



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) stosowany w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 22.03.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została zmieniona 22 marca 2024 roku w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.423.1.4.2024.2.DR. Pierwotnie analiza w wersji 1.0 została zakończona 30 października 2023 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna
	<ul style="list-style-type: none"> • Problem zdrowotny • Aktualna praktyka kliniczna • Niezaspokojona potrzeba lecznicza • Interwencja • Rekomendacje finansowe i wytyczne kliniczne • Uzasadnienie wyboru komparatora • Efekty zdrowotne
	<ul style="list-style-type: none"> • Kierunki analiz • Kontrola jakości • Kontrola merytoryczna • Wytyczne kliniczne
	<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendacje finansowe i wytyczne kliniczne; • Epidemiologia

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	11
2. Metodyka.....	12
3. Problem zdrowotny – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa.....	13
3.1. Populacja docelowa	13
3.2. Definicja i klasyfikacja	13
3.3. Etiologia i patogenez.....	16
3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby	18
3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia.....	23
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	25
3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą	29
4. Aktualne postępowanie medyczne.....	31
4.1. Wytyczne kliniczne.....	31
4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	55
4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	56
5. Interwencja – bimekizumab	61
5.1. Rekomendacje finansowe	65
5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji.....	65
5.1.2. Rekomendacje AOTMiT	69

6. Uzasadnienie wyboru komparatora.....	70
6.1. Opis komparatorów	73
7. Efekty zdrowotne.....	80
8. Rodzaj i jakość dowodów	84
9. Kierunki analiz – PICOS	85
10. Załączniki	88
10.1. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i oceny wyników leczenia ZZSK.....	88
10.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ</i>	92
11. Spis tabel	93
12. Spis rysunków	94
13. Bibliografia.....	95

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
ANZMUSC	ang. <i>the Australia and New Zealand Musculoskeletal Clinical Trials Network</i> – sieć badań klinicznych układu mięśniowo-szkieletowego Australii i Nowej Zelandii
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
ARA	ang. <i>Australian Rheumatology Association</i> – Australijskie Towarzystwo Reumatologiczne
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
ASQoL	ang. <i>Ankylosing Spondylitis Quality of Life</i> – kwestionariusz oceny jakości życia w ZZSK
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
axSpA	ang. <i>axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa
BASDAI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i> – wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa
BASFI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i> – skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej
BASMI	ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i> – skala służąca do oceny ruchomości stawów
BIM	bimekizumab
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
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
ChLC	Choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
csLMPCh	celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków

Skrót	Rozwinięcie
EQ-5D	ang. <i>EuroQoL-5 Dimension Questionnaire</i> – europejski kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ESSG	ang. <i>European Spondyloarthritis Group</i> – Europejska Grupa Badawcza ds. Spondyloartropatii
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
G-BA	niem. <i>Der Gemeinsame Bundesausschuss</i> – niemiecka komisja federalna
GKS	glikokortykosteroidy
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HDL	ang. <i>high density lipoprotein</i> – lipoproteiny wysokiej gęstości
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarny B27
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IBD	ang. <i>inflammatory bowel disease</i> – nieswoiste zapalenie jelit
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
ILC	ang. <i>innate lymphoid cells</i> – naturalne komórki limfoidalne
JAK	ang. <i>janus kinase</i> – kinaza janusowa
JSEQ	ang. <i>Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire</i> – kwestionariusz służący do oceny jakości snu
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
LDL	ang. <i>low density lipoprotein</i> – lipoproteiny niskiej gęstości
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MAIT	ang. <i>mucosal-associated invariant T cell</i> – niezmiennie komórki T związane z błoną śluzową
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
NCPE	ang. <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i> – irlandzka agencja oceny technologii medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NK	ang. <i>natural killers</i> – komórki naturalnej cytotoksyczności
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
OB	odczyn Biernackiego

Skrót	Rozwinięcie
PANLAR	ang. <i>Pan American League of Associations for Rheumatology</i> – Ogólnoamerykańska Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska agencja oceny technologii medycznych
PGA	ang. <i>Patient Global Assessment</i> – ogólna ocena według chorego
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
pSpA	ang. <i>peripheral spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia obwodowa
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
QIDS-SR16	ang. <i>The Quick Inventory of Depressive Symptomatology (16-Item) (Self-Report)</i> – 16-elementowy instrument przeznaczony do samodzielnego stosowania, służący do oceny występowania i nasilenia objawów depresji
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RTG	badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAA	ang. <i>Spondylitis Association of America</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapalnych Kręgosłupa
SEK	sekukinumab
SF-36	ang. <i>Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SFR	fr. <i>Société française derhumatologie</i> – Francuskie Towarzystwo Reumatologii
SIJ	ang. <i>sacroiliac joint</i> – staw krzyżowo-biodrowy
SIR	ang. <i>Italian Society for Rheumatology</i> – Włoskie Towarzystwo Reumatologiczne
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SpA	ang. <i>spondylarthropathy</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SPARTAN	ang. <i>The Spondyloarthritis Research and Therapy Network</i> – Badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna
SSR	ang. <i>Spanish Society of Rheumatology</i> – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
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
WZJG	wrzodziejące zapalenie jelita grubego
ZZSK	zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
γδT	ang. <i>gamma delta T cell</i> – limfocyty T gamma delta

Streszczenie

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

POPULACJA

Bimekizumab (BIM) zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx®*, jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na leczenie była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Bimzelx®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Spondyloartropatie (SpA) to grupa wzajemnie powiązanych chorób reumatycznych charakteryzujących się przewlekłymi zmianami zapalnymi i niezapalnymi kręgosłupa oraz stawów obwodowych, a także podobieństwem uwarunkowań genetycznych.

Wyróżnia się spondyloartropatię osiową (w której dominują objawy ze strony odcinka lędźwiowo-krzyżowego kręgosłupa) oraz spondyloartropatię obwodową (manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*)).

Spondyloartropatia osiowa obejmuje m.in.:

- spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, określane również jako radiograficzna osiowa spondyloartropatia

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa to przewlekła, postępująca choroba zapalna, która charakteryzuje się zapaleniem stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych.

Choroba może przebiegać z zajęciem tylko szkieletu osiowego, ale u części chorych ma charakter heterogenny z jednoczesnym występowaniem tak zwanych objawów obwodowych, czyli zapalenia stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgnistych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto w przebiegu choroby często dochodzi do zapalnych manifestacji pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka (najczęściej przedniego odcinka) czy łuszczyca. Objawy zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa m.in. przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych, w znaczący sposób wpływają negatywnie na jakość życia chorego. Choroba ma charakter postępujący a z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub towarzyszących zakażeń obserwuje się u chorych występowanie przedwczesnych zgonów.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA

Szczyt zachorowań na ZZSK przypada na około 30. rok życia. To powoduje, że skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek chorych. **Rozpoznanie ZZSK względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej.**

Przy zastosowaniu dostępnego obecnie leczenia (m.in. niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów) wielu chorych na ZZSK nie osiąga zadowalających efektów terapeutycznych. **W związku z tym istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do alternatywnych terapii.**

Według ekspertów z Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, dostęp do leczenia biologicznego w chorobach zapalnych stawów w Polsce pozostaje na jednym z najniższych, jeśli nie na najniższym w Europie. **Bardzo ważne jest, aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i mieli dostęp do innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania**, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u coraz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie – na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby.

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych może być produkt leczniczy Bimzelx® finansowany w ramach Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45).

W przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu (inhibitory IL-17A), bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A oraz IL-17. **Bimekizumab hamuje produkcję cytokin zapalnych, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.** Produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23. Po objęciu refundacją w ramach Programu lekowego byłby to pierwszy lek o tak innowacyjnym (szerokim) mechanizmie działania dostępnym dla chorych na ZZSK.

Należy również zauważyć, iż z uwagi na pozostałe zarejestrowane wskazania kliniczne bimekizumabu obejmujące spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych, łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, **lek ten może stanowić bardzo ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK.**

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Bimzelx®.

Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A i IL-17F. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry i znacznym spadkiem miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzeniem przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową.

Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA.

Zalecana dawka w przypadku chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie), co cztery tygodnie.

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.

Jako komparatory dla leku Bimzelx® wskazano wszystkie leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.36 (tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, upadacytynib i tofacytynib).

Wybór komparatora został wykonany zgodnie z Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT.

PUNKTY KOŃCOWE

W ramach *Analizy klinicznej* dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna;
- ocena sprawności;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- aktywność choroby;
- ruchomość kręgosłupa;
- objawy choroby (np. ból);
- 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

Badania pierwotne i wtórne porównujące skuteczność i/lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji oraz wyznaczonych komparatorów.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [AOTMiT 2016], pełna ocena technologii medycznej powinna zawierać Analizę problemu decyzyjnego (APD).

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

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenie MZ] określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

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

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

3. Problem zdrowotny – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3.1. Populacja docelowa

Bimekizumab zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx®*, jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej [ChPL Bimzelx®].

Lek Bimzelx® ma być finansowany w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45) [Załącznik B.36 Obwieszczenia MZ]*. Refundacja w ramach *Programu lekowego* umożliwi systematyczne monitorowanie leczenia oraz ocenę jego skuteczności.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Bimzelx®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

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

3.2. Definicja i klasyfikacja

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to grupa chorób reumatycznych, których głównym objawem klinicznym jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych. SpA powstaje w wyniku trwałego i postępującego procesu zapalnego obejmującego stawy krzyżowo-biodrowe oraz stawy kręgosłupa [PTR 2021a, Stajszczyk 2020].

Do SpA zalicza się najczęściej:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa;
- łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS);
- reaktywne zapalenie stawów;

-
- zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego;
 - młodzieńczą spondyloartropatię [EMA EPAR 2023, Stanisławska-Biernat 2016].

Zgodnie z kryteriami klasyfikacyjnymi ASAS (międzynarodowa grupa ekspertów w obszarze spondyloartropatii) spondyloartropatia (SpA) obejmuje: spondyloartropatię osiową (axSpA) i spondyloartropatię obwodową (pSpA) [EMA EPAR 2023, PTR 2021a, NICE 2017].

Szczegółowy podział spondyloartropatii (SpA) przedstawiono na poniższym wykresie.

Rysunek 1.
Podział spondyloartropatii (SpA)



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: EMA EPAR 2023, PTR 2021a, NICE 2017, Berg van den 2011

Najczęstszą postacią SpA jest zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK). Choroba ta bardzo często doprowadza do całkowitego zarośnięcia stawów i skostnienia więzadeł, co skutkuje klinicznie sztywnością kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. W etiopatogenezie SpA dominująca jest rola ludzkiego antygenu leukocyтарnego B27 (HLA-B27) zgodności tkankowej [Colella 2023, EMA EPAR 2023, PTR 2021a, Stajszczyk 2020, Stanisławska-Biernat 2012].

Początek ZZSK ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. rok życia. Choroba może przebiegać z zajęciem tylko szkieletu osiowego, ale u części chorych ma charakter heterogenny z jednoczesnym występowaniem tak zwanych objawów obwodowych, czyli zapalenia stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgniastych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto w przebiegu choroby często dochodzi do zapalnych manifestacji pozastawowych, takich jak zapalenie błony naczyniowej oka (najczęściej przedniego odcinka), łuszczyca i nieswoiste zapalne choroby jelit (choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego).

Rozpoznanie choroby względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej, a także łączy się z występowaniem przedwczesnych zgonów chorych, przede wszystkim z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub towarzyszących zakażeń [Stajszczyk 2022, PTR 2021a].

Klasyfikacja ZZSK według kodu ICD¹-10:

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

3.3. Etiologia i patogeneza

Dokładna etiologia ZZSK nie jest znana, jednakże najprawdopodobniej za powstanie choroby odpowiedzialne jest współlistnienie różnych czynników m.in. genetycznych, immunologicznych (zaburzeń układu odpornościowego) i środowiskowych, takich jak zakażenia bakteryjne (zwłaszcza przewodu pokarmowego i dróg moczowo-płciowych). Czynniki genetyczne mogą odgrywać istotną rolę w powstawaniu ZZSK, co potwierdza fakt, że ryzyko zachorowania jest większe, w przypadku wystąpienia choroby u bliskiego krewnego [de Koning 2017, MP 2017].

Uważa się, że spondyloartropatie związane są z HLA-B27 (ludzki antygen leukocytarnego B27), czynnikiem martwicy nowotworów (TNF-alfa) oraz interleukiną (IL) 23 i 17. Antygen HLA-B27 stanowiący marker genetyczny ZZSK wykryto u 90% chorych rasy białej. Jednakże większość osób z tym antygenem nie choruje na ZZSK, a niektórzy chorzy nie mają antygenu HLA B27 [de Koning 2017, MP 2017, Stanisławska-Biernat 2015]. W początkowym

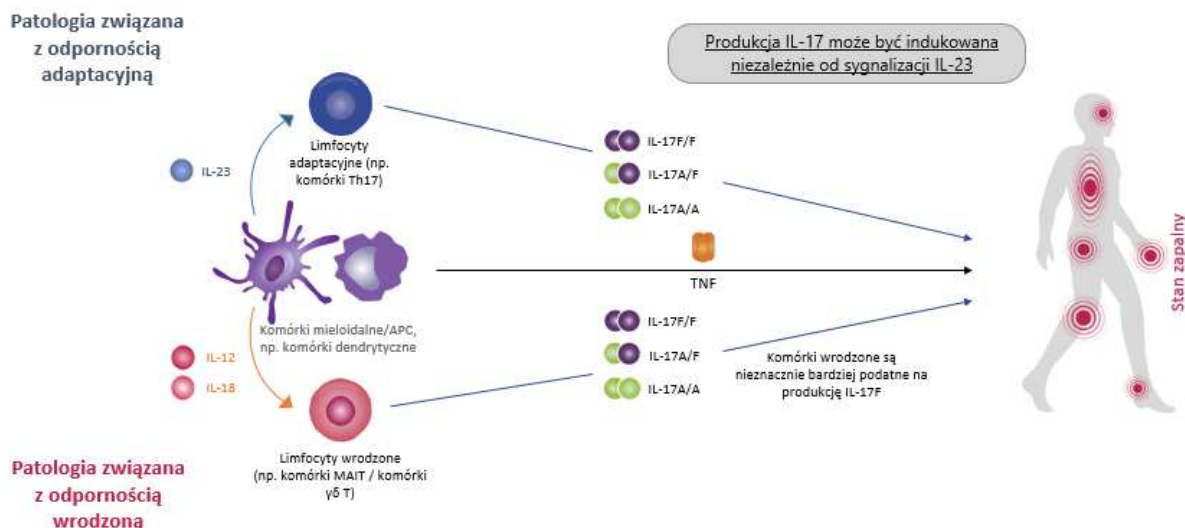
¹ Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

okresie badań nad patogenezą SpA kluczową rolę przypisywano komórkom Th1 oraz TNF-alfa. Kolejne lata przyniosły dowody na istotne znaczenie szlaku IL17 – IL23 w rozwoju choroby. U chorych z ZZSK obserwuje się zwiększoną liczbę wielu komórek produkujących IL-17 zarówno w krążeniu jak i w tkankach objętych zapaleniem. Stało się to podstawą rozpoczęcia badań klinicznych oceniających skuteczność hamowania IL-17 u chorych z SpA [Stajszczyk 2022, PTR 2021a].

Aktualnie w Polsce z grupy leków stanowiących inhibitory interleukiny-17 refundowane są sekukinumab oraz iksekizumab. Są to jednak leki, których mechanizm działania polega na blokowaniu jedynie IL-17A, podczas gdy bimekizumab wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na ZZSK, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów.

Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA [Cole 2020, Łukasik 2021]. Szczegółowy patomechanizm przedstawiono na rysunku poniżej (**Rysunek 2**).

Rysunek 2. Szlaki zapalne w SpA



APC, ang. *antigen-presenting cell* – komórka prezentująca antygen; MAIT, ang. *mucosal-associated invariant T cell* – niezmiennie komórki T związane z błoną śluzową; $\gamma\delta$ T, ang. *gamma delta T cell* – limfocyty T gamma delta

Źródło: opracowanie własne na podstawie Cole 2020, Łukasik 2021, Tsukazaki 2020

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

Zapalenie początkowo powstaje w miejscach, w których więzadła łączą się z kośćmi. W czasie ustępowania zapalenia, zachodzi proces tworzenia kości w więzadłach, powodując zgrubienie, twerdnienie kości i sztywność kręgosłupa, a w zaawansowanej postaci choroby ograniczenie ruchomości kręgosłupa [MP 2017, Zhao 2012].

3.4. Rozpoznanie i monitorowanie postępu choroby

Zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa najczęściej rozpoznawane jest u osób <30 r.ż. Choroba ta częściej dotyka mężczyzn niż kobiet. Ponadto antygen HLA-B27 występuje częściej u mężczyzn w porównaniu do kobiet (65% vs 80%). Podobnie rzadziej w przypadku kobiet obserwuje się podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) [PTR 2021a,

Stajszczyk 2022, Stajszczyk 2020]. Pierwsze objawy, to najczęściej ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, zapalenie stawów skokowych i/lub kolanowych, zapalenie przyczepów ścięgien (ścięgna piętowe, rozciągna podeszwowe), zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka [Zimmermann-Górska 2009].

Rozpoznanie ZZSK rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu [Wiland 2012]. Opóźnienie rozpoznania ZZSK jest dłuższe niż w wielu innych chorobach reumatycznych. Wielu chorych żyje z objawami choroby przez wiele lat, zanim zostaną zdiagnozowani – nawet 30% chorych żyje z objawami SpA przez 5 do 10 lat przed rozpoznaniem, a 21% chorych zgłasza czas trwania objawów od 10 do 20 lat. Średnie opóźnienie diagnostyczne ZZSK wynosi 6,7 roku. Ponadto dane z krajów o wysokich dochodach wykazały dłuższe opóźnienia diagnozy niż te z krajów o dochodach średnich. Czynniki związane z dłuższymi opóźnieniami to niższy poziom wykształcenia, młodszy wiek w momencie wystąpienia objawów i brak objawów pozastawowych. W Polsce w przypadku osiowych spondyloartropatii opóźnienie diagnostyczne sięga nawet 10 lat [Stajszczyk 2022, CADTH 2020a].

