Wytyczne polskie			

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
PTR 2017	NLPZ i analgetyki	NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce – I linia leczenia chorych na spondyloartropatię osiową. Stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ jest możliwe po zastosowaniu co najmniej 2 leków z tej grupy przez okres 4 tygodni łącznie i braku efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby, jak ASDAS co najmniej 2,1 pkt lub BASDAI co najmniej 4 pkt.	b/d
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016		NLZP łącznie z koksymbami zalecane są jako I linia leczenia chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność stawów. U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie dorażne. W wyborze NLPZ należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. Zalecane NLPZ wraz z maksymalnymi dobowymi dawkami: celekoksyb 400 mg, diklofenak 150 mg, ibuprofen 2400 mg, indometacyna 150 mg, ketoprofen 200 mg, meloksykam 15 mg, naproksen 1000 mg Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane w celu kontroli bólu u chorych, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.	
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016	Glikokortykosteroidy	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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia		
	Terapia	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
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 działania 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.	
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 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 sztywność już po około godzinie od zażycia. Mimo że NLPZ są powszechnie stosowane, mogą mieć także działania uboczne. Do najczęstszych z nich należy działanie na przewód pokarmowy, szczególnie żołądek. Leki te mogą sprzyjać tworzeniu się wrzodów żołądka, a u osób chorujących na chorobę wrzodową (tzn. u których w przeszłości stwierdzono wrzód) zaostrzać jej objawy [Stanisławska-Biernat 2015, Stanisławska-Biernat 2016].

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

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

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

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

W przypadku **nr-SpA finansowane w Polsce jest stosowanie certolizumabu pegol** (postać osiowa i obwodowa SpA) i **etanerceptu** (tylko postać osiowa) w ramach *Programu lekowego B. 82*.

Do programu kwalifikuje się chorych:

1. z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu rezonansu magnetycznego (MR) bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub obecnym antygenem HLA B27 z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej oraz pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem spondyloartropatii obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS oraz

z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:

1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;

2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:

a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;

b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;

przez okres minimum 3 miesięcy każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;

3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów.
lub

2. z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie

terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego [Obwieszczenie MZ].

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Typowe 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 [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 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 się 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 [PTR 2021].

Obecnie chorzy na SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK ramach *Programu lekowego B.82.* mają dostęp jedynie do 2 leków, przy czym należy zauważyć iż certolizumab pegol i etanercept należą do leków o tym samym mechanizmie działania. W związku z tym obecnie zarówno chorzy wykazujący nieskuteczność obu dostępnych w programie inhibitorów TNF jak i chorzy z przeciwwskazaniami do terapii z zastosowaniem inhibitorów TNF wykazują wysoce niezaspokojoną potrzebę medyczną gdyż nie mają oni odstępu do innej, skutecznej terapii w ramach Programu lekowego. W Opinii PTR zgodnie z aktualną wiedzą medyczną należy w nieradiograficznej postaci spondyloartropatii poszerzać dostęp chorych do kolejnych innowacyjnych terapii (w tym iksekizumabu) [PTR 2021].

Produkt leczniczy Taltz® finansowany w ramach *Programu lekowego* leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8) w pełnym zakresie wskazań może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych. Wprowadzenie do programu nowego leku o mechanizmie działania innym niż inhibitory TNF może zwiększyć liczbę chorych odpowiadających na leczenie.

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 3.
Charakterystyka produktu leczniczego Taltz®

Kod ATC⁷	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>Łuszczycyca plackowata</u></p> <p>Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.</p> <p><u>Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży</u></p> <p>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></p> <p>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></p> <p><i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi)</i></p> <p>Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna.</p> <p><i>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych</i></p> <p>Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych 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>

⁷ 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. We wszystkich wskazaniach (łuszczyca plackowata u dorosłych i dzieci, łuszczycowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa) w przypadku chorych, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych chorych 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 pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)</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 informacje 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 spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla 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/>.

We wrześniu 2020 roku wydano pozytywną rekomendację HAS dotyczącą refundacji IKS w leczeniu aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami zapalenia u dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Komitet uznał, że rzeczywista korzyść ze stosowania iksekizumabu jest umiarkowana w leczeniu dorosłych chorych z aktywną osiową

spondyloartropatią bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami zapalenia i u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na NLPZ [HAS 2020].

