



IGNORANTIA NOCET

# Rinvoq<sup>®</sup> (upadacytynib) stosowany w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza problemu decyzyjnego  
Wersja 1.1

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

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

Warszawa, 30.01.2023 r.

Osoby do kontaktu:

**Cezary Pruszek**

tel.: +48 602 10 44 55  
[cezary.pruszek@mahta.pl](mailto:cezary.pruszek@mahta.pl)

**Michał Jachimowicz**

tel.: +48 608 555 595  
[michal.jachimowicz@mahta.pl](mailto:michal.jachimowicz@mahta.pl)

**MAHTA Sp. z o.o.**

Warszawa 02-661  
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

| Autorzy    | Wykonywane zadania  |
|------------|---|
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koncepcja analizy;</li> <li>• Kontrola jakości;</li> <li>• Kontrola merytoryczna.</li> </ul>   |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis problemu zdrowotnego;</li> <li>• Oszacowanie liczebności populacji;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis wyboru komparatorów;</li> <li>• Opis interwencji;</li> <li>• Opis komparatorów;</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych.</li> </ul> |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opis komparatorów;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Wyszukiwanie i opis rekomendacji finansowych;</li> <li>• Opis interwencji.</li> </ul>   |
| [Redacted] | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyszukiwanie i opis wytycznych;</li> <li>• Opis spodziewanych efektów zdrowotnych;.</li> </ul>   |

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

### **Konflikt interesów:**

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

---

## Spis treści

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Indeks skrótów .....</b>  | <b>5</b>  |
| <b>Streszczenie.....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1. Cel analizy.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>2. Metodyka.....</b>  | <b>12</b> |
| <b>3. Problem zdrowotny.....</b>   | <b>13</b> |
| 3.1. Populacja docelowa.....   | 13        |
| 3.2. Definicja i klasyfikacja.....   | 14        |
| 3.3. Etiologia i patogenezę .....  | 15        |
| 3.4. Rozpoznawanie .....   | 16        |
| 3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie .....         | 19        |
| 3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny .....                              | 19        |
| 3.5.2. Rokowanie i powikłania.....   | 21        |
| 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby .....                                    | 22        |
| 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....                                   | 23        |
| 3.7. Aktualne postępowanie medyczne.....                                       | 24        |
| 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce | 25        |
| 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce .....                              | 40        |
| 3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza .....                                 | 42        |
| <b>4. Interwencja – upadacytynib.....</b>                                      | <b>44</b> |
| 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu .....                   | 47        |

---

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>5. Komparatory .....</b>  | <b>51</b> |
| <b>6. Efekty zdrowotne .....</b>   | <b>59</b> |
| <b>7. Rodzaj i jakość dowodów .....</b>  | <b>67</b> |
| 7.1. Kierunki analiz – PICOS .....   | 68        |
| <b>8. Załączniki .....</b>   | <b>71</b> |
| 8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ<br><i>w sprawie minimalnych wymagań</i> ..... | 71        |
| 8.2. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia .....   | 71        |
| <b>9. Spis tabel .....</b>   | <b>76</b> |
| <b>10. Spis rysunków .....</b>   | <b>77</b> |
| <b>11. Bibliografia.....</b>   | <b>78</b> |

---

## 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 spondyloarthropathy</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                                     |
| bLMPCh     | biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby  |
| 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  |

| Skrót    | Rozwinięcie   |
|----------|---|
| ESSG     | ang. <i>European Spondyloarthropathy Group</i> – Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii   |
| 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  |
| JAK      | ang. <i>Janus activated kinases</i> – Inhibitory kinaz janusowych   |
| JSEQ     | ang. <i>Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości snu  |
| ksLMPCh  | klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby  |
| LMPCh    | leki modyfikujące przebieg choroby  |
| ŁZS      | łuszczycowe zapalenie stawów  |
| MASES    | ang. <i>Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score</i> – skala służąca do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych                                     |
| 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 spondyloarthropathy</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych   |
| NRS      | ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna   |
| NLPZ     | ang. <i>nonsteroidal anti-inflammatory drugs</i> – niesterydowe leki przeciwzapalne   |
| 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  |

| Skrót     | Rozwinięcie   |
|-----------|---|
| 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   |
| PTR       | Polskie Towarzystwo Reumatologiczne   |
| QALY      | ang. <i>quality-adjusted life year</i> – liczba lat życia skorygowana jego jakością   |
| 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   |
| SFR       | fr. <i>Société française derumatologie</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>spondyloarthritis</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

Celem Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz. W ramach tego dokumentu przedstawiono opis problemu zdrowotnego, interwencji oraz technologii opcjonalnych. W następstwie tego zdefiniowano kryteria włączania badań do analizy klinicznej według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

### POPULACJA

Upadacytynib (UPA) zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego Rinvoq®*, jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wynik rezonansu magnetycznego (MR), u których odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) była niewystarczająca.

Lek *Rinvoq®*, ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego B.82*.

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku *Rinvoq®*, jest ograniczona zapisami wnioskowanego *Programu lekowego*.

Spondyloartropatie (SpA) obejmują grupę chorób zapalnych charakteryzujących się przewlekłymi zmianami w obrębie stawów kręgosłupa, tkanek okołokręgosłupowych oraz stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych, a także stanami zapalnymi w wielu innych narządach i układach. Dokładna przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Prawdopodobnie wpływ na tę chorobę mają czynniki genetyczne (m.in. antygen HLA-B27) oraz zakażenia.

### NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

Obecnie w ramach Programu lekowego „*Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK*” finansowane są cztery technologie: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab oraz sekukinumab.

U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo zastosowania terapii dwoma NLPZ (przez co najmniej 4 tygodnie), zaleca się rozpoczęcie leczenia bLMPCh, a obecnie praktykuje się rozpoczynanie terapii od zastosowania inhibitora TNF-alfa. W przypadku niepowodzenia tej terapii zaleca się zmianę na inny inhibitor TNF-alfa lub inhibitor interleukiny 17 (IL-17i). Jednak w przypadku nr-axSpA dostępne opcje leczenia pozostają ograniczone. W terapii axSpA konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby i kortykosteroidy nie są skuteczne i dlatego nie są zalecane w leczeniu objawów osiowych. Gdy chorzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na NLPZ i wymagane są bardziej zaawansowane terapie ogólnoustrojowe, dostępne leki biologiczne podaje się podskórnym lub dożylnym. Do tej pory nie było zatwierdzonych doustnych terapii celowanych w leczeniu nr-axSpA, a zarejestrowany w tym wskazaniu w lipcu 2022 upadacytynib stanowi pierwszy produkt leczniczy, który może być podawany w ten sposób. Co więcej, w ramach obowiązującego programu lekowego nie jest możliwe podjęcie terapii lekiem o odmiennym mechanizmie działania niż inhibitory TNF-alfa i inhibitory IL-17.

U chorych istnieje zatem znaczna niezaspokojona potrzeba odnośnie finansowania ze środków publicznych w Polsce skutecznej i bezpiecznej opcji terapeutycznej w postaci upadacytynibu

Zwiększenie możliwości terapeutycznych u chorych ze zdiagnozowanym nr-axSpA jest istotne w kontekście zapobiegania narastaniu stanu zapalnego a tym samym postępowi choroby. Skuteczne leczenie oznacza ograniczenie dolegliwości bólowych, zachowanie ruchomości stawów kręgosłupa a tym samym możliwość uczestniczenia w życiu społecznym i zawodowym, co przekłada się na zachowanie dobrej jakości życia chorych. Należy podkreślić, iż zastosowanie skutecznej terapii ma szczególne znaczenie u chorych w wieku produkcyjnym, ponieważ ogranicza wykorzystanie świadczeń socjalnych oraz wpływa korzystnie na redukcję absenteizmu i prezenteizmu w pracy.



## INTERWENCJA

Przedmiotem analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy *Rinvoq*®. Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Hamowanie JAK1 przez UPA moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny.

Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.

Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych ze spondyloartropatią osiową, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.

### Sposób podawania:

Produkt leczniczy *Rinvoq*® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki

## KOMPARATOR

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.

W leczeniu rozpatrywanej populacji docelowej jako komparatory dla UPA należy rozważyć leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego B.82* tj. **certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab**.

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

## PUNKTY KOŃCOWE

W ramach *Analizy klinicznej* dla leku *Rinvoq*® (upadacytynib) stosowanego w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna;
- ocena sprawności;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- aktywność choroby;
- objawy choroby;
- zmiany radiograficzne;
- 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.

## METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- 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).
- Publikacje pełnotekstowe.

- 
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.
  - Publikacje w językach: polskim i angielskim.
-

---

## 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, pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać analizę problemu decyzyjnego (APD).

Celem APD dla leku Rinvoq® (upadacytynib) 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 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, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

- 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

### 3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).

Ponadto produkt leczniczy Rinvoq® wskazany jest również:

- w leczeniu dorosłych chorych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja leczenia na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh);
- w leczeniu dorosłych chorych z czynnym łuszcycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja leczenia na jeden lub więcej LMPCh;
- w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne;
- w leczeniu dorosłych i młodzieży  $\geq 12$  r.ż. z umiarkowanym do ciężkiego atopowym zapaleniem skóry, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- w leczeniu dorosłych chorych z umiarkowanym do ciężkiego wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, utrata odpowiedzi lub nietolerancja leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Rinvoq® (upadacytyrib) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

---

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Rinvoq®.

## 3.2. Definicja i klasyfikacja

**Spondyloartropatiami** (SpA) określa się grupę chorób zapalnych charakteryzujących się przewlekłymi zmianami w obrębie stawów kręgosłupa, tkanek okołokręgosłupowych oraz stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, jak również stanami zapalnymi w wielu innych narządach i układach [Opracowanie AOTMiT 2022, Szczeklik 2022].

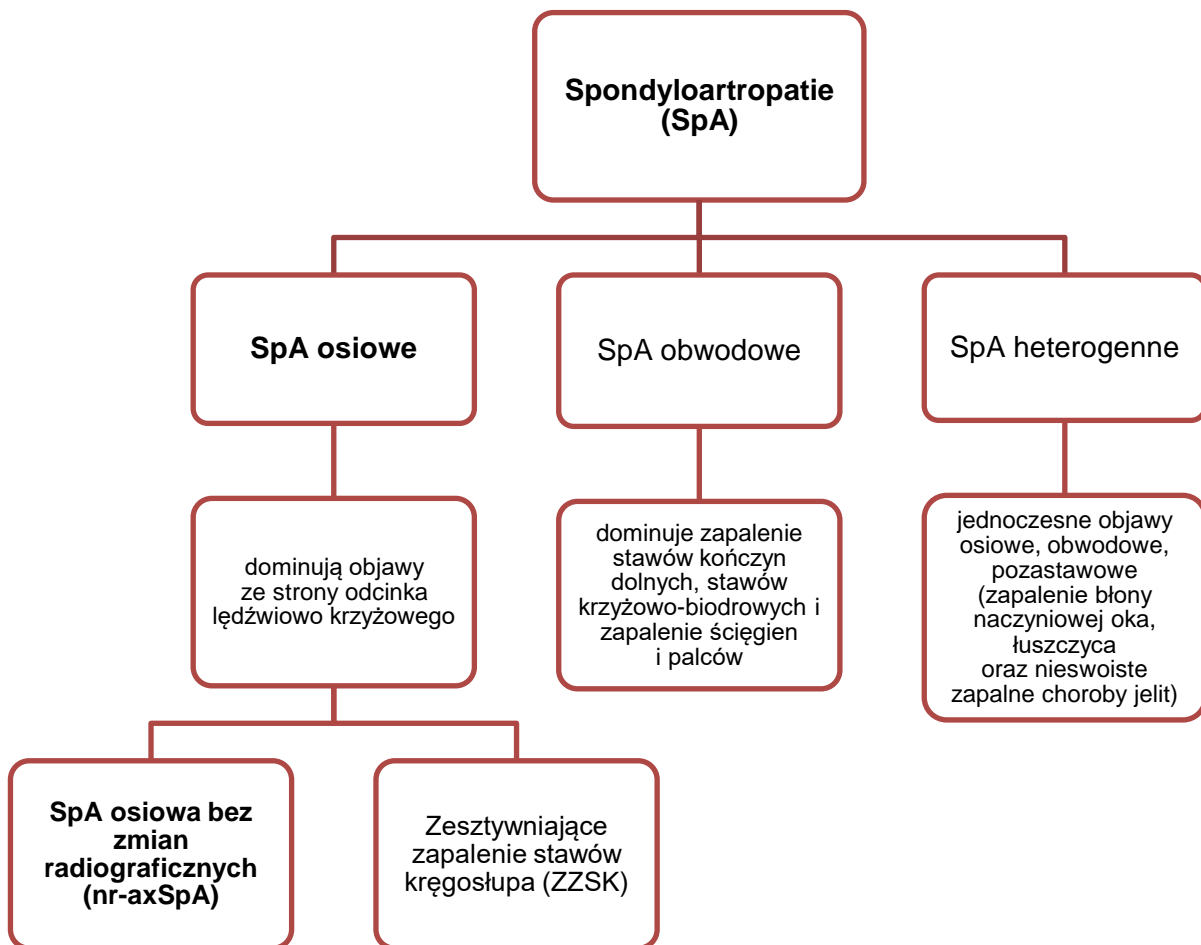
Dokładna przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Prawdopodobnie wpływ na tę chorobę mają czynniki genetyczne (m.in. antygen HLA-B27) oraz zakażenia [Opracowanie AOTMiT 2022, Szczeklik 2022].

Do spondyloartropatii zalicza się najczęściej: łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego oraz młodzieńczą spondyloartropatię [Szczeklik 2022].

Poniżej przedstawiono podział spondyloartropatii zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ASAS.

---

**Rysunek 1.**  
**Podział spondyloartropatii zgodnie z kryteriami ASAS**



Źródło: opracowanie własne na podstawie PTR 2022, Szczeklik 2022

### 3.3. Etiologia i patogeneza

Patogeneza spondyloartropatii nie jest do końca poznana i wciąż stanowi przedmiot wielu badań. Przez lata uwaga naukowców skoncentrowana była wokół czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa) i lekach hamujących jego aktywność. Obecnie istnieją dowody na znaczącą rolę szlaku IL-17/IL-23 w rozwoju spondyloartropatii. Zaobserwowano, że HLA-B27 (ludzki antygen leukocytny B27) ma zdolność do indukowania produkcji IL-17 i IL-23, co wiąże się z rozwojem i podtrzymywaniem stanu zapalnego. Dodatkowo HLA-B27 zwiększa ekspansję limfocytów Th17 i syntezę IL-17. Zwiększona liczba komórek produkujących IL-17, w tym komórek Th17 jest często oznaką wczesnego początku spondyloartropatii [PTR 2022].

Antygen HLA-B27 występuje u 80-98% chorych z SpA i tylko u 8% osób w populacji ogólnej [Szczeklik 2022]. Dlatego też u osób z obecnością tego antygenu występuje zwiększone ryzyko zachorowania na SpA [PTR 2022]. Złożony charakter zaburzenia wskazuje na jego etiologię wieloczynnikową. Dodatkowo uważa się, że przyczyną SpA mogą być także zakażenia [Opracowanie AOTMiT 2022]. Uważa się, że czynniki zakaźne mogłyby uczestniczyć w powstawaniu zapalenia za pośrednictwem antygenu HLA-B27. U chorych na SpA stwierdza się zwiększoną przepuszczalność błon śluzowych, co może przyczyniać się do łatwiejszego przenikania drobnoustrojów do tkanek oraz powstawanie mikrourazów odpowiedzialnych za zmiany w ścianach naczyń. To właśnie mikrourazy uważane są za jedną z przyczyn powstawania zmian zapalnych w obrębie przyczepów ścięgniętych [Pomorska 2020, Sudoł-Szopińska 2017].

### 3.4. Rozpoznawanie

Według danych PTR, rozpoznanie spondyloartropatii względem pierwszych objawów jest opóźnione nawet o 10 lat, co znacząco wpływa na skuteczność leczenia oraz ma swoje odzwierciedlenie w przedwczesnej śmiertelności chorych [PTR 2022].

Aż u 60% chorych objawy radiologiczne pojawią się dopiero po  $\geq 10$  latach aktywnej choroby [Slobodin 2015]. Rozpoznanie choroby jest również utrudnione ze względu na różnice w obrazie klinicznym SpA między mężczyznami i kobietami. Wiek rozpoznania axSpA u kobiet i mężczyzn nie różni się istotnie, lecz opóźnienia diagnostyczne u kobiet są większe. Według najnowszych danych, mediana opóźnienia rozpoznania może wynosić od 9 do 14 lat u kobiet i od 5 do 7 lat u mężczyzn. Ponadto, jest ona również istotnie dłuższa u chorych bez antygenu HLA-B27, niż u osób, u których on występuje (odpowiednio 11,4 i 8,5 lat) [PTR 2022].

W związku z opóźnieniem rozpoznania SpA u wielu chorych, istotna jest odpowiednia edukacja zarówno samych chorych, jak i ich rodzin, w tym opanowanie przez chorych ćwiczeń zapobiegających powstawaniu sztywności kręgosłupa, co umożliwi aktywne zapobieganie niepełnosprawności. Ponadto rozpowszechnienie edukacji na temat choroby pozwoliłoby na zwiększenie świadomości społeczeństwa i zgłaszanie się do lekarza z wczesnymi objawami kostno-stawowymi, prowadząc w konsekwencji do szybkiego rozpoznania choroby i rozpoczęcia leczenia [Szczeklik 2022]. U osób z zapalnym bólem kręgosłupa, bez zmian



---

radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych i kręgosłupie można wykryć chorobę za pomocą oznaczenia obecności antygenu HLA-B27 [Zimmermann-Górska 2017].

Kliniczne rozpoznanie axSpA powinno być dokonane na podstawie obrazu klinicznego w połączeniu z badaniami obrazowymi (stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa) i laboratoryjnymi [ASAS-EULAR 2022]. Szczególne znaczenie ma w tym przypadku badanie metodą MRI, pozwalające na wykrycie zmian zapalnych odpowiednio wcześnie, czyli przed powstaniem zaawansowanych zmian w kręgosłupie, polegających m.in. na tworzeniu zrostów między trzonami kręgów. Wczesne rozpoznanie choroby ma ogromne znaczenie dla skuteczności leczenia, a także dla zapobiegania kalectwu. [Zimmermann-Górska 2017]. Należy podkreślić, że rozpoznanie i leczenie SpA powinno być prowadzone przez lekarza reumatologa, doświadczonego w leczeniu tej grupy chorób [Korkosz 2021, ASAS-EULAR 2022]. Istotna jest również współpraca lekarzy różnych specjalności ze względu na heterogeny charakter choroby oraz mnogość zajętych układów i narządów, co wpływa bezpośrednio na potrzebę dopasowania indywidualnej terapii [ASAS-EULAR 2022].