W związku z częstym opóźnieniem rozpoznania SpA należy pamiętać o odpowiedniej edukacji chorych i ich rodzin. Edukacja ta powinna być rozpowszechniona w społeczeństwie – pozwoliłoby to wcześniej przeprowadzać odpowiednią diagnostykę chorób układu kostno-stawowego, stosować ich profilaktykę i prawidłowe leczenie [Zimmermann-Górska 2009].

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

U osób z zapalnym bólem kręgosłupa, które nie mają zmian radiologicznych w stawach krzyżowo-biodrowych, oznacza się obecność antygenu HLA-B27 we krwi i/lub wykonuje się badanie rezonansu magnetycznego (MRI) tych stawów. Na podstawie obecności antygenu HLA-B27 i/lub zmian w MRI można wczesnie rozpoznać spondyloartropatię osiową. Nie u wszystkich chorych na spondyloartropatię w przyszłości rozwinie się ZZSK [Stanisławska-Biernat 2015].

Wyodrębniono 2 główne rodzaje kryteriów diagnostycznych całej grupy SpA:

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

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

W 2009 roku ASAS wprowadziło 5 kryteriów stanowiących przede wszystkim kryteria klasyfikacyjne choroby, które pozwalają ocenić u chorego zapalny ból kręgosłupa. Do kryteriów tych należą:

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

W przypadku spełnienia 4/5 kryteriów test ma czułość 77%, natomiast swoistość 91,7% [Stajszczyk 2022, Wiland 2012].

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

Tabela poniżej przedstawia kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące, o początku w wieku poniżej 45 lat.

Tabela 1.
Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące, o początku w wieku poniżej 45 lat

Kryteria klasyfikacyjne			
Chorzy z bólem krzyża trwającym ≥ 3 miesiące i w wieku <45 lat w chwili wystąpienia dolegliwości	Objawy spondyloartropatii: <ul style="list-style-type: none"> • ból pleców o charakterze zapalnym; • zapalenie stawów; • zapalenie przyczepów ścięgniętych (pięta); • zapalenie tęczówki; • dactylitis; • łuszczyca skóry; • ChLC²/wrzodziejące zapalenie jelita grubego; • dobra odpowiedź na NLPZ³; • wywiad rodzinny w kierunku spondyloartropatii • HLA-B27; • zwiększone stężenie CRP. 	lub	Obecny antygen HLA-B27 plus ≥ 2 inne objawy spondyloartropatii
	Ból pleców o charakterze zapalnym wg ASAS <ul style="list-style-type: none"> • wiek w czasie pojawienia się dolegliwości < 40 lat; • początek przewlekły. Termin <i>sacroiliitis</i> w badaniach obrazowych obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> • w obrazie rentgenowskim zmiany zdefiniowane wg kryteriów nowojorskich (obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie $> II$ lub jednostronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie III–IV) lub <ul style="list-style-type: none"> • objawy zapalenia w obrazie MRI sugerujące <i>sacroiliitis</i>. 		

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji PTR 2021a i Wiland 2012

Bimekizumab ma być finansowany w Polsce w ramach programu lekowego. Do wnioskowanego Programu lekowego B.36 kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroiliitis* w badaniu RTG.

² Choroba Leśniowskiego-Crohna

³ niesteroidowe leki przeciwzapalne

W poniższej tabeli przedstawiono zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Tabela 2.
Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *Stajszczyk 2022* i *Wiland 2012*

3.4.1. Monitorowanie choroby i leczenia

Celem leczenia chorych z ZZSK jest zmniejszenie nasilenia objawów, utrzymanie elastyczności kręgosłupa i prawidłowej postawy, zmniejszenie ograniczeń funkcjonalnych, utrzymanie zdolności do pracy, zmniejszenie powikłań choroby oraz spowolnienie postępu uszkodzeń strukturalnych [EMA EPAR 2023].

Monitorowanie chorych powinno obejmować:

- wywiad i badanie lekarskie, ze zwróceniem uwagi na działania niepożądane leków;
- ocenę aktywności choroby;
- okresową ocenę ruchomości kręgosłupa oraz ocenę funkcjonowania chorego;
- badania laboratoryjne i obrazowe w zależności od obrazu klinicznego, stosowanego leczenia i wytycznych ASAS [Stanisławska-Biernat 2015].

Do oceny skuteczności leczenia służą m.in. wskaźniki BASDAI⁴, BASFI⁵, BASMI⁶, ocena bólu kręgosłupa na skali wizualnej oraz wskaźniki ostrej fazy [EMA, 2017, Wiland 2008].

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

Miarą tego, czy chory dobrze odpowiada na zastosowane leczenie, jest nasilenie bólu kręgosłupa, obecność bólu stawów obwodowych, czas i nasilenie sztywności porannej, nasilenie uczucia ogólnego zmęczenia, a także zwiększenie stężenia CRP w surowicy i/lub zwiększenie OB. Zajęcie stawów obwodowych, szczególnie stawu biodrowego oraz nawracające zapalenie tęczówki świadczy zwykle o ciężkim przebiegu choroby [Stanisławska-Biernat 2015]. Należy prowadzić regularną ocenę aktywności choroby, funkcji oraz zmian strukturalnych za pomocą odpowiednich instrumentów (np. kryteriów ASAS). Do długoterminowego monitorowania uszkodzeń strukturalnych można wykorzystać badanie RTG stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa. Do oceny i monitorowania aktywności osiowej SpA można wykorzystać MRI stawów krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa [Zimmermann-Górska 2018].

Częstość wizyt lekarskich zależy od stanu chorego, aktywności choroby, objawów pozastawowych oraz stosowanego leczenia. W celu oceny postępu zmian strukturalnych wykonuje się klasyczne zdjęcia rentgenowskie kręgosłupa. Postęp zmian, np. tworzenie się nowych syndesmofitów, można stwierdzić nie wcześniej niż po 2 latach od poprzedniego badania [Stanisławska-Biernat 2015].

Ocena leczenia w *Programie Lekowym B.36* (w ramach którego ma być finansowany bimekizumab) obejmować ma monitorowanie terapii – po 3 miesiącach (+/-1 miesiąc) i 6 miesiącach (+/-1 miesiąc) od pierwszego podania substancji czynnej, w tym wykonanie:

- morfologii krwi;
- oznaczenia wartości odczynu Biernackiego (OB);

⁴ wskaźnik aktywności choroby w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

⁵ skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej

⁶ skala służąca do oceny ruchomości stawów

- oznaczenia stężenia białka C-reaktywnego;
- oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- oznaczenia aktywności aminotransferazy alaninowej;
- oznaczenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej;

oraz dokonanie oceny skuteczności zastosowanej terapii wg wskaźników zalecanych przez EULAR⁷/ASAS i stosowanych rutynowo w ZZSK.

Zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* adekwatna odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:

- po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie wartości BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS⁸ o 50% lub $\geq 1,1$ jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;
- po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$.

Jeżeli terapia jest kontynuowana, powyższe zalecenia należy powtarzać po każdym kolejnych 6 miesiącach (± 1 miesiąc) [Obwieszczenie MZ].

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

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Głównym objawem klinicznym ZZSK jest przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych. W przebiegu choroby może dojść do wystąpienia objawów obwodowych, czyli zapalenia stawów obwodowych (*synovitis*), przyczepów ścięgniowych (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Ponadto ZZSK może doprowadzić do współwystępowania zaburzeń innych

⁷ Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi

⁸ skala służąca do pomiaru aktywności choroby

układów i narządów, w tym m.in. układu krążenia, układu oddechowego oraz zaburzeń widzenia [PTR 2021a, MP 2017].

Szczegółowy opis objawów klinicznych występujących w przebiegu ZZSK przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Opis objawów klinicznych występujących w przebiegu ZZSK

Rodzaj objawów	Opis
Pierwsze objawy choroby	<ul style="list-style-type: none"> • ból okolicy krzyżowej kręgosłupa – najczęściej jedno- lub obustronny, często naprzemienny, promieniujący do pośladków. Ból tępy, trudny do umiejscowienia i stopniowo narastający w ciągu kilku tygodni lub miesięcy, z zapalnym charakterem i kilkoma charakterystycznymi cechami: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozpoczyna się przed 40. r.ż.; ○ nie ustępuje w spoczynku; ○ nasila się w drugiej części nocy, wybudzając chorego ze snu (często zmusza do wstania i rozruszania się); ○ ustępuje stopniowo w ciągu dnia pod wpływem aktywności fizycznej i ćwiczeń; • ból szyjnego odcinka kręgosłupa – jako pierwszy objaw w niektórych przypadkach (zwłaszcza u kobiet); • stan podgorączkowy/gorączka; • utrata apetytu; • poczucie ogólnego rozbicia i zmęczenie; • ból w innych lokalizacjach niż kręgosłup – u nielicznych chorych, wywołany zapaleniem innych stawów (np. biodrowego, skokowego lub kolanowego) albo zapaleniem tzw. przyczepów ścięgnistych, czyli miejsc połączenia ścięgna lub więzadła z kością (np. ból pięty przy zapaleniu przyczepu ścięgna Achillesa); • zapalenie naczyńówki oka lub zapalenie jelit – w niektórych przypadkach, poprzedza o kilka lat wystąpienie objawów ze strony narządu ruchu;
Objawy w miarę postępu choroby	<ul style="list-style-type: none"> • ból, sztywność i ograniczenie ruchomości obejmujące również wyższe piętra kręgosłupa: <ul style="list-style-type: none"> ○ odcinek szyjny i związane z tym utrudnione odwracanie głowy do tyłu; ○ kręgosłup piersiowy oraz żebra i związane z tym zmniejszenie rozszerzalności klatki piersiowej w czasie nabierania powietrza (chorzy oddychają głównie torem przeponowym), zapaleniem stawów klatki piersiowej powodujące jej ból i tkliwość, które nasilają się przy głębokim wdechu, kaszlu i kichaniu (wymaga różnicowania z innymi chorobami, np. płuc i serca); • zmęczenie wynikające m.in. przewlekłego stanu zapalnego i problemów ze snem; • stopniowe, nieodwracalne uszkodzenia kości (erozja i skleroza kości). We wczesnych stadiach choroby uszkodzenia te związane są z osteoporozą kręgosłupa i stanowią ryzyko jego złamania w późniejszym życiu chorego;
Objawy na zaawansowanym etapie choroby	<ul style="list-style-type: none"> • całkowita utrata ruchomości kręgosłupa i ciężkie inwalidztwo; • charakterystyczna, pochylona do przodu sylwetka, utrudniająca patrzenie do przodu i poruszanie się; • często występujące zniekształcenie i przykurcz innych stawów (zwłaszcza biodrowych i kolanowych).
Objawy stawowe (obwodowa postać ZZSK)	<ul style="list-style-type: none"> • ból, obrzęk i ograniczenie ruchomości innych stawów, m.in. bioder, kolan, stawów skokowych, barków, połączeń żeber z kręgosłupem i mostkiem, stawów żuchwowych, a także drobnych stawów rąk i stóp (obwodowe objawy ZZSK, występujące u 25–30% chorych);

Rodzaj objawów	Opis
<p style="text-align: center;">Objawy pozastawowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia widzenia – zapalenie błony naczyniowej oka – tęczęwki u ok. 30% chorych na ZZSK objawiające się zaczerwienieniem oka, bólem i światłowstrętem (najczęściej zapalenie dot. tylko jednego oka, ale w razie nawrotu może wystąpić zapalenie tęczęwki drugiego oka). Nielezione nawracające zapalenie tęczęwki może pozostawić blizny w oku i doprowadzić do pogorszenia widzenia; • zaburzenia układu krążenia: <ul style="list-style-type: none"> ○ zwiększone ryzyko rozwoju miażdżycy i jej powikłań, np. choroby niedokrwiennej serca, wynikające z aktywacji procesów zapalnych; ○ nieprawidłowości w funkcjonowaniu zastawek serca (np. niedomykalność zastawki aortalnej); ○ zaburzenia przewodzenia bodźców; ○ zapalenie osierdzia i aorty; • zaburzenia płuc: <ul style="list-style-type: none"> ○ często występująca zmniejszona rozszerzalność klatki piersiowej w czasie wdychu z powodu usztywnienia połączeń między żebrami a kręgosłupem, rzadko powodująca zaburzenia oddychania, z uwagi na odruchowe oddychanie torem przeponowym; ○ częstsze problemy z oddychaniem i uszkodzenia płuc u chorych palących papierosy – zwłóknienie płuc oraz ciężki przebieg zakażeń dróg oddechowych; • zaburzenia przewodu pokarmowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ bardzo często – nieswoiste zmiany zapalne jelit, najczęściej nie dające żadnych objawów klinicznych; ○ wrzodziejące zapalenie jelita grubego; ○ choroba Leśniowskiego-Crohna; ○ choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy (spowodowana m.in. stosowaniem leków z grupy NLPZ); • objawy neurologiczne – uszkodzenie struktur nerwowych w przypadku podwichnięcia lub złamania kręgów, które u chorych z ZZSK mogą wystąpić nawet po niewielkim urazie lub upadku. Objawy neurologiczne mogą obejmować: <ul style="list-style-type: none"> ○ drętwienie; ○ mrowienie; ○ osłabienie czucia; ○ osłabienie siły mięśniowej lub niedowład kończyn; ○ problemy z kontrolowaniem oddawania moczu i stolca; ○ znaczne nasilenie bólu szyi; • zaburzenia nerek – w wyniku ZZSK lub z powodu stosowania leczenia NLPZ.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: PTR 2021a, Stanisławska-Biernat 2015, MP 2017, NASS 2014

Rokowanie

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

Ponadto istotne jest, iż oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza w porównaniu z populacją ogólną z uwagi na występujące powikłania, w tym złamania kręgosłupa czy zmiany narządowe [Stajszczyk 2020, NASS 2014].

U chorych na spondyloartropatię ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych jest zwiększone od 1 do 5 razy w porównaniu ze zdrową populacją. Przekłada się to na wyższe ryzyko zgonu. Co ważne, tak duże ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy chorych w średnim wieku około 30 lat. U około 10% chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) stwierdza się istotne klinicznie zmiany w obrębie układu sercowo-naczyniowego, natomiast zmiany subkliniczne, które podlegają przyspieszonej progresji, obserwuje się nawet u 80% chorych [Instytut Reumatologii 2014].

Należy również zauważyć, iż nieswoiste zapalenie jelit, zapalenie błony naczyniowej oka i łuszczyca to częste objawy pozamięśniowo-szkieletowe związane z ZZSK. **Badania wskazują, że choroby współistniejące są bardziej rozpowszechnione u chorych z ZZSK** w porównaniu z grupami kontrolnymi, co konsekwentnie wiąże się z gorszymi wynikami zgłaszanymi przez chorych i obniżoną jakością życia. Mimo to leczenie chorób współistniejących u chorych z przewlekłymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, takimi jak ZZSK, jest generalnie trudniejsze niż leczenie tych chorób jako podstawowego rozpoznania w populacji ogólnej. Podkreśla to potrzebę większego skupienia się klinicznie na chorobach współistniejących u chorych z ZZSK, aby poprawić leczenie tych chorób, a w konsekwencji by zmniejszyć obciążenie chorobą [Zhao 2020].

Wczesne rozpoznanie choroby i szybkie rozpoczęcie leczenia w korzystny sposób wpływają na rokowanie. Właściwie leczona i ustabilizowana SpA może nie wykazywać żadnych objawów, a część chorych może powrócić do normalnego funkcjonowania [ArthAus 2019]. Dlatego ważnym aspektem w leczeniu SpA jest możliwość szerokiego dostępu do szybkiej diagnostyki oraz wszystkich zarejestrowanych sposobów leczenia [Stajszczyk 2022]. **Z uwagi na pozostałe zarejestrowane wskazania kliniczne bimekizumabu obejmujące m.in.**

łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, lek ten może stanowić bardzo ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK.

3.6. Epidemiologia i społeczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

Epidemiologia

Częstość występowania ZZSK w populacji ogólnej szacowana jest na 0,3–1,5%, w tym około 0,3–0,4% w krajach Europy Środkowej [Stajszczyk 2022, PTR 2021a].

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

Przyjmuje się, że w Stanach Zjednoczonych chorobowość dla ZZSK wynosi od 0,52 do 0,55%, natomiast chorobowość w przypadku osiowej spondyloartropatii wynosi 1,0-1,4% [NICE 2015].

Częstość występowania ZZSK w Wielkiej Brytanii nie jest precyzyjnie określona. Według NICE⁹ szacuje się, że ZZSK zdiagnozowano u około 110 000 osób. Inne oszacowanie zawiera się od 0,05% do 0,23%, co odpowiadałoby częstości występowania między 33 750 a 155 250 na podstawie szacunków populacji z 2022 roku [NICE 2022]. Około 1 na 10 osób z ZZSK ma ciężką postać choroby, która z czasem może doprowadzić do całkowitej niepełnosprawności. Około jedna trzecia chorych jest całkowicie niezdolna do pracy, a 15,0% chorych deklaruje zmiany w życiu zawodowym spowodowane ZZSK [NIHR 2021].

Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. Z kolei liczba chorych z ZZSK w Polsce szacowana jest na ok. 150 tyś. [Stajszczyk 2020].

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

⁹ agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii

W Protokole Nr 173 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 24 stycznia 2024 roku wskazano, że liczba chorych w Programie lekowym dla ZZSK wynosi 8 316 osób [Protokół ZKLBChR].

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

Społeczno – ekonomiczne obciążenie chorobą

ZZSK wpływa negatywnie na życie chorych na wiele sposobów. Całokształt występujących objawów ZZSK i chorób towarzyszących wpływa na wykluczenie chorego z życia społecznego, rodzinnego i zawodowego.