W 2021 roku NICE wydał pozytywną rekomendację dla IKS stosowanego w leczeniu chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego lub wynik rezonansu magnetycznego, u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne była niedostateczna. Lek jest rekomendowany 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 rekomendacji⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Taltz® (iksekizumab)⁹ w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla 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 2021] 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.

⁸ W tym również stanowiska

⁹ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

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 niebiologicznych **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 konkretnego inhibitora TNF jako leczenia z wyboru. Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF bądź zastosowanie inhibitora IL-17. Terapia **iksekizumabem** jest zalecana m.in. u osób z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF. Podobnie, **sekukinumab** jest zalecany m.in. u osób z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, gdy leczenie inhibitorem TNF nie przynosi żądanych efektów (odpowiedzi na leczenie) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania inhibitora TNF.

W przypadku chorych z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK **obecnie finansowane w Polsce jest jedynie stosowanie certolizumabu pegol i etanerceptu** w ramach *Programu lekowego B. 82*. W związku z powyższym w leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej jako komparatory dla IKS należy rozważać leki finansowane obecnie w ramach *Programu B. 82* tj. **certolizumab pegol (CER) i etanercept (ETA)**

W ramach *Programu lekowego B.82* nie jest obecnie możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku postaci osiowej (certolizumab pegol, etanercept) oraz nie więcej niż jednego inhibitora TNF alfa w przypadku postaci obwodowej (certolizumab pegol). **W przypadku populacji po niepowodzeniu obu inhibitorów TNF-alfa dostępnych w ramach programu lub w przypadku ich nietolerancji oraz w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa jako komparator dla IKS**

należy wskazać najlepsze leczenie wspomagające (BSC) rozumiane jako stosowanie m.in. NLPZ, kortykosteroidów czy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.

6.1. Opis komparatorów

W tabeli poniżej przedstawiono opis opcji terapeutycznych wskazanych jako komparatory dla iksekizumabu w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Tabela 4.
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
INHIBITORY TNF							
Certolizumab pegol (np. Cimzia®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa</p> <p>Kod ATC: L04AB05</p>	01.10. 2009 r. UCB Pharma S.A	Produkt leczniczy Cimzia® ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNFα.	<p>W leczeniu m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu; - u chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy 	Produkt leczniczy stosuje się zazwyczaj w dawce 400 mg jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg w tygodniach 0., 2. i 4., następnie 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml) w udo lub brzuch.	Zakażenia bakteryjne i wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze,	<p>Finasowanie w ramach:</p> <p>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10):</p> <p><1> B.33.; <2> B.35.; <3> B.36.; <4> B.47 <5> B.82.</p>

¹⁰ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

				<p>wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują;</p> <p>- u chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem CRP lub wykazanymi badaniami MRI, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują</p>		<p>nudności, zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych), wysypka, gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia</p>	<p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>
<p>Etanercept (np. Enbrel®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa</p> <p>Kod ATC: L04AB01</p>	<p>03. 02. 2010 r. Pfizer Europe MA EEIG</p>	<p>Polega na: kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie</p>	<p>W leczeniu m.in.: reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, czynnego i postępującego, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, osiowej spondyloartropatii (zesztywniające</p>	<p>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa i osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</p> <p>Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg leku Enbrel® lub 50 mg raz w tygodniu. Lek Enbrel® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.</p>	<p>Infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)</p>	<p>Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10): B.33.; B.35.; B.36.; B.47; B.82</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

			<p>sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny; może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.</p>	<p>zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</p>			
BSC							
NLPZ (przykłady)							
<p>Diklofenak (np. Diclac®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu octowego Kod ATC: M01AB05</p>	<p>06.06.1997 r. Sandoz GmbH</p>	<p>Produkt leczniczy Diclac® zawiera diklofenak sodowy, który jest związkiem niesteroidowym o działaniu przeciwreumatycznym, przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Diklofenak sodowy jest inhibitorem syntetazy prostaglandynowej.</p>	<p>W leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, bólu (spowodowanego pourazowymi lub pooperacyjnymi stanami zapalnymi i obrzękiem, np. po zabiegach stomatologicznych lub ortopedycznych), bolesnego miesiączkowania</p>	<p>Ogólnie zaleca się indywidualne ustalenie dawkowania produktu leczniczego. Zalecana początkowa dawka wynosi od 100 mg do 150 mg na dobę. W łagodniejszych przypadkach oraz w leczeniu długotrwałym dawkę do 100 mg na dobę uważa się zwykle za wystarczającą. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 150 mg.</p>	<p>Ból głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, wzdęcie, jadłowstręt, wysypka</p>	<p>Finasowanie w ramach: Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; Poziom odpłatności: 50%, ryczałt</p>