Istnieje kilka rodzajów kryteriów diagnostycznych SpA. Na początku lat 90. Sformułowano dwa główne kryteria klasyfikacyjne dotyczące rozpoznania spondyloartropatii – kryteria Amora oraz kryteria ESSG (Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii). Odnoszą się one do całej grupy chorych na SpA i były popularne zanim stała się dostępna metoda rezonansu magnetycznego [Wiland 2012, van den Berg 2011].

Obecnie największe znaczenie w rozpoznawaniu spondyloartropatii mają kryteria klasyfikacyjne ASAS (ang. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*) [Korkosz 2021]. Grupa ASAS zaproponowała, aby podzielić chorych w zależności od obrazu klinicznego na chorych z dominującym zajęciem szkieletu osiowego (osiowa SpA), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub bez takiego zapalenia oraz z dominującym zajęciem stawów obwodowych (obwodowa SpA). Kryteria ASAS pozwoliły również na rozróżnienie radiograficznej oraz nieradiograficznej postaci SpA [Van den Berg 2011].

W tabeli poniżej znajdują się objawy zdefiniowane przez ASAS jako umożliwiające odróżnienie spondyloartropatii osiowej od obwodowej.

---

**Tabela 1.**  
**Spondyloartropatie z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa i spondyloartropatie z dominującym zapaleniem stawów obwodowych**

| SpA z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa  | SpA z dominującym zajęciem stawów obwodowych  |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wczesna SpA osiowa bez zmian na RTG</li> <li>• ZZSK</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reaktywne zapalenie stawów</li> <li>• Łuszczycowe zapalenie stawów</li> <li>• Zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit</li> <li>• SpA niezróżnicowane</li> </ul> |

Źródło: opracowanie własne na podstawie *van den Berg 2011*

Dzięki kryteriom ASAS z 2009 roku możliwe jest wczesne rozpoznanie **osiowej spondyloartropatii**, jeszcze 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) [van den Berg 2011, Szczeklik 2022].

W tabeli poniżej znajdują się kryteria dotyczące rozpoznawania osiowej spondyloartropatii.

**Tabela 2.**  
**Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS – chorzy z bólem pleców trwającym  $\geq 3$  miesiące w wieku poniżej 45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości**

| Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu obrazowym* i $\geq 1$ objaw spondyloartropatii**  | lub | Obecny antygen HLA-B27 plus $\geq 2$ inne objawy spondyloartropatii**  |
|--|-----|--|
| <p>*zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywne (ostre) zapalenie w MRI silnie wskazujące na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane z SpA;</li> <li>• potwierdzone radiologicznie zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie &gt;II lub jednostronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie III-IV).</li> </ul> | lub | <p>**objawy spondyloartropatii zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalny ból krzyża;</li> <li>• zapalenie stawów;</li> <li>• zapalenie przyczepów ścięgniętych (w obrębie pięty);</li> <li>• zapalenie błony naczyniowej oka;</li> <li>• zapalenie palców;</li> <li>• łuszczyca;</li> <li>• choroba Leśniowskiego-Crohna/wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> <li>• dobra odpowiedź na NLPZ;</li> <li>• SpA w wywiadzie rodzinnym;</li> <li>• HLA-B27;</li> <li>• zwiększone stężenie CRP.</li> </ul> |

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Wiland 2012 i van den Berg 2011*

ASAS wprowadziło również 5 kryteriów pozwalających ocenić u chorego zapalny ból kręgosłupa. Kryteria te, stosowane są u chorych z przewlekłym bólem pleców (trwającym  $\geq 3$  mies.) i obejmują:

- wiek zachorowania <40 r.ż.;
- przewlekły (powolny) początek choroby;
- poprawa po ćwiczeniach;
- brak poprawy po odpoczynku;
- ból pojawiający się w nocy (z poprawą po wstaniu z łóżka).

Zapalny ból kręgosłupa rozpoznaje się w przypadku spełnienia 4/5 wymienionych powyżej kryteriów [Wiland 2012].

Należy zaznaczyć, że zaproponowane przez ASAS kryteria są przede wszystkim kryteriami klasyfikacyjnymi, nie diagnostycznymi. Przy rozpoznaniu nr-axSpA należy również wziąć pod uwagę chorych z niejednoznacznym obrazem choroby. Kliniczna diagnoza nr-axSpA oprócz objawów klinicznych powinna opierać się także na wynikach laboratoryjnych i zmianach w badaniach obrazowych [ASAS-EULAR 2022, Korkosz 2021, Slobodin 2015].

Częstym błędem w codziennej praktyce klinicznej jest nadrozpoznowalność SpA z uwagi na stawianie diagnozy tylko na podstawie liczby punktów ujętych w kryteriach ASAS [Korkosz 2021, Slobodin 2015].

## **3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie**

### **3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny**

Głównymi objawami spondyloartropatii osiowych jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów kręgosłupa, które spowodowane są procesem zapalnym w ich obrębie [PTR 2022].

Ból kręgosłupa najczęściej zaczyna się w młodym wieku, występuje w godzinach nocnych i porannych oraz towarzyszy mu uczucie sztywności porannej. Nie ustępuje również po odpoczynku, lecz zmniejsza się po ćwiczeniach fizycznych. Ból może także promieniować od kręgosłupa ku przodowi, wzdłuż żeber. W miarę postępu choroby pojawiają się bóle odcinka piersiowego kręgosłupa i szyi, często z towarzyszącymi trudnościami w oddychaniu i zmniejszonej ruchomości klatki piersiowej [Szczeklik 2022].

---

W wyniku długotrwałego procesu zapalnego może dochodzić do nieodwracalnych zmian w kręgosłupie, co skutkuje ograniczeniem jego ruchomości, a u części chorych nawet całkowitym jego usztywnieniem. Towarzyszy temu trudność w schylaniu się do przodu i do boku, dotknięciu palcami do podłogi czy obróceniu szyi, tzw. objaw wstecznego biegu [Szczeklik 2022].

Spondyloartropatia jest przewlekłą chorobą o podłożu zapalnym z różnorodnymi manifestacjami klinicznymi, które obejmują zróżnicowane objawy. Choroba obejmuje zarówno stawy, jak i inne narządy i układy, w tym narząd wzroku z wystąpieniem objawów zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej, skórę (łuszczycowe zapalenie stawów) i jelita (choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego). W konsekwencji takiego zróżnicowania objawów każdy chory może prezentować odmienny obraz kliniczny, co wiąże się z koniecznością odpowiedniego dostosowania terapii dla każdego chorego [PTR 2022, Szczeklik 2022].

Obecnie wiadomo, że występują różnice w obrazie klinicznym axSpA w zależności od płci. U mężczyzn kluczowym objawem klinicznym w diagnozie axSpA jest zapalny ból dolnego odcinka kręgosłupa, natomiast u kobiet dolegliwości osiowe dotyczą często odcinka szyjnego i piersiowego kręgosłupa. Dodatkowo, u kobiet choroba ta, przebiega znacznie częściej z zajęciem stawów obwodowych i przyczepów ścięgniętych. Częściej współwystępują również nieswoiste zapalenia jelit, łuszczycy oraz depresja. Kolejną różnicą jest rzadsze występowanie antygenu HLA-B27 oraz podwyższonego stężenia białka CRP u kobiet. W obrazie klinicznym axSpA u kobiet manifestacja bólu kręgosłupa i ogólnego zmęczenia jest znacznie bardziej wyrażona niż u mężczyzn, a przewlekły uogólniony ból częściej spełnia również kryteria rozpoznania fibromialgii [PTR 2022].

SpA osiowe kojarzone było głównie z występowaniem ZZSK. Jednak część chorych z bólem kręgosłupa i/lub stawów krzyżowo-biodrowych, spełniających kryteria rozpoznania osiowego SpA, nie spełnia radiograficznych kryteriów rozpoznania ZZSK. Dla tych chorych wprowadzone zostało rozpoznanie SpA osiowej bez zmian radiograficznych [Sikorska 2021].

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych może być wcześniejszym stadium ZZSK, choć nie rozstrzygnięto, czy nie stanowi ona odrębnej jednostki chorobowej. U chorych występują klasyczne objawy podmiotowe i przedmiotowe takie jak w przypadku ZZSK, jednak

---

---

brak jest zaawansowanych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych [Sikorska 2021].

Nie u wszystkich chorych z axSpA bez zmian radiologicznych, rozwinię się ZZSK [Sikorska 2021]. Progresja choroby do ZZSK występuje u około 12% chorych po 2 latach [Sieper 2016], u 16% chorych w czasie 5 lat [PTR 2022] oraz nawet u 40% chorych w czasie 10 lat [Protopopov 2018]. U kobiet istnieje większe prawdopodobieństwo niż u mężczyzn, że axSpA bez zmian radiologicznych nie ulegnie progresji do ZZSK. Nie wpływa to jednak na nasilenie objawów klinicznych, które jest porównywalne w obu postaciach choroby [PTR 2022].

### **3.5.2. Rokowanie i powikłania**

Cechą charakterystyczną spondyloartropatii zapalnych jest to, iż mają początek w młodym wieku, przy czym szczyt zachorowań przypada na około 30. r.ż. Zarówno radiograficzna, jak i nieradiograficzna postać axSpA w podobny sposób wpływają na jakość życia i obciążenie chorych. W porównaniu z populacją ogólną, oczekiwana długość życia chorych z ZZSK jest krótsza, głównie z uwagi na występujące powikłania, w tym powikłania kardiologiczne [Opracowanie AOTMiT 2022]. Szacuje się, że ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na SpA jest zwiększone od 1 do 5 razy w porównaniu ze zdrową populacją, z czym wiąże się wyższe ryzyko zgonu u tych chorych [Instytut Reumatologii 2014].

Ryzyko zachorowania na SpA jest wyższe u osób z obecnością antygenu HLA-B27 w porównaniu z osobami bez obciążającego wywiadu rodzinnego. Ponadto, ryzyko to jest wyższe wśród krewnych osób z rozpoznaniem SpA i występowaniem antygenu HLA-B27, a także wśród krewnych z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka [PTR 2022].

O progresji SpA może świadczyć podwyższone stężenie białka CRP oraz aktywny obraz zapalenia w badaniu MRI [Ghosh 2017]. Choroba przebiega z postępującym w czasie procesem zapalnym i skutkuje zniesieniem prawidłowych krzywizn kręgosłupa, ograniczeniem ruchomości czy zmniejszeniem rozszerzalności klatki piersiowej [Szczeklik 2022]. Końcowy etap choroby cechuje pochylona postawa ciała chorego oraz obecność kostnienia więzadeł kręgosłupa w badaniu obrazowym [ASAS/EULAR 2022].

Rokowanie w przebiegu SpA zależy w dużym stopniu od odpowiedzi chorego na leczenie [Davis 2019]. Poprawa rokowania u chorych powinna obejmować dostęp do wczesnej

---

diagnostyki w warunkach ambulatoryjnych oraz równym dostępie do wszystkich zarejestrowanych terapii [PTR 2022]. Odpowiednio szybko wdrożona i skuteczna terapia może przyczynić się do wyhamowania stanu zapalnego i tym samym braku progresji choroby do postaci radiograficznej [ArthAus 2019]. Ustabilizowana i efektywnie leczona SpA może z czasem nie dawać żadnych objawów, a część chorych jest w stanie prowadzić normalną aktywność życiową [ArthAus 2019].

### 3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

Monitorowanie chorych na axSpA powinno obejmować ocenę skuteczności leczenia na podstawie opinii chorych (PRO, ang. *Patient-reported outcomes*), uzyskane wyniki kliniczne, jak również przeprowadzenie badań laboratoryjnych oraz obrazowych. Co więcej, częstość przeprowadzania tej oceny powinna być prowadzona z uwzględnieniem objawów choroby i ich nasilenia, jak również stosowanego leczenia [ASAS-EULAR 2022, Felis-Giemza 2017].

Najczęściej wykonywanymi badaniami laboratoryjnymi w przebiegu SpA jest oznaczenie stężenia białka CRP oraz odczynu Biernackiego. Podwyższone wartości tych parametrów mogą wskazywać na nasilenie procesu zapalnego i umożliwiają ocenę aktywności choroby. Należy jednak zaznaczyć, że nie są to badania specyficzne dla SpA, dlatego konieczna jest równoległa ocena stanu klinicznego chorego [ASAS-EULAR 2022].

W ocenie odpowiedzi chorego na zastosowanie leczenia główne znaczenie ma nasilenie bólu kręgosłupa, obecność bólu stawów obwodowych, czas i nasilenie sztywności porannej oraz ogólnego zmęczenia, a także podwyższenie stężenia CRP i/lub M.IN. O ciężkim przebiegu choroby świadczy zwykle zajęcie stawów obwodowych (szczególnie stawu biodrowego) oraz zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej [Korkosz 2021, Szczeklik 2022].

Według najnowszych wytycznych ASAS-EULAR 2022 nie zaleca się przeprowadzania rutynowych badań MRI, głównie ze względu na jego niejasną przydatność w monitorowaniu choroby oraz wysokie koszty. Zastosowanie MRI ogranicza się jedynie do wykrywania zmian we wczesnym etapie choroby [ASAS-EULAR 2022]. RTG stawów krzyżowo-biodrowych w celu oceny efektywności leczenia i dynamiki zmian, powinno być wykonywane w co najmniej 2 letnich odstępach czasu. Badanie RTG pozwala na ocenę włóknisto-kostnych mostów (ang. *Syndesmophytes*) powstających w czasie trwania choroby [ASAS-EULAR 2022]. Istnieje

szereg instrumentów, służących do oceny aktywności choroby oraz zmian strukturalnych w przebiegu axSpA, takich jak wskaźnik ASDAS, kwestionariusz BASDAI czy kryteria ASAS [ASAS-EULAR 2022]. **Szczegółowy opis parametrów stosowanych w celu monitorowania choroby i wyników leczenia u chorych na spondyloartropatię osiową przedstawiono w Załączniku 8.1.**

W Programie lekowym B.82 monitorowanie leczenia polega ocenie skuteczności (BASDAI oraz ASDAS) zastosowanej terapii oraz na wykonaniu badań obejmujących ocenę takich parametrów jak: morfologia krwi, odczyn Biernackiego (OB), stężenie białka C-reaktywnego (CRP), stężenie kreatyniny w surowicy, AspAT oraz AIAT . Oceny te należy wykonać po 3 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) i 6 miesiącach ( $\pm 1$  miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej.

### 3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

#### Epidemiologia

Szacuje się, że SpA występuje z częstością 0,9-1,7% w populacji ogólnej. Według różnych badań nr-axSpA dotyczy od około 0,1-0,5% do nawet >1% populacji (co czyni ją równie częstą, jak RZS) [Opracowanie AOTMiT 2022, PTR 2022].

Zgodnie z danymi z 2016 roku, stosunek ZZSK do nr-axSpA wynosił 1,03:1. Częstość występowania nr-axSpA jest praktycznie taka sama u obu płci, jednak informacje te są ograniczone ze względu na historyczne dane epidemiologiczne oraz niedostateczne rozpoznawanie osiowej SpA u kobiet [PTR 2022].

Początek choroby obserwuje się najczęściej u młodych dorosłych, a szczyt zachorowań przypada na ok 30 r.ż. [PTR 2022, Szczeklik 2022].

#### Spółeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

SpA ze względu szerokie spektrum objawów oraz przewlekły charakter ma znaczny wpływ na prawidłowe funkcjonowanie oraz jakość życia chorych. Największy wpływ na wykonywanie codziennych czynności mają ból kręgosłupa, utrata mobilności, zmęczenie oraz zaburzenia snu [Rosenbaum 2019, Sieper 2016].

Chorzy z SpA mierzą się także z dolegliwościami psychicznymi. Zgłaszają liczne trudności w relacjach społecznych, jak również takich codziennych aktywnościach jak prowadzeniu samochodu czy aktywności rodzicielskie. Znaczny problem stanowi również współwystępująca depresja, na którą bardziej narażone są kobiety [PTR 2022]. Na depresję choruje ok. 11% – 64% osób z nr-axSpA, a u ok. 16% – 20% chorych stwierdza się występowanie niepokoju [Husakova 2022]. W badaniu z 2020 roku, w którym udział brało 235 chorych z axSpA, zaburzenia psychiczne stwierdzono u znacząco większej liczby kobiet niż mężczyzn (41% chorych kobiet vs 23% chorych mężczyzn) [Wright 2020].

Upośledzone funkcjonowanie fizyczne wpływa także negatywnie na produktywność chorych. W związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10-30% chorych na SpA rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby [Opracowanie AOTMiT 2022]. Według danych ZUS, w latach 2017-2021 brak było istotnej poprawy w zakresie liczby dni absencji w pracy u chorych na axSpA. Spowodowane jest to głównie ograniczonym dostępem do skutecznej terapii dla tych chorych [PTR 2022].

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [BIA Rinvoq®] będącej integralną częścią niniejszej analizy.

### **3.7. Aktualne postępowanie medyczne**

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK przedstawiono w poniższych rozdziałach (rozdziały 3.7.1, 3.7.2), w których opisano opcje terapeutyczne zalecane przez zagraniczne oraz polskie wytyczne kliniczne, jak również opisano praktykę kliniczną w Polsce określoną na podstawie programu lekowego: „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”.

Z kolei opis niezaspokojonej potrzeby medycznej przedstawiono w rozdziale 3.7.3.



### 3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia spondyloartropatii.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 12 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 3 dokumenty wydane przez polskie organizacje. Analizowano wytyczne opublikowane nie później niż w 2016 roku.