Codziennie zadania, które wiele osób uważa za oczywiste, mogą stać się trudne lub zbyt wyczerpujące do wykonania. Do typowych objawów, które miały największy wpływ na codzienne życie chorych i wykonywane czynności, należą problemy z bólem stawów, mobilnością, zmęczeniem i snem. Oprócz fizycznego wpływu chorzy wskazują również konsekwencje psychologiczne. Wykonywanie prostych czynności, takich jak opieka lub spędzanie czasu z rodziną i dziećmi, uczestnictwo w zajęciach rekreacyjnych, prowadzenie auta, praca i rodzicielstwo, jest trudne lub niemożliwe [EMA EPAR 2023, CADTH 2020a].

ZZSK stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego. Dotyka przede wszystkim osób młodych, które znajdują się w okresie największej aktywności zawodowej. Skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek chorych. W związku z postępującym ograniczeniem sprawności około 10–30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby [Stajszczyk 2020, PTR 2021a].

Zmniejszona produktywność chorych z ZZSK powoduje ogromne straty dla społeczeństwa. W Polsce całkowita liczba dni absencji chorobowej spowodowanej ZZSK w roku 2020 r. wynosiła 106 242 dni, a w 2021 roku 83 519 dni. Absencja chorobowa ma nie tylko wymiar jednostkowy, ale także globalny wymiar dla finansów publicznych państwa. Wpływa ona bowiem m.in. na utratę produktu krajowego brutto [Stajszczyk 2022].

4. Aktualne postępowanie medyczne

Informacje odnośnie zalecanego sposobu postępowania w leczeniu spondyloartropatii osiowej, przedstawiono w poniższym rozdziale (rozdział 4.1), w którym opisano opcje terapeutyczne zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych.

W rozdziale 4.2 opisano aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W rozdziale 4.3 omówiono zaś niezaspokojoną potrzebę leczniczą w analizowanej populacji chorych.

4.1. Wytyczne kliniczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej.

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje oraz 1 dokument wydany przez polską organizację. W celu prezentacji najbardziej aktualnych zaleceń przedstawiono dokumenty wydane nie wcześniej niż w 2018 roku.

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

Wytyczne zagraniczne i polskie

Organizacja ^{10,11}	Rok wydania	Cel
Zagraniczne		
ANZMUSC/ARA	2024	Farmakologiczne leczenie chorób zapalnych stawów
PANLAR	2023	Leczenie spondyloartropatii osiowej
ASAS-EULAR	2022	Leczenie spondyloartropatii osiowej
SFR	2022	Leczenie spondyloartropatii
NICE	2021	Leczenie spondyloartropatii u dorosłych
SIR	2021	Leczenie spondyloartropatii osiowej
ACR/SAA/SPARTAN	2019	Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i ZZSK
APLAR	2018	Leczenie spondyloartropatii osiowej
SSR	2018	Terapie biologiczne w leczeniu spondyloartropatii osiowej
Polskie		
PTR	2021	Sekukinumab w leczeniu chorych z osiową i obwodową spondyloartropatią

Standardem leczenia osiowej SpA jest stosowanie w pierwszej linii **niesteroidowych leków przeciwzapalnych** (żaden NLPZ nie jest preferowany jako leczenie z wyboru).

Zastosowanie **kortykosteroidów** (w tym glikokortykosteroidów – GKS) w SpA jest ograniczone, rozumiane jako uzupełnienie NLPZ – szczególnie w przypadku objawów obwodowych. Głównie wskazuje się na zastosowanie miejscowe kortykosteroidów. Natomiast

¹⁰ ANZMUSC – sieć badań klinicznych układu mięśniowo-szkieletowego Australii i Nowej Zelandii, ARA – Australijskie Towarzystwo Reumatologiczne, ASAS – Międzynarodowe Towarzystwo Spondyloartropatii, EULAR – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi; NICE – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonalenia Opieki; PANLAR – Ogólnoamerykańska Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych; SIR – Włoskie Towarzystwo Reumatologiczne; SSR – Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne; SFR – Francuskie Towarzystwo Reumatologii; APLAR – Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych Azji i Pacyfiku; ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne, SAA – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapalnych Kręgosłupa; SPARTAN Badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna; PTR – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

¹¹ Odnaleziono również dokument *BSR 2023* [BSR 2023] w którym przedstawiono informację na temat planowanego opublikowania zaktualizowanych wytycznych BSR (Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne) dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii. Planowana data wydania zaktualizowanych wytycznych to wiosna 2024 roku

zarówno wytyczne zagraniczne, jak i polskie wskazują, iż w przypadku objawów osiowych SpA nie należy stosować kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

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

U chorych z utrzymującą się aktywną postacią choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), odnalezione wytyczne zalecają stosowanie inhibitorów **TNF-alfa, IL-17 lub JAK¹²**. Terapie te (zwłaszcza inhibitory IL-17, JAK) stanowią obiecujące rozwiązania terapeutyczne leczenia ZZSK. Ponadto w przypadku niepowodzenia pierwszej terapii z ich zastosowaniem istnieje obecnie możliwość zmiany leku na inny.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają leczenie inhibitorami IL-17, jako jedną z preferowanych terapii chorych z osiową SpA. Mechanizm działania bimekizumabu opisany w *ChPL Bimzelx®* wskazuje, iż lek ten wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem zarówno z cytokinami IL-17A, jak i z IL-17F. Interleukiny 17A i 17F współdziałają i wykazują synergię z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. W modelach *in vitro* wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A. Ponadto z uwagi na pozostałe zarejestrowane wskazania kliniczne bimekizumabu obejmujące łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, lek ten może stanowić bardzo ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK [ChPL Bimzelx®].

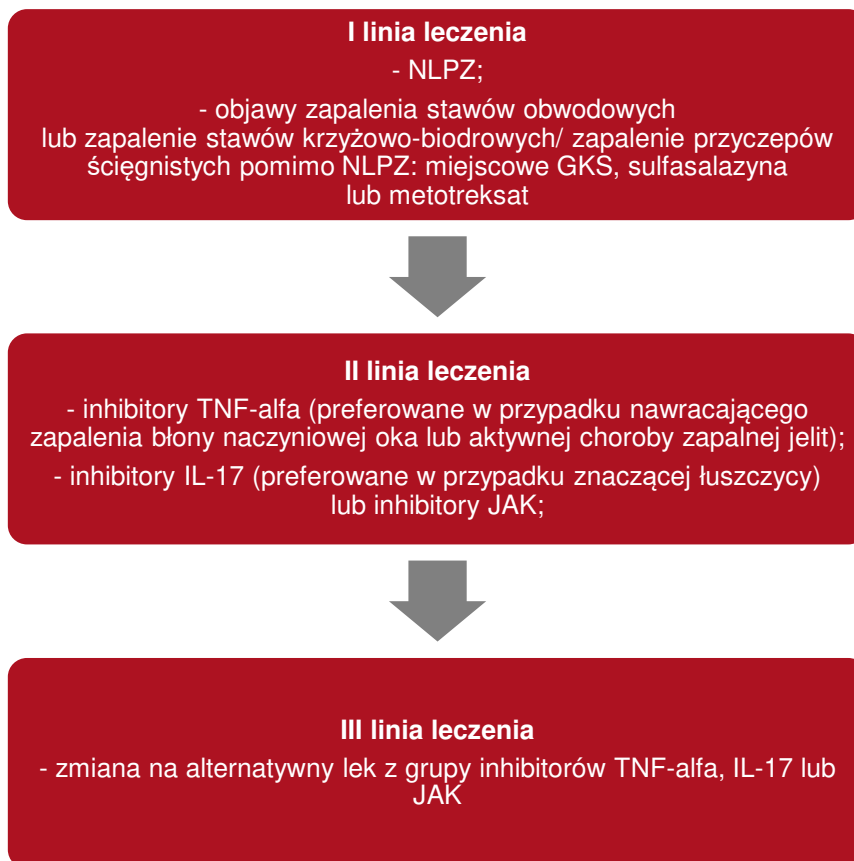
Jak wskazano w wytycznych *PTR 2021a* niewątpliwym postępem w terapii ZZSK jest możliwość stosowania leków o innym mechanizmie działania niż hamowanie TNF-alfa. Pozycjonowanie leku u chorych z ZZSK w codziennej praktyce klinicznej wymaga znajomości mechanizmu działania, profilu bezpieczeństwa oraz skuteczności klinicznej, zarówno

¹² kinaza janusowa

w odniesieniu do objawów stawowych – osiowych i obwodowych, w tym takich jak zapalenie przyczepów ścięgnistych i palców, jak i manifestacji pozastawowych, jak zapalenie błony naczyniowej oka, łuszczyca oraz zapalne choroby jelit [PTR 2021a].

Na rysunku poniżej przedstawiono podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej.

Rysunek 3.
Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej



Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji *ASAS-EULAR 2022*

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

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
<u>WYTYCZNE ZAGRANICZNE</u>		
NLPZ i leki p/bólowe		
ANZMUSC/ ARA 2024	Nie należy rutynowo stosować opioidów w leczeniu bólu w osiowej spondyloartropatii	rekomendacja warunkowa
PANLAR 2023	W przypadku aktywnej osiowej choroby SpA zalecane jest stosowanie leczenia NLPZ jako terapii pierwszego rzutu.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8,9 (0,3)*
	Wytyczne nie zalecają żadnego konkretnego NLPZ jako preferowanej opcji.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,1 (1,9)*
	W przypadku aktywnej osiowej choroby SpA warunkowo zaleca się ciągłe leczenie NLPZ zamiast leczenia na żądanie	siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,7 (0,6)*
	U chorych ze stabilną chorobą zdecydowanie zaleca się leczenie na żądanie zamiast leczenia ciągłego	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,2 (1,3)*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	U chorych, u których osiągnięto stabilny lub nieaktywny stan aktywności choroby po leczeniu za pomocą bLMPCCh i NLPZ i/lub ksLMPCCh, zdecydowanie zaleca się odstawienie NLPZ i/lub ksLMPCCh.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8 (1)*
	U chorych z osiową postacią SpA i aktywnym IBD zdecydowanie zaleca się unikania stosowania NLPZ.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8 (1,6*)
ASAS-EULAR 2022	Chorzy u których występują objawy bólowe i sztywność powinni stosować NLPZ jako terapię pierwszego rzutu w maksymalnej zalecanej dawce biorąc pod uwagę ryzyko i korzyści leczenia. W przypadku chorych, którzy dobrze reagują na NLPZ, preferowane jest ciągle ich stosowanie w celu opanowania objawów choroby.	1a/A
	Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i leki podobne do opioidów, można rozważyć w przypadku bólu resztkowego, niepowodzenia, przeciwwskazania i/lub nieodpowiedniej tolerancji wcześniejszych metod leczenia.	5/D
SFR 2022	NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej dawce wskazane są jako leczenie pierwszego rzutu. Skuteczna terapia NLPZ może być kontynuowana w dawce i czasie trwania wymaganym do kontrolowania objawów, z uwzględnieniem stosunku korzyści do ryzyka.	A
	Leki przeciwbólowe można stosować w przypadku bólu resztkowego, w połączeniu z innymi metodami leczenia.	B
NICE 2021	Należy zaoferować leki z grupy NLPZ w najniższej skutecznej dawce u chorych u których występuje ból związany z osiową spondyloartropatią i należy zastanowić się nad odpowiednią oceną kliniczną, trwającym monitorowaniem czynników ryzyka i zastosowaniem leków gastroprotekcyjnych. Jeśli NPLZ-y są stosowane w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodnie i nie powodują odpowiedniego łagodzenia bólu należy zmienić lek na inny NLPZ.	b/d
SIR 2021	Leczenie NLPZ stanowi terapię I wyboru w najniższej skutecznej dawce. Jeśli stosowanie NLPZ w najwyższej tolerowanej dawce przez 2 tygodnie nie przynosi ustąpienia objawów bólowych, rozważyć powinno się zmianę na inny lek z tej grupy. W przypadku odpowiedzi na leczenie, zaleca się stosowanie NLPZ w sposób ciągły, a nie na żądanie.	[Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji A]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	U chorych z ZZSK oraz nieaktywnym IBD nie zaleca się podawania NLPZ z powodu minimalizacji ryzyka pogorszenia objawów IBD.	[Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]
ACR/SAA/SPARTAN 2019	W przypadku aktywnego ZZSK zalecane jest stosowanie leczenia NLPZ.	Niski
	W przypadku aktywnego ZZSK warunkowo zalecane jest ciągłe leczenie NLPZ zamiast leczenia NLPZ na żądanie.	Niski do umiarkowanego
	W przypadku aktywnego ZZSK nie są zalecane żadne konkretne leki z grupy NLPZ.	Niski do umiarkowanego
	W przypadku stabilnego ZZSK warunkowo zalecane jest leczenie NLPZ na żądanie zamiast ciągłego leczenia NLPZ.	Niski do umiarkowanego
	U dorosłych z nieswoistym zapaleniem jelit nie zaleca się stosowania żadnego konkretnego NLPZ jako preferowanego leku zmniejszającego ryzyko nasilenia objawów nieswoistego zapalenia jelit.	Bardzo niski
APLAR 2018	NLPZ są zalecane jako I linia terapii w celu kontroli objawów aktywnej, osiowej SpA.	Umiarkowana (średnia)
SSR 2018	NLPZ zalecane są jako I linia terapii ZZSK.	b/d
Kortykosteroidy		
PANLAR 2023	U chorych z osiową postacią SpA zdecydowanie nie zaleca się długotrwałego stosowania ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów.	siła rekomendacji: zdecydowany sprzeciw; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,2 (1,8)*
	U chorych z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ zaleca się warunkowo miejscowe podawanie glikokortykosteroidów.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 5,8 (2,5)*
	U chorych ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych lub aktywnym zapaleniem jednego lub kilku stawów pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się miejscowe podawanie glikokortykosteroidów.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 7,7 (1,4)*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
ASAS-EULAR 2022	Można rozważyć miejscowe zastosowanie wstrzyknięć glikokortykosteroidów w miejsce zapalenia mięśniowo-szkieletowego.	2/B
	Chorzy z chorobą osiową SpA nie powinni być długotrwałe leczeni ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami.	5/D
SFR 2022	U większości chorych ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami nie jest uzasadniona. Można rozważyć miejscowe wstrzyknięcia kortykosteroidów, zwłaszcza w przypadku leczenia izolowanych miejsc.	C
SIR 2021	Nie zaleca się podawania GKS u chorych z osiową SpA. W przypadku aktywnego ZZSK u dorosłych z izolowanym czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidami podawanymi miejscowo.	[Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]; [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]
	W przypadku chorych ze stabilnym ZZSK i zajęciem stawów obwodowych, dodatkowo do leczenia NLPZ należy stosować miejscowe podawanie glikokortykosteroidów.	[Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]
	W przypadku chorych ze stabilnym ZZSK i z zapaleniem przyczepów ścięgniętych dodatkowo do leczenia NLPZ należy stosować miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Należy unikać iniekcji w okolicach ścięgna Achillesa, rzepki i mięśnia czworogłowego.	[Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]
ACR/SAA/SPARTAN 2019	W przypadku aktywnego ZZSK nie zaleca się leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykosteroidami.	Bardzo niski
	W przypadku aktywnego ZZSK u dorosłych z izolowanym czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie glikokortykosteroidami podawanymi miejscowo pozajelitowo.	Bardzo niski
	U osób dorosłych ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów podawanych miejscowo pozajelitowo. Należy unikać iniekcji w okolicy ścięgien Achillesa, rzepki i mięśnia czworogłowego.	Bardzo niski
	U dorosłych ze stabilną chorobą osiową i czynnym zapaleniem stawów obwodowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów podawanych miejscowo pozajelitowo.	Bardzo niski
	U dorosłych z nawracającym zapaleniem tęczówki warunkowo zaleca się stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, do szybkiego stosowania w domu w przypadku wystąpienia objawów ocznych w celu zmniejszenia nasilenia lub czasu trwania epizodów zapalenia tęczówki.	Bardzo niski
APLAR 2018	Długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami w osiowej SpA jest stanowczo nie zalecane.	Bardzo niski