<p>Ibuprofen (np. Ibuprofen Hasco®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego Kod ATC: M01AE01</p>	<p>22.02.2011 r. „Przedsiębiorstw o produkcji farmaceutycznej HASCO-LEK” S.A.</p>	<p>Mechanizm działania ibuprofenu, podobnie jak innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn i w mniejszym stopniu – tromboksanu i prostacyklin – poprzez hamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy. Ibuprofen wykazuje także zdolność odwracalnego zahamowania agregacji płytek krwi.</p>	<p>Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego. Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów), bolesne miesiączkowanie, stany gorączkowe różnego pochodzenia.</p>	<p>Dawka ibuprofenu zależy od wieku chorego i masy ciała. Produkt leczniczy przeznaczony dla chorych o masie ciała powyżej 20 kilogramów (w wieku około 6 lat). Podanie doustne. Dawkowanie w leczeniu choroby zwyrodnieniowej stawów i RZS: <i>Dorośli i młodzież powyżej 12 lat:</i> Zwykle stosowana dawka to 400-600 mg (2-3 kapsułki) 3 razy na dobę. Dawka podtrzymująca 600-1200 mg (3-6 kapsułek) może być skuteczna u niektórych chorych. W okresie zaostrzenia dawka może zostać zwiększona do maksymalnej 2400 mg w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Po uzyskaniu poprawy klinicznej dawkę należy zmniejszyć do najmniejszej dawki skutecznej.</p>	<p>Zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, zaparcia, niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego</p>	<p>Finasowanie w ramach: Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt</p>
<p>Meloksykam (np. Meloxistad®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne; oksykamy Kod ATC: M01AC06</p>	<p>30.12.2005 r. STADA Arzneimittel AG</p>	<p>Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym z grupy oksykamów, o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych.</p>	<p>Krótkotrwałe leczenie objawowe zaostrzeń choroby zwyrodnieniowej stawów. Długotrwałe leczenie objawowe reumatoidalnego zapalenia stawów lub zesztywniającego</p>	<p>Stosowanie doustne. Zaostrzenie choroby zwyrodnieniowej stawów: 7,5 mg/dobę (pół tabletki 15 mg). Jeśli konieczne, w przypadku braku poprawy, dawkę można zwiększyć do 15 mg/dobę (jedna tabletki 15 mg). RZS, ZZSK: 15 mg/dobę (jedna tabletki 15 mg).</p>	<p>Niedokrwistość, reakcje alergiczne inne niż anafilaktyczne lub rzekomo-anafilaktyczne, bóle głowy, niestrawność, nudności, wymioty, ból brzucha</p>	<p>Finasowanie w ramach: Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: 50%</p>