Odnalezione zagraniczne i polskie wytyczne kliniczne dotyczące leczenia spondyloartropatii przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Wytyczne zagraniczne i polskie

| Organizacja <sup>1</sup> | Rok wydania | Cel  |
|--------------------------|-------------|--|
| <b>Zagraniczne</b>       |             |  |
| ASAS-EULAR               | 2022        | Leczenie osiowych spondyloartropatii   |
| SFR                      | 2022        | Postępowanie u chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ŁZS                         |
| NICE                     | 2021        | Leczenie spondyloartropatii u dorosłych  |
| ACR/SAA/SPARTAN          | 2019        | Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i ZZSK                    |
| APLAR                    | 2018        | Leczenie spondyloartropatii osiowej  |
| 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                                 |

<sup>1</sup> 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   | 2017 | Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w spondyloartropatii          |
| NICE   | 2016 | Zastosowanie inhibitorów TNF w leczeniu spondyloartropatii osiowej       |
| PSR  | 2016 | Zastosowanie terapii biologicznych w leczeniu osiowej spondyloartropatii |
| <b>Polskie</b>   |      |  |
| PTR  | 2022 | Leczenie osiowych spondyloartropatii w Polsce                            |
| PTR  | 2017 | Sekukinumab w leczeniu chorych z osiową spondyloartropatią               |
| Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego | 2016 | Leczenie spondyloartropatii  |

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu SpA są **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)** w celu kontroli objawów choroby. Zgodnie z wytycznymi, żaden konkretny nie jest rekomendowany jako lek z wyboru. U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą, NLPZ powinny być stosowane w sposób ciągły. W przypadku chorych z niewystarczającą odpowiedzią, przeciwwskazaniami lub nietolerancją NLPZ rekomendowane jest doraźne leczenie bólu za pomocą innych analgetyków, takich jak opioidy (m.in. tramadol), czy paracetamol.

Zgodnie z wytycznymi, leczenie za pomocą **kortykosteroidów** doustnych nie jest zalecane u chorych z osiową SpA. W przypadku objawów obwodowych choroby można rozważyć miejscowe wstrzyknięcie kortykosteroidu w celu ograniczenia procesu zapalnego.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi nie zaleca się stosowania u chorych z postacią osiową SpA bez zmian radiograficznych **niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby** o podłożu reumatycznym, do których należą sulfasalazyna oraz metotreksat. Terapię taką należy rozważyć jedynie, jeśli leczenie za pomocą inhibitorów TNF-alfa nie jest możliwe lub w przypadku objawów obwodowych choroby.

**Inhibitory TNF-alfa** zalecane są w II linii leczenia SpA, u chorych z utrzymującymi się objawami i niewystarczającą odpowiedzią na leczenie pierwszego wyboru za pomocą leków z grupy NLPZ, żaden z inhibitorów TNF-alfa nie jest preferowany jako leczenie z wyboru. W przypadku niepowodzenia terapii wytyczne rekomendują zmianę na alternatywny lek z tej samej grupy lub zastosowanie inhibitora IL-17A – **sekukinumabu lub iksekizumabu** lub **inhibitora JAK**. Inhibitory IL-17A zalecane są w leczeniu chorych z czynną postacią osiową SpA bez zmian radiograficznych.

W najnowszych wytycznych pojawiły się również informacje o skuteczności stosowania inhibitorów JAK: **tofacytynibu oraz upadacytynibu** w leczeniu osiowej SpA bez zmian radiograficznych. Zgodnie z wytycznymi *ASAS-EULAR* z 2022 roku włączenie leczenia inhibitorem JAK należy rozważyć u chorych z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego oraz u chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia za pomocą inhibitora TNF-alfa lub IL-17A.

Podsumowanie zaleceń przedstawionych w wytycznych:

- I. Pierwsza linia leczenia:
  - a. NLPZ;
  - b. Miejscowe GKS, sulfasalazyna, metotrekstat – w przypadku objawów zapalenia stawów obwodowych lub krzyżowo-biodrowych lub zapalenia przyczepów ścięgniastych pomimo stosowania NLPZ;
- II. Druga linia leczenia:
  - a. Inhibitory TNF-alfa;
  - b. SEK / IKS / TOF / UPA;
- III. Trzecia linia leczenia:
  - a. Inny inhibitor TNF-alfa – w przypadku braku odpowiedzi na jeden inhibitor TNF-alfa;
  - b. SEK / IKS / TOF / UPA – w przypadku braku odpowiedzi na dwa inhibitory TNF-alfa;

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

**Tabela 3.**  
**Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spondyloartropatii**

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia               |  |
|--------------------------------------|-------------------------|--|
|                                      | Terapia                 | Populacja  |
| <b>Wytyczne zagraniczne</b>          |                         |  |
| ASAS-EULAR 2022                      | <b>Zalecenia ogólne</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie chorych ze spondyloartropatią osiową powinno być zindywidualizowane w zależności od aktualnych objawów choroby (osiowych, obwodowych, pozastawowych) oraz charakterystyki chorego, tj. chorób współtowarzyszących i czynników psychospołecznych;</li> <li>○ Leczenie powinno być prowadzone zgodnie z wcześniej określonym celem;</li> <li>○ Brak odpowiedzi na stosowane leczenie powinien skłonić do zastanowienia się nad poprawnością diagnozy choroby i rozważenia obecności chorób współistniejących;</li> <li>○ W przypadku wystąpienia znacznej zmiany przebiegu choroby, należy wziąć pod uwagę inne niż zapalenie możliwe przyczyny dolegliwości, takie jak złamanie kręgosłupa. Przeprowadzenie właściwej oceny powinno obejmować badania obrazowe.</li> </ul> <p>Siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5.</p> |
|                                      |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chorzy powinni zostać odpowiednio przeszkoleni na temat osiowej spondyloartropatii (siła zaleceń: B, poziom dowodów: 2b) oraz zachęceni do regularnych ćwiczeń fizycznych, zaprzestania palenia tytoniu (siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5) i rozważenia fizjoterapii spondyloartropatii (siła zaleceń: A, poziom dowodów: 1a).</li> </ul>   |
| SFR 2022                             |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Strategie dotyczące leczenia i monitorowania powinny być dostosowane w zależności od charakterystyki chorego, w tym od objawów klinicznych i obecności objawów pozastawowych;</li> <li>○ Celem leczenia jest poprawa jakości życia, kontrola objawów i stanu zapalnego, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym oraz utrzymanie/przywrócenie choremu normalnego funkcjonowania, w tym samodzielności i udziału w aktywnościach społecznych i zawodowych;</li> <li>○ Istotne jest jak najwcześniejsze postawienie diagnozy oraz rozpoczęcie leczenia;</li> <li>○ Chorzy powinni być szkoleni na temat radzenia sobie z chorobą niezwłocznie po jej rozpoznaniu oraz przez cały czas trwania choroby.</li> </ul> <p>Siła zaleceń: B.</p>  |
|                                      |                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opieka nad chorym z SpA powinna uwzględniać współpracę lekarza reumatologa z lekarzami innych specjalności z uwagi na potencjalnie ciężki, upośledzający i przewlekły charakter choroby.</li> <li>○ Siła zaleceń: C.</li> </ul>   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych  | Zalecenia            |   |
|---|----------------------|---|
|   | Terapia              | Populacja   |
| ASAS-EULAR 2022   | NLPZ i leki p/bólowe | <ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ stanowią leki I rzutu u chorych z bólem i sztywnością stawów. NLPZ powinny być stosowane w maksymalnej możliwej dawce, pamiętając o korzyściach i ryzyku z ich stosowania;</li> <li>U chorych prawidłowo reagujących na leczenie zalecane jest stosowanie NLPZ przewlekłe, jednak tylko w sytuacji gdy jest to niezbędne do kontrolowania objawów choroby.<br/>Siła zaleceń: A, poziom dowodów: 1a.</li> </ul>  |
|   |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Paracetamol i analgetyki opioidowe stosowane są w celu kontroli bólu u chorych wykazujących niepowodzenie wcześniejszej terapii, w przypadku przeciwwskazań do innej terapii i/lub braku tolerancji.<br/>Siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5.</li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ (do dawki maksymalnej) są wskazane jako I linia leczenia;</li> <li>Gdy leczenie jest skuteczne, należy kontynuować terapię w dawce i czasie dostosowanym do objawów, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści.<br/>Siła zaleceń: A.</li> </ul>   |                      |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Leki przeciwbólowe mogą być stosowane w przypadku bólu resztkowego, w połączeniu z innymi metodami leczenia.<br/>Siła zaleceń: B.</li> </ul>   |                      |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie rekomenduje się konkretnego NLPZ jako leczenia z wyboru (poziom zaleceń: bardzo niski);</li> <li>U chorych z bólem zaleca się stosowanie NLPZ;</li> <li>Należy ustalić sposób oceny klinicznej i monitorować czynniki ryzyka;</li> <li>Sugeruje się rozważenie stosowania leków gastroprotektcyjnych;</li> <li>W przypadku, gdy lek z grupy NPLZ jest stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodni i nie powoduje łagodzenia bólu należy rozważyć zmianę na inny NLPZ;</li> </ul> |                      |   |
| ACR/SAA/SPARTAN 2019  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie ma NLPZ, który jest rekomendowany jako lek pierwszego wyboru;</li> <li>U chorych ze stabilną ZZSK* i stabilną, osiową SpA bez zmian radiograficznych+ zaleca się warunkowe doraźne stosowanie leków z grupy NLPZ (poziom zaleceń: niski do średniego*, bardzo niski +);</li> <li>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych należy stosować leki z grupy NLPZ (poziom zaleceń: bardzo niski) w sposób ciągły;</li> <li>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych nie zaleca się stosowania NLPZ doraźnie (poziom zaleceń: bardzo niski);</li> </ul> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych                          | Zalecenia              |   |
|---|------------------------|---|
|   | Terapia                | Populacja   |
| APLAR 2018  |                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>W aktywnej osiowej SpA zaleca się NLPZ w pierwszej linii leczenia w celu kontroli objawów (siła zaleceń: umiarkowana (średnia));</li> <li>Nie należy długotrwale stosować kortykosteroidów (siła zaleceń: bardzo niska).</li> </ul>  |
| SFR 2018  |                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>W SpA lekami pierwszego wyboru są NLPZ;</li> <li>Jeśli leczenie NLPZ jest skuteczne, to terapię należy kontynuować celem kontroli objawów choroby (siła zaleceń: A, poziom dowodów: D);</li> <li>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;</li> <li>W przypadku bólu resztkowego zaleca się stosowanie NLPZ, nawet jeśli stosowane są inne leki (siła zaleceń: D).</li> </ul>   |
| NICE 2017   |                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>NLPZ zaleca się jako pierwszą linię leczenia u chorych z objawową osiową SpA;</li> <li>Leczenie należy rozpocząć od najniższej efektywnej dawki terapeutycznej, należy kontrolować stan chorego i czynniki ryzyka;</li> <li>Rekomenduje się zastosowanie leczenia gastroprotekcyjnego;</li> <li>Jeżeli NLPZ przyjmowany jest w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie i nie zapewnia odpowiedniego złagodzenia bólu, zaleca się zmianę na inny NLPZ.</li> </ul>  |
| PTR 2017  |                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z osiową SpA I linią leczenia są NLPZ w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce;</li> <li>W przypadku stosowania co najmniej 2 leków z grupy NLPZ przez okres łącznie 4 tygodni możliwe jest stwierdzenie nieskuteczności terapii NLPZ, jeśli jest brak efektu klinicznego wyrażonego aktywną chorobą zgodnie z wartością złożonych wskaźników aktywności choroby (ASDAS co najmniej 2,1 pkt lub BASDAI co najmniej 4 pkt.).</li> </ul>  |
| Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016 |                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z SpA w przypadku bólu i sztywności stawów w I linii leczenia zalecana jest terapia skojarzona NLPZ z koksymbami;</li> <li>U chorych z utrzymującą się aktywną chorobą należy stosować leczenie w sposób ciągły, nie zaleca się leczenia doraźnego;</li> <li>Podczas wyboru NLPZ należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek;</li> <li>Zalecane NLPZ wraz z maksymalnymi dobowymi dawkami to: celekoksyb 400 mg, diklofenak 150 mg, ibuprofen 2400 mg, indometacyna 150 mg, ketoprofen 200 mg, meloksikam 15 mg, naproksen 1000 mg;</li> <li>Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, sugeruje się stosować w celu kontroli bólu u chorych, u których NLPZ są niewystarczające, przeciwwskazane i/lub źle tolerowane.</li> </ul> |
| ASAS/EULAR 2022   | <b>Kortykosteroidy</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Można rozważyć zastosowanie glikokortykosteroidów podawanych we wstrzyknięciu do miejsc objętych procesem zapalnym.<br/>Siła zaleceń: B, poziom dowodów: 2.</li> <li>Nie zaleca się długookresowego stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów.<br/>Siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5.</li> </ul>   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych                          | Zalecenia            |   |
|---|----------------------|---|
|   | Terapia              | Populacja   |
| ACR/SAA/SPARTAN 2019  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych na aktywną ośiową nieradiograficzną SpA odradza się stosowania glikokortykosteroidów podawanych ogólnoustrojowo (siła zaleceń: bardzo niska);</li> <li>U chorych na aktywną ośiową SpA bez zmian radiograficznych z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowobiodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie miejscowe glikokortykoidami;</li> </ul> |
| APLAR 2018  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie zaleca się długotrwałego leczenia glikokortykoidami w osiowej SpA;</li> </ul>  |
| SFR 2018  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>U większości chorych ogólnoustrojowe leczenie glikokortykoidami nie jest zalecane, zwłaszcza w leczeniu objawów osiowych.</li> <li>W leczeniu zapalenia stawów i zapalenia przyczepów ścięgniętych można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia glikokortykoidów (siła zaleceń: D, poziom dowodów: B)</li> </ul>   |
| Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016 |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak dowodów potwierdzających skuteczność stosowania doustnych glikokortykosteroidów w postaci osiowej SpA;</li> <li>Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia GKS do miejsc objętych procesem zapalnym.</li> </ul>   |
| ASAS/EULAR 2022   | ksLMPCh <sup>2</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Chorzy bez zmian obwodowych zwykle nie powinni być leczeni ksLMPCh; leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych;</li> <li>W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii za pomocą ksLMPCh należy rozważyć zmianę leczenia na inny bLMPCh (inhibitor TNF-alfa lub inhibitor IL-17A) lub <b>inhibitory JAK</b><sup>3</sup>.</li> </ul>                |
| ACR/SAA/SPARTAN 2019  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z aktywną ośiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie sulfasalazyną, metotreksatem;</li> <li>Sulfasalazynę lub metotreksat należy brać pod uwagę wyłącznie u chorych z wyraźnym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy leczenie inhibitorem TNF-alfa nie jest dostępne.</li> </ul>  |
| SFR 2018  |                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ksLMPCh, w tym metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna) rekomenduje się rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych nieodpowiadających na leczenie objawowe;</li> <li>Nie zaleca się ich stosowania u chorych z izolowanymi objawami osiowymi lub entezy.</li> </ul>                         |

<sup>2</sup> Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

<sup>3</sup> W przypadku zmiany leczenia na inhibitory JAK należy wziąć pod uwagę następujące czynniki ryzyka: wiek >65 lat, palenie tytoniu obecnie lub w wywiadzie, inne czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, inne czynniki ryzyka nowotworów złośliwych, czynniki ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia                                  |  |
|--------------------------------------|--|--|
|                                      | Terapia                                    | Populacja  |
| ASAS/EULAR 2022                      | bLMPCh <sup>4</sup><br>oraz inhibitory TNF | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie inhibitorami TNF-alfa, IL17A lub <b>inhibitorami JAK</b> powinno być rozważone u chorych z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego;</li> <li>Obecnie leczenie chorego zaczyna się zazwyczaj od zastosowania inhibitora TNF-alfa lub IL17A;<br/>Siła zaleceń: A, poziom dowodu: 1a;</li> <li>W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii za pomocą bLMPCh należy rozważyć zmianę leczenia na inny bLMPCh (inhibitor TNF-alfa lub inhibitor IL-17A) lub <b>inhibitory JAK</b>;<br/>Siła zaleceń/poziom dowodu: B/2b<b>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</b>; A/1b; D/5;</li> <li>U chorych z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie lub aktywnym nieswoistym zapaleniem jelit<sup>5</sup>, preferowane jest leczenie inhibitorami TNF-alfa, które są przeciwciałami monoklonalnymi (siła zaleceń: B, poziom dowodów: 2b);</li> <li>U chorych z rozległą łuszczycą preferowane jest leczenie inhibitorami IL-17A (siła zaleceń: B, poziom dowodów: 1a);</li> <li>U chorych będących w okresie długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki bLMPCh (inhibitory TNF-alfa: siła zaleceń: B, poziom dowodów: 1a; inhibitory IL-17: siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5).</li> </ul> |
| NICE 2021                            |  | <p><u>Golimumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecany jako opcja leczenia w nr-axSpA o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych, u których występuje nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja NLPZ;</li> <li>Jeśli GOL jest rozważany jako jedna z opcji leczenia, należy wybrać lek najtańszy;</li> <li>Odpowiedź na leczenie GOL należy ocenić po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować w przypadku jasnych dowodów odpowiedzi (redukcja wskaźnika BASDAI do wartości wynoszącej 50% wartości początkowej lub o co najmniej 2 jednostki; redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm);</li> <li>Stosując wskaźnik BASDAI i wynik dla bólu kręgosłupa należy brać 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 uznane za stosowne.</li> </ul> <p><u>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecane jako opcja leczenia nr-axSpA o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych wykazujących niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję na leczenie NLPZ;</li> </ul>   |