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
SSR 2018	U chorych z czynnymi objawami obwodowymi zaleca się rozważenie zastosowania miejscowych wstrzyknięć glikokortykosteroidów przed zastosowaniem terapii biologicznej.	B/2
ksLMPCh		
PANLAR 2023	U chorych z osiową postacią SpA z czysto osiowym zajęciem stawów, które jest aktywne pomimo leczenia NLPZ, nie zaleca się stosowania sulfasalazyny, metotreksatu ani leflunomidu. Sulfasalazyna może być opcją leczenia u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski do umiarkowanego, poziom zgodności: 8,7 (0,5)*
	U chorych, u których osiągnięto stabilny lub nieaktywny stan aktywności choroby po leczeniu za pomocą bLMPCh i NLPZ i/lub ksLMPCh, zdecydowanie zaleca się odstawienie NLPZ i/lub ksLMPCh.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8 (1)*
	U chorych z osiową postacią SpA z remisją zdecydowanie odradza się stosowanie terapii skojarzonej bLMPCh i ksLMPCh.	siła rekomendacji: zdecydowany sprzeciw; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8,2 (1,1)*
ASAS-EULAR 2022	Chorzy z głównie osiową postacią SpA zwykle nie powinni być leczeni ksLMPCh.	1a/A (sulfasalazyna, metotreksat) 1b/A (leflunomid) 4/A (inne ksLMPCh)
	Sulfasalazynę można rozważyć u chorych z zapaleniem stawów obwodowych.	1a/A
SFR 2022	W przypadku przewagi objawów osiowych i braku odpowiedzi na leczenie objawowe leki takie jak metotreksat, leflunomid i sulfasalazyna nie są wskazane w terapii ZZSK.	A
SIR 2021	Chorym z postacią ZZSK z czysto osiowym zapaleniem stawów nie zaleca się leczenia ksLMPCh.	[Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Podanie sulfasalazyny lub metotreksatu należy rozważyć u chorych ze stabilnym ZZSK oraz z wyraźnym obwodowym zapaleniem stawów, pomimo leczenia NLPZ oraz miejscowym podawaniem glikokortykosteroidów.	[Poziom dowodów 1 (SSZ)/2 (MTX), Siła rekomendacji A (SSZ)/B (MTX)]
ACR/SAA/SPARTAN 2019	U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo wskazane jest leczenie sulfasalazyną lub metotreksatem. Sulfasalazynę lub metotreksat należy rozważyć tylko u chorych z widocznym zapaleniem stawów obwodowych lub gdy inhibitory TNF-alfa nie są dostępne.	Bardzo niski do umiarkowanego
	U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF-alfa warunkowo nie zaleca się dodawania sulfasalazyny lub metotreksatu na rzecz leczenia nowym lekiem biologicznym.	Bardzo niski
	U dorosłych leczonych inhibitorem TNF-alfa warunkowo nie zaleca się jednoczesnego leczenia małymi dawkami metotreksatu.	Niski
APLAR 2018	Warunkowo zaleca się stosowanie ksLMPCh u chorych z osiową SpA z objawami obwodowymi lub pozastawowymi	Niski
SSR 2018	U chorych z czynnymi objawami obwodowymi ZZSK zaleca się rozważenie zastosowania sulfasalazyny przed zastosowaniem terapii biologicznej.	B/2
Leczenie biologiczne ogółem		
ANZMUSC/ARA 2024	U osób z osiową spondyloartropatią, u których utrzymywała się niska aktywność choroby lub remisja od co najmniej 6 miesięcy, należy rozważyć zmniejszenie dawki bLMPCh. Należy kontynuować leczenie mniejszą dawką przez cały okres leczenia, gdy cel zostaje utrzymany. Nie zaleca się nagłego odstawiania bLMPCh.	rekomendacja warunkowa
PANLAR 2023	U chorych z aktywną, osiową postacią SpA i wskazaniem do stosowania bLMPCh, leki biopodobne są również zdecydowanie zalecane jako opcja terapeutyczna.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,6 (0,7)*
	U chorych z osiową postacią SpA z utrzymującą się remisją przez co najmniej 12 miesięcy leczonych za pomocą bLMPCh, warunkowo zaleca się zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między dawkami stosowanego bLMPCh.	siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8 (1)*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Wytyczne zdecydowanie zalecają unikania nagłego przerywania leczenia za pomocą bLMPCh.	siła rekomendacji: zdecydowany sprzeciw; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8,4 (1)*
	U chorych z aktywną osiową postacią SpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ, zdecydowanie zaleca się leczenie bLMPCh (inhibitor TNF-alfa lub inhibitor IL-17).	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,4 (0,9)*
	U chorych z aktywną, osiową postacią SpA i pierwotnym niepowodzeniem leczenia pierwszym bLMPCh (inhibitorem TNF-alfa lub inhibitorem IL-17) zdecydowanie zaleca się leczenie za pomocą bLMPCh o innym mechanizmie działania (odpowiednio inhibitorem IL-17 lub inhibitorem TNF) lub inhibitorem JAK.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,5 (0,8)*
	U chorych z aktywną, osiową postacią SpA i wtórnym niepowodzeniem leczenia pierwszego bLMPCh (inhibitorem TNF-alfa lub inhibitorem IL-17) lub inhibitorem JAK, zdecydowanie zaleca się cykliczne stosowanie lub przełączanie między terapiami o dowolnym z trzech mechanizmów działania (hamowanie TNF-alfa, hamowanie IL-17 lub hamowanie JAK).	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,4 (0,7)*
SIR 2021	U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo stosowania NLPZ, należy rozważyć bLMPCh. Wybór rodzaju bLMPCh jako terapię pierwszej linii jest dowolny (inhibitory TNF-alfa lub IL-17). Wybór powinien być zależny od dodatkowych warunków, takich jak występowanie objawów stawowych.	[Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji A]; [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]
	U chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie I linii bLMPCh, preferowaną opcją II linii jest wybór bLMPCh innej klasy (inhibitor TNF-alfa lub IL-17) niż podanie leku o tym samym mechanizmie. U chorych z wtórnym brakiem odpowiedzi na leczenie I linii bLMPCh, można rozważyć podanie w II linii innego leku bLMPCh o tym samym mechanizmie działania.	[Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]; [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]
	U chorych ze stabilnym ZZSK leczonych lekiem biologicznym w skojarzeniu z NLPZ, preferowaną opcją jest zmiana na monoterapię bLMPCh. Preferowanym wyborem jest podawanie NLPZ na żądanie.	[Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]
	Nie zaleca się przerywania leczenia bLMPCh, natomiast rozważyć można stopniowe zmniejszanie dawki tego leku.	[Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
SSR 2018	Rozpoczęcie leczenia biologicznego rekomendowane jest u chorych z ZZSK, u których choroba jest aktywna mimo stosowania NLPZ.	A/1a, 1b
	Brak danych potwierdzających skuteczność łączenia leczenia biologicznego z ksLMPCh.	A/2b
	Zalecane jest rozważenie oceny predykcyjnych czynników odpowiedzi przed rozpoczęciem leczenia biologicznego, jednakże nie stanowi to warunku koniecznego.	D/5
	Zidentyfikowane predykcyjne czynniki odpowiedzi obejmują: wiek, płeć, palenie tytoniu, wagę, aktywność choroby (w tym MRI), wydolność funkcjonalną, czas progresji choroby i HLA B27.	D/4
	Zaleca się ocenę czynników predykcyjnych progresji uszkodzeń strukturalnych we wskazaniu do terapii biologicznej.	D/5
	Leczenie biologiczne jest skuteczne w zmniejszaniu stanów zapalnych kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych oraz redukcji radiologicznej progresji ZZSK.	D/1b, 4
	Czynnikami predykcyjnymi uszkodzeń strukturalnych są: wyjściowe uszkodzenia radiologiczne, MRI, płeć, palenie tytoniu i aktywność choroby.	D/2b, 4
	Zalecane jest posiadanie wyjściowego radiogramu chorych leczonych biologicznie oraz monitorowanie uszkodzeń strukturalnych, szczególnie w przypadku osób z większym ryzykiem progresji.	D/5
ACR/SAA/SPARTAN 2019	U osób dorosłych ze stabilnym ZZSK leczonych lekiem biologicznym warunkowo nie zaleca się odstawiania leku biologicznego.	Bardzo niski do niskiego
	U dorosłych ze stabilnym ZZSK leczonych lekiem biologicznym warunkowo nie zaleca się stopniowego zmniejszania dawki leku biologicznego jako standardowego postępowania.	Bardzo niski do niskiego
Inhibitory TNF-alfa		
PANLAR 2023	U chorych z aktywną, osiową postacią SpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ zdecydowanie zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF-alfa.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,5 (0,8)*

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	U chorych z osiową postacią SpA i IBD zdecydowanie zaleca się terapię inhibitorami TNF-alfa z przeciwciałami monoklonalnymi zamiast leczenia innymi bLMPCh lub inhibitorami JAK.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,7 (0,8)*
	U chorych z osiową postacią SpA i nawracającym i/lub opornym na leczenie zapaleniem błony naczyniowej oka (ang. <i>uveitis</i>), leczenie inhibitorami TNF-alfa z przeciwciałami monoklonalnymi jest warunkowo zalecane zamiast innych leczenia za pomocą innych bLMPCh.	siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,6 (1)*
ASAS-EULAR 2022	U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), należy rozważyć stosowanie inhibitorów TNF-alfa. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od inhibitorów TNF-alfa lub IL-17A.	1a/A
	W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii celowanej, należy zastosować inny inhibitor TNF-alfa.	2b/B (TNF-alfa po TNF-alfa); 1b/A (IL-17 po TNF); 5/D (pozostałe zmiany)
	W przypadku trwałej remisji choroby, można rozważyć zmniejszenie dawki inhibitora TNF-alfa.	1a/B
	W przypadku nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka lub czynnego IBD (nieswoiste zapalenie jelit) w wywiadzie należy preferować przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF-alfa (w tym pegylowany fragment Fab').	2b/B
SFR 2022	W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie (NLPZ) należy zastosować terapię celowane (inhibitory TNF-alfa). Zaleca się rozpoczęcie terapii od inhibitorów TNF-alfa.	A
	U chorych z nieswoistym zapaleniem jelit lub opornym na leczenie lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka preferowanym sposobem leczenia jest podanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko TNF-alfa (w tym pegylowany fragment Fab')	B
	Jeśli w badaniach laboratoryjnych lub MRI nie stwierdza się uszkodzenia strukturalnego stawów krzyżowobiodrowych i nie stwierdza się stanu zapalnego, terapie celowane nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych.	A

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
NICE 2021	<p>Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab i infliksymab są zalecane, zgodnie z rejestracją, w leczeniu aktywnej postaci ZZSK o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych u których wykazano niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję NLPZ. Infliksymab jest zalecany jedynie gdy leczenie zaczyna się od najtańszego produktu leczniczego. Osoby obecnie otrzymujące infliksymab powinny mieć możliwość kontynuowania leczenia tym samym produktem infliksymabu do czasu, gdy oni i ich lekarz uznają za stosowne zaprzestanie leczenia.</p> <p>Wyboru leczenia należy dokonać po omówieniu między lekarzem a chorym zalet i wad dostępnych metod leczenia. Może to obejmować rozważenie stanów towarzyszących, takich jak objawy pozastawowe. Jeśli więcej niż 1 leczenie jest odpowiednie, należy wybrać najtańsze (biorąc pod uwagę koszty administracyjne i schematy dostępu chorego).</p> <p>Odpowiedź na leczenie należy ocenić 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować tylko jeśli występują jasne dowody skuteczności, definiowane jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o 2 pkt bądź więcej jednostek i redukcja bólu kręgosłupa na skali wizualnej o 2 cm lub więcej.</p> <p>Leczenie innym inhibitorem TNF-alfa jest zalecane dla osób, które nie tolerują lub których choroba nie zareagowała na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa lub których choroba przestała odpowiadać po początkowej odpowiedzi. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg skali wizualnej, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.</p>	b/d
SIR 2021	U chorych z ZZSK oraz ostrym zapaleniem błony naczyniowej oka zaleca się wybór inhibitorów TNF-alfa jako preferowaną opcję leczenia.	[Poziom dowodów 3, Siła rekomendacji C]
	U chorych z ZZSK i czynnym IBD warunkowo zaleca się wybór inhibitorów TNF-alfa jako preferowaną opcję leczenia.	[Poziom dowodów 3, Siła rekomendacji C]
ACR/SAA/SPARTAN 2019	U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie inhibitorami TNF-alfa zamiast leczenia tofacytynibem.	Bardzo niski
	U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ zalecane jest leczenie inhibitorami TNF-alfa.	Wysoki
	Nie zaleca się żadnego konkretnego inhibitora TNF-alfa jako preferowanego wyboru leczenia ZZSK.	Umiarkowany
	U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie TNF-alfa zamiast sekukinumabu lub iksekizumabu.	Bardzo niski
	U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo niepowodzenia pierwszego leczenia iTNF-alfa, warunkowo wskazana jest zmiana leczenia na inny inhibitor TNF-alfa.	Bardzo niski

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	U dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF-alfa, stanowczo nie zaleca się zamiany leczenia na lek biopodobny.	Bardzo niski
	U dorosłych otrzymujących leczenie inhibitorem TNF-alfa i ksLMPCh warunkowo zaleca się kontynuację leczenia samym TNF-alfa.	Bardzo niski
	U dorosłych ze stabilnym ZZSK otrzymujących leczenie inhibitorem TNF-alfa i konwencjonalne syntetyczne leczenie przeciwreumatyczne warunkowo zaleca się kontynuację leczenia samym inhibitorem TNF-alfa.	Bardzo niski
	U osób dorosłych otrzymujących leczenie oryginalnym iTNF-alfa zaleca się kontynuację leczenia oryginalnym inhibitorem TNF-alfa zamiast zmiany terapii na lek biopodobny.	Bardzo niski
	U dorosłych z nawracającym zapaleniem tęczówki warunkowo zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi inhibitorami TNF-alfa zamiast leczenia innymi lekami biologicznymi.	Niski
	U dorosłych z chorobą zapalną jelit warunkowo zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi inhibitorami TNF-alfa zamiast leczenia innymi lekami biologicznymi.	Bardzo niski
APLAR 2018	Zalecane stosowanie leków biologicznych u chorych z aktywną osiową SpA, gdy odpowiedź na 2 różne NLPZ nie jest zadowalająca.	Umiarkowana (średnia)
	Zalecane jest stosowanie inhibitora TNF-alfa zanim do terapii włączony zostanie ksLMPCh.	Bardzo niska
	U chorych reagujących na terapię prawidłowo zaleca się kontynuację. W przypadku remisji choroby i dobrej tolerancji należy rozważyć zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępu między kolejnymi dawkami leku.	Niski
	U dorosłych z przewlekłą, aktywną osiową SpA pomimo odpowiedniego zastosowania pierwszego inhibitora TNF-alfa przez co najmniej 12 tygodni warunkowo zalecane jest leczenie innym inhibitorem TNF-alfa.	Bardzo niski
	Zalecane jest stosowanie inhibitorów TNF-alfa jako początkowej terapii bLMPCh.	Bardzo niska
SSR 2018	Zaleca się, aby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa zmienić leczenie na inny inhibitor TNF-alfa lub IL-17.	D/5
	Wskazane jest rozważenie możliwości zmniejszenia dawki inhibitora TNF-alfa u chorych, u których uzyskano i utrzymuje się remisja lub mała aktywność choroby.	D/2b, 4
	Zaleca się, aby w przypadku wzmożonej aktywności choroby u chorych, u których doszło do obniżenia poziomu anty TNF-alfa, zwiększyć dawkę leku, powracając do poprzedniej lub standardowej dawki.	D/5

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Zaleca się rozważenie leczenia lekami inhibitorami TNF-alfa u chorych z uporczywie aktywną obwodową SpA, którzy nie reagują na leczenie konwencjonalne (NLPZ, LMPCh, iniekcje miejscowe).	D/5
	Zaleca się rozważenie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi inhibitorami TNF-alfa u chorych z ZZSK z ciężkim nawracającym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka opornym na leczenie konwencjonalne, z czynnym nieswoistym zapaleniem jelit lub nieswoistym zapaleniem jelit w wywiadzie.	D/5
Inhibitory IL-17		
PANLAR 2023	U chorych z aktywną, osiową postacią SpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ zdecydowanie zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów IL-17.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,4 (0,9)*
	U chorych z osiową postacią SpA i aktywnym IBD zdecydowanie zaleca się unikania stosowania inhibitorów IL-17.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8 (1,6)*
ASAS-EULAR 2022	U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), należy rozważyć stosowanie inhibitorów IL-17A. Zalecane jest rozpoczęcie leczenia od zastosowania inhibitorów TNF-alfa lub IL-17A.	1a/A
	W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii celowanej, należy zastosować inny inhibitor TNF-alfa, IL-17A lub JAK.	IL-17 po TNF-alfa: 1b/A; pozostałe zmiany: 5/D
	W przypadku trwałej remisji choroby, można rozważyć zmniejszenie dawki inhibitora IL-17.	5/D
	U chorych ze znaczną łuszczycą preferowane może być leczenie inhibitorami IL-17.	1a/B
SFR 2022	W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie (NLPZ) należy zastosować terapie celowane (IL-17).	A
	W przypadku łuszczycy powodującej niepełnosprawność chorego preferowanym sposobem leczenia jest terapia inhibitorem IL-17.	B

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
	Jeśli w badaniach laboratoryjnych lub MRI nie stwierdza się uszkodzenia strukturalnego stawów krzyżowobiodrowych i stanu zapalnego, terapie celowane nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych.	A
NICE 2021	Sekukinumab, zgodnie z rejestracją, jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego ZZSK u chorych dorosłych z nieodpowiednią odpowiedzią na leczenie konwencjonalne (NLPZ lub anti-TNF). Lek jest zalecany tylko jeśli podmiot odpowiedzialny zapewnia zniżkę uzgodnioną w programie dostępu dla chorego. Należy ocenić odpowiedź na SEK po 16 tygodniach leczenia i kontynuować je tylko w przypadku jasnych dowodów odpowiedzi definiowanych jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o co najmniej 2 jednostki i redukcja bólu kręgosłupa na skali wizualnej o co najmniej 2 cm. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg skali wizualnej, pracownicy służby zdrowia powinni wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.	b/d
ACR/SAA/SPARTAN 2019	U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ zalecane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem.	Wysoki
	U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie inhibitorem TNF-alfa zamiast sekukinumabu lub iksekizumabu.	Bardzo niski
	U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia tofacytynibem.	Bardzo niski
	U osób dorosłych z czynnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ, u których występują przeciwwskazania do inhibitora TNF-alfa, warunkowo wskazane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem.	Niski
	U dorosłych z aktywnym ZZSK po niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa warunkowo wskazane jest leczenie sekukinumabem lub iksekizumabem zamiast leczenia innym lekiem z grupy inhibitorów TNFv.	Bardzo niski
APLAR 2018	U dorosłych z przewlekłą, aktywną osiową SpA pomimo odpowiedniego zastosowania pierwszego inhibitora TNF-alfa przez co najmniej 12 tygodni warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem.	Bardzo niski
SSR2018	Zaleca się, aby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa zmienić leczenie na inny inhibitor TNF-alfa lub IL-17.	D/5

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Inhibitory JAK		
PANLAR 2023	W przypadku przeciwwskazań do stosowania bLMPCh lub braku ich dostępności zdecydowanie zaleca się leczenie inhibitorami JAK.	siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,3 (0,7)*
	U chorych z osiową postacią SpA i WZJG z przeciwwskazaniami lub brakiem dostępu do terapii inhibitorami TNF-alfa z grupy przeciwciał monoklonalnych, warunkowo zaleca się inhibitory JAK.	siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,1 (1,5)*
ASAS-EULAR 2022	U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby, pomimo stosowania konwencjonalnych terapii (NLPZ), należy rozważyć stosowanie inhibitorów JAK.	1a/A
	W przypadku niepowodzenia pierwszej terapii celowanej, należy zastosować inny inhibitor JAK.	5/D
	Przed przepisaniem inhibitorów JAK należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów: wiek >65 lat, palenie tytoniu (aktualnie lub w przeszłości), czynniki ryzyka incydentów zakrzepowozatorowych, inne czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i nowotworów.	1a/A
SFR 2022	W przypadku chorych, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne terapie (NLPZ) należy zastosować terapie celowane (inhibitory JAK).	A
	Jeśli w badaniach laboratoryjnych lub MRI nie stwierdza się uszkodzenia strukturalnego stawów krzyżowobiodrowych i nie stwierdza się stanu zapalnego, terapie celowane nie są wskazane, z wyjątkiem wysoce wyselekcjonowanych chorych.	A
ACR/SAA/SPARTAN 2019	U osób dorosłych z aktywnym ZZSK pomimo leczenia NLPZ warunkowo wskazane jest leczenie tofacytynibem.	Bardzo niski do umiarkowanego