			Przeciwwzpalne działanie meloksykamu zostało potwierdzone w klasycznym modelu zapalenia.	zapalenia stawów kręgosłupa.	W zależności od odpowiedzi terapeutycznej dawkę można zmniejszyć do 7,5 mg/dobę (pół tabletki 15 mg).		
GLIKOKORTYKOSTEROIDY (przykłady)							
Prednizon (Encorton®)	Grupa farmakoterapeutyczna: glikokortykosteroidy kod ATC: H02AB07	28.08.1990 r. Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A	Prednizon jest syntetycznym glikokortykosteroidem, pochodną kortyzolu. Prednizolon hamuje rozwój objawów zapalenia, nie wpływając na jego przyczynę. Hamuje gromadzenie się makrofagów, leukocytów i innych komórek w rejonie ogniska zapalnego. Hamuje fagocytozę, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz syntezę i uwalnianie chemicznych mediatorów zapalenia. Powoduje zmniejszenie	M.in. choroby reumatyczne (jako leczenie wspomagające w stanach zaostrzenia): zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów (w przypadkach opornych na inne metody leczenia).	Dawkę należy ustalać indywidualnie, zależnie od rodzaju choroby i odpowiedzi na leczenie. Zazwyczaj stosowane dawki: Dorośli i młodzież: 5 mg do 60 mg na dobę, jako pojedyncza dawka lub w dawkach podzielonych, maksymalnie do 250 mg na dobę. Podanie doustne, lek należy przyjmować w trakcie posiłku.	b/d	Finasowanie w ramach: Wykazu D, Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; nowotwory złośliwe Wskazania pozarejestracyjne : eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18. roku życia; miastenia; zespół miasteniczny, miopatia zapalna, neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina-Barrego), obturacyjne choroby płuc w przypadkach innych niż określone w ChPL, choroby autoimmunizacyjn

			<p>rozszerzalności i przepuszczalności naczyń włosowatych, zmniejszenie przylegania leukocytów do śródbłonna naczyń włosowatych, co prowadzi zarówno do zahamowania migracji leukocytów jak i tworzenia obrzęków. Nasila syntezę lipomoduliny, inhibitora fosfolipazy A2 uwalniającej kwas arachidonowy z błony fosfolipidowej, z jednoczesnym hamowaniem jego syntezy. Wykazuje również działanie immunosupresyjne, wpływa na równowagę wodno-elektrolitową. Prednizolon hamuje oś podwzgórze - przysadka w mechanizmie ujemnego</p>				<p>e – w przypadkach innych niż określone w ChPL, stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku</p> <p>Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu</p>
--	--	--	---	--	--	--	---

			<p>sprzężenia zwrotnego, tj. hamuje wydzielanie ACTH przez przysadkę, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania kortykosteroidów i androgenów w korze nadnerczy.</p>				
<p>Metylopredni-zolon (np. Medrol®)</p>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki hormonalne do stosowania wewnętrznego – kortykosteroidy do stosowania wewnętrznego. Kod ATC: H02AB04</p>	<p>02.10.1996 r. Pfizer Europe MA EEIG</p>	<p>Metyloprednizolon jest steroidem o silnym działaniu przeciwzapalnym. Charakteryzuje się silniejszym działaniem przeciwzapalnym niż prednizolon oraz powoduje zatrzymanie sodu i wody w organizmie w mniejszym stopniu niż prednizolon. Glikokortykosteroidy przenikają przez błony komórkowe i tworzą kompleksy z odpowiednimi receptorami cytoplazmatycznymi. Kompleksy te następnie wnikają do jądra komórkowego i wiążą się z DNA</p>	<p>M.in. choroby reumatyczne Leczenie wspomagające do krótkotrwałego stosowania (w czasie epizodu zaostrzenia lub pogorszenia stanu zdrowia) w przebiegu: łuszczycowego zapalenia stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów (w niektórych przypadkach może być wymagane podawanie małych dawek jako leczenie podtrzymujące), zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, ostrego i podostrego zapalenia kaletki maziowej, ostrego nieswoistego</p>	<p>Dawka początkowa może wynosić od 4 mg do 48 mg metyloprednizolonu na dobę w zależności od jednostki chorobowej.</p>	<p>b/d</p>	<p>Finasowanie w ramach: Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego Poziom odpłatności: ryczałt, 50%</p>