<sup>4</sup> Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

<sup>5</sup> U chorych z aktywnym nieswoistym zapaleniem jelit, leczenie inhibitorami IL17A jest przeciwwskazane



| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |   |
|--------------------------------------|-----------|---|
|                                      | Terapia   | Populacja   |
| ACR/SAA/SPARTAN 2019                 |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Podczas wyboru leczenia należy rozważyć istnienie stanów towarzyszących, takich jak objawy pozastawowe. Wśród odpowiednich opcji leczenia, należy wybrać najtańsze, biorąc pod uwagę koszty administracyjne i schematy dostępu chorego;</li> <li>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;</li> <li>Zmianę leczenia na inny inhibitor TNF-alfa zaleca się w przypadku braku tolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa lub u chorych, u których choroba przestała odpowiadać po początkowej odpowiedzi. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg VAS, należy 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.</li> </ul>   |
|                                      |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych mimo leczenia NLPZ zaleca się terapię inhibitorem TNF-alfa (siła zaleceń: wysoka);</li> <li>Leczenie inhibitorem TNF-alfa przynosi więcej korzyści niż brak tej terapii (siła zaleceń: wysoka);</li> <li>Nie zaleca się żadnego szczególnego inhibitora TNF-alfa jako leku z wyboru (siła zaleceń: umiarkowana);</li> <li>W aktywnej osiowej SpA bez zmian radiograficznych warunkowo rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF-alfa mimo terapii NLPZ zamiast stosowania sekukinumabu i iksekizumabu;</li> <li>W aktywnej osiowej SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF-alfa nie zaleca się zmiany na leczenie lekiem biopodobnym do pierwszego inhibitora TNF-alfa;</li> <li>U chorych z osiową SpA bez zmian radiograficznych wskazuje się na wyższość terapii inhibitorem TNF-alfa nad stosowaniem tofacyty nibu;</li> <li>U chorych z osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF-alfa i NLPZ warunkowo zalecana jest kontynuacja terapii inhibitorem TNF-alfa ponad leczenie obydwojma lekami;</li> <li>U chorych na stabilną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF-alfa i konwencjonalnym syntetycznym lekiem przeciwreumatycznym warunkowo zalecane jest leczenie samym inhibitorem TNF-alfa zamiast stosowania dwóch leków;</li> <li>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo terapii pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF-alfa, warunkowo zalecane jest dodawanie sulfasalazyny lub metotreksatu na rzecz leczenia nowym lekiem biologicznym;</li> <li>U chorych na osiową SpA bez zmian radiograficznych otrzymujących leczenie inhibitorem TNF-alfa warunkowo nie zaleca się jednoczesnego stosowania małych dawek metotreksatu;</li> <li>U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych przy wtórnym braku efektu leczenia inhibitorem TNF-alfa należy rozważyć leczenie innym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa ponad leczeniem innym lekiem biologicznym. Poziom zaleceń: Bardzo niski.</li> </ul> |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |   |
|--------------------------------------|-----------|---|
|                                      | Terapia   | Populacja   |
| APLAR 2018                           |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się leczenie bLMPCh (biologiczne LMPCh) u chorych z aktywną osiową SpA, gdy występuje niewystarczająca odpowiedź na dwa różne leki z grupy NLPZ (siła zaleceń: umiarkowana (średnia));</li> <li>Zalecane jest leczenie inhibitorem TNF przed zastosowaniem ksLMPCh (siła zaleceń: bardzo niska);</li> <li>U chorych odpowiadających na leczenie bLMPCh prawidłowo zaleca się kontynuację terapii. W przypadku remisji choroby i dobrej tolerancji należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami leku (siła zaleceń: niska);</li> <li>U chorych z przewlekłą, aktywną osiową SpA pomimo odpowiedniego leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa przez co najmniej 12 tygodni warunkowo zalecane jest leczenie innym inhibitorem TNF-alfa (siła zaleceń: bardzo niska);</li> <li>Zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF-alfa jako pierwszego leczenia bLMPCh (siła zaleceń: bardzo niska).</li> </ul> |
| NICE 2018                            |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Golimumab rekomenduje się w leczeniu ciężkiej postaci osiowej SpA bez zmian radiograficznych w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na leczenie za pomocą NLPZ;</li> <li>Po 12 tygodniach po rozpoczęciu terapii należy ocenić odpowiedź na leczenie i kontynuować leczenie jedynie przy wyraźnej poprawie stanu zdrowia (zmniejszenie wskaźnika 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).</li> </ul>   |
| SFR 2018                             |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z aktywnym osiowym SpA pomimo leczenia NLPZ rekomenduje się zastosowanie inhibitorów TNF-alfa lub IL-17;</li> <li>W pierwszej kolejności wybiera się inhibitory TNF-alfa. W osiowej postaci SpA bez zmian radiograficznych, bez objawów zapalenia w badaniach laboratoryjnych lub MRI, leki biologiczne nie są zalecane, należy je rozważyć jedynie u wysoce wyselekcjonowanych chorych;</li> <li>W przypadku, gdy pierwszy zastosowany lek biologiczny wykazuje niepowodzenie z powodu braku skuteczności lub złej tolerancji, po analizie przyczyn niepowodzenia sugeruje się rozważenie leczenia innym lekiem biologicznym;</li> <li>U chorych z remisją choroby lub niskim poziomem aktywności utrzymującym się przez co najmniej 6 miesięcy podczas leczenia biologicznego, należy rozważyć stopniowe wydłużanie odstępów między dawkami lub zmniejszenie dawki leku (siła zaleceń: A).</li> </ul>                                    |
| SSR 2018                             |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie za pomocą inhibitora TNF-alfa zalecane jest u chorych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, opornych na leczenie NLPZ (siła zaleceń: A);</li> <li>W przypadku niepowodzenia leczenia należy zastosować inny inhibitor TNF-alfa lub inhibitor IL-17 (siła zaleceń: D);</li> <li>W przypadku prawidłowej odpowiedzi na leczenie należy je kontynuować;</li> <li>U chorych, którzy osiągnęli remisję lub utrzymują niską aktywność choroby zaleca się zmniejszenie dawki leku (siła zaleceń: C);</li> <li>W przypadku wzrostu aktywności choroby u chorych, u których obniżono dawkę inhibitora TNF-alfa, należy rozważyć powrót do poprzedniego lub standardowego dawkowania;</li> <li>W przypadku niepowodzenia leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa, chory powinien być leczony innym inhibitorem TNF-alfa lub anty-IL17A (siła zaleceń: D);</li> </ul>   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia |   |
|--------------------------------------|-----------|---|
|                                      | Terapia   | Populacja   |
| BSR/BHPR 2017                        |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leczenie za pomocą inhibitorów TNF-alfa wykazuje skuteczność w zmniejszaniu aktywności choroby i bólu kręgosłupa w axSpA, natomiast dowody na skuteczną terapię inhibitorem TNF-alfa w radiograficznej progresji choroby są obecnie ograniczone (siła zaleceń: 1+, poziom dowodów: A);</li> <li>○ Nie zaleca się stosowania innych leków biologicznych w axSpA z powodu braku wystarczających dowodów (siła zaleceń: 1+, poziom dowodów: B);</li> <li>○ Leczenie za pomocą inhibitora TNF-alfa należy rozważyć u chorych w przypadku aktywnej 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 <math>\geq 4</math> pomimo terapii standardowej (siła zaleceń: 1+, poziom dowodów: B);</li> <li>○ W skali BASDAI dokonuje się oceny dwa razy w odstępie co najmniej 4 tygodni;</li> <li>○ Chorych z aktywną chorobą kręgosłupa należy obserwować w dwóch oddzielnych przedziałach czasowych w odstępie 12 tygodni, w celu uniknięcia nadmiernego leczenia chorych z krótkotrwałym zaostrzeniem choroby (siła zaleceń: 2+, poziom dowodów: C);</li> <li>○ Przy wyborze leczenia za pomocą inhibitora TNF-alfa należy wziąć pod uwagę objawy pozastawowe oraz stan indywidualnie każdego chorego;</li> <li>○ W leczeniu ZZSK przeglądy systematyczne nie wykazały statystycznej różnicy w skuteczności między infliksymabem, golimumabem, etanerceptem i adalimumabem (nie uwzględniono w nich danych dotyczących certolizumabu, którego skuteczność została ustalona w badaniach klinicznych);</li> <li>○ Brak wystarczających dowodów określających skuteczność leków biologicznych w axSpA bez zmian radiograficznych;</li> <li>○ Wybór leków powinien uwzględniać choroby współistniejące oraz preferowaną drogę i częstotliwość podawania (siła zaleceń: 4, poziom dowodów: D);</li> <li>○ Odpowiedź na leczenie należy oceniać przez 3-6 miesięcy terapii, a następnie w przypadku kontynuacji terapii co 6 miesięcy (siła zaleceń: 2+, poziom dowodów: D) (odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie BASDAI i bólu kręgosłupa w skali VAS minimum o 2 stopnie od wizyty początkowej) (siła zaleceń: 1+, poziom dowodów: B);</li> <li>○ W przypadku trudności poznawczych lub komunikacyjnych nie należy monitorować aktywności choroby za pomocą BASDAI, decyzja o rozpoczęciu i kontynuowaniu terapii powinna opierać się na ocenie aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego (siła zaleceń: 4, poziom dowodów: D);</li> <li>○ W przypadku braku początkowej odpowiedzi klinicznej do 6 miesięcy lub braku utrzymania odpowiedzi w dwóch kolejnych ocenach, należy rozważyć rezygnację z leczenia inhibitorem TNF-alfa (siła zaleceń: 4, poziom dowodów: D).</li> </ul> |
|                                      |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nie należy przerywać terapii inhibitorami TNF-alfa u chorych z odpowiedzią na leczenie;</li> <li>○ W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa z powodu nieskuteczności lub działań niepożądanych, należy zastosować inny lek z grupy inhibitorów TNF-alfa, jeśli jest to klinicznie uzasadnione (siła zaleceń: 2+, poziom dowodów: C).</li> </ul>  |

| Organizacja i rok wydania wytycznych   | Zalecenia |   |
|--|-----------|---|
|  | Terapia   | Populacja   |
| PSR 2016                               |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z 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 axSpA<sup>6</sup> rozumie się jako wynik wskaźnika BASDAI <math>\geq 4</math> lub ASDAS (skala służąca do pomiaru aktywności choroby) <math>\geq 2,1</math> w dwóch osobnych pomiarach w czasie 1 miesiąca;</li> <li>Odpowiedź na leczenie należy ocenić po co najmniej 3 miesiącach ciągłego leczenia terapią biologiczną. Kryteria oceny: 1) spadek ASDAS <math>\geq 1,1</math> jednostki lub 2) zmniejszenie BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jednostki (skala 0-10);</li> <li>Po 3-6 miesiącach ciągłego leczenia odpowiednią dawką zalecana jest zmiana terapii biologicznej u chorych nieodpowiadających na leczenie;</li> <li>W przypadku długotrwałej remisji (ASDAS <math>&lt; 1,3</math>) przez ponad 12 miesięcy indywidualnie i według oceny reumatologa można stopniowo wydłużać odstęp między dawkami lub zmniejszać każdą kolejną dawkę;</li> <li>Nie ma wymogu zastosowania poprzedniego leczenia z wykorzystaniem ksLMPCh przed terapią inhibitorem TNF-alfa.</li> </ul> |
| NICE 2016<br>NICE 2017                 |           | <p><u>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecane w leczeniu ciężkiej osiowej SpA bez zmian radiograficznych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją leczenia NLPZ.</li> </ul> <p><u>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecane u chorych z aktywną postacią axSpA o ciężkim stopniu nasilenia, wykazujących nieodpowiednią odpowiedź lub brak tolerancji na leczenie NLPZ;</li> <li>Odpowiedź ocenia się po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia;</li> <li>Leczenie należy kontynuować, jeśli odpowiedź na terapię jest prawidłowa (zmniejszenie wskaźnika BASDAI do 50% wartości przed terapią lub zmniejszenie wizualnej skali analogowej bólu kręgosłupa (VAS) o 2 cm lub więcej);</li> <li>Leczenie innym inhibitorem TNF-alfa jest zalecane u chorych, którzy nie tolerują terapii lub z brakiem odpowiedzi na pierwszy inhibitor TNF-alfa lub u których wystąpił brak odpowiedzi po odpowiedzi wstępnej;</li> <li>Leczenie infliksymabem zalecane jedynie w przypadku rozpoczęcia leczenia najtańszym preparatem.</li> </ul>   |
| PTR 2017                               |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie biologiczne należy rozważyć u chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego;</li> <li>Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol i golimumab mogą być stosowane w nieradiograficznej postaci axSpA.</li> </ul>  |
| Zalecenia postępowania diagnostycznego |           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowane u chorych z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS (nieodstająca odpowiedź na co najmniej 2 kolejno stosowane NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie</li> </ul>   |

<sup>6</sup> spondyloartropatia osiowa

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia          |  |
|--------------------------------------|--------------------|--|
|                                      | Terapia            | Populacja  |
| i terapeutycznego 2016               |                    | <p>łącznie (czyli m.in. pierwszy lek 2 tygodnie, drugi 2 tygodnie) w maksymalnej zalecanej dawce, chyba że istnieją przeciwwskazania, aktywna choroba przez <math>\geq 4</math> tygodnie, BASDAI <math>\geq 4</math> i opinia eksperta);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Chorzy z czystą postacią osiową SpA nie muszą przyjmować LMPCh przed zastosowaniem inhibitorów TNF-alfa;</li> <li>○ Brak dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności wpływu różnych inhibitorów TNF-alfa na objawy osiowe, stawowe/przyczepy ścięgnowe; w przypadku współistnienia nieswoistego zapalenia jelit należy brać pod uwagę różnice w skuteczności działania różnych inhibitorów TNF-alfa na przewód pokarmowy;</li> <li>○ Zmiana leczenia na inny inhibitor TNF-alfa może być korzystna, szczególnie u chorych z utratą odpowiedzi na leczenie;</li> <li>○ Brak dowodów naukowych, by stosować w SpA inne leki biologiczne niż inhibitory TNF-alfa;</li> <li>○ Nie ma dowodów na skuteczność LMPCh (w tym sulfasalazyny i metotreksatu) w postaci osiowej SpA. 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-alfa u chorych z postacią osiową SpA.</li> </ul> |
| ACR/SAA/SPARTAN 2019                 | <b>Sekukinumab</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U chorych z aktywną osiową postacią SpA bez zmian radiograficznych w drugiej linii leczenia warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast braku tego leczenia;</li> <li>○ U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorem TNF-alfa warunkowo zaleca się leczenie sekukinumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem;</li> <li>○ U chorych na aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast leczenia tofacytynibem lub zamiast braku terapii;</li> <li>○ U chorych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF-alfa z brakiem odpowiedzi na leczenie zaleca się stosowanie sekukinumabu niż zmianę na inny inhibitor TNF-alfa;</li> </ul>   |
| APLAR 2018                           |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ U chorych z przewlekłą, aktywną osiową SpA pomimo leczenia inhibitorem TNF-alfa przez co najmniej 12 tygodni warunkowo należy rozważyć leczenie sekukinumabem (poziom zaleceń: bardzo niski).</li> </ul>  |
| NICE 2017                            |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sekukinumab należy rozważyć w leczeniu czynnego SpA u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie NLPZ lub inhibitorem TNF-alfa;</li> <li>○ Odpowiedź na leczenie ocenia się po 16 tygodniach i terapię należy kontynuować jedynie, gdy istnieją wyraźne dowody prawidłowej odpowiedzi (zmniejszenie wskaźnika 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).</li> </ul>  |
| PTR 2017                             |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zaleca się w leczeniu chorych z dominującymi objawami osiowymi, zarówno w pierwszej linii po niepowodzeniu terapii NLPZ, jak i po niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem TNF-alfa.</li> </ul>   |

| Organizacja i rok wydania wytycznych | Zalecenia          |   |
|--------------------------------------|--------------------|---|
|                                      | Terapia            | Populacja   |
| ACR/SAA/SPARTAN 2019                 | <b>Iksekizumab</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo należy rozważyć leczenie iksekizumabem zamiast braku leczenia iksekizumabem (poziom zaleceń: bardzo niski); w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF-alfa warunkowo zaleca się leczenie iksekizumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytyribem (poziom zaleceń: bardzo niski);</li> <li>Warunkowo należy rozważyć leczenie iksekizumabem zamiast leczenia tofacytyribem lub zamiast braku terapii (poziom zaleceń: bardzo niski);</li> <li>U chorych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych leczonych inhibitorem TNF-alfa z brakiem odpowiedzi na leczenie zaleca się leczenie iksekizumabem niż inny rodzaj inhibitora TNF-alfa (poziom zaleceń: bardzo niski);</li> <li>W aktywnym SpA stosowanie iksekizumabu jest zalecane pomimo terapii NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora TNF-alfa i ta terapia wyróżnia się wyższością nad stosowaniem metotreksatu, sulfasalazyny i tofacytyribu (poziom zaleceń: bardzo niski/niski);</li> <li>W aktywnym SpA mimo stosowania NLPZ należy rozważyć leczenie iksekizumabem i uznaje się wyższość tej terapii od jej braku (poziom zaleceń wysoki).</li> </ul> |
| ACR/SAA/SPARTAN 2019                 | <b>Tofacytyrib</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie tofacytyribem ponad brak leczenia (poziom dowodów: bardzo niski).</li> </ul>  |
| APLAR 2018                           |                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zalecane jest leczenie tofacytyribem u chorych z aktywnym ZZSK pomimo stosowania NLPZ (poziom dowodów: bardzo niski/umiarkowany).</li> </ul>   |
| SSR 2018                             | <b>Tocilizumab</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>U chorych z osiową SpA bez zmian radiograficznych z opornością na NLPZ i/lub inhibitory TNF-alfa nie zaleca się stosowania tocilizumabu (poziom dowodów: C).</li> </ul>  |
| ASAS-EULAR 2022                      | <b>Inne</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Całkowitą alloplastykę stawu biodrowego należy rozważyć u chorych z opornym na leczenie zachowawcze bólem lub niepełnosprawnością oraz radiograficznymi dowodami na zmiany strukturalne, niezależnie od wieku;</li> <li>Korekcyjna osteotomia kręgosłupa może być rozważona u chorych z ciężką, pogarszającą sprawność deformacją i powinna być wykonywana w specjalistycznych ośrodkach.</li> </ul> <p>Siła zaleceń: C, poziom dowodów: 4.</p>  |

Poziom dowodów i siła rekomendacji

#### ASAS-EULAR 2022

##### Siła zaleceń:

A – zalecenia oparto na spójnych dowodach poziomu 1;

B – zalecenia oparto na spójnych dowodach poziomu 2/3 lub ekstrapolacji dowodów poziomu dowodów 1;

C – zalecenia oparto na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacji dowodów poziomu 2 i 3;

D – zalecenia oparto na dowodach poziomu 5 lub niespójnych/niejednoznacznych dowodach dowolnego poziomu.

##### Poziom dowodów:

1a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań RCT;

- 1b – pojedyncze badanie RCT;
- 2a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kohortowych;
- 2b – pojedyncze badanie kohortowe (w tym niskiej jakości badanie RCT);
- 3a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kliniczno-kontrolnych;
- 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne;
- 4 – opisy przypadków oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne;
- 5 – opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych.

#### **SFR 2018**

- A – zalecenia oparte na dowodach poziomu 1 (metaanaliza badań z randomizacją lub przynajmniej jednym badaniem z randomizacją);
- B – zalecenia oparte na dowodach na poziomie 2 (przynajmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji lub badanie *quasi*-eksperymentalne) lub ekstrapolacja dowodów na poziomie 1;
- C – zalecenia oparte 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 badaniach dające pewność, że rzeczywisty skutek prawdopodobnie będzie bliski szacunkowi, ale może znacznie się różnić;
- niska – jakość dowodów w badaniach daje ograniczoną pewność co do rzeczywistego efektu, który może znacząco różnić się od oszacowania;
- bardzo niska – jakość dowodów w badaniach daje bardzo małą pewność co do rzeczywistego efektu, który może być zupełnie inny od oszacowania.