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
WYTYCZNE POLSKIE		
NLPZ		
PTR 2021a	Leczenie NLPZ stosowane w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce stanowi terapię I rzutu w leczeniu ZZSK.	b/d
Kortykosteroidy		
PTR 2021a	W przypadku chorych z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w uzasadnionych przypadkach zaleca się leczenie miejscowe glikokortykosteroidami.	b/d
ksLMPCh		
PTR 2021a	W przypadku chorych z zajęciem stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych lub palców, oprócz stosowania NLPZ w łagodnych przypadkach, zaleca się sulfasalazynę lub metotreksat.	b/d
Inhibitory TNF		
PTR 2021a	Niepowodzenie terapii klasycznej jest wskazaniem do zastosowania leków biologicznych z grupy inhibitorów TNF-alfa, tj. adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol i golimumabu. Kwalifikacja do terapii infliksymabem wymaga obecności uszkodzenia strukturalnego w stawach krzyżowo-biodrowych, odpowiadającego zmodyfikowanym kryteriom nowojorskim ZZSK w konwencjonalnym badaniu radiograficznym. Leczenie biologiczne powinno być rozważone u chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo leczenia tradycyjnego. Aktualna praktyka zaleca rozpoczynanie leczenia od inhibitorów TNF-alfa, wynika to z długiej obecności leków z grupy inhibitorów TNF-alfa w praktyce klinicznej i zebranego doświadczenia dotyczącego ich skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże nie ogranicza to możliwości zastosowania leku z grupy inhibitorów IL17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.	A/1a
	U chorych z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zmniejszyć dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku.	
	W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie drugiego iTNF-alfa.	B/2

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Populacja	Siła zalecenia/ poziom dowodów
Inhibitory IL-17		
PTR 2021a	<p>Niepowodzenie terapii konwencjonalnej jest wskazaniem do zastosowania leku biologicznego hamującego aktywność IL-17A (rekomendacje z 2016 roku wskazują na warunek strukturalnego uszkodzenia stawów w przypadku leczenia SEK).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa w pierwszej linii należy rozważyć zastosowanie iIL-17. Istnieje możliwość zastosowania leku z grupy iIL-17 w pierwszej linii leczenia biologicznego.</p> <p>Inhibitory IL-17 takie jak sekukinumab oraz iksekizumab stanowią zalecaną opcję terapeutyczną ZZSK z dowodami klinicznymi potwierdzającymi ich skuteczność i bezpieczeństwo.</p> <p>U chorych z utrzymującą się remisją należy rozważyć zmniejszenie dawkowania leku biologicznego, przy czym można zmniejszyć dawkę leku lub, co jest preferowane w praktyce, wydłużyć odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami leku.</p>	A/1b

*średnia (SD)

Poziom dowodów i siła rekomendacji

ANZMUSC/ARA 2024

Klasyfikacja jakości dowodów i siły rekomendacji opiera się na ocenie wg GRADE

Siła rekomendacji

Zalecenie (zielony):

Silne zalecenie, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólne korzyści z interwencji są wyraźnie większe niż zagrożenia. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy chorzy będą chcieli zastosować zalecaną interwencję

Zalecenie przeciwko (czerwone):

Silne zalecenie przeciwko interwencji, gdy istnieją dowody o wysokiej pewności wskazujące, że ogólnie wady interwencji są wyraźnie większe niż korzyści. Silne zalecenie jest również stosowane, gdy dowody wskazują, że interwencja nie jest bezpieczna.

Warunkowe zalecenie (żółty):

Zalecenie warunkowe wydaje się, gdy uzna się, że korzyści z interwencji są większe niż zagrożenia, lub dostępne dowody nie mogą wykluczyć znacznych korzyści z interwencji, oceniając, że niekorzystne skutki są nieliczne, lub nieobecne. Zalecenie to stosuje się także w przypadku, gdy preferencje chorych różnią się.

Warunkowe zalecenie przeciwko (pomarańczowe):

Warunkowe zalecenie przeciwko interwencji, jeśli uzna się, że istnieją zagrożenia większe niż korzyści, ale nie jest to poparte mocnymi dowodami. To zalecenie jest również stosowane tam, gdzie istnieje mocne dowody zarówno na korzystne, jak i szkodliwe skutki, ale w przypadku których trudno jest określić równowagę między nimi. Podobnie jest stosowane, gdy preferencje chorego różnią się.

Konsensus (niebieskavo-fioletowe):

Można wydać zalecenie jako konsensus za lub przeciw interwencji. Tego typu rekomendacje stosuje się, gdy nie ma wystarczających dowodów, aby wydać zalecenie oparte na dowodach, ale panel ekspertów nadal uważa, że wydanie zalecenia jest ważne.

Jakość dowodów:

- wysoka: pewność, że rzeczywisty efekt jest bliski oczekivanemu.
- umiarkowana: umiarkowana pewność szacunkowego efektu. Prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do tego, ale istnieje taka możliwość że różni się znacząco.
- niska: ograniczona pewność co do szacowanego efektu. Rzeczywisty efekt może znacznie różnić się od efektu szacowanego.
- bardzo niska: mała pewność co do szacowanego efektu. Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie znacznie się od tego różni.

PANLAR 2023

Jakość dowodów naukowych i siłę zaleceń oceniono w oparciu o klasyfikację GRADE-ADOLOPMENT i zgodnie z listą kontrolną raportowania AGREE w celu zapewnienia kompletności i przejrzystości raportowania w wytycznych praktycznych

ASAS-EULAR 2022

Poziom dowodów

- 1a – przegląd systematyczny RCT¹³ (jednorodnych);
- 1b – pojedyncze RCT;
- 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych (jednorodnych);
- 2b – pojedyncze badania kohortowe (w tym RCT niskiej jakości);
- 2c – badania efektów (*outcomes*), badania ekologiczne;
- 3a – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych (jednorodnych);
- 3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne;
- 4 – serie przypadków, niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne;
- 5 – opinia eksperta bez krytycznej oceny lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych lub dotychczasowej praktyce

Siła rekomendacji

- A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1;
- B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1;
- C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3;
- D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu

SFR 2022

- A – zalecenia oparte na dowodach poziomu 1 (metaanaliza RCT; ≥ 1 RCT);
- B – zalecenia oparte na dowodach poziomu 2 (≥ 1 nierandomizowane badanie z grupą kontrolną lub badanie *quasi*-eksperymentalne) lub ekstrapolacja dowodów z poziomu 1;
- C – zalecenia oparte na dowodach poziomu 3 (badania opisowe) lub ekstrapolacja dowodów z poziomów 1 lub 2;

¹³ randomizowane badanie kliniczne

D – zalecenia oparte na dowodach poziomu 4 (opinia ekspertów) lub ekstrapolacja dowodów z poziomów 1, 2 lub 3;

PTR 2021a¹⁴

Poziom dowodów

1a – metaanalizy badań z randomizacją (RCT);

1b – co najmniej jedno badanie RCT;

2a – co najmniej jedno badanie kontrolowane bez randomizacji;

2b – co najmniej jeden rodzaj badań *quasi*-eksperymentalnych;

3 – badania opisowe, takie jak badania porównawcze, badania korelacji lub badania kliniczno-kontrolne;

4 – raporty lub opinie komisji ekspertów i/lub doświadczenie kliniczne uznanych autorytetów;

Siła rekomendacji

A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1;

B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1;

C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3;

D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne/niejednoznaczne badania dowolnego poziomu

SIR 2021

Poziom dowodów

1a – metaanalizy badań z randomizacją lub co najmniej 1 badanie RCT;

2a – co najmniej 1 badanie kontrolowane bez randomizacji lub co najmniej 1 badanie kohortowe;

3 – co najmniej 1 badanie kliniczno-kontrolne;

4 – studium przypadku lub badania kliniczno-kontrolne o niskiej jakości;

4 – raporty lub opinie komisji ekspertów i/lub doświadczenie kliniczne uznanych autorytetów;

Siła rekomendacji

A – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 1;

B – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 2 lub 3 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 1;

C – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 4 lub ekstrapolacja na podstawie dowodów poziomu 2 lub 3;

D – rekomendacja oparta na dowodach poziomu 5 lub niespójne lub niejednoznaczne badania dowolnego poziomu

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;

¹⁴ Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji na podstawie wytycznych *ASAS-EULAR 2017* [ASAS–EULAR 2017]

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

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;

SSR 2018

Poziom dowodów i siłę rekomendacji opracowano na podstawie *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* (<http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>)

4.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

W poniższej tabeli przedstawiono aktualną praktykę kliniczną leczenia ZZSK w Polsce.

Tabela 5.
Leczenie farmakologiczne ZZSK w Polsce

Leczenie farmakologiczne		Opis
NLPZ		NLPZ stanowią leki pierwszego wyboru u chorych z bólem i sztywnością. Preferuje się stosowanie ich doraźne, w przypadku wystąpienia bólu. W razie długo utrzymującej się dużej aktywności choroby zalecane jest stosowanie NLPZ w sposób ciągły, z uwzględnieniem ew. ryzyka działań niepożądanych.
Leki przeciwbólowe		Leki przeciwbólowe takie jak paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol), zalecane są gdy leki NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.
GKS		GKS zalecane są tylko w podaniu miejscowym – dostawowo (w razie objawów aktywnego zapalenia ≤2 stawów obwodowych, w szczególnych sytuacjach do stawów krzyżowo-biodrowych pod kontrolą badań obrazowych) i/lub do tkanek okołostawowych oraz w leczeniu zmian ocznych. Należy unikać wstrzyknięć w okolice ścięgna Achillesa, przyczepu ścięgna mięśnia czworogłowego uda i więzadła rzepki.
LMPCh	ksLMPCh	ksLMPCh są nieskuteczne w osiowej postaci choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych należy rozważyć sulfasalazynę, z uwagi na możliwość zapobiegania nawrotom zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej. Zalecane jest odstawienie ich, jeśli nie ma poprawy w ciągu 3 miesięcy. Zastosowanie ksLMPCh, w tym sulfasalazyny i metotreksatu, sugeruje się u chorych na aktywne ZZSK z przeciwwskazaniami do inhibitorów TNF-alfa, którzy nie wykazują poprawy mimo ciągłego leczenia NLPZ.
	bLMPCh	Inhibitory TNF-alfa (infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) lub inhibitory IL-17 (np. sekukinumab, iksekizumab) wskazane są u chorych z aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego. W przypadku nieskuteczności leczenia należy zamienić je na inny inhibitor TNF-alfa lub inhibitor IL-17. U chorych z towarzyszącym nieswoistym zapaleniem jelit lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej gałki ocznej zaleca się leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (infliksymabem, adalimumabem, certolizumabem lub golimumabem), a nie etanerceptem. W razie niepowodzenia leczenia inhibitorem TNF-alfa stosowanym po raz pierwszy sugeruje się podanie inhibitora IL-17 zamiast innego inhibitora TNF-alfa (w dalszej kolejności tofacytynibu – inhibitora JAK należącego do grupy leków celowanych syntetycznych modyfikujących przebieg choroby, csLMPCh). Jeśli nieskuteczność inhibitora TNF-alfa wynika z niewłaściwego stosowania leku, zalecane jest podanie innego leku z tej grupy.
	csLMPCh	Inhibitory kinaz janusowych (np. tofacytynib, upadacytynib) zalecane są w przypadku braku możliwości zastosowania inhibitorów TNF-alfa i inhibitorów IL-17 lub ich nieskuteczności.

Źródło: opracowanie własne na podstawie MP 2022

Obecnie w leczeniu ZZSK leki modyfikujące przebieg choroby tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, upadacytynib i tofacytynib są w Polsce finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45) – Załącznik B.36.*

Aktualnie do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroillitis* w badaniu RTG;
- b) z aktywną postacią choroby¹⁵, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
- c) z niezadowolającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowolająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia [Obwieszczenie MZ].

4.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

Objawy zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa – najczęstszej postaci SpA, do których należy m.in. przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów osiowych, w znaczący sposób wpływają negatywnie na jakość życia chorego. Choroba ma charakter postępujący i bardzo często skutkuje klinicznie sztywnością kręgosłupa. W przebiegu ZZSK obserwuje się występowanie przedwczesnych zgonów, przede wszystkim z powodu incydentów sercowo-naczyniowych lub towarzyszących zakażeń [PTR 2021a].

¹⁵ Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

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

Początek choroby ma miejsce w młodym wieku, a szczyt zachorowań przypada na około 30. rok życia. To powoduje, że **skutki społeczne i ekonomiczne choroby są o wiele większe niż w przypadku innych chorób zapalnych układu kostno-stawowego, których szczyt zachorowania przypada na starszy wiek chorych** [PTR 2021a].

Rozpoznanie ZZSK względem pierwszych objawów bywa opóźnione nawet do 10 lat, co znacząco zmniejsza szanse na skuteczne leczenie i zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz sprawności fizycznej. Dane literaturowe wskazują, że u chorych z opóźnioną diagnozą ZZSK obserwuje się większą aktywność choroby, gorszą sprawność fizyczną i większe uszkodzenia strukturalne w porównaniu z chorymi z wcześniejszą diagnozą. Wcześniejsze rozpoznanie objawów ZZSK jest zatem konieczne, aby zmniejszyć opóźnienia w diagnostyce i umożliwić zastosowanie skutecznego leczenia przed postępowaniem choroby [Neuenschwander 2020, Rusman 2020, Yi 2020].

Celem leczenia ZZSK jest zmniejszenie nasilenia objawów, utrzymanie elastyczności kręgosłupa i prawidłowej postawy, zmniejszenie ograniczeń funkcjonalnych, utrzymanie zdolności do pracy, zmniejszenie powikłań choroby oraz spowolnienie postępu uszkodzeń strukturalnych [EMA EPAR 2023].

Leczeniem pierwszego rzutu obok fizykoterapii i ćwiczeń fizycznych są niesteroidowe leki przeciwzapalne. Pomimo odnotowanej skuteczności ww. terapii wielu chorych w przebiegu leczenia traci lub nie wykazuje odpowiedzi klinicznej, a współistniejące uszkodzenia strukturalne postępują pomimo leczenia [EMA EPAR 2023]. Konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym m.in. metotreksat i sulfasalazyna lub ogólnoustrojowe glikokortykosteroidy nie są skuteczne w leczeniu objawów osiowych [EMA EPAR 2023]. W przypadku chorych z aktywnym ZZSK, którzy nie tolerują lub niewłaściwie reagują na NLPZ lub u których NLPZ są przeciwwskazane zastosować można leczenie biologiczne, tj. inhibitory TNF-alfa lub inhibitory IL-17. Inhibitory kinazy janusowej (JAK) również zostały zatwierdzone do leczenia chorych z aktywnym ZZSK [EMA EPAR 2023].

Spondyloartropatia jest zatem chorobą zwyrodnieniową układu mięśniowo-szkieletowego, w przypadku której **przy zastosowaniu dostępnego leczenia wielu chorych nie osiąga zadowalających efektów terapeutycznych**. W związku z tym istnieje **wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna odnośnie dostępu chorych do alternatywnych terapii** [EMA EPAR 2023, NIHR 2021].

Eksperti kliniczni z Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego wskazali w swoim stanowisku, iż choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny. Łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln. **Tymczasem dostęp do leczenia biologicznego w Polsce pozostaje jednym z najniższych, jeśli nie najniższym w Europie.** Bardzo ważne jest aby chorzy w Polsce mogli być leczeni zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, co może pozwolić na uzyskanie i utrzymanie remisji u co raz większej liczby chorych, a w dłuższej perspektywie na dalsze ograniczanie pośrednich kosztów choroby [PTR 2021].

Ze względu na złożony patomechanizm, heterogeny obraz kliniczny, współwystępowanie innych chorób oraz zróżnicowaną osobniczo odpowiedź na leczenie istnieje potrzeba dostosowanej i indywidualnie dobranej do chorego terapii ZZSK. Dostępność do innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania pozwala na osiągnięcie remisji klinicznej u co raz większej liczby chorych i utrzymanie tego stanu przez co raz dłuższy czas w ciągu całego ich życia [PTR 2022]. Mając to na uwadze, lekarz podejmując decyzję terapeutyczną wybierze lek o mechanizmie działania optymalnym do potrzeb chorego. Jednakże obecnie lekarz kwalifikujący chorego do terapii w ramach *Programu B.36* dysponuje ograniczoną liczbą opcji terapeutycznych o trzech mechanizmach działania, w tym: 5 inhibitorami TNF-alfa i tylko 2 inhibitorami interleukiny 17 (IL-17A) oraz 2 inhibitorami kinaz janusowych JAK. Ponadto zgodnie z dostępnymi wytycznymi klinicznymi w przypadku niepowodzenia pierwszej zastosowanej terapii biologicznej zalecane jest zastosowanie innego inhibitora TNF-alfa, IL-17 lub JAK stąd **konieczny jest dostęp do wielu opcji terapeutycznych z grup ww. leków, co zwiększy prawdopodobieństwo powodzenia nowo zastosowanej terapii i usprawni proces terapeutyczny.**

Eksperti kliniczni poproszeni przez AOTMiT o wydanie opinii na potrzeby przygotowania AWA dla leku Xeljanz® (tofacytynib) i Taltz® (iksekizumab) stosowanych w leczeniu ZZSK wskazali, iż biorąc pod uwagę uzyskaną odpowiedź ASDAS nadal znaczny odsetek chorych na ZZSK nie może być skutecznie leczony. Utrzymanie chorego w stanie remisji lub niskiej aktywności choroby wymaga stałego dostępu do wielu leków o różnych mechanizmach działania, tak aby szybko móc dokonać zmiany terapii, kiedy sytuacja kliniczna tego wymaga. W związku z tym niezwykle istotna jest możliwość posiadania jak największej liczby leków o różnych mechanizmach działania pozwalających na osiągnięcie optymalnej poprawy i niskiej aktywności choroby po stosowanym leczeniu. Co ważne, w Polsce skuteczność leczenia NLPZ i leczenia biologicznego może być jeszcze mniejsza ze względu na bardzo duże

opóźnienia diagnostyczne i włączanie terapii przy zaawansowanych zmianach w układzie ruchu w przebiegu choroby [AWA Xeljanz®, AWA Taltz®]

Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych może być produkt leczniczy Bimzelx®, w przypadku, kiedy zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)*. Bimekizumab będzie konkurował o populację chorych obecnie kwalifikowanych do leczenia głównie z sekukinumabem i iksekizumabem, ponieważ także należy do grupy inhibitorów interleukiny 17. Jako kolejny lek biologiczny z grupy IL-17, obok innych już objętych finansowaniem ze środków publicznych, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, mógłby stanowić dodatkową opcję leczenia dla chorych spełniających kryteria włączenia do wskazanego powyżej *Programu lekowego*.