			(chromatyną), stymulując transkrypcję mRNA, a następnie syntezę białek enzymów, które są prawdopodobnie odpowiedzialne za liczne efekty działania glikokortykosteroidów. Oprócz istotnego wpływu na procesy zapalne i immunologiczne glikokortykosteroidy oddziałują również na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów. Działają również na układ sercowo-naczyniowy, mięśnie szkieletowe i ośrodkowy układ nerwowy.	zapalenia pochewki ścięgna, ostrego dnawego zapalenia stawów, pourazowej choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia błony maziowej w przebiegu choroby zwyrodnieniowej stawów, zapalenia nadkłykcia.			
ksLMPCh (przykłady)							
Metotreksat (np. Methotrexat-Ebewe®)	Leki przeciwnowotworowe; antymetabolity; analogi kwasu foliowego Kod ATC: L01BA01	7.10.2009 r. Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG	Metotreksat jest antagonistą kwasu foliowego, który jako antymetabolit należy do związków cytotoksycznych.	M.in. najcięższa, oporna na leczenie postać uogólnionej łuszczycy pospolitej (<i>psoriasis vulgaris</i>), włącznie z łuszczycowym	Dawka tygodniowa wynosi zazwyczaj od 10 do 25 mg metotreksatu podawanego doustnie. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii i występowania działań niepożądanych	Zmniejszona odporność na zakażenia, zapalenie gardła, zawroty głowy. Po większych dawkach metotreksatu	Finasowanie w ramach: Wykazu D, Wykazu C (Załącznik C 41) oraz w ramach Wykazu A: we wszystkich zarejestrowanych

			Jego działanie polega na kompetycyjnym hamowaniu reduktazy dihydrofolianu, w wyniku czego dochodzi do zahamowania syntezy DNA.	zapaleniem stawów (łuszczyca stawowa). Choroby autoimmunologiczne, np. reumatoidalne zapalenie stawów.	leku. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki 2,5–5 mg/tydzień. Dawka taka może zostać zwiększona do 7,5–25 mg/tydzień.	obserwowano występowanie afazji, niedowładów lub niedowładu połowiczego i drgawek. Utrata apetytu, ból brzucha, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, nudności, wymioty, zapalenie i owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła (zwłaszcza w pierwszych 24-48 godzinach po podaniu metotreksatu (także zapalenie dziąseł, a nawet zapalenie jelit), niestrawność.	wskazaniach na dzień wydania decyzji, nowotwory złośliwe; wskazania pozarejestracyjne : choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, sarkoidoza; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL Poziom odpłatności: ryczałt, bezpłatny do limitu, bezpłatny
Sulfa-salazyna (np. Salazopyrin EN®)	Leki przeciwzapalne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, pochodne kwasu aminosalicylowego Kod ATC: A07E C01	01.03.2001 r. Pfizer Europe MA EEIG	Sulfasalazyna wywiera działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwbakteryjne. Stosuje się ją w celu zahamowania stanów zapalnych, zwłaszcza błony śluzowej jelit, i w leczeniu czynnego	Reumatoidalne zapalenie stawów, oporne na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, choroby zapalne jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)	W RZS zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dojelitowe dwa razy na dobę. Zaleca się rozpocząć leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać	Leukopenia, utrata apetytu, zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku, szum w uszach, kaszel, zaburzenia żołądkowe, nudności, skaza krwotoczna, świąd, bóle stawów, gorączka	Finasowanie w ramach Wykazu D , w ramach Wykazu A: choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w

			reumatoidalnego zapalenia stawów				ChPL (wskazanie pozarejestrycyjne), finansowanie we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Poziom odpłatności: ryczałt lub 30%
--	--	--	----------------------------------	--	--	--	---

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

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Podstawowym celem leczenia chorych na SpA jest utrzymanie długoterminowej dobrej jakości życia i uczestnictwa 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 indywidualizowany 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, 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 SpA 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 SpA. 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 SpA.

Tabela 5.
Punkty końcowe w badaniach klinicznych leków stosowanych w leczeniu SpA

Punkt końcowy	Opis
Pierwszorzędowe punkty końcowe	
ASAS	<p>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.</p> <p>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.</p>
ASDAS	<p>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 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);