### 3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Do leków stosowanych w leczeniu nr-SpA w Polsce należą:

- leki przeciwbólowe: NLPZ, opioidy, paracetamol;
- leki przeciwzapalne: NLPZ, miejscowe kortykosteroidy;
- leki modyfikujące przebieg choroby: sulfasalazyna, metotreksat;
- leki biologiczne: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab.

**Leki z grupy NLPZ stosowane są jako leki pierwszego wyboru w nr-SpA.** Zalicza się do nich m. in. Ibuprofen, indometacynę, meloksykam, naproksen oraz ketoprofen. Leki z tej grupy działają przeciwzapalnie, przeciwbólowo oraz przeciwgorączkowo, już po ok. godzinie od przyjęcia leku występuje efekt analgetyczny oraz zmniejszenie sztywności. Do najczęstszych działań niepożądanych występujących podczas stosowania NLPZ należą działania na przewód pokarmowy, prowadząc do powstawania wrzodów, dlatego też zaleca się ich przyjmowanie w skojarzeniu z lekami gastroprotekcijnymi [Korkosz 2021, PTR 2022].

Innymi lekami działającym analgetycznie, zalecanymi w zmniejszeniu nasilenia bólu w SpA są opioidy, czy paracetamol. Opioidy zaleca się, jeśli odpowiedź na leczenie NLPZ jest niewystarczająca, należy je przyjmować jedynie doraźnie, w razie bólu. Paracetamol, jako lek stosunkowo bezpieczny, powinien być stosowany w przypadku braku tolerancji na leczenie NLPZ [Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego 2016].

Kortykosteroidy stosowane doustnie nie są zalecane w leczeniu postaci osiowej SpA. Można rozważyć natomiast miejscowe wstrzyknięcia GKS w miejsce objęte zapaleniem [Korkosz 2020, PTR 2022].

**Leki modyfikujące przebieg choroby**, do których należy sulfasalazyna i metotreksat zaleca się u chorych z postacią obwodową choroby [PTR 2022].

W przypadku, gdy odpowiedź na leczenie pierwszego wyboru jest niewystarczająca, zgodnie z przedstawionymi wytycznymi zaleca się rozpocząć terapię lekami biologicznymi [PTR 2022].

W przypadku nr-SpA finansowane w Polsce jest stosowanie certolizumabu pegol, etanerceptu, iksekizumabu i sekukinumabu 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 chorych 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 pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”, 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 [Program Lekowy].

### **3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza**

W najnowszych wytycznych *ASAS-EULAR 2022* wskazano, że obecnie leczenie chorego zaczyna się zazwyczaj od zastosowania inhibitorów TNF-alfa lub IL17. W tych wytycznych pojawiły się również informacje o skuteczności stosowania inhibitorów JAK w leczeniu osiowej SpA bez zmian radiograficznych, tj.: włączenie leczenia inhibitorem JAK należy rozważyć u chorych z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego oraz u chorych, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia za pomocą inhibitora TNF-alfa lub IL-17 [ASAS-EULAR 2022].

Sposób podawania leków stanowi ważny element procesu terapeutycznego. W badaniach oceniających jakość życia chorych, stosujących leczenie biologiczne zaobserwowano, że chorzy preferują przyjmowanie leku w postaci tabletek doustnych otrzymywanych dwa razy dziennie w porównaniu do iniekcji dożylnych podawanych co cztery tygodnie oraz wlewów dożylnych podawanych co osiem tygodni. W związku z powyższym, warto zwrócić uwagę, że sposób podania UPA stanowi preferowaną przez chorych drogę podania [Hagelund 2020]. Do tej pory nie było zatwierdzonych doustnych terapii celowanych w leczeniu nr-axSpA, a zarejestrowany w tym wskazaniu w lipcu 2022 upadacytynib stanowi pierwszy produkt leczniczy, który może być podawany w ten sposób. Ponadto, upadacytynib jest inhibitorem JAK, co oznacza, że ma zupełnie inny mechanizm działania niż leki obecnie znajdujące się w Programie lekowym B.82. Upadacytynib jest doustnym selektywnym i odwracalnym inhibitorem JAK, który został zaprojektowany w sposób preferencyjnie hamujący kinazę JAK1, zapewniając tym samym przewagę nad innymi, nieselektywnymi izoformami. Poprzez selektywne działanie inhibicyjne na JAK1, UPA hamuje działanie prozapalnych cytokin, w tym IL-2, IL-6, IL-7 i IL-15. W związku z tym UPA zmniejsza stan zapalny, prowadząc do szybkiego uzyskania długotrwałej kontroli choroby [EMA 2022].

Jednym z problemów dotyczących SpA jest heterogeny charakter choroby, który wpływa bezpośrednio na potrzebę dopasowania indywidualnego leczenia. Wymaga to ścisłej współpracy lekarzy różnych specjalności, co z kolei wiąże się z wydłużeniem zarówno diagnostyki chorych, jak i samej terapii [ASAS-EULAR 2022].

---

Istnieje realna niezaspokojona potrzeba wprowadzania nowych, skutecznych oraz bezpiecznych opcji terapeutycznych leczenia SpA. Potrzebna jest większa liczba dostępnych leków mogących znacząco poprawić jakość życia chorych, w tym zmniejszyć ból, zmęczenie, sztywność stawów i obrzęk. Spowolnić postęp choroby, poprawić mobilność, produktywność w pracy i ułatwić wykonywanie codziennych czynności. Ponadto zastosowanie skutecznego leczenia zwiększa możliwość chorych na uczestnictwo w życiu społecznym oraz zawodowym, wpływając tym samym korzystnie na jakość życia. Dodatkowo zmniejszenie absencji w pracy ogranicza wykorzystanie świadczeń socjalnych [PTR 2022].

Polskie Towarzystwo Reumatologiczne podkreśliło istotę problemu chorób zapalnych stawów, w kontekście problemu zdrowotnego, jak i społecznego. Szacuje się, że w Polsce łączna liczba chorych dotkniętych chorobami zapalnymi stawów sięga w przybliżeniu 1 mln osób, przy czym dostępność leczenia biologicznego w Polsce jest jedną z najniższych w Europie. Niezaprzeczalnie istnieje potrzeba, aby chorzy w Polsce mieli możliwość dostępu do leczenia opartego na aktualnej wiedzy medycznej. Takie rozwiązanie może przyczynić się do uzyskania trwałej remisji choroby wśród większej liczby osób oraz zmniejszyć pośrednie koszty choroby [PTR 2022].

**Finansowanie produktu leczniczego Rinvoq® w ramach *Programu lekowego* leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8) w pełnej populacji rejestracyjnej może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.**

## 4. Interwencja – upadacytynib

Produkt leczniczy Rinvoq® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 16 grudnia 2019 roku, natomiast 29 lipca 2022 roku został zatwierdzony w UE w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych.

Podmiotem odpowiedzialnym jest firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Produkt leczniczy Rinvoq® dostępny jest w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawkach:

- 15 mg – Fioletowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a15” po jednej stronie;
- 30 mg – Czerwone, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a30” po jednej stronie.
- 45 mg – Żółte do cętkowanych żółtych, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki o przedłużonym uwalnianiu o wymiarach 14 x 8 mm, z nadrukiem „a45” po jednej stronie.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq®**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>Kod ATC<sup>7</sup></b> | <p><u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne,</p> <p><u>Kod ATC:</u> L04AA44</p>   |
| <b>Działanie leku</b>      | <p>Upadacytynib jest selektywnym i odwracalnym inhibitorem kinaz janusowych (JAK). JAK są wewnątrzkomórkowymi enzymami, które przekazują sygnały dla cytokin i czynników wzrostu biorących udział w szerokim spektrum procesów komórkowych, w tym odpowiedziach zapalnych, hematopoezie i nadzorze immunologicznym. Rodzina enzymów JAK składa się z czterech enzymów: JAK1, JAK2, JAK3 i TYK2, które działając w parach fosforylują i aktywują przekaźniki sygnału i aktywatory transkrypcji (białka STAT). Ta reakcja fosforylacji z kolei moduluje ekspresję genów i funkcjonowanie komórki. JAK1 odgrywa ważną rolę w przekazywaniu sygnałów dla cytokin prozapalnych, JAK2 odgrywa ważną rolę w dojrzewaniu czerwonych krwinek, a sygnały przekazywane przez JAK3 odgrywają rolę w nadzorze immunologicznym i funkcjonowaniu limfocytów.</p> <p>W testach na komórkach ludzkich upadacytynib preferencyjnie hamuje przekazywanie sygnałów przez JAK1 lub JAK1/3 z selektywnością funkcjonalną w stosunku do receptorów cytokin, które sygnalizują za pośrednictwem par JAK2.</p> |

<sup>7</sup> klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

|  |  |
|--|--|
|  | <p>Hamowanie JAK1 przez upadacytytib zmniejsza sygnalizację wielu mediatorów, które wywołują objawy przedmiotowe i podmiotowe atopowego zapalenia skóry, takie jak wypryskowe zmiany skórne i świąd. Cytokiny prozapalne (głównie IL-6, IL-7, IL-15 oraz IFN-<math>\gamma</math>) przekazują sygnały poprzez szlak JAK1 i uczestniczą w patogenezie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Hamowanie JAK1 przez upadacytytib moduluje przekazywanie sygnału przez zależne od JAK cytokiny powodujące stan zapalny oraz objawy podmiotowe i przedmiotowe wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.</p>   |
| <p><b>Zarejestrowane wskazanie</b></p>         | <p>Produkt leczniczy Rinvoq® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>spondyloartropatia osiowa</u>:<br/><i>Nieradiograficzna spondyloartropatia osiowa (nr-axSpA)</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnej nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej u dorosłych chorych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (RM), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ);</li> <li>• <i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</i><br/>Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca;</li> </ul> </li> <li>• <u>reumatoidalne zapalenie stawów</u> – produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem;</li> <li>• <u>łuszczycowe zapalenie stawów</u> – produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na jeden lub więcej LMPCh jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują takiego leczenia. Produkt leczniczy Rinvoq® może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem;</li> <li>• <u>atopowe zapalenie skóry</u> – produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego atopowego zapalenia skóry u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;</li> <li>• <u>wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> – produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca, którzy przestali odpowiadać na leczenie lub nie tolerowali leczenia konwencjonalnego lub biologicznego.</li> </ul> |
| <p><b>Dawkowanie i sposób przyjmowania</b></p> | <p><u>Dawkowanie</u><br/><u>Reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i spondyloartropatia osiowa</u><br/>Zalecana dawka upadacytynibu wynosi 15 mg raz na dobę.<br/>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych ze spondyloartropatią osiową, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p> <p><u>Sposób podawania:</u><br/>Produkt leczniczy Rinvoq® należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. Tabletki należy połykać</p>  |

|   |  |
|---|--|
|   | <p>w całości i nie należy ich dzielić, rozkruszać lub rozgryzać w celu zapewnienia prawidłowego podania całej dawki.</p> <p>Dane dotyczące chorych w wieku <math>\geq 75</math> lat są ograniczone.</p>  |
| <b>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</b> | <p>W ramach Programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”</p>  |
| <b>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</b>                      | <p>Leczenie upadacytynibem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze mający doświadczenie w diagnozowaniu i leczeniu nieradiograficznej spondyloartropatii osiowej.</p>   |
| <b>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</b>        | <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rinvoq® w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi o silnym działaniu immunosupresyjnym ze względu na ryzyko immunosupresyjnego działania addytywnego.</p> <p>Leczenia upadacytynibem nie należy rozpoczynać u chorych z czynnym, ciężkim zakażeniem, w tym z zakażeniami miejscowymi.</p> <p>Przed rozpoczęciem stosowania upadacytynibu należy rozważyć ryzyko i korzyści leczenia u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem;</li> <li>• którzy byli narażeni na gruźlicę;</li> <li>• z ciężkim lub oportunistycznym zakażeniem w wywiadzie;</li> <li>• którzy mieszkali lub podróżowali w rejonach, gdzie występuje endemicznie gruźlica lub grzybice;</li> <li>• ze stanami chorobowymi, które mogą zwiększyć skłonność do zakażeń.</li> </ul> <p>Należy dokładnie monitorować stan chorych w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia podczas i po leczeniu upadacytynibem. Leczenie upadacytynibem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie lub oportunistyczne zakażenie. Chory, u którego podczas leczenia upadacytynibem wystąpi nowe zakażenie powinien natychmiast zostać poddany pełnym badaniom diagnostycznym właściwym dla chorego z upośledzeniem odporności. Należy rozpocząć odpowiednie leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi, dokładnie monitorować stan chorego i przerwać leczenie upadacytynibem, jeśli chory nie odpowiada na leczenie środkami przeciwdrobnoustrojowymi. Leczenie upadacytynibem można wznowić po opanowaniu zakażenia.</p> <p>W związku z częstszym występowaniem zakażeń u osób w podeszłym wieku <math>\geq 65</math> lat, należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy chorych.</p> <p>W trakcie i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Dzieciom i młodzieży płci żeńskiej oraz ich opiekunom należy udzielić informacji o konieczności skontaktowania się z lekarzem prowadzącym, gdy u chorej wystąpi pierwsza miesiączka podczas przyjmowania upadacytynibu.</p> <p>Nie należy stosować upadacytynibu w czasie karmienia piersią. Należy podjąć decyzję o przerwaniu karmienia piersią lub przerwaniu leczenia upadacytynibem, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści leczenia dla matki.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Jeśli w trakcie leczenia kobieta zajdzie w ciążę, należy udzielić informacji o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.</p> <p>Produkt leczniczy Rinvoq® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> |
| <b>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</b>                         | <p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest oznaczony symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Rinvoq® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>produktu leczniczego Rinvoq®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego zgodnie ze wskazaniami klinicznymi pod kątem wszelkich objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia.</p> <p><u>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ciężkie zakażenia (ICD-10: J06).</u></p>   |
| <p><b>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</b></p> | <p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest obecnie finansowany w ramach następujących Programów lekowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• B.33 „Leczenie chorych z aktywną postacią reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08)”;</li> <li>• B.35 „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczykowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”;</li> <li>• B.36 „Leczenie chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)”;</li> <li>• B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)”.</li> </ul> <p><u>Poziom odpłatności: bezpłatny</u></p> |

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rinvoq®, Obwieszczenie MZ [ChPL Rinvoq®, Obwieszczenie MZ]

## 4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania upadacytynibu

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Rinvoq® (upadacytynib) 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/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS<sup>8</sup> (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;

<sup>8</sup> W ramach oceny technologii medycznych agencja HAS przedstawia opinię na temat rzeczywistej korzyści (AB, ang. *Actual Benefit*) produktu leczniczego oraz poprawy rzeczywistej korzyści (IAB, ang. *Improvement in Actual Benefit*). Poprawa rzeczywistych korzyści to ocena postępu klinicznego zapewnianego przez nowy produkt leczniczy pod względem skuteczności lub bezpieczeństwa w porównaniu z istniejącymi terapiami; mierzy kliniczną wartość dodaną nowego produktu leczniczego i postęp, jaki stanowi w stosunku do obecnej praktyki terapeutycznej. Ocena poziomu poprawy rzeczywistych korzyści (*grading of levels of Improvement in Actual Benefit*) zgodnie z dekretem nr 2012-

- 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 m.in. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono wydaną przez NICE pozytywną warunkową rekomendację w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie CRP i (lub) wyniki obrazowania MRI, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Warunki, jakie w ramach rekomendacji przedstawiło NICE to: niewystarczająca odpowiedź lub brak możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa oraz dostarczenie leku przez firmę w obniżonej cenie, zgodnie z uzgodnionymi warunkami [NICE 2023]. NICE opublikowało również pozytywną warunkową rekomendację stosowania UPA w leczeniu chorych na ZZSK. Warunki, jakie w ramach rekomendacji przedstawiło NICE są identyczne, jak warunki opisane wyżej przedstawione w rekomendacji dotyczącej nr-axSpA [NICE 2023, NICE 2022a]. Odnaleziono również pozytywną warunkową rekomendację HAS, która zaleca rozważyć upadacytynib jako alternatywę w przypadku niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia inhibitorami TNF-alfa [HAS 2022].

Na stronie organizacji G-BA odnaleziono informację, że rekomendacja jest w trakcie przygotowywania i zostanie opublikowana w lutym.

Dodatkowo odnaleziono również informację zamieszczoną na stronie AWMSG, że organizacja ta odstąpiła od wydania rekomendacji ze względu na wydanie rekomendacji przez NICE.

---

1116 z dnia 2 października 2012 r. dotyczącym misji ekonomiki zdrowia HAS, stwierdza, że poprawa rzeczywistych korzyści zapewnianych przez produkt leczniczy może być: istotnie znacząca (ang. *major*) – kategoria I wg IAB; znaczna (ang. *substantial*) – kategoria II wg IAB; umiarkowana (ang. *moderate*) – kategoria III wg IAB; niewielka (ang. *minor*) – kategoria IV wg IAB; nieistniejąca (ang. *non-existent*) – kategoria V wg IAB.

---



---

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji dotyczących finansowania produktu leczniczego Rinvoq<sup>®</sup> we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wydanych przez AOTMiT dotyczących finansowania interwencji badanej w analizowanym wskazaniu<sup>9</sup>.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowo odnaleziono rekomendacje.

---

<sup>9</sup> Odstąpiono od przeszukiwania dla komparatorów

---

**Tabela 5.**  
**Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje**

| Terapia                   | Organizacja, rok wydania rekomendacji | Rodzaj rekomendacji | Populacja  | Uzasadnienie   |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------------|--|--|
| Rinvoq®<br>(upadacytynib) | NICE 2023                             | Pozytywna warunkowa | Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie CRP i (lub) wyniki obrazowania MRI, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. | <p>NICE opublikowało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania upadacytynibu w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie CRP i (lub) wyniki obrazowania MRI, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w przypadku spełnienia określonych warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niewystarczająca odpowiedź lub brak możliwości leczenia inhibitorami TNF-alfa;</li> <li>jeśli firma dostarczy lek w obniżonej cenie, zgodnie z uzgodnionymi warunkami.</li> </ul> <p>Komitet stwierdził, że stosowanie upadacytynibu wiąże się z kosztami i ogólnymi korzyściami zdrowotnymi, porównywalnymi do innych leków biologicznych stosowanych w tej populacji.</p> <p>Ocena została przeprowadzona na podstawie badania RCT, wykazano znaczącą przewagę upadacytynibu nad placebo. Dodatkowo wykonano porównanie pośrednie z finansowanymi w opisanym wskazaniu lekami biologicznymi i wykazano ich porównywalną skuteczność oraz bezpieczeństwo.</p> |
|                           | HAS 2021                              | Pozytywna warunkowa | Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.   | <p>HAS opublikowało pozytywną warunkową rekomendację dotyczącą stosowania upadacytynibu w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie CRP i (lub) wyniki obrazowania MRI, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi, utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia inhibitorami TNF-alfa Komisja uznała stosowanie upadacytynibu jako alternatywę.</p> <p>HAS podkreśliło, że w celu określenia skuteczności, potrzebne są porównania upadacytynibu z inhibitorami TNF-alfa.</p>  |

## 5. Komparatory

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

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2021] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w m.in. 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.