Należy jednak zwrócić uwagę na innowacyjny, szeroki mechanizm działania BIM. **W przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu (inhibitory IL-17A), bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A oraz IL-17F.** Bimekizumab wykazuje działanie pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na ZZSK, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów. Należy podkreślić, że produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23 – poprzez bezpośrednią aktywację receptorów odporności wrodzonej przez bodźce mikrobiologiczne i substancje endogenne, określane jako mediatory, jak również aktywację receptorów komórek T. Jest to szczególnie znamienne w kontekście potwierdzonej homeostatycznej roli niezależnej od IL-23 produkcji IL-17 w jelitach i braku skuteczności terapeutycznej hamowania IL-23 w osiowej SpA [Cole 2020, Łukasik 2021].

Bimekizumab hamując działanie cytokin prozapalnych, powoduje normalizację stanu zapalnego skóry i znaczny spadek miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzenie przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych m.in. spondyloartropatii osiowej. Bimekizumab hamuje produkcję cytokin zapalnych, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A [ChPL Bimzelx®, NIHR 2021]. **Bimekizumab będąc inhibitorem IL-17A i IL-17F, może stanowić istotną opcję leczenia dla chorych z ZZSK w Polsce.** Po objęciu refundacją w ramach *Programu lekowego* byłby to pierwszy lek o tak innowacyjnym (szerokim) mechanizmie działania dostępnym dla chorych na ZZSK.

Należy również zauważyć, iż nieswoiste zapalenie jelit, zapalenie błony naczyniowej oka i łuszczyca to częste objawy pozamięśniowo-szkieletowe związane z ZZSK. **Badania wskazują, że choroby współistniejące są bardziej rozpowszechnione u chorych z ZZSK** w porównaniu z grupami kontrolnymi, co konsekwentnie wiąże się z gorszymi wynikami zgłaszanymi przez chorych i obniżoną jakością życia. Mimo to leczenie chorób współistniejących u chorych z przewlekłymi zapalnymi chorobami reumatycznymi, takimi jak ZZSK, jest generalnie gorsze niż leczenie tych chorób jako podstawowego rozpoznania w populacji ogólnej. Podkreśla to potrzebę większego skupienia się klinicznie na chorobach współistniejących u chorych z ZZSK, aby poprawić leczenie tych chorób, a w konsekwencji by zmniejszyć obciążenie chorobą [Zhao 2020]. **Z uwagi na pozostałe zarejestrowane wskazania kliniczne bimekizumabu obejmujące łuszczycę plackowatą i łuszczycowe zapalenie stawów, lek ten może stanowić bardzo ważny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób z ZZSK.**

5. Interwencja – bimekizumab

W niniejszym rozdziale przedstawiono opis dotyczący bimekizumabu na podstawie *ChPL Bimzelx*® [ChPL Bimzelx®].

Produkt leczniczy Bimzelx® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 sierpnia 2021 roku we wskazaniu obejmującym leczenie łuszczycy plackowatej. W czerwcu 2023 roku lek Bimzelx® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w leczeniu osiowej spondyloartropatii, w tym ZZSK. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma UCB Pharma S.A.

Lek Bimzelx® dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 160 mg w ampułkostrzykawce lub we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym. Każda ampułkostrzykawka lub wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 160 mg bimekizumabu w 1 ml.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 6.
Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®

Kod ATC¹⁶	L04AC21 Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Działanie leku	<p>Bimekizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym podklasy IgG1/k, które wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem z cytokinami IL-17A i IL-17F, blokując ich oddziaływanie z kompleksem receptorowym IL-17RA/IL-17RC. Zwiększone stężenia IL-17A i IL-17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej.</p> <p>IL-17A i IL-17F współdziałają i (lub) wykazują synergję z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL-17-F jest produkowana w znacznej ilości przez komórki odporności wrodzonej. Produkcja ta może być niezależna od IL-23. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych, co skutkuje normalizacją stanu zapalnego skóry i znacznym spadkiem miejscowego i ogólnoustrojowego stanu zapalnego, a w efekcie złagodzeniem przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznych związanych z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów i spondyloartropatią osiową.</p> <p>W modelach <i>in vitro</i> wykazano, że bimekizumab hamuje ekspresję genów związanych z łuszczycą, produkcję cytokin, migrację komórek zapalnych i patologiczną osteogenezę w większym stopniu, niż inhibicja wyłącznie IL-17A.</p>

¹⁶ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt Bimzelx® wskazany jest w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (spondyloartropatia osiowa ze zmianami radiograficznymi), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.</p> <p>Ponadto produkt leczniczy Bimzelx® wskazany jest w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy plackowatej; • łuszczycowego zapalenia stawów; • spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka, w przypadku chorych z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie.</p> <p>Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy, w ciągu szesnastu tygodni leczenia.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Ten produkt leczniczy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia to uda, brzuch i ramiona. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w obrębie blaszek łuszczycowych ani w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona albo stwardniała. Nie wolno wstrząsać ampułkostrzykawkę ani wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.</p> <p>Po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wstrzyknięć podskórnych i w razie konieczności pod kontrolą medyczną chorzy mogą samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia produktu leczniczego Bimzelx® przy użyciu ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lekarz uzna to za odpowiednie.</p> <p>Należy poinstruować chorych, aby wstrzykiwali pełną objętość produktu leczniczego Bimzelx® zgodnie z instrukcją stosowania zamieszczoną w ulotce dołączonej do opakowania.</p>
<p>Warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana</p>	<p>Dostępny w ramach <i>Programu lekowego leczenia aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)</i>.</p>
<p>Kompetencje niezbędne do zastosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, zgodnie ze wskazaniami dla produktu leczniczego Bimzelx®.</p>
<p>Niezbędne informacje, które należy przekazać choremu/opiekunowi</p>	<p><u>Przeciwwskazania do stosowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. • klinicznie istotne czynne zakażenia (np. czynna gruźlica) <p>Identyfikowalność:</p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zakażenia:</u></p> <p>Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu stosowania bimekizumabu u chorych z przewlekłym zakażeniem albo stwierdzonym w wywiadzie nawracającym zakażeniem. Nie wolno rozpoczynać leczenia bimekizumabem u chorych z jakimkolwiek klinicznie istotnymi czynnymi zakażeniami do momentu ustąpienia zakażenia albo zastosowania odpowiedniego leczenia. Chorych leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem.</p> <p><u>Ocena w kierunku gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia</u></p>

	<p>Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy ocenić czy chory nie jest zakażony gruźlicą. Nie należy podawać bimekizumabu chorym z czynną gruźlicą. Należy obserwować chorych przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. W przypadku chorych, u których stwierdzono w wywiadzie utajoną albo czynną gruźlicę i u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego cyklu leczenia, należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania bimekizumabu.</p> <p><u>Nieswoiste zapalenie jelit:</u></p> <p>Zgłaszano przypadki nowo występującego nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia nieswoistego zapalenia jelit po zastosowaniu bimekizumabu. Nie zaleca się stosowania bimekizumabu u chorych z nieswoistym zapaleniem jelit. W przypadku wystąpienia u chorego objawów przedmiotowych i podmiotowych nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia występującego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit należy przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Nadwrażliwość:</u></p> <p>Podczas stosowania inhibitorów IL-17 obserwowano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne. W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Szczepienia:</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich odpowiednich dla danego wieku szczepień zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień. Chorym leczonym bimekizumabem nie należy podawać szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.</p> <p>Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia. Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu u kobiet w okresie ciąży. Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania leku Bimzelx® w okresie ciąży.</p> <p>Nie wiadomo, czy bimekizumab przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodka/dziecka. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Bimzelx®, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p> <p>Nie oceniano wpływu bimekizumabu na płodność u ludzi.</p> <p>Lek Bimzelx® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p> <p>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii oraz informacje dodatkowe</p>	<p><u>Produkt leczniczy Bimzelx® oznaczony jest symbolem odwróconego czarnego trójkąta. Oznacza to, iż produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</u></p> <p>W przypadku wystąpienia u chorego zakażenia, należy uważnie go monitorować. Jeśli zakażenie stanie się ciężkie lub nie będzie reagować na standardową terapię, należy przerwać leczenie do momentu ustąpienia zakażenia.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia bimekizumabem należy ocenić czy chory nie jest zakażony gruźlicą. Nie należy podawać bimekizumabu chorym z czynną gruźlicą. Należy obserwować chorych przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy. W przypadku chorych, u których stwierdzono w wywiadzie utajoną albo czynną gruźlicę i u których nie można potwierdzić zastosowania odpowiedniego cyklu leczenia, należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem stosowania bimekizumabu.</p>

	<p>W przypadku wystąpienia u chorego objawów przedmiotowych i podmiotowych nieswoistego zapalenia jelit albo zaostrzenia występującego wcześniej nieswoistego zapalenia jelit należy przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.</p> <p>W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie chorego w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych działań niepożądanych oraz natychmiastowe rozpoczęcie właściwego leczenia objawowego.</p> <p>Do głównych działań niepożądanych leku należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (J06)*, kandydoza jamy ustnej (B37)*, zakażenia grzybicze (B35)*, zakażenia ucha (H93)*, zakażenia wirusem opryszczki pospolitej (B00.9)*, zapalenie żołądka i jelit (K52.9)*, zapalenie mieszków włosowych (L73)*, wysypka (R21)*, ból głowy (R51)*, zapalenie skóry i wyprysk, trądzik, (L70)*, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (T80)*</p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach <i>Programu lekowego B.47. Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)</i></p>

*kod ICD-10; wymieniono zdarzenia występujące bardzo często i często

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

5.1. Rekomendacje finansowe

5.1.1. Rekomendacje zagranicznych organizacji

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

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>;
- HAS¹⁷ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- NCPE (irlandzka agencja oceny technologii medycznych) – <http://www.ncpe.ie/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje wydane przez zagraniczne organizacje dotyczących finansowania produktu leczniczego Bimzelx[®] w leczeniu dorosłych chorych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.

¹⁷ 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 2012-1116 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

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację wydaną przez G-BA dotyczącą refundacji BIM w populacji dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej lub terapii biologicznej oraz 2 pozytywne warunkowe rekomendacje wydane przez NICE oraz SMC dotyczące finansowania bimekizumabu w leczeniu osiowych spondyloartropatii, tj.

- w leczeniu dorosłych chorych z aktywną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego lub w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz
- w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej.

Zgodnie z rekomendacjami *NICE 2023* i *SMC 2023* leczenie BIM jest zalecane przy zapewnieniu dostępności BIM zgodnie z zawartymi umowami. Ponadto komitet NICE rekomenduje stosowanie BIM, gdy terapia inhibitorami TNF-alfa nie jest wystarczająco skuteczna lub nie powoduje dostatecznej kontroli choroby [NICE 2023a, SMC 2023].

Warto zauważyć, że początkowo ocena zasadności finansowania BIM przez NICE miała być przeprowadzona osobno dla nr-axSpA i ZZSK. Planowane było więc wydanie oddzielnych rekomendacji dla nr-axSpA w innym procesie, niż ostatecznie został rozpatrywany [NICE 2023].

Ponadto według informacji odnalezionych na stronie CADTH planowane jest wydanie rekomendacji dla leku Bimzelx® w leczeniu ZZSK a dokumenty są obecnie procedowane [CADTH 2023].

Ponadto na stronie AWMSG wniosek dot. rekomendacji dla leku Bimzelx® w analizowanym wskazaniu został wycofany z powodu przygotowywania odpowiedniej rekomendacji przez NICE [AWMSG 2023].

Tabela 7.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Bimzelx® (bimekizumab)	G-BA 2023	Pozytywna z brakiem udowodnionej dodatkowej korzyści	Dorośli chorzy z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa	G-BA rekomenduje refundację BIM jako opcję w populacji dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej lub terapii biologicznej. Eksperti G-BA wskazali że dodatkowa korzyść terapeutyczna dla BIM nie została udowodniona.
	NICE 2023 [NICE 2023a]	Pozytywna warunkowa	Dorośli chorzy z aktywnym zapaleniem stawów kręgosłupa Dorośli chorzy z aktywną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego	NICE rekomenduje refundację BIM jako opcję leczenia w populacji dorosłych chorych z aktywnym ZZSK, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej oraz w populacji dorosłych chorych z aktywną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego lub w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych, pod warunkiem, że terapia inhibitorami TNF-alfa nie jest wystarczająco skuteczna lub nie powoduje dostatecznej kontroli choroby oraz przy zapewnieniu dostępności BIM zgodnie z zawartymi umowami. Ocenę skuteczności leczenia należy przeprowadzić w 16. tyg. terapii, a terapię należy kontynuować gdy istnieją wyraźne dowody na wystąpienie odpowiedzi na leczenie, mierzone za pomocą skali BASDAI i nasilenia bólu kręgosłupa. Wybór odpowiedniej metody terapeutycznej, w tym wybór spośród bimekizumabu, iksekizumabu czy sekukinumabu, w przypadku braku wskazań do stosowania konkretnego leku oraz po rozważeniu korzyści i ryzyka związanego z zastosowaniem poszczególnych substancji, powinien być uzależniony od ceny technologii medycznej, uwzględniającej koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia wynikające z umowy. W rekomendacji NICE podkreślono, że bimekizumab jest równie skuteczny jak sekukinumab i iksekizumab. Miejsce bimekizumabu w schemacie terapeutycznym osiowych spondyloartropatii jest takie samo jak ww. inhibitorów IL-17, tzn. po leczeniu jednym lub więcej inhibitorami TNF-alfa.

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
	SMC 2023	Pozytywna warunkowa	<p>Dorośli chorzy z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa</p> <p>Dorośli chorzy z aktywną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego</p>	<p>SMC rekomenduje refundację BIM w populacji dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej oraz w populacji dorosłych chorych z aktywną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego i/lub w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych, przy zapewnieniu dostępności BIM zgodnie z zawartymi umowami.</p> <p>Komitet uzasadnił decyzję tym, że BIM stanowi dodatkowy wybór leczenia biologicznego dla ocenianych wskazań.</p>

Źródło: opracowanie własne

5.1.2. Rekomendacje AOTMiT

W ramach analizy poszukiwano rekomendacji¹⁸ wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczących finansowania produktu leczniczego Bimzelx® (bimekizumab)¹⁹ w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK).

Nie odnaleziono żadnego dokumentu wydanego przez AOTMiT dla ocenianej interwencji w rozpatrywanej populacji docelowej.

¹⁸ W tym również stanowiska

¹⁹ nie poszukiwano rekomendacji dla komparatorów

6. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w np. 25 pkt 14 lit. C tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) [Ustawa 2011] w ramach analizy klinicznej należy wykonać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

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

Zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 4.:

- w pierwszej linii leczenia ZZSK zalecane jest zastosowanie **niesteroidowych leków przeciwzapalnych**;
- leczenie **glikokortykosteroidami** nie jest wskazane w terapii ZZSK. Można natomiast rozważyć zastosowanie miejscowo wstrzyknięć GKS w miejscu stanu zapalnego;
- terapię z wykorzystaniem klasycznych **leków modyfikujących przebieg choroby o podłożu reumatycznym (sulfasalazyna, metotreksat)** zalecane są przy zajęciu stawów obwodowych. ksLMPCh są nieskuteczne w osiowej postaci choroby;
- terapia **inhibitorami TNF-alfa, IL-17 lub JAK** zalecana jest chorym z utrzymującą się, aktywną osiową SpA pomimo leczenia konwencjonalnego (rozumianego jako niepowodzenie lub brak tolerancji leczenia z wykorzystaniem NLPZ). Przy niepowodzeniu terapii zalecana jest zmiana na inny inhibitor TNF-alfa, IL-17 lub inhibitor kinaz janusowych JAK.

Obecnie w leczeniu ZZSK adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab iksekizumab, upadacytynib i tofacytynib są w Polsce finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45) – Załącznik B.36.*

Do programu kwalifikuje się chorych spełniających wszystkie poniższe kryteria:

- a) z rozpoznaniem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich z uwzględnieniem *sacroilitis* w badaniu RTG;
- b) z aktywną postacią choroby²⁰, udokumentowaną podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie;
- c) z niezadowalającą odpowiedzią na co najmniej dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii. Niezadowalająca odpowiedź na leczenie oznacza utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowanego leczenia [Obwieszczenie MZ].

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

- a) wystąpienie ciężkiej reakcji uczuleniowej na substancję czynną lub pomocniczą lub
- b) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub
- c) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną zgodnie z pkt 2 lub utrata adekwatnej odpowiedzi stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących [Obwieszczenie MZ].

Obecnie w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ZZSK nie jest możliwe zastosowanie więcej niż siedmiu leków, w tym pięciu leków biologicznych, upadacytynibu i tofacytynibu, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF-alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz nie więcej niż trzech inhibitorów TNF-alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane [Obwieszczenie MZ].