Punkt końcowy	Opis
	<p>• bardzo wysoka aktywność (ASDAS >3,5).</p> <p>Klinicznie istotna poprawa ASDAS zdefiniowana jest jako spadek wyniku ASDAS $\geq 1,1$ w stosunku do wartości początkowej, natomiast znaczną poprawę ASDAS zdefiniowano jako zmniejszenie ASDAS $\geq 2,0$ od wizyty początkowej.</p> <p>Wraz ze wzrostem dostępności skutecznych terapii axSpA remisja choroby jest coraz częściej uważana za właściwy cel terapeutyczny. Całkowita remisja w axSpA nie została jeszcze formalnie zdefiniowana i może nie być realistycznym celem. Częściowa remisja lub niska aktywność choroby, w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria, tj. choroba nieaktywna ASDAS <1,3, niska aktywność choroby ASDAS <2,1, częściowa remisja ASAS (wartość ≤ 2 (w skali 0-10) w każdej dziedzinie), BASDAI <3, jest bardziej realistyczna.</p>
Drugorzędowe punkty końcowe	
BASDAI	<p>BASDAI jest wskaźnikiem złożonym, który obejmuje ocenę przez chorych objawów bólu, dyskomfortu, sztywności i zmęczenia. Jest to szeroko stosowana miara aktywności choroby. Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzony przez poprawę o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w BASDAI uważany jest za przydatny do oceny klinicznej korzyści leczenia.</p>
Komponenty ASAS	<p>Innymi drugorzędownymi 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. Rozszerzenie 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 NRS¹¹ (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 (skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej). 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>
Wyniki zgłaszane przez chorych	<p>Wyniki i ocenę jakości życia zgłaszane przez chorych można uznać za drugorzędowe punkty końcowe. Subiektywna percepcja chorego jest ważną zmienną uzupełniającą, którą</p>

¹¹ skala numeryczna

Punkt końcowy	Opis
	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 białka C-reaktywnego (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) mogą być związane z aktywnością choroby i jej rokowaniem, nie ma danych potwierdzających je jako użyteczne surogaty do oceny skuteczności 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 – wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS) lub ogólnych narzędzi (np. SF-36 – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia). 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 w tomografii. Zmodyfikowany SASSS (skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa) 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.
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). 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:

Punkt końcowy	Opis
	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]. Ból można również ocenić na podstawie 2 z 6 pozycji wskaźnika ASDAS, które oceniają ból pleców i ból/obrzęk obwodowy.

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA 2017

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

SpA 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 spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, 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);
- ⊗ objawy choroby (np. ból);
- ⊗ zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych);
- ⊗ 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 dichotomiczne (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], *Rozporządzenia 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 2021] 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 6.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p><i>Spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych</i></p> <p>Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Taltz® jest szczegółowo określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.82.</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>Zganie 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. We wszystkich wskazaniach (łuszczyca plackowata u dorosłych i dzieci, łuszczykowe zapalenie stawów, spondyloartropatia osiowa) w przypadku chorych, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych chorych wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹²	<p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.82</i>: certolizumab pegol i etanercept.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.1.</p> <p>Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)</p> <p>W przypadku populacji po niepowodzeniu/nietolerancji leków biologicznych dostępnych w ramach programu oraz w przypadku chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorem/ami TNF-alfa.</p> <p>Najlepsze leczenie wspomagające rozumiane jest jako stosowanie NLPZ, kortykosteroidów i klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby.</p> <p>Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 6.1.</p>	Niezgodny z założonymi

¹² kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	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).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	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); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
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	<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); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

¹³ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); objawy choroby (np. ból); zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazy głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

10. Załączniki

10.1. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia

10.1.1. ASAS

W celu oceny odpowiedzi na leczenie 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, bólu kręgosłupa, funkcjonowania, stanu zapalnego, białka C-reaktywnego i ruchomości 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 jest specyficznym dla axSpA, 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 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 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 (PGA) 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 ($r = 0,57$). Choć 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, witalność, 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 pkt i SD 10 w ogólnej populacji. Dlatego wszystkie wyniki powyżej lub poniżej 50 pkt 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 SPARCC¹⁴ 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 oceniana 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

¹⁴ Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

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 7.
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.....	19
Tabela 2. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spondyloartropatii.....	27
Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Taltz®	46
Tabela 4. Charakterystyka komparatorów	52
Tabela 5. Punkty końcowe w badaniach klinicznych leków stosowanych w leczeniu SpA	63
Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	69
Tabela 7. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	80

13. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016
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
CADTH 2020a	CADTH, Clinical Review Report, Ixekizumab, May 2020, 1-120
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego, Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Diclac®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac, http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac50_tabldojelit_50mg.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel 25 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Ibuprofen Hasco®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Hasco http://leki.urpl.gov.pl/files/26_ibuprofen_Hasco.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Medrol®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Medrol http://leki.urpl.gov.pl/files/25_MEDROL_tab_4_16.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Meloxicstad®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Meloxicstad, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Meloxicstad.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Methotrexat-Ebewe®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Methotrexat-Ebewe, http://leki.urpl.gov.pl/files/26_MethotrexatEbewe.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Prednizon®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Encorton, http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Encorton.pdf (data dostępu: 11.04.2021 r.)
ChPL Salazopyrin EN®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Salazopyrin EN, http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Salazopyrin_EN_tabl_dojelit_500mg.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.)
Deodhar 2020a	Deodhar A., Mease P., Rahman P. i in., Ixekizumab Improves Patient-Reported Outcomes in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Coast-X Trial, <i>Rheumatol Ther</i> 2020, 1-16
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
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 4.03.2021 r.)
Instytut Reumatologii 2014	Instytut Reumatologii, Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych – ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian, 2014, 1-174
Kiltz 2012	Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, Krause D, Schmitz-Bortz E, Flörecke M, Bollow M, Braun J. Do patients with non-radiographic axial

Referencja	Opis bibliograficzny
	spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Sep;64(9):1415-22
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10Tom1.pdf (data dostępu: 14.04.2021 r.)
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.
Poddubny 2013	Poddubny D. Axial spondyloarthritis: is there a treatment of choice? Ther Adv Musculoskelet Dis. 2013;5(1):45-54
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: 22.04.2021 r.)
PTR 2007	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Reumatyzm tkanek miękkich, publikacja P.T.R., 2007, 1-90
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ (data dostępu: 11.03.2021 r.)
Rozporządzenie MZ 2021	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
Sieper 2016	Sieper J, Poddubny D. New evidence on the management of spondyloarthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2016;12(5): 282-95.
Sieper 2017	Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089): 73-84
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102
Stanisławska-Biernat 2015	Stanisławska-Biernat E., Zesztywniające 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
Wiland 2012	Wiland P., Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, Postępy Nauk Medycznych, t. XXV, nr 2, 2012
Zhao 2012	Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthropathy from network and pathway analysis, BMC Systems Biology. 2012;6(Suppl 1):S4
Zimmermann-Górska 2009	Zimmermann-Górska I., Reumatologia kliniczna, 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	

Referencja	Opis bibliograficzny
ACR/SAA/SPARTAN 2019	American College of Rheumatology / The Spondylitis Association of America, 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1285–1299
APLAR 2018	The Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations; Int J Rheum Dis. 2019; 22:340–356
ASAS – EULAR 2016	ASAS-EULAR, 2016 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2017; 76:978 - 991
BSR/BHPR 2017	British Society of Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology. BSR and BHPR guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. Rheumatology 2017;56: 313-316
CADTH 2020	CADTH, Canadian Drug Expert Committee Recommendation Ixekizumab, March 2020, 1-10
HAS 2020	HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 16 SEPTEMBRE 2020 ixékizumab TALTZ 80 mg, solution injectable en seringue et stylo préremplis, 2020, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18662_TALTZ_SpA_PIC_EI_AvisDef_CT18662.pdf (14.04.2021 r.)
NICE 2016	The National Institute for Health and Care Excellence, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis; Technology appraisal guidance, Published: 1 February 2016, 1-70
NICE 2017	The National Institute for Health and Care Excellence, Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management; NICE guideline Published: 28 February 2017, 1-33
NICE 2018	The National Institute for Health and Care Excellence, Golimumab for treating non-radiographic axial spondyloarthritis; Technology appraisal guidance Published: 10 January 2018, 1-12
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/TA718 (data dostępu: 22.07.2021 r.)
PSR 2016	Portuguese Society of Rheumatology, Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis; 2016 Update, Acta Reumatol Port. 2017;42:209 – 218
PTR 2017	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią - stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego; Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2, 110–118
SFR 2018	French Society for Rheumatology, 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis, Joint Bone Spine 85 (2018) 275 - 284
SSR 2018	Spanish Society of Rheumatology, Clinical Practice Guideline for the Treatment of Patients with Axial Spondyloarthritis and Psoriatic Arthritis, Spanish Society of Rheumatology; Published: 2018, 1-149
Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego (Stanisławska-Biernat) 2016	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, Spondyloartropatia osiowa i zeszczywniające zapalenie stawów kręgosłupa; Reumatologia 2016; supl. 1:15 - 21