Wytyczne kliniczne opisane szczegółowo w rozdziale 1 wskazują, że u chorych z osiową SpA lekami pierwszego wyboru są NLPZ, refundowane w Polsce w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece. Nie jest rekomendowane stosowanie glikokortykosteroidów w monoterapii. Sugeruje się rozważenie ich stosowania jedynie miejscowo, w skojarzeniu z NLPZ. Leczenie inhibitorami TNF-alfa, IL17A lub **inhibitorami JAK** powinno być rozważone u chorych z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo leczenia konwencjonalnego. Obecnie leczenie chorego zaczyna się zazwyczaj od zastosowania inhibitora TNF-alfa lub IL17 a w przypadku niepowodzenia pierwszej terapii za pomocą bLMPCh należy rozważyć zmianę leczenia na inny bLMPCh (inhibitor TNF-alfa lub inhibitor IL-17A) lub inhibitory JAK.

Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu Lekowego B.82 (*Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)*), w ramach którego finansowane są leki: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab. Do leczenia w niniejszym programie lekowym kwalifikują się chorzy z aktywną i ciężką spondyloartropatią osiową bez klasycznych zmian radiograficznych, przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa mimo stosowania co najmniej dwóch NLPZ stosowanych

---

kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy, podawanych w różnym czasie, w maksymalnej rekomendowanej / tolerowanej przez chorego dawce lub chorzy z ustalonym rozpoznaniem SpA bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w ramach tego samego programu lekowego, 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 [Program Lekowy].

Lek Rinvoq® ma być finansowany w Polsce w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach *Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)*. W związku z tym stwierdzono, że komparatorami dla upadacytynibu we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.82:

- **certolizumab pegol;**
- **etanercept;**
- **iksekizumab;**
- **sekukinumab.**

Certolizumab i etanercept są inhibitorami TNF-alfa, z kolei iksekizumab i sekukinumab to inhibitory IL-17. Obie grupy leków stanowią cytokiny, która odgrywają zasadniczą rolę w procesach zapalnych w organizmie. W tabeli poniżej przedstawiono opis opcji terapeutycznych wskazanych jako komparatory dla upadacytynibu w leczeniu nr-axSpA.

---

**Tabela 6.**  
**Charakterystyka komparatorów**

| Komparator                         | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste <sup>10</sup> )  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]  |
|------------------------------------|--|--|---|--|--|--|--|
| <b>Inhibitory TNF-alfa</b>         |  |  |   |  |  |  |  |
| Certolizumab pegol (m.in. Cimzia®) | <p><b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br/>leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa</p> <p><b>Kod ATC:</b><br/>L04AB05</p> | 01.10. 2009 r.<br>UCB Pharma S.A         | <p>Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-alfa. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa. Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-alfa.</p> | <p>W leczeniu m.in.: 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, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ oraz chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim</p> | <p><u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><u>Dawka nasycająca:</u> 400 mg podskórnie (2 wstrzyknięcia po 200 mg) w 0., 2. i 4. tygodniu;</li> <li><u>Dawka podtrzymująca:</u> 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Po co najmniej roku leczenia u chorych z utrzymującą się remisją można rozważyć obniżenie dawki</li> </ul> | <p>Zakażenia bakteryjne i wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia, bóle głowy, zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p> | <p><b>Finansowanie w ramach:</b><br/>Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych:<br/>B.33., B.35., B.36., B.47.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b><br/>bezpłatny</p> |

<sup>10</sup> Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często

| Komparator                 | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste <sup>10</sup> )  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]   |
|----------------------------|--|--|--|---|---|--|---|
|                            |  |  |  | nasileniu, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ.   | do 200 mg co 4 tygodnie.<br><u>Sposób podania:</u><br>Lek należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml) w udo lub brzuch.   |  |   |
| Etanercept (m.in. Enbrel®) | <b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br>leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa<br><b>Kod ATC:</b><br>L04AB01 | 03.02.2010 r.<br>Pfizer Europe MA EEIG   | Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny; może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (m.in. cytokiny, cząsteczki adhezyjne | W leczeniu m.in.: osiowej spondyloartropatii: Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną oraz leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem CRP i (lub) | <u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u><br>25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.<br>Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u chorych,, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym czasie. | Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka | <b>Finasowanie w ramach:</b> Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla <b>ZZSK</b> (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych:<br>B.33.; B.35.; B.36.; B.47.<br><b>Poziom odpłatności:</b><br>bezpłatny |

| Komparator              | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC  | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste <sup>10</sup> )  | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]   |
|-------------------------|--|--|---|--|---|--|---|
|                         |  |  | lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.  | zmianami w MR, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ.   | <u>Sposób podania:</u><br>Etanercept podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Przed podaniem należy rozpuścić proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań w 1 ml rozpuszczalnika.  |  |   |
| <b>Inhibitory IL-17</b> |  |  |   |  |   |  |   |
| Iksekizumab (Taltz®)    | <b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br>Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny<br><b>Kod ATC:</b><br>L04AC13 | 25.04.2016 r.<br>Eli Lilly and Company   | Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem i swoistością wiąże się z IL-17A (IL-17A i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości | W leczeniu m.in.: osiowej spondyloartropatii: zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi): Iksekizumab jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna; Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych: | <u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u><br>Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie.<br>U chorych, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia.<br>U niektórych chorych wykazujących początkowo | Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały odczyny w miejscu wstrzyknięcia oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. | <b>Finasowanie w ramach:</b><br>Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych: B.35., B.36., B.47.<br><b>Poziom odpłatności:</b><br>bezpłatny |

| Komparator              | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC                     | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny          | Działanie leku   | Zarejestrowane wskazanie   | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste <sup>10</sup> ) | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]                     |
|-------------------------|---|---|--|--|--|---|---|
|                         |   |   | i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie.    | Iksekizumab 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 CRP i (lub) wynik MRI, u których odpowiedź na NLPZ była niedostateczna. | odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.<br><u>Sposób podania:</u><br>Podanie podskórne.<br>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. |   |   |
| Sekukinumab (Cosentyx®) | <b>Grupa farmakoterapeutyczna:</b><br>Leki immunosupre- | 15.01.2015 r.<br>Novartis<br>Europharm<br>Limited | Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się | W leczeniu m.in.: osiowej spondyloartropatii: Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, postać   | <u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u><br><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa:</u> postać  | Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia              | <b>Finasowanie w ramach:</b><br>Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną |



| Komparator | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC                                      | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku  | Zarejestrowane wskazanie  | Dawkowanie i sposób przyjmowania  | Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste <sup>10</sup> ) | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]  |
|------------|--|--|---|---|---|---|--|
|            | <p>syjne, inhibitory interleukiny</p> <p><b>Kod ATC:</b><br/>L04AC10</p> |  | <p>i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek.</p> <p>IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie spondyloartropatii osiowej.</p> <p>Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.</p> | <p>spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca; spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych; w leczeniu aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie CRP i/lub wynik MRI u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ.</p> | <p><u>spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi:</u> zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.</p> <p>Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.</p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych:</u> zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym</p> | <p>górných dróg oddechowych.</p>  | <p>postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych: B.35., B.36, B.47.</p> <p><b>Poziom odpłatności:</b><br/>bezpłatny</p> |

| Komparator | Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC | Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny | Działanie leku | Zarejestrowane wskazanie | Dawkowanie i sposób przyjmowania   | Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste <sup>10</sup> ) | Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ] |
|------------|-------------------------------------|--|----------------|--------------------------|--|---|---|
|            |                                     |  |                |                          | i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. |   |   |

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

## 6. 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).

Pomiaru aktywności choroby dokonuje się na podstawie oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wskaźników ostrej fazy. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria (w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa): 1) wartość wskaźnika BASDAI  $\geq 4$  lub ASDAS  $\geq 2,1$  w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 2) ból kręgosłupa  $\geq 4$  oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni; 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:

a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi;

b) w ocenie eksperta uwzględnia się: obraz kliniczny choroby, czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, wyniki badania wskaźników ostrej fazy, wyniki badań obrazowych, status aktywności zawodowej, występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;

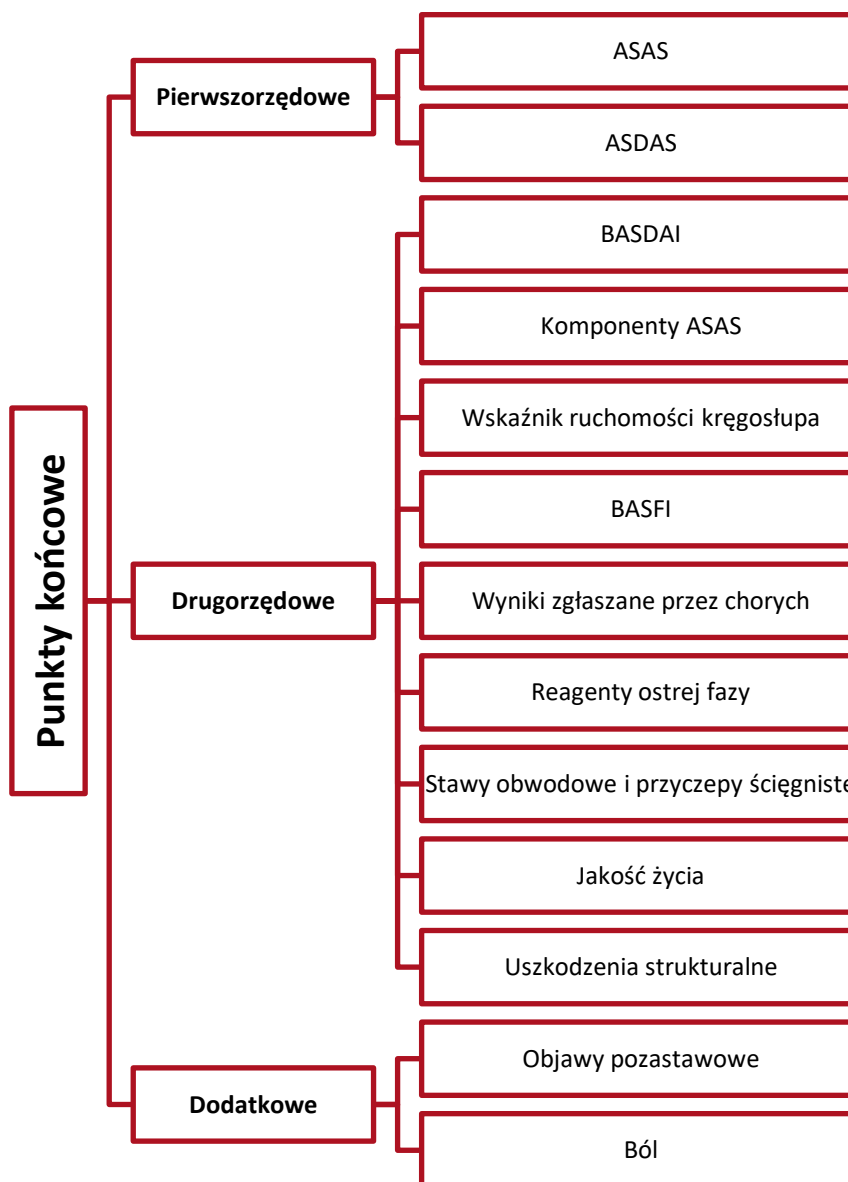
---

c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS.

Wybór głównego punktu końcowego oceny skuteczności jest uzależniony od rodzaju badanego produktu leczniczego i przyjętego celu leczenia. Istotnymi punktami końcowymi we wszystkich grupach chorych na SpA są poprawa objawów oraz poprawa lub utrzymanie sprawności fizycznej. Ocena poszczególnych domen może być przeprowadzona oddzielnie lub z pomocą złożonych wskaźników łączących ocenę kilku domen. Uznaje się, iż wskaźniki złożone stanowią odpowiedni sposób oceny skuteczności danej interwencji. Stąd jedynie zwalidowane, złożone punkty końcowe są uznawane za właściwe do zastosowania ich jako pierwszorzędowe lub drugorzędowe punkty końcowe. Kryteria odpowiedzi z odpowiednim uzasadnieniem oraz wstępnie zdefiniowanymi progami należy wybrać przed rozpoczęciem badania [EMA 2017].

Poniższy rysunek przedstawia podział punktów końcowych, które powinny być analizowane według zaleceń EMA w badaniach klinicznych dotyczących SpA.

**Rysunek 2.**  
**Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych nad SpA**



Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA 2017

Poniżej przedstawiono opisy wskazanych punktów końcowych:

- Kryteria odpowiedzi **ASAS**, w tym ASAS20 i ASAS40 mają powszechne zastosowanie w dostępnych badaniach klinicznych. ASAS20 i 40 stanowią poprawę odpowiednio o co najmniej 20% lub 40% oraz bezwzględną poprawę odpowiednio o co najmniej 10 lub 20 jednostek w skali 0-100 mm w co najmniej 3 z następujących domen: ogólna ocena chorego, ból, funkcjonowanie i sztywność poranna, bez pogorszenia pozostałych dziedzin. Dla wielu produktów leczniczych odsetek chorych z ASAS20

został uznany jako pierwszorzędowy punkt końcowy, jednakże oczekuje się większej odpowiedzi klinicznej w przypadku leków biologicznych lub nowych produktów leczniczych. Stąd ASAS40 wydaje się być preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym i wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny znamiennej klinicznie odpowiedzi.

- **ASDAS** jest zwalidowanym i zaakceptowanym wskaźnikiem oceny aktywności choroby i sprawności fizycznej. Celem ułatwienia dokonywania interpretacji istoty klinicznej obserwowanego efektu bardziej stosowane są analizy odpowiedzi respondentów niż średnie zmiany bezwzględne, jednakże należy przedstawić obie wartości. Zdefiniowano cztery stany aktywności choroby, w tym choroba: nieaktywna (ASDAS <1,3), nisko aktywna (ASDAS ≥1,3 do <2,1), wysoko aktywna (ASDAS ≥2,1 do ≤3,5) i bardzo wysoko aktywna (ASDAS >3,5). Za istotną klinicznie poprawę ASDAS uznaje się redukcję wyniku ASDAS ≥1,1 w stosunku do wartości początkowej, a znaczną poprawę ASDAS jako redukcję ASDAS ≥2,0 od wizyty początkowej. Wzrost dostępności skutecznych terapii axSpA skutkuje coraz częstszym uznaniem remisji choroby za właściwy cel terapeutyczny. Jednakże całkowita remisja analizowanej choroby nie została jeszcze formalnie zdefiniowana i może nie być możliwym do osiągnięcia celem. Bardziej realistyczna wydaje się 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.
- Złożony wskaźnik **BASDAI** to samodzielna ocena objawów bólu, dyskomfortu, sztywności i zmęczenia przez chorych. Wskaźnik ten jest powszechnie stosowaną miarą aktywności choroby. Do oceny istotności klinicznej wykorzystywany jest wynik odsetka chorych z odpowiedzią kliniczną mierzoną przez poprawę o co najmniej 50% w stosunku do wartości początkowej w BASDAI.
- **Komponenty kryteriów ASAS** oraz indywidualne oceny głównych domen choroby, w tym bólu i sprawności fizycznej mogą stanowić drugorzędowe punkty końcowe. W przypadku gdy ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 oraz tkliwość stawów obwodowych i liczba stawów opuchniętych, w tym zmiana liczbowa i procentowa w stosunku do wartości początkowej nie stanowią pierwszorzędowych punktów końcowych, mogą zostać wybrane jako drugorzędowe punkty końcowe.
- **Ocena ruchomości kręgosłupa** będąca ważnym wskaźnikiem skuteczności leczenia axSpA nie jest zawarta w kryteriach ASAS, stąd istotne jest uzupełnienie wskaźnika ASAS będącego pierwszorzędowym punktem końcowym o ocenę ruchomości

kręgosłupa w ramach drugorzędowego punktu końcowego. Istnieje kilka narzędzi, których połączenie można wykorzystać w badaniach klinicznych. Do najbardziej znanych metod pomiaru ruchomości kręgosłupa należy: rozszerzanie klatki piersiowej, zmodyfikowany test Schobera oraz boczne zgięcie kręgosłupa, jednakże ich wydajność i niezawodność są istotnie zróżnicowane. BASMI to wskaźnik oceniający ruchomości stawów, będący złożoną miarą ruchomości kręgosłupa i funkcji stawu biodrowego. Wskaźnik ten jest uznaną metodą i był zastosowany w kilku badaniach klinicznych. Do indeksu BASMI można dodać pomiary rozszerzania klatki piersiowej, z uwagi na nieuwzględnienie ich w kwestionariuszu BASMI. Istotnym objawem związanym z zapaleniem w axSpA jest poranna sztywność kręgosłupa poprawiająca się wraz z ruchem. BASDAI dzięki połączeniu dwóch pytań zapewnia dobrą ocenę sztywności kręgosłupa. W ramach jednej pozycji za pomocą skali VAS lub skali NRS mierzona jest intensywność porannej sztywności, z zakresem w obu skalach mieszczących się w granicach od 0 do 10 cm. Druga pozycja ocenia czas trwania sztywności od momentu przebudzenia. Zarówno pierwsze, jak i drugie pytanie dotyczy sytuacji z poprzedniego tygodnia. Skala ASDAS również zawiera jedną pozycję służącą do oceny czasu trwania sztywności porannej.