²⁰ Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych niżej kryteriów:

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

Aktualnie w populacji chorych na ZZSK w ramach *Programu lekowego B.36* refundacją objęte są leki modyfikujące przebieg choroby przy czym wyłącznie sekukinumab i iksekizumab są inhibitorami interleukiny IL-17A, a więc reprezentują leki o podobnym mechanizmie działania jak bimekizumab. **Należy jednak zauważyć, iż w przeciwieństwie do finansowanych obecnie w Polsce sekukinumabu czy iksekizumabu, bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem również z cytokinami IL-17F. Po objęciu refundacją w ramach Programu lekowego B.36 bimekizumab stanowiłby pierwszy lek o tak innowacyjnym (szerokim) mechanizmie działania, dostępnym dla chorych na ZZSK.**

Uwzględniając powyższe informacje, stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla BIM we wnioskowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego B.36*:

- adalimumab;
 - certolizumab pegol;
 - etanercept;
 - golimumab;
 - infliksymab;
 - sekukinumab;
 - iksekizumab;
 - upadacytynib;
 - tofacytynib.
-

6.1. Opis komparatorów

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 8.
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 ²¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Adalimumab (np. Amgevita®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α)</p> <p>Kod ATC: L04AB04</p>	<p>22.03.2017 r.</p> <p>Amgen Europe B.V.</p>	<p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF-alfa blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF-alfa.</p>	<p>Produkt leczniczy Amgevita® jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.</p>	<p>Zalecana dawka dla chorych z ZZSK wynosi 40 mg adalimumabu co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym</p>	<p>Bardzo częste: m. in. zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych), leukopenia, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, wysypka</p>	<p>Finasowanie w ramach:</p> <p>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)</p> <p>B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.105.</p> <p>Poziom odpłatności:</p> <p>Bezpłatny</p>

²¹ Gdy brak zdarzeń występujących bardzo często. W klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane są uszeregowane w zależności od częstości występowania w następujących kategoriach: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10) oraz niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ²¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Certolizumab pegol (np. Cimzia®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα)</p> <p>Kod ATC: L04AB05</p>	01.10.2009 r. UCB Pharma S.A.	<p>Certolizumab ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji równą 90 pM. TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNFα</p>	<p>Dorośli z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.</p>	<p>Zalecana dawka początkowa dla chorych z ZZSK wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca u dorosłych chorych wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.</p>	<p>Częste: m.in. zakażenia bakteryjne, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze, nudności, wysypka</p>	<p>Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.</p> <p>Poziom odpłatności: Bezpłatny</p>
Etanercept (np. Enbrel®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF-α)</p> <p>Kod ATC: L04AB01</p>	03.02.2000 r. Pfizer Europe MA EEIG	<p>Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF-alfa z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF-alfa odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF-alfa staje się biologicznie</p>	<p>Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.</p>	<p>Zalecana dawka dla chorych z ZZSK wynosi 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu</p>	<p>Bardzo częste: m.in. infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych), ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)</p>	<p>Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82.</p> <p>Poziom odpłatności:</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 ²¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki.				Bezpłatny
Golimumab (np. Simponi®)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF-α) Kod ATC: L04AB06	01.10.2009 r. Janssen Biologics B.V.	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przetrwałej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa, zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami	Produkt Simponi® jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.	Zalecana dawka dla chorych z ZZSK wynosi 50 mg podskórnie raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u chorych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach	Bardzo częste: zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.33.; B.35.; B.36. Poziom odpłatności: Bezpłatny
Inflixymab (Flixabi®)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alfa (TNFα)	26.05.2016 Samsung Bioepis NL B.V.	Inflixymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno	Produkt leczniczy Flixabi® jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych	Zalecana dawka dla chorych z ZZSK wynosi 5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2. i 6. tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg	Bardzo częste: m.in. zakażenia wirusowe (np. grypa), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle brzucha	Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ²¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
	Kod ATC: L04AB02.		z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa, ale niewiążącym się z limfotoksyną α .	chorych, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.	mc., a potem co 6 do 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie do 6. tygodnia (tj. po podaniu 2 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.		B.32.; B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.55. Poziom odpłatności: Bezpłatny
Sekukinumb (np. Cosentyx®)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny Kod ATC: L04AC10	15.01.2015 r. Novartis Europharm Limited	Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/ κ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Sekukinumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. Bezpośrednim skutkiem leczenia sekukinumabem jest	Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.	Zalecana dawka wynosi 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym dawki 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg	Bardzo częste: zakażenia górnych dróg oddechowych	Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.33.; B.35.; B.36.; B.47.; B.82. Poziom odpłatności: 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 ²¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej				
Iksekizumab (np. Taltz®)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny Kod ATC: L04AC13	25.04.2016 r. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irlandia	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie łuszczycy, łuszczykowego zapalenia stawów i spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego	Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niedostateczna.	Zalecana dawka dla chorych z ZZSK wynosi 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie. W przypadku chorych, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych chorych wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni	Bardzo częste: odczyny w miejscu wstrzyknięcia i infekcje górnych dróg oddechowych	Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.35.; B.36.; B.47.; B.82. Poziom odpłatności: 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 ²¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			<p>prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F</p>				
Upadacyny-nib (np. Rinvoq®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne</p> <p>Kod ATC: L04AA44</p>	<p>16.12.2019 r. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</p>	<p>Upadacyny-nib 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, hematopoizie i nadzorze immunologicznym.</p>	<p>Produkt leczniczy Rinvoq® jest wskazany w leczeniu czynnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne jest niewystarczająca.</p>	<p>Zalecana dawka dla chorych z ZZSK wynosi 15 mg doustnie raz na dobę z jedzeniem lub bez jedzenia, o dowolnej porze dnia. 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>Bardzo częste: zakażenia górnych dróg oddechowych, trądzik</p>	<p>Finasowanie w ramach: Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.33.; B.35.; B.36.; B.124. Poziom odpłatności: 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 ²¹)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Tofacytynib (np. Xeljanz®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>Leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne</p> <p>Kod ATC: L04AA29</p>	22.03.2017 Pfizer Europe MA EEIG	<p>Tofacytynib jest silnym selektywnym inhibitorem z rodziny JAK. W testach enzymatycznych tofacytynib hamuje aktywność kinaz JAK1, JAK2, JAK3 i w mniejszym stopniu Tyk2. Hamowanie kinaz JAK1 i JAK3 przez tofacytynib osłabia sygnalizację interleukinową (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) oraz interferonową typu I i typu II, co skutkuje modulacją odpowiedzi immunologicznej i zapalnej</p>	Tofacytynib® jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), u których odpowiedź na standardowe leczenie była niewystarczająca.	Zalecana dawka dla chorych z ZZSK wynosi 5 mg doustnie dwa razy na dobę	<p>Częste:</p> <p>m.in. zapalenie płuc, zapalenie nosogardzieli, niedokrwistość, ból głowy, ból brzucha, wysypka</p>	<p>Finasowanie w ramach:</p> <p>Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) B.33.; B.35.; B.36.; B.55.</p> <p>Poziom odpłatności: Bezpłatny</p>

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

7. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Głównym celem leczenia ZZSK jest poprawa jakości życia związanej ze stanem zdrowia poprzez kontrolę objawów klinicznych, takich jak przewlekły ból, hamowanie stanu zapalnego oraz zapobieganie uszkodzeniu strukturalnemu stawów. Leczenie powinno doprowadzić do zachowania/przywrócenia sprawności i funkcjonowania w społeczeństwie oraz umożliwić prowadzenie aktywnego życia zawodowego. Ponadto leczenie ma na celu uzyskanie i utrzymanie remisji klinicznej lub przynajmniej niskiego poziomu aktywności choroby [ASAS-EULAR 2022, SFR 2022, PTR 2021a].

Monitorowanie aktywności choroby powinno obejmować: zgłaszane wyniki przez chorych, wyniki kliniczne, testy laboratoryjne oraz wyniki badań obrazowych. Ocenę należy przeprowadzać z uwzględnieniem obrazu klinicznego, z wykorzystaniem odpowiednich i zatwierdzonych narzędzi [ASAS-EULAR 2022, SFR 2022]. Ponadto regularne monitorowanie choroby powinno oceniać jego tolerancję [SFR 2022]. Odstępy między wizytami kontrolnymi należy ustalać indywidualnie w zależności od objawów, aktywności choroby i zastosowanego leczenia [ASAS-EULAR 2022, SFR 2022].

Wyniki monitorowania aktywności choroby można interpretować w złożony sposób z wykorzystaniem różnych służących do tego celu narzędzi. W osiowej SpA w obecnej praktyce najczęściej wykorzystywanymi narzędziami w celu podejmowania decyzji terapeutycznych są zwalidowane, złożone wskaźnik BASDAI, ASDAS-CRP i CRP/OB,

wskaźniki dotyczące funkcjonowania, np. BASFI (skala służąca do oceny funkcjonowania, sprawności fizycznej). W ustalaniu celów klinicznych powinny być także uwzględnione inne czynniki, takie jak: osiowe objawy zapalenia w MRI, objawy obwodowe ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, objawy pozastawowe i choroby współistniejące [ASAS-EULAR 2022, SFR 2022].

Kliniczna remisja/nieaktywna choroba jest definiowana jako brak klinicznych i laboratoryjnych wykładników znamiennej aktywności choroby zapalnej. Remisję choroby określa się za pomocą progów – 2/10 dla BASDAI i 1,3 dla ASDAS-CRP. Niska aktywność choroby/minimalna aktywność choroby może być alternatywnym celem leczenia. Aktywność choroby powinna być mierzona na podstawie oceny objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz wskaźników ostrej fazy. Znaczącą aktywność choroby identyfikuje się na podstawie BASDAI > 4 i ASDAS-CRP > 2,1. Odpowiedź na leczenie definiowana jest jako 50% redukcja BASDAI (lub 2 jednostki na 10) i spadek ASDAS-CRP o ponad 1,1 punktu [SFR 2022, Stanisławska-Biernat 2015]. Powszechnie przyjmuje się, że do kontynuacji przyjętej strategii leczenia konieczna jest istotna poprawa kliniczna w ciągu 3 miesięcy, a początkowy cel leczenia powinien zostać osiągnięty w ciągu 6 miesięcy [SFR 2022].

Zgodnie z treścią *Programu lekowego B.36* w ramach którego finansowany ma być bimekizumab adekwatna odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:

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

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

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

- odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40);
- ocena sprawności (np. BASFI);

- jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36²²);
- aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP);
- ruchomość kręgosłupa (wskaźnik BASMI);
- objawy choroby (np. ból);
- zmiany radiograficzne (np. MRI SPARCC²³);
- profil bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

W *Wytycznych AOTMiT* nie zaleca się włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione tylko w uzasadnionych przypadkach (np. analiza specyficznych

²² krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia

²³ Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii

subpopulacji). Wyniki takich analiz będą interpretowane z ostrożnością. Złożone punkty końcowe będą uwzględnione wyłącznie w przypadku, gdy zostały one predefiniowane w protokole badania klinicznego. W przypadku raportowania złożonych punktów końcowych podane zostaną nie tylko wyniki dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.

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

8. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* [Rozporządzenia MZ] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 6.4 [Higgins 2022].

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

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

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

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

9. Kierunki analiz – PICOS

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

Tabela 9.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli chorzy z aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa spełniający kryteria włączenia do Programu Lekowego B.36. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego. Komentarz: w pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni
Interwencja	<u>Bimekizumab</u> Zgodnie z ChPL Bimzelx® zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie), co cztery tygodnie. Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy w czasie 16 tygodni leczenia.	Inna niż wymieniona.
Komparatory²⁴	Leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.36: 1) adalimumab ; 2) certolizumab pegol ; 3) etanercept ; 4) golimumab ; 5) infliksymab ; 6) sekukinumab ; 7) iksekizumab ; 8) upadacytynib ; 9) tofacytynib . <u>Dawkowanie leków wskazanych jako komparatory zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.</u> Szczegółowy opis przedstawiono w Rozdziale 6.1	Niezgodny z założonymi
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z co najmniej 1 ze wskazanych komparatorów,	n/d

²⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. SF-36); • aktywność choroby (np. BASDAI, ASDAS, CRP); • objawy choroby (np. ból); • zmiany radiograficzne (np. wynik SPARCC dla stawów kręgosłupa); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ²⁵)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: abstrakty konferencyjne będą włączone tylko jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony we włączonych głównych publikacjach pełnotekstowych do danego badania.	Niezgodne z założeniami
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założeniami.
Punkty końcowe	Punkty końcowe jak w bazach głównych.	Punkty końcowe dotyczące

²⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Nie zgodny z założeniami.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Nie zgodny z założeniami.
Komparator	n/d	n/d
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

10. Załączniki

10.1. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i oceny wyników leczenia ZZSK

Tabela 10.
Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ZZSK

Wskaźnik	Definicja
OCENA AKTYWNOŚCI CHOROBY	
ASAS	<p>Kryteria odpowiedzi ASAS (ASAS20, ASAS40) są szeroko stosowane w badaniach klinicznych. Zdefiniowane są jako poprawa odpowiednio o co najmniej 20% lub 40% oraz bezwzględna poprawa odpowiednio o co najmniej 10 lub 20 jednostek w skali 0-100 mm w co najmniej 3 z następujących dziedzin: ogólna ocena chorego, ból, funkcjonowanie i sztywność poranna, bez pogorszenia pozostałych dziedzin.</p> <p>Pomimo że odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS20 został zaakceptowany jako pierwszorzędowy punkt końcowy dla wielu produktów leczniczych, oczekuje się większej odpowiedzi klinicznej w przypadku leków biologicznych lub nowych produktów leczniczych. Zatem kryteria odpowiedzi ASAS40 byłyby preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym. Wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny klinicznie istotnych odpowiedzi.</p> <p>Dodatkowo w badaniach klinicznych często ocenia się także częściową remisję ASAS (definiowane jako wynik ≤ 2 jednostek dla każdego z 4 komponentów). Odpowiedź ASAS 5/6 definiuje się jako $\geq 20\%$ poprawę w 5 z 6 komponentów.</p>
ASDAS	<p>Zdefiniowano cztery stany aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieaktywna (ASDAS $< 1,3$); • niska aktywności (ASDAS $\geq 1,3$ do $< 2,1$); • wysoka aktywność (ASDAS $\geq 2,1$ do $\leq 3,5$); • bardzo wysoka aktywność (ASDAS $> 3,5$). <p>Klinicznie istotna poprawa ASDAS zdefiniowana jest jako spadek wyniku ASDAS $\geq 1,1$ pkt w stosunku do wartości początkowej, natomiast znaczną poprawę ASDAS zdefiniowano jako zmniejszenie ASDAS $\geq 2,0$ pkt od wizyty początkowej. Aby ułatwić interpretację znaczenia klinicznego obserwowanego efektu lepsze są analizy odpowiedzi respondentów niż średnie zmiany bezwzględne, ale należy przedstawić obie wartości.</p> <p>Wraz ze wzrostem dostępności skutecznych terapii axSpA remisja choroby jest coraz częściej uważana za właściwy cel terapeutyczny. Całkowita remisja w axSpA nie została jeszcze formalnie zdefiniowana i może nie być realistycznym celem. Częściowa remisja lub niska aktywność choroby, w oparciu o ogólnie przyjęte kryteria, tj. choroba nieaktywna ASDAS $< 1,3$, niska aktywność choroby ASDAS $< 2,1$, częściowa remisja ASAS (wartość ≤ 2 (w skali 0-10) w każdej dziedzinie), BASDAI < 3, jest bardziej realistyczna.</p>
BASDAI	<p>BASDAI jest wskaźnikiem złożonym, który obejmuje ocenę przez chorych objawów bólu, dyskomfortu, sztywności i zmęczenia. Jest to szeroko stosowana miara aktywności choroby. Odsetek chorych z odpowiedzią kliniczną mierzony przez poprawę o co najmniej 50% w stosunku do wyniku wyjściowego w BASDAI uważany jest za przydatny do oceny klinicznej korzyści leczenia.</p>
BASFI	<p>Istnieje kilka akceptowalnych narzędzi do pomiaru sprawności fizycznej i jej zmian u chorych z axSpA. Najbardziej znanym narzędziem jest kwestionariusz BASFI. Składa się z 10 pytań dotyczących umiejętności wykonywania określonych zadań mierzonych za pomocą wizualnych skal analogowych (VAS). Wydaje się, że kwestionariusz BASFI jest bardziej wrażliwy na zmiany i łatwiejszy w użyciu niż inne narzędzia.</p>

Wskaźnik	Definicja
PGA	Ogólna ocena aktywności choroby przez chorego odnosi się do pojedynczej określonej domeny ASAS w oparciu o NRS. W celu przeprowadzenia tej oceny chory jest proszony o odpowiedź na następujące pytanie: „Jaka była średnia aktywność zapalenia stawów kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia?” Odpowiedź zostaje zarejestrowana w NRS (skala numeryczna) i zostaje oceniona w przedziale od „0” (nieaktywny) do „10” (bardzo aktywny)
OCENA JAKOŚCI ŻYCIA/ ZMĘCZENIA/ PRODUKTYWNOŚCI	
ASAS HI	ASAS HI (wskaźnik oceny stanu zdrowia według ASAS) jest 17-elementowym instrumentem stosowanym przez chorych, zaprojektowanym do oceny funkcjonowania, niepełnosprawności i zdrowia. Wyniki dla ASAS HI mieszczą się w zakresie od 0 (dobry stan zdrowia) do 17 (zły stan zdrowia). Każda pozycja składa się z jednego pytania, na które chory udziela odpowiedź „zgadzam się” (1 punkt) lub „nie zgadzam się” (0 punktów). Wynik „1” zostaje przyznany, gdy pozycja została potwierdzona, wskazując na niekorzystny stan zdrowia. Wszystkie wyniki są sumowane, aby uzyskać łączny wynik. Wskaźnik ASAS HI został oceniony w międzynarodowym badaniu walidacyjnym, które obejmowało tłumaczenia ASAS HI w 23 krajach. W literaturze nie zidentyfikowano MID (najmniejsza zmiana istotna klinicznie), a najmniejszą wykrywalną zmianę stwierdzono przy 3,0 jednostkach. Próg ASAS HI, który różnicował chorych z „dobrym / bardzo dobrym” stanem zdrowia od tych z „umiarkowanym” stanem zdrowia, określono na 5,0 pkt. Najbardziej istotny klinicznie próg ASAS HI dla stanu zdrowia „umiarkowanego” w porównaniu z „złym / bardzo złym” określono jako wynik 12,0 lub wyższy.
ASQoL	Narzędzie służące do oceny jakości życia u chorych z ZZSK. Ocenie w skali 0 (nie) – 1 (tak) podlega 18 pytań. Wynik całkowity mieści się w zakresie 0–18, przy czym wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.
EQ-5D	Europejska skala oceny jakości życia jest zwalidowanym, ogólnym instrumentem do oceny jakości życia, który można zastosować do szerokiego zakresu schorzeń. Pierwsza z dwóch części EQ-5D to opisowy system klasyfikujący respondentów (w wieku ≥ 12 r.ż.) w jeden z 243 różnych stanów zdrowia. System opisowy składa się z następujących pięciu wymiarów: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort oraz lęk / depresja. Każdy wymiar ma pięć możliwych poziomów oceny (brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy lub ekstremalne problemy). Respondenci proszeni są o wybranie poziomu, który odzwierciedla ich stan zdrowia dla każdego z pięciu wymiarów. Drugą część to 20 cm EQ-VAS z punktami końcowymi oznaczonymi jako 0 i 100, z odpowiednimi kotwicami „najgorszego możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia” i „najlepszego” możliwego do wyobrażenia stanu zdrowia”. Respondenci proszeni są o ocenę ich stanu zdrowia poprzez narysowanie linii na EQ-VAS, który najlepiej odzwierciedla ich stan zdrowia w danym dniu. W związku z tym EQ-5D tworzy trzy rodzaje danych dla każdego respondenta: <ul style="list-style-type: none"> • profil wskazujący zakres problemów w każdym z pięciu wymiarów reprezentowanych przez pięciocyfrowy deskryptor; • wskaźnik zdrowia ważony preferencjami populacji oparty na systemie opisowym; • samodzielną ocenę stanu zdrowia na podstawie EQ-VAS. Wynik EQ-5D jest generowany przez zastosowanie wieloatrybutowej funkcji użyteczności do systemu opisowego. Dostępne są różne funkcje użyteczności, które odzwierciedlają preferencje określonych populacji. Najniższy możliwy wynik ogólny (odpowiadający poważnym problemom we wszystkich pięciu atrybutach) różni się w zależności od użyteczności funkcji stosowanej w systemie opisowym (np. –0,59 dla algorytmu brytyjskiego i –0,109 dla algorytmu amerykańskiego). Wyniki mniejsze niż 0 reprezentują stany zdrowia, które są oceniane przez społeczeństwo jako „gorsze niż martwy”, podczas gdy wyniki 0 i 1,00 są przypisywane stanom „martwy” i „doskonały stan zdrowia”. Zgłoszone wskaźniki MID dla tej skali wahały się od 0,033 do 0,074.
JSEQ	JSEQ (kwestionariusz służący do oceny jakości snu) to 4-elementowy instrument stosowany przez chorych, przeznaczony do oceny problemów ze snem w badaniach klinicznych. JSEQ ocenia częstotliwość zaburzeń snu w czterech kategoriach: <ul style="list-style-type: none"> • problemy z zasypianiem; • budzenie się kilka razy w nocy;

Wskaźnik	Definicja
	<ul style="list-style-type: none"> • trudności z zasypianiem (w tym zbyt wczesne budzenie się); • budzenie się po zwykłej ilości snu z uczuciem zmęczenia i wyczerpania. <p>Chorzy podają liczbę dni w których wystąpił każdy z tych problemów w ostatnim miesiącu na sześciostopniowej skali Likerta od zera – wskazując „brak dni” do pięciu – wskazując „22 do 30 dni”. Całkowity wynik JSEQ mieści się w zakresie od 0 do 20, przy czym wyższe wyniki wskazują na większe zaburzenia snu. W literaturze nie zidentyfikowano MID.</p>
Ocena zmęczenia	<p>Wskaźnik nasilenia zmęczenia NRS jest jednoelementową, raportowaną przez chorych, 11-punktową skalą poziomą, gdzie 0 oznacza „brak zmęczenia”, a 10 oznacza „tak zły, jak można sobie wyobrazić”. Chorzy oceniają swoje zmęczenie („uczucie zmęczenia lub znużenia”), oznaczając liczbę opisującą ich najgorszy poziom zmęczenia w ciągu ostatnich 24 godzin. Dla tego wyniku nie zidentyfikowano MID.</p>
SF-36	<p>Jakość życia związaną ze stanem zdrowia można oceniać na podstawie kwestionariusza SF-36. Jest to 36-punktowy instrument do oceny ogólnego stanu zdrowia, szeroko stosowany w badaniach klinicznych w wielu obszarach chorobowych. Zawiera osiem dziedzin (funkcjonowanie fizyczne, ból, witalność, funkcjonowanie społeczne, funkcjonowanie psychologiczne, ogólne postrzeganie zdrowia i ograniczenia pełnienia roli z powodu problemów fizycznych i emocjonalnych) i dwa podsumowania składowe dotyczące zdrowia fizycznego i psychicznego. Wyniki domeny i wyniki podsumowujące mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszy stan zdrowia. Zmiany między 2,5 a 5,0 punktów w wynikach komponentu fizycznego i psychicznego SF-36 uważane za istotne klinicznie, podobnie jak zmiany od 5 do 10 punktów w wynikach domeny. Kwestionariusz SF-36 wykazuje silną korelację z BASDAI.</p>
QIDS-SR16	<p>QIDS-SR16 to 16-elementowy instrument przeznaczony do samodzielnego stosowania, służący do oceny występowania i nasilenia objawów depresji, wymienionych w podręczniku zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydanie 4. Chorzy są proszeni o rozważenie każdego stwierdzenia w odniesieniu do ich samopoczucia w ciągu ostatnich siedmiu dni. Dla każdej pozycji istnieje czteropunktowa skala od 0 do 3. Szesnaście pozycji odpowiadających dziewięciu domenom depresji jest sumowanych w celu uzyskania pojedynczego wyniku w zakresie od 0 do 27 pkt, przy czym wyższe wyniki oznaczają większe nasilenie objawów. Domeny oceniane przez to narzędzie to smutny nastrój, koncentracja, samokrytyka, myśli samobójcze, zainteresowanie, energia / zmęczenie, zaburzenia snu (bezsennność początkowa, środkowa i późna lub hipersomnia), spadek / wzrost apetytu / masy ciała oraz pobudzenie psychoruchowe /opóźnienie. W badaniu walidacyjnym przeprowadzonym na chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi wykazano że QIDS-SR16 jest silnie skorelowany ze Skalą Oceny Hamiltona dla Depresji. W literaturze nie zidentyfikowano MID.</p>
WPAI-SpA	<p>WPAI-SpA to zwalidowane 6-pozycyjne narzędzie stosowane przez chorych, zaprojektowane do oceny wpływu SpA na produktywność w pracy i zaburzenia aktywności. Ustalono cztery zmienne: procent absencji, procent prezentyzmu, ogólny wynik upośledzenia pracy, który łączy w sobie absencję i prezentyzm oraz procent upośledzenia czynności wykonywanych poza pracą. Wyższe wyniki wskazują na większe upośledzenie produktywności. W literaturze nie zidentyfikowano MID.</p>
OCENA STAWÓW	
SPARCC MRI dla SIJ	<p>Punktacja SPARCC MRI dla SIJ (staw krzyżowo-biodrowy) jest metodą punktacji opartą na ocenie zwiększonego sygnału oznaczającego obrzęk szpiku kostnego w sekwencjach STIR ważonych T2. Wszystkie zmiany sygnału w obrębie kości biodrowej i kości krzyżowej aż do otworu krzyżowego są oceniane w sześciu kolejnych przekrojach SIJ. Każdy SIJ jest podzielony na cztery ćwiartki: górny biodrowy, dolny biodrowy, górny krzyżowy i dolny krzyżowy. Obecność zwiększonego sygnału na STIR w każdym z tych czterech kwadrantów jest oceniany na zasadzie dychotomii, gdzie jeden wskazuje na zwiększony sygnał, a zero na normalny sygnał. Całkowite wyniki SPARCC SIJ mogą wynosić od 0</p>

Wskaźnik	Definicja
	do 72, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan zdrowia. Wykazano, że wynik SPARCC MRI dla SIJ jest skorelowany z ASDAS. Stwierdzono wartość najmniejszej istotnej zmiany jako 2,5 jednostki.
MASES	Wskaźnik dot. zapalenia przyczepów ścięgniętych u chorych z ZZSK. Zapalenie przyczepów ścięgniętych definiowane jest jako wynik MASES>0, całkowity brak zapalenia przyczepów ścięgniętych określany jest przy wyniku MASES=0.
OCENA KRĘGOSŁUPA	
mSASSS	mSASSS (zmodyfikowana skala oceny kręgosłupa w przebiegu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa) jest wiarygodna i przydatna do oceny rozległych uszkodzeń w przebiegu ZZSK . ASAS preferuje ocenę mSASSS w badaniach klinicznych. Wynik mSASSS uzyskuje się, oceniając przednie odcinki odcinka lędźwiowego (L1-L5) i kręgosłupa szyjnego (C2-T1) w widoku bocznym. Każde miejsce otrzymuje punktację od 0 (normalne) do 3 (zespoły pomostowe), co daje łączny zakres punktów od 0 do 72. Nie ocenia kręgosłupa piersiowego. W celu walidacji skali wykorzystano 48-tygodniowe badanie z udziałem 57 chorych. W tym badaniu korelacje między obserwowanymi wynikami dla kręgosłupa lędźwiowego i szyjnego były dobre ($r > 0,95$).
SPARCC MRI dla kręgosłupa	Wynik SPARCC MRI dla kręgosłupa to system punktacji oparty na MRI, który ocenia obecność, trójwymiarowy zasięg i nasilenie czynnych zmian zapalnych w postaci obrzęku szpiku kostnego kręgosłupa u chorych . Wszystkie 23 jednostki anatomiczne utworzone przez krążki międzykręgowe i kręgi (od C2 do S1) są oceniane pod kątem obrzęku szpiku kostnego. Pojedyncza jednostka dysko-kręgowa ma zakres punktacji od zera do 18, co daje maksymalny wynik całkowity do 414, przy czym wyższe wyniki odzwierciedlają gorszy stan chorego. MID ustalono na poziomie 5,0 jednostek.
BASMI	Służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości.

Źródło: opracowanie własne na podstawie publikacji: *van der Heijde 2023, CADTH 2020a, EMA 2017*

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

Tabela 11.

Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ*

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

11. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według ASAS u chorych z bólem pleców trwającym co najmniej 3 miesiące, o początku w wieku poniżej 45 lat.....	22
Tabela 2. Zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	23
Tabela 3. Opis objawów klinicznych występujących w przebiegu ZZSK	26
Tabela 4. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia osiowej spondyloartropatii.....	36
Tabela 5. Leczenie farmakologiczne ZZSK w Polsce	55
Tabela 6. Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®.....	61
Tabela 7. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji wydanych przez zagraniczne organizacje.....	67
Tabela 8. Charakterystyka komparatorów	73
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	85
Tabela 10. Parametry stosowane w celu monitorowania choroby i wyników leczenia ZZSK	88
Tabela 11. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ</i>	92

12. Spis rysunków

Rysunek 1. Podział spondyloartropatii (SpA).....	15
Rysunek 2. Szlaki zapalne w SpA	18
Rysunek 3. Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej	35

13. 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, https://arthritisaustralia.com.au/types-of-arthritis/non-radiographic-axial-spondyloarthritis/ (data dostępu: 08.03.2024 r.)
AWA Taltz®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD 10 M45)” Analiza weryfikacyjna, 2021, 1-81
AWA Xeljanz®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Xeljanz (tofacetynib) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10: M45)” Analiza weryfikacyjna, 2022, 1-82
Bakland 2013	Bakland G., Nossent H., Epidemiology of Spondyloarthritis: A Review, Curr Rheumatol Rep (2013) 15:351
Berg van den 2011	Berg van den R., Désirée M., Heijde van der M., tł. Goncerz G., Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS – przewodnik dla lekarzy praktyków, Medycyna Praktyczna 2011
CADTH 2020a	CADTH, Clinical Review Report, Ixekizumab, May 2020, 1-120
ChPL Amgevita®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amgevita-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.03.2024 r.)
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 08.03.2024 r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.03.2024 r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
ChPL Flixabi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Flixabi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flixabi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
ChPL Rinvoq®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rinvoq®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
ChPL Simponi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/simponi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
ChPL Xeljanz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeljanz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
Cole 2020	Cole S., Murray J., Simpson C. i in., Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling, <i>Frontiers in Immunology</i> 2020; 11:1-14
Colella 2023	Colella M. F., Zizzo G., Parrino V. i in., Effectiveness and safety of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: a 52-week real-life study in an Italian cohort, <i>Advances in Rheumatology</i> 2023; 63(15): 1-12
de Koning 2017	de Koning A., Schoones J. W., van der Heijde D. i in., Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies, <i>Eur J Clin Invest.</i> 2017; 1-8
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, 1-15
EMA EPAR 2023	EMA, Assessment report Bimzelx, Procedure No. EMEA/H/C/005316/II/001 2023, 1-230
Higgins 2022	Higgins J.P.T., Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.4 www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 04.03.2024 r.)
Instytut Reumatologii 2014	Instytut Reumatologii, Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych –ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian, 2014, 1-174
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 04.03.2024 r.)
Łukasik 2021	Łukasik Z., Gracey E., Venken K. i in., Crossing the boundaries: IL-23 and its role in linking inflammation of the skin, gut and joints, <i>Rheumatology</i> 2021; 60:iv16–iv27
MP 2017	MP, Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/65977,zeszywniajace-zapalenie-stawow-kregoslupa-zzsk (data dostępu: 04.03.2024 r.)
MP 2022	MP, Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1 . (data dostępu: 06.03.2024 r.)
NASS 2014	National Ankylosing Spondylitis Society, The treatment of axial spondyloarthritis. Best practice for the management of patients, 2014
Neuenschwander 2020	Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, i in., Differences between men and women with nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical characteristics and treatment effectiveness in a real-life prospective cohort. <i>Arthritis Research & Therapy.</i> 2020; 22(1):1-10
NICE 2015	National Institute for Health and Clinical Excellence, TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233). Assessment Report, 2015
NICE 2017	National Institute for Health and Clinical Excellence, Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management, NICE guideline, 1-33, 2017
NICE 2022	National Institute for Health and Clinical Excellence, Health Technology Evaluation, Bimekizumab for treating ankylosing spondylitis, Draft scope, 2022
NIHR 2021	NIHR, Health Technology Briefing September 2021 Bimekizumab for ankylosing spondylitis, 2021, 1-10
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.

Referencja	Opis bibliograficzny
Yi 2020	Yi E. Clinical, economic, and humanistic burden associated with delayed diagnosis of axial spondyloarthritis: a systematic review. <i>Rheumatology and therapy</i> . 2020; 7(1): 65-87
Patel 2015	Patel D.D., Kuchroo V.K., Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions., <i>Immunity</i> . 2015; 43:1040-51
Protokół ZKLBCbR	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, https://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynacyjne/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-protokoly-z-posiedzen,9.html (data dostępu: 07.03.2024 r.)
PTR 2007	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Reumatyzm tkanek miękkich, publikacja PTR., 2007, 1-90
PTR 2021	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii dot. zmian opisów programów lekowych dla pacjentów z chorobami reumatycznymi od 01.01.2021 r., http://www.reumatologia.ptr.net.pl/ (data dostępu: 04.03.2024 r.)
PTR 2022	PTR, Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dot. dostępności innowacyjnych terapii dla pacjentów z chorobami reumatycznymi, <i>Polskie Towarzystwo Reumatologiczne 2022</i> ; 1-2
Rozporządzenie MZ	<i>Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 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</i>
Rusman 2020	Rusman T., van Bentum R.E., Van der Horst-Bruinsma I.E. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. <i>Rheumatology</i> . 2020; 59(Supplement_4): iv38-iv46
Stajszczyk 2020	Stajszczyk M., Władysiuk M., Rutkowski J., Leczenie chorób zapalnych stawów w Polsce. Wpływ zniesienia ograniczeń czasu leczenia oraz optymalizacji dawkowania w programach lekowych na budżet płatnika publicznego. <i>CEESTAHC / Polskie Towarzystwo Reumatologiczne 2020</i> ; 1-36
Stajszczyk 2022	Stajszczyk M., Osiowe spondyloartropatie w Polsce. Dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, <i>Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i HealthCare System Navigator 2022</i> ; 1-37
Stanisławska-Biernat 2012	Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W., Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego, <i>Reumatologia 2012</i> ; 50, 2: 93–102
Stanisławska-Biernat 2015	Stanisławska-Biernat E., Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, 2015, 1-24
Tsukazaki 2020	Tsukazaki H., Kaito T., The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis, <i>Int J Mol Sci</i> . 2020, 21(17):6401
Ustawa 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
van der Heijde 2023	van der Heijde D., Deodhar A., Baraliakos X. i in., Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials, <i>Ann Rheum Dis 2023</i> ;82:515–526
Wiland 2008	Wiland P., Filipowicz-Sosnowska A., Głuszko P. i in., Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające

Referencja	Opis bibliograficzny
	zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii, Reumatologia 2008; 46(4):191-197
Wiland 2012	Wiland P., Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, Postępy Nauk Medycznych, t. XXV, nr 2, 2012
Zhao 2012	Zhao J., Chen J., Yang T-H., Holme P., Insights into the pathogenesis of axial spondyloarthritis from network and pathway analysis, BMC Systems Biology. 2012;6(Suppl 1):S4
Zhao 2020	Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ., Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. Rheumatology. 2020;59(Supplement_4): iv47-iv57.
Zimmermann-Górska 2009	Zimmermann-Górska I., Reumatologia kliniczna, tom 2, Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2009
Zimmermann-Górska 2018	Irena