- Istnieje kilka akceptowalnych narzędzi do pomiaru sprawności fizycznej i jej zmian u chorych cierpiących na axSpA. Spośród kilku akceptowanych pomiarów sprawności fizycznej i jej zmian u chorych cierpiących na axSpA najbardziej znanym jest **kwestionariusz BASFI** składający się z oceny funkcjonowania i sprawności fizycznej. Przy pomocy VAS (wizualnych skal analogowych) dokonuje się pomiaru odpowiedzi na 10 pytań dotyczących umiejętności wykonywania określonych zadań. Kwestionariusz BASFI wydaje się bardziej wrażliwy na zmiany i łatwiejszy w użyciu, w porównaniu do innych narzędzi
- Za drugorzędowe punkty końcowe można przyjąć również **wyniki i ocenę jakości życia zgłaszane przez chorych**. Chory w subiektywny sposób ocenia swój globalny stan w ostatnim czasie (m.in. w poprzednim tygodniu). Ocena chorego jest ważną zmienną uzupełniającą, którą można zmierzyć za pomocą wizualnej skali analogowej.
- **Poziom białka C-reaktywnego (CRP)** lub odczyn Biernackiego (OB) mogą stanowić ważne informacje na temat efektów leczenia (aktywności choroby i jej rokowania). Brak jest danych potwierdzających użyteczność tych surogatów do oceny skuteczności w axSpA. Jednakże CRP jest uważany za ważny parametr dla ustalenia obecności aktywnej choroby.

- Podczas oceny skuteczności leków w axSpA w zależności od stopnia zajęcia istotna może okazać się **ocena stawów obwodowych**. W przypadku chorych z zajęciem przyczepów ścięgnistych należy zawsze ocenić skuteczność leku w zakresie ich zajęcia. Pomiar skuteczności leku w odniesieniu do stawów obwodowych można przeprowadzić mierząc liczbę obrzękniętych lub tkliwych stawów w oparciu o 44 stawy bez stopniowania lub ważenia. W stawach obwodowych wartość pomiaru skuteczności zależy od stopnia zajęcia. Istnieje kilka wskaźników opracowanych w celu zapewnienia oceny entezopatii. **Skala oceniająca zapalenie przyczepów ścięgnistych** – MASES, oparta na 13 przyczepach ścięgnistych może być akceptowalnym narzędziem, natomiast akceptowalne jest również zastosowanie innych, bardziej kompleksowych miar, pod warunkiem ich weryfikacji i wiarygodności.
- Ocena jakości życia** jest możliwa przy pomocy określonych skal m.in. ASAS HI, wskaźnika oceny stanu zdrowia według ASAS lub ogólnych narzędzi, w tym m.in. SF-36. Wielowymiarowe skale oceniające jakość życia mogą uzupełnić dane dotyczące skuteczności wykazanej przez główne zmienne.
- Do **oceny uszkodzeń strukturalnych i progresji** wykorzystuje się głównie radiografię (konwencjonalne zdjęcia rentgenowskie, sekwencja ważonych MRI/T1 oraz pomiary DEXA lub ilościowe pomiary w tomografii). Osteodestrukcyjne i osteoproliferacyjne zmiany są możliwe do wykrycia. Istotne jest różnicowanie zmian ostrych i przewlekłych. Ocena zmian radiologicznych jest możliwa dzięki zmodyfikowanemu SASSS (skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), która stanowi preferowaną certyfikowaną i czułą metodę oceny zmian radiologicznych. Celem oceny znaczenia wszelkich zmian, metody obrazowania należy poprzeć wykazaniem wpływu na kliniczne konsekwencje spowolnienia lub zapobiegania uszkodzeniom strukturalnym (tj. wpływem na ruchomość kręgosłupa). Radiogramy powinny być wykonywane w ustalonych i wcześniej określonych punktach czasowych. Ponadto radiogramy powinny oceniać co najmniej dwie oceniające osoby zaślepione pod kątem przypisania chorego do rodzaju leczenia, chronologicznej kolejności zdjęć radiologicznych i wstępnej oceny innego oceniającego. Ponadto niezbędne jest podanie średnich zmian całkowitego wyniku w porównaniu do wartości początkowej oraz przedstawienie analizy respondentów u chorych bez progresji radiologicznej. Należy zdefiniować i opisać szczegółowo metodę uzyskiwania wyniku końcowego m.in. w formie konsensusu. Pomimo braku pełnej walidacji do oceny zmian objawów i następstw zapalenia w obrazowaniu w czasie wykorzystywać można rezonans



magnetyczny kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. Pomiar zmian MRI należy wykonywać zatwierdzonymi narzędziami, tj. SPARCC.

- Występowanie dobrze znanych **objawów pozastawowych**, w tym zapalenia błony naczyniowej oka, nieswoistego zapalenia jelit i łuszczyca, wymusza konieczność dokumentowania ich obecności oraz ich nowego wystąpienia lub pogorszenia.
- Za pomocą skali VAS dokonuje się **oceny bólu** na podstawie odpowiedzi chorego. Osobno zgłaszane odpowiedzi chorego powinny dotyczyć specyficznego bólu w nocy, jak i ogólnego bólu spowodowanego przez axSpA. Konieczne jest, aby zadane pytanie odnosiło się do ostatniego czasu (m.in. ostatniego tygodnia lub ostatnich 48 h). Trzy z sześciu domen wskaźnika BASDAI dotyczące bólu i dyskomfortu w ciągu ostatniego tygodnia mogą dostarczyć dodatkowych danych odnośnie oceny bólu. Pozycje te oceniają: ogólny ból szyi, pleców lub bioder, ogólny poziom bólu/obrzęku stawów innych niż szyja, plecy lub biodra, ogólny dyskomfort z jakichkolwiek obszarów wrażliwych na dotyk lub ucisk. Dwie z sześciu domen wskaźnika ASDAS, oceniające ból pleców i ból/obrzęk obwodowy, również mogą być pomocne w ocenie bólu.

Przyjmuje się, że objawy i sprawność fizyczna chorego z SpA ulegną poprawie dzięki zastosowaniu danych produktów leczniczych. Od oczekiwanego zakresu odpowiedzi wywołanej przez produkt leczniczy uzależniony jest właściwy czas na ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego. Oceny pierwszorzędowego punktu końcowego dla leków innych niż NLPZ, w tym m. in. Dla inhibitorów TNF i innych leków biologicznych LMPCh można dokonać od 12. Do 24. Tygodnia stosowania, kiedy zgodnie z oczekiwaniami ma nastąpić towarzysząca poprawa ruchomości kręgosłupa [Program Lekowy].

W Załączniku 8.1 przedstawiono szczegółowy opis parametrów mających zastosowanie w monitorowaniu choroby i leczenia u chorych z SpA.

**Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach *Analizy klinicznej* dla leku Rinvoq® (upadacytynib) stosowanego w leczeniu w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:**

- ⊗ odpowiedź kliniczna (m.in. ASAS40);
- ⊗ ocena sprawności (m.in. BASFI);
- ⊗ jakość życia związana ze stanem zdrowia (m.in. ASQoL);

- ⊗ aktywność choroby (m.in. BASDAI50, ASDAS);
- ⊗ zmiany radiograficzne (m.in. 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 (m.in. analiza specyficznych subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

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

## 7. 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 wyznaczonych komparatorów.

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

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. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

## 7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL Rinvoq®, wnioskowanego programu lekowego, wytycznych klinicznych i aktualną praktykę kliniczną w Polsce, zdefiniowano schemat PICOS (opisany w tabeli poniżej) określający ramy dalszych analiz i wskazujący ich zakres.

**Tabela 7.**  
**Schemat PICOS**

| Kryterium                       | Kryteria włączenia  | Kryteria wykluczenia   |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Podetap I – bazy główne</b>  |   |  |
| <b>Populacja</b>                | <p><i>Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o których świadczy podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).</i></p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p><b>Komentarz:</b> w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących populacji docelowej włączone będą badania obejmujące szerszą populacji.</p> | Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy na ZZSK |
| <b>Interwencja</b>              | <p><u>Upadacynib</u> (dawkowanie zgodne z zalecanym w ChPL Rinvoq®)</p> <p>Zalecana dawka upadacynibu wynosi 15 mg raz na dobę.</p> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u chorych ze spondyloartropatią osiową, którzy nie wykazali odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach leczenia. U niektórych chorych z początkową częściową odpowiedzią na leczenie poprawa może wystąpić później, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.</p>  | Inna niż wymieniona.   |
| <b>Komparatory<sup>11</sup></b> | <p>Leki biologiczne finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.82</i>: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab, sekukinumab.</p> <p>Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję brane pod uwagę będą włączane badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p>  | Niezgodny z założonymi   |

<sup>11</sup> kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

| Kryterium  | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia  |
|--|--|---|
|  | Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.  |   |
| Punkty końcowe   | <p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);</li> <li>• ocena sprawności (np. BASFI);</li> <li>• jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL);</li> <li>• aktywność choroby (np. BASDAI50, ASDAS);</li> <li>• zmiany radiograficzne (np. wynik MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych);</li> <li>• profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</li> </ul> | Niezgodne z założonymi  |
| Metodyka   | Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).   | 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 <sup>12</sup> ).   |   |
|  | Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.   |   |
|  | Publikacje pełnotekstowe.  | Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście                   |
| Publikacje w językach: polskim i angielskim.                         | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.   |   |
| <b>Podetap IIa – strona EMA</b>                                      |  |   |
| 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   | Jak w bazach głównych.   | Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki           |
| Metodyka   | Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.  | Niezgodny z założonymi.   |
|  | Publikacje w językach: polskim i angielskim.   | Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.              |
| <b>Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)</b> |  |   |

<sup>12</sup> nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

| Kryterium      | Kryteria włączenia   | Kryteria wykluczenia   |
|----------------|--|--|
| Populacja      | Jak w bazach głównych.   | Nie zgodny z założonymi.   |
| Interwencja    | Jak w bazach głównych.   | Nie zgodny 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.                         |

## 8. Załączniki

### 8.1. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

**Tabela 8.**  
**Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań**

| Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań |  |  |
|---|--|--|
| Nr  | Zadanie  | Tak/Nie<br>wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, m.in. 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 3.7.1 i 5  |

### 8.2. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia

| Parametr | Charakterystyka parametru   |
|----------|---|
| ASAS     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Służy do oceny odpowiedzi na leczenie;</li> <li>• Składa się z 6 domen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ogólna ocena chorego dot. Aktywności choroby;</li> <li>○ ból kręgosłupa (pytania: „w jakim stopniu cierpisz na ból kręgosłupa z powodu SpA w nocy?” oraz „jaki jest stopień bólu kręgosłupa z powodu SpA w nocy?”);</li> <li>○ funkcjonowanie;</li> <li>○ stan zapalny;</li> <li>○ stężenie białka CRP;</li> <li>○ ruchomość kręgosłupa.</li> </ul> </li> <li>• Odpowiedzi oceniane są w skali NRS (zakres 0-10), przy czym 0 oznacza brak bólu, a 10 najpoważniejszy ból;</li> </ul> |

| Parametr               | Charakterystyka parametru   |
|------------------------|---|
| ASAS40                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa w skali ASAS o <math>\geq 40\%</math> i bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 2</math> jednostki (zakres 0-10), w <math>\geq 3</math> z 4 głównych domen (dotyczy domen 1,2,3,4 bez pogorszenia w pozostałych domenach).</li> </ul>   |
| ASAS20                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa w skali ASAS o <math>\geq 20\%</math> i bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej o <math>\geq 1</math> jednostkę (zakres 0-10) w <math>\geq 3</math> z 4 głównych domen, bez pogorszenia o <math>\geq 20\%</math> i <math>\geq 1</math> jednostkę, z zakresem od 0 do 10 w pozostałej domenie.</li> </ul>   |
| ASAS 5/6               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ocena we wszystkich domenach ASAS, z przedstawieniem poprawy o 20% lub więcej w co najmniej pięciu z nich;</li> <li>Uwzględnia obiektywne domeny ruchomości kręgosłupa i reagentów ostrej fazy.</li> </ul>   |
| Częściowa remisja ASAS | <ul style="list-style-type: none"> <li>oceny chorych określane jako wartość nie większa niż 2 jednostki, z zakresem od 0 do 10 NRS, w każdej z następujących 4 domen: stan chorego, ból kręgosłupa, funkcjonowanie i stan zapalny.</li> </ul>   |
| ASAS HI                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Służy do oceny zdrowia dokonanej samodzielnie przez chorego;</li> <li>Skala składa się z 17 domen, a na każdą domenę przypada jedno pytanie;</li> <li>Ocenia się funkcjonowanie, niepełnosprawność i stan zdrowia;</li> <li>Na pytania chorzy odpowiadają samodzielnie:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>zgadzam się 1 pkt lub</li> <li>nie zgadzam się 0 pkt.</li> </ul> </li> <li>Zakres skali wynosi 0-17, przy czym 0 oznacza dobry, a 17 – zły stan zdrowia;</li> <li>Wartość progowa różnicująca chorych z „dobrym lub bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia określono na 5,0 pkt. Z kolei wartość <math>\geq 12,0</math> określono jako najbardziej istotny klinicznie próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu ze „złym lub bardzo złym” stanem zdrowia.</li> </ul>   |
| ASDAS                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Służy do oceny aktywności SpA;</li> <li>Składa się z następujących domen:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowity ból pleców (pytanie BASDAI 2);</li> <li>aktywność choroby w ocenie chorego (indywidualna domena ASAS);</li> <li>ból lub obrzęk obwodowy (pytanie BASDAI 3);</li> <li>czas trwania sztywności porannej (pytanie BASDAI 6);</li> <li>stężenie CRP (jednostka: mg/l).</li> </ul> </li> <li>Stany aktywności choroby zgodnie z oceną ASAS:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>ASDAS-CRP <math>&lt; 1,3</math> – choroba nieaktywna;</li> <li>ASDAS-CRP <math>\geq 1,3</math> i <math>&lt; 2,1</math> umiarkowana aktywność choroby;</li> <li>ASDAS-CRP <math>\geq 2,1</math> i <math>\leq 3,5</math> wysoka aktywność choroby;</li> <li>ASA <math>&gt; 305</math> bardzo wysoka aktywność choroby.</li> </ul> </li> <li>Klinicznie istotna poprawa w skali ASDAS: zmiana o <math>\geq 1,1</math> jednostek.</li> <li>Znaczna poprawa: zmiana o <math>\geq 2,0</math> jednostek lub osiągnięcie minimalnego wyniku ASDAS=0,6361 po wizycie początkowej.</li> <li>Klinicznie istotne pogorszenie – wzrost o <math>\geq 0,9</math> jednostki.</li> </ul> |
| BASDAI                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Służy do oceny aktywności zapalnej SpA;</li> <li>Składa się z 6 pytań, dotyczących:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>zmęczenia;</li> <li>bólu osiowego (kręgosłupa);</li> <li>bólu stawów obwodowych;</li> <li>miejscowej tkliwości;</li> <li>sztywności porannej stopnia sztywności;</li> <li>sztywności porannej czasu, w którym się utrzymuje.</li> </ul> </li> <li>Ocena jest wykonywana przez chorego za pomocą poziomej numerycznej skali ocen, wizualnej skali analogowej lub numerycznej skali odpowiedzi;</li> <li>Ostateczny wynik wskaźnika: zakres od 0 do 10;</li> <li>Wysoki wynik BASDAI zaawansowany stopień choroby;</li> <li>Redukcja wyniku BASDAI świadczy o poprawie zdrowia.</li> </ul>  |
| BASDAI 20, 50, 70, 90  | <ul style="list-style-type: none"> <li>BASDAI 20, 50, 70 i 90 odpowiada poprawie o odpowiednio o 20%, 50%, 70% i 90% w porównaniu do wartości początkowej w danym momencie leczenia chorego.</li> </ul>   |
| BASFI                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Służy do oceny sprawności fizycznej;</li> </ul>  |



| Parametr   | Charakterystyka parametru   |
|------------|---|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jest jedną z czterech głównych miar kryteriów ASAS,</li> <li>• Kwestionariusz składa się z:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 8 szczegółowych pytań dotyczących funkcjonowania;</li> <li>○ 2 pytań dotyczących zdolności chorego do radzenia sobie w życiu codziennym.</li> </ul> </li> <li>• Chory samodzielnie udziela odpowiedzi za pomocą: wizualnej skali analogowej lub numerycznej skali odpowiedzi (zakres od 0 do 10);</li> <li>• Ostateczny wynik wskaźnika: średnia z pytań (zakres od 0 do 10);</li> <li>• Wysoki wynik BASFI: upośledzenie czynnościowe;</li> <li>• Redukcja wyniku BASFI świadczy o poprawie zdrowia.</li> </ul>  |
| BASMI      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Służy do oceny ruchomości kręgosłupa;</li> <li>• Ocenę wykonuje się za pomocą liniowej skali (zakres 0-10)</li> <li>• Wynik równy 0 w skali BASMI oznacza nieograniczoną ruchomość;</li> <li>• Wynik równy 10 – duże ograniczenie ruchomości;</li> <li>• W BASMI ocenia się: boczne zgięcie kręgosłupa, odległość tragus-ściana, zgięcie łędźwiowe (zmodyfikowany test Schobera), maksymalny dystans międzyżebrowy i rotację szyjki.</li> </ul>  |
| SPARCC MRI | <p><u>SPARCC MRI dla kręgosłupa oparty na MRI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocena obecności, zasięgu trójwymiarowego i nasilenia czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa;</li> <li>• W ramach oceny obrzęku szpiku kostnego dokonuje się badanie wszystkich 23 jednostek anatomicznych utworzonych przez krążki międzykręgowy i kręgi (od C2 do S1);</li> <li>• Zakres dla pojedynczej jednostki dysko-kręgowej mieści się od 0 do 18;</li> <li>• Maksymalny wynik to 414;</li> <li>• Im wyższy wynik tym gorszy stan zdrowia chorego.</li> </ul> <p><u>SPARCC MRI SIJ (staw krzyżowo-biodrowy) oparty na MRI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocenia zwiększony sygnał oznaczający obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR ważonych T2;</li> <li>• Powstałe zmiany sygnału w kości biodrowej i kości krzyżowej kończąc na otworze krzyżowym ocenia się w 6 kolejnych przekrojach SIJ. Poszczególne SIJ posiadają 4 ćwiartki, w tym górny biodrowy, dolny biodrowy, górny krzyżowy i dolny krzyżowy;</li> <li>• Ocena zwiększonej zmiany sygnału na STIR jest dychotomiczna:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 oznacza zwiększony sygnał;</li> <li>○ 0 oznacza normalny sygnał;</li> </ul> </li> <li>• Maksymalny wynik to 72;</li> <li>• Im wyższy wynik tym gorszy stan zdrowia.</li> </ul> |
| EQ5D       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Służy do ogólnej oceny jakości życia w wielu chorobach;</li> <li>• <u>Pierwsza część skali – EQ-5D 5L:</u></li> <li>• Opisowy system kwalifikujący chorych w wieku ≥ 12 lat w jeden z 243 różnych schorzeń;</li> <li>• Domeny składowe EQ-5D-5L:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ mobilność;</li> <li>○ samoopieka;</li> <li>○ zwykłe czynności;</li> <li>○ ból lub dyskomfort;</li> <li>○ lęk lub depresja.</li> </ul> </li> <li>• Każda z domen oceniana jest za pomocą jednego z 5 poziomów (brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy lub ekstremalne problemy).</li> <li>• <u>Część druga skali – 20 cm EQ-VAS:</u></li> <li>• zakres od 0 do 100, z kotwiczącymi odpowiedziami „najgorszego możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia” i „najlepszego” możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia”.</li> <li>• Ocenę stanu zdrowia chorego w danym dniu ukazuje narysowana przez niego linia na EQ-VAS, dzięki czemu każdy chory uzyskuje trzy rodzaje danych w EQ-5D, w tym: profil wskazujący zakres problemów w każdym z 5 wymiarów reprezentowanych przez 5-cyfrowy deskryptor, wskaźnik zdrowia ważony</li> </ul>  |

| Parametr        | Charakterystyka parametru  |
|-----------------|--|
|                 | <p>preferencjami populacji oparty na systemie opisowym, samodzielną ocenę stanu zdrowia na podstawie EQ-VAS.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wieloatrybutowa funkcja użyteczności do systemu opisowego służy do generowania wyniku EQ-5D, gdzie różne funkcje użytkowe odzwierciedlają preferencje danych populacji. Najniższy ogólny wynik ukazujący poważny problem we wszystkich 5 domenach wykazuje zróżnicowanie w zależności od funkcji zastosowanej w systemie opisowym, m.in. -0,59 dla algorytmu brytyjskiego i -0,109 dla algorytmu amerykańskiego;</li> <li>Wyniki &lt;0 odzwierciedlają w ocenie społeczeństwa stany zdrowia określane jako „gorsze niż martwy”, natomiast wyniki 0 i 1,00 „martwy” i „doskonały stan zdrowia”.</li> </ul>  |
| JSEQ            | <ul style="list-style-type: none"> <li>służy do oceny problemów ze snem w badaniach klinicznych. Jakość snu oceniana jest w 4 kategoriach, w tym: 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.</li> <li>Ocenę snu mierzy się za pomocą 6-stopniowej skali Likerta, w ramach której chorzy podają liczbę dni w ostatnim miesiącu, w których wystąpił każdy z powyższych problemów, przy wskazaniu odpowiedzi od 0 (wskazując „brak dni”) do 5 (wskazując „22 do 30 dni”). Ogólny wynik znajduje się w zakresie od 0 do 20, a im wyższy wynik tym większe zaburzenia snu. Brak w dostępnej literaturze MID w skali JSEQ.</li> </ul>   |
| mSASSS          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Służy do oceny uszkodzeń w przebiegu SpA;</li> <li>Pomiaru dokonuje się poprzez ocenę w widoku bocznym przednich odcinków kręgosłupa lędźwiowego (L1-L5) i szyjnego (C2-T1) (bez oceny kręgosłupa piersiowego);</li> <li>Zakres oceny poszczególnych odcinków mieści się w zakresie od 0 (normalne) do 3 (zespoły pomostowe);</li> <li>Maksymalny wynik to 72.</li> </ul>   |
| Ocena zmęczenia | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oceny NRS będącego wskaźnikiem nasilenia zmęczenia, dokonuje się za pomocą 1-elementowej, 11-punktowej poziomej skali, z zakresem od 0 („brak zmęczenia”) do 10 („tak zły, jak można sobie wyobrazić”);</li> <li>Samodzielnie dokonywana ocena zmęczenia przez chorych („uczucie zmęczenia lub znużenia”) dotyczy poziomu najgorszego zmęczenia w ciągu ostatnich 24 h. Brak MID dla wskaźnika NRS.</li> </ul>  |
| PGA             | <ul style="list-style-type: none"> <li>PGA, to ogólna ocena aktywności choroby przez chorego.</li> <li>Wskaźnik ten dotyczy pojedynczej określonej domeny ASAS z nawiązaniem do wyniku NRS;</li> <li>Chory udziela odpowiedzi na pytanie „Jaka była średnia aktywność zapalenia stawów kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia?”, po czym jego odpowiedź rejestruje się w NRS i ocenia w zakresie od „0” (nieaktywny) do „10” (bardzo aktywny).</li> </ul>  |
| SF-36           | <ul style="list-style-type: none"> <li>SF-36 ocenia jakość życia związaną ze stanem zdrowia, za pomocą 36-punktowego kwestionariusza do oceny ogólnego stanu zdrowia. Wskaźnik ten ma szerokie zastosowanie w badaniach klinicznych w wielu chorobach. W ramach oceny wyróżnia się 8 domen, w tym: funkcjonowanie fizyczne, ból, witalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie psychologiczne, ogólne postrzeganie zdrowia i ograniczenia pełnienia roli z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych oraz 2 wyniki podsumowujące odnoszące się do zdrowia fizycznego i psychicznego – PCS i MCS;</li> <li>Poszczególne wyniki mieszczą się w zakresie od 0 do 100, gdzie im wyższe wyniki tym lepszy stan zdrowia. Celem uzyskania średniej 50 pkt i SD 10 w ogólnej populacji dokonuje się modyfikacji skali PCS i MCS, stąd wyniki powyżej lub poniżej 50 pkt traktuje się jako powyżej lub poniżej średniej dla ogólnej populacji USA. Za istotne klinicznie wyniki uważane są zmiany w zakresie od 2,5 do 5,0 pkt (ocena zdrowia fizycznego i psychicznego) oraz od 5 do 10 pkt (ocena w wynikach domeny). SF-36 ma silny związek z BASDAI.</li> </ul> |
| QIDS-SR16       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wskaźnik QIDS-SR16 ocenia występowanie i nasilenie objawów depresji zawartych w podręczniku zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydanie 4. QIDS-SR16 zawiera 16 pozycji, w ramach których</li> </ul>   |

| Parametr | Charakterystyka parametru  |
|----------|--|
|          | <p>chorzy odpowiadają na stwierdzenia w nich zawarte w odniesieniu do ostatnich siedmiu dni. Każda pozycja posiada 4-punktową skalę, z zakresem od 0 do 3;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ogólny wynik powstaje z sumy wszystkich 16 pozycji, które odpowiadają 9 domenom depresji (smutny nastrój, koncentracja, samokrytyka, myśli samobójcze, zainteresowanie, energia lub zmęczenie, zaburzenia snu (bezsenność początkowa, środkowa i późna lub hipersomnia), spadek lub wzrost apetytu lub masy ciała oraz pobudzenie psychoruchowe lub opóźnienie). Pojedynczy wynik mieści się w zakresie od 0 do 27 pkt, a im wyższy wynik tym większe nasilenie objawów. QIDS-SR16 jest silnie związany ze Skalą Oceny Hamiltona dla Depresji, co wykazano w badaniu walidacyjnym wśród chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Brak w dostępnej literaturze MID dla wskaźnika QIDS-SR16.</li> </ul> |
| WPAI-SpA | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocenia wpływ SpA na produktywność w pracy i zaburzenia aktywności;</li> <li>• Wskaźnik zawiera 6 domen do samodzielnej oceny przez chorych i 4 zmienne, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ procent absencji;</li> <li>○ procent prezentyzmu;</li> <li>○ ogólny wynik upośledzenia pracy (łączy absencję i prezentyzm);</li> <li>○ procent upośledzenia czynności wykonywanych poza pracą.</li> <li>○ Im wyższy wynik tym większe upośledzenie produktywności.</li> </ul> </li> </ul>   |

Źródło: opracowanie własne na podstawie EMA 2017.

---

## 9. Spis tabel

|   |    |
|---|----|
| Tabela 1. Spondyloartropatie z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa i spondyloartropatie z dominującym zapaleniem stawów obwodowych.....  | 18 |
| Tabela 2. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS – chorzy z bólem pleców trwającym $\geq 3$ miesiące w wieku poniżej 45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości ..... | 18 |
| Tabela 3. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spondyloartropatii .....  | 28 |
| Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Rinvoq®.....   | 44 |
| Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....  | 50 |
| Tabela 6. Charakterystyka komparatorów.....   | 53 |
| Tabela 7. Schemat PICOS.....  | 68 |
| Tabela 8. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań .....   | 71 |

---

---

## 10. Spis rysunków

|   |    |
|---|----|
| Rysunek 1. Podział spondyloartropatii zgodnie z kryteriami ASAS .....       | 15 |
| Rysunek 2. Punkty końcowe analizowane w badaniach klinicznych nad SpA ..... | 61 |

---

## 11. Bibliografia

| Referencja                 | Opis bibliograficzny   |
|----------------------------|--|
| AOTMiT 2016                | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016   |
| ArthAus 2019               | Arthritis Australia, Non-radiographic Axial Spondyloarthritis, <a href="https://arthritisaustralia.com.au/types-of-arthritis/non-radiographic-axial-spondyloarthritis/">https://arthritisaustralia.com.au/types-of-arthritis/non-radiographic-axial-spondyloarthritis/</a> (data dostępu 09.01.2023r.)   |
| ChPL Cimzia®               | Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 26.01.2023r.)  |
| ChPL Cosentyx®             | Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 26.01.2023r.)  |
| ChPL Enbrel®               | Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 26.01.2023r.)  |
| ChPL Rinvoq®               | Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf</a> (data dostępu: 09.01.2023r.)   |
| ChPL Taltz®                | Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz® <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf</a> (data dostępu: 26.01.2023r.)   |
| Davis 2019                 | Davis CP., Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA), <a href="https://www.emedicinehealth.com/non-radiographic_axial_spondyloarthritis/article_em.htm">https://www.emedicinehealth.com/non-radiographic_axial_spondyloarthritis/article_em.htm</a> (data dostępu: 09.01.2023r.)   |
| EMA 2017                   | EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf</a> (data dostępu: 17.01.2023 r.) |
| EMA 2022                   | EMA, Assessment report 2022, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rinvoq-h-c-004760-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> (data dostępu: 26.01.2023)  |
| Ghosh 2017                 | Ghosh N., Ruderman E. M., Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance, <i>Arthritis Research &amp; Therapy</i> 2017, 19(1), 1-9.   |
| Higgins 2022               | Higgins J. P. T., Thomas J., Chandler J., i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3</i> . Cochrane, 2022. <a href="https://training.cochrane.org/handbook/current">https://training.cochrane.org/handbook/current</a> (data dostępu: 17.01.2023 r.)  |
| Hagelund 2020              | Hagelund L.M., Elkjær Stalknecht S., Jensen H.H., <i>Quality of life and patient preferences among Danish patients with ulcerative colitis - results from a survey study</i> , <i>Curr Med Res Opin</i> 2020, 36(5): 771-779   |
| Husakova 2022              | Hušáková M., Levitová A., Domlivilová D. i in., Depression and anxiety in individuals with axial spondyloarthritis and nonspecific low back pain who are interested in non-pharmacological therapy options: Cross-sectional study, <i>Medicine (Baltimore)</i> 2022, 101(39):e30866  |
| Instytut Reumatologii 2014 | Instytut Reumatologii, <i>Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych –ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian</i> , 2014, 1-174  |
| Klasyfikacja ICD-10        | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <a href="http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf">http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf</a> (data dostępu: 11.01.2023 r.)   |

| Referencja              | Opis bibliograficzny   |
|-------------------------|--|
| Korkosz 2021            | Mariusz Korkosz, Zofia Guła, Nowoczesne leczenie spondyloartropatii, Lekarz POZ 2021, 6(7):436-440   |
| Obwieszczenie MZ        | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2023 r.  |
| Opracowanie AOTMiT 2022 | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” oraz etanercept we wskazaniu: leczenie postaci obwodowej SpA w programie lekowym B.82, OT.4221.37.2022  |
| Pomorska 2020           | Pomorska E., Budlewski T., Makowska J., Zapalenie przyczepów ścięgniętych – tam gdzie zaczyna się spondyloartropatia, Alergia Astma Immunologia 2020, 25 (4): 198-206  |
| Program Lekowy          | B.82 LECZENIE PACJENTÓW Z AKTYWNA POSTACIĄ SPONDYLOARTROPATII (SpA) BEZ ZMIAN RADIOGRAFICZNYCH CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA ZZSK (ICD-10: M46.8)  |
| Protopopov 2018         | Protopopov M., Poddubnyy D., Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis, Expert Review of Clinical Immunology 2018, 14(6), 525-533.  |
| PTR 2022                | Stajszyk M., Osiove spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Warszawa 2022, <a href="https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport_osiowe_spondyloartropatie_w_polsce_ptr_hcs_warszawa_2022.pdf">https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport_osiowe_spondyloartropatie_w_polsce_ptr_hcs_warszawa_2022.pdf</a> (data dostępu: 09.01.2023r.)   |
| Rosenbaum 2019          | Rosenbaum J., Pisenti L., Park Y., Howard R., Insight into the Quality of Life of Patients with Ankylosing Spondylitis: Real-World Data from a US-Based Life Impact Survey, Rheumatol Ther. 2019, 6(3):353-367   |
| Rozporządzenie MZ 2021  | Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu   |
| Sieper 2016             | Sieper J, Poddubnyy D. New evidence on the management of spondyloarthritis. Nature Reviews Rheumatology. 2016;12(5): 282-95  |
| Sikorska 2021           | Sikorska D., Samborski W., Leczenie spondyloartropatii osiowych ze szczególnym uwzględnieniem postaci nieradiograficznej – rola sekukinumabu, In Rheumatology Forum 2021 (Vol. 7, No. 3, pp. 131-137)  |
| Slobodin 2015           | Slobodin G., Eshed I., Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis, Isr Med Assoc J, 17(12), 770-776  |
| Sudoł-Szopińska 2017    | Sudoł-Szopińska I., Gietka P., Znajdek M. i in., Imaging of juvenile spondyloarthritis. Part I: Classifications and radiographs, J Ultrason 2017, 17: 167–175  |
| Szczeklik 2022          | Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, Medycyna Praktyczna, Kraków 2022: 2137-2150   |
| 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   |
| Van den Berg 2011       | Berg van den R., Désirée M., Heijde van der M., tł. Goncerz G., Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS – przewodnik dla lekarzy praktyków, Medycyna Praktyczna 2011, <a href="https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/56399,jak-rozpoznawac-spondyloartropatie-wedlug-kryteriow-klasyfikacyjnych-asas-2010-przewodnik-dla-lekarzy-praktykow">https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/56399,jak-rozpoznawac-spondyloartropatie-wedlug-kryteriow-klasyfikacyjnych-asas-2010-przewodnik-dla-lekarzy-praktykow</a> (data dostępu: 09.01.2023r.) |

| Referencja   | Opis bibliograficzny  |
|--|---|
| Wiland 2012  | Wiland P., Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, Postępy Nauk Medycznych 2012, XXV(2)  |
| Wright 2020  | Wright G., Kaine J., Deodhar A., Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis, Seminars in Arthritis and Rheumatism 2020, 50(4): 687-694  |
| Zimmermann-Górska 2017                             | Irena Zimmermann-Górska, Kamilla Klama, Ocena czynników opóźniających rozpoznanie i leczenie (fizjoterapia, farmakoterapia) u chorych na spondyloartropatie, Innowacyjność i tradycja w fizjoterapii 2017, <a href="http://wydawnictwo.wseit.edu.pl/wp-content/uploads/2020/06/Ocena-czynnik%C3%B3w-op%C3%B3%C5%BAniaj%C4%85cych-rozpoznanie-i-leczenie-fizjoterapia-farmakoterapia-u-chorych-na-spondyloartropatie.pdf">http://wydawnictwo.wseit.edu.pl/wp-content/uploads/2020/06/Ocena-czynnik%C3%B3w-op%C3%B3%C5%BAniaj%C4%85cych-rozpoznanie-i-leczenie-fizjoterapia-farmakoterapia-u-chorych-na-spondyloartropatie.pdf</a> (data dostępu: 09.01.2023r.) |
| Zimmermann-Górska 2019                             | Zimmermann-Górska I.: Reumatologia – postępy 2018. Med. Prakt., 2019; 5: 62-78, <a href="https://www.mp.pl/reumatologia/postepy/214659.postepy-20182019-spondyloartropatie">https://www.mp.pl/reumatologia/postepy/214659.postepy-20182019-spondyloartropatie</a> (data dostępu: 09.01.2023r.)  |
| López-Medina 2019                                  | López-Medina C., Ramiro S., Van der Heijde D., i in., Characteristics and burden of disease in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis: a comparison by systematic literature review and meta-analysis, RMD open 2019, 5(2), e001108.   |
| <b>WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE</b> |   |
| 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 2022                                  | ASAS-EULAR, 2022 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2022; 82: 19-34   |
| 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   |
| HAS 2021   | HAS, ÉVALUER LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ, 2021 upadacitinib RINVOQ15 mg <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19905_RINVOQ_SpAaxnr_PIC_EI_AvisDef_CT19905.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19905_RINVOQ_SpAaxnr_PIC_EI_AvisDef_CT19905.pdf</a> (data dostępu: 27.01.2023r.)  |
| 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 2023  | National Institute For Health And Care Excellence, Upadacitinib for treating active non-radiographic axial spondyloarthritis 2023, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/resources/upadacitinib-for-treating-active-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-pdf-82613607647173">https://www.nice.org.uk/guidance/ta861/resources/upadacitinib-for-treating-active-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-pdf-82613607647173</a> (data dostępu: 17.02.2023r.)   |
| NICE 2022a   | National Institute For Health And Care Excellence, Upadacitinib for treating active ankylosing spondylitis 2022, <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta829/resources/upadacitinib-for-treating-active-ankylosing-spondylitis-pdf-82613379219397">https://www.nice.org.uk/guidance/ta829/resources/upadacitinib-for-treating-active-ankylosing-spondylitis-pdf-82613379219397</a> (data dostępu: 27.01.2023r.)   |



| Referencja   | Opis bibliograficzny   |
|--|--|
| PSR 2016   | Portuguese Society of Rheumatology, Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis; 2016 Update, Acta Reumatol Port. 2017;42: 209-218   |
| PTR 2017   | Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego; Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2, 110-118,  |
| PTR 2022   | Stajszczyk M., Osiowe spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Warszawa 2022, <a href="https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport_osiowe_spondyloartropatie_w_polsce_ptr_hcs_warszawa_2022.pdf">https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport_osiowe_spondyloartropatie_w_polsce_ptr_hcs_warszawa_2022.pdf</a> (data dostępu: 09.01.2023r.) |
| 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 zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa; Reumatologia 2016; supl. 1: 15-21   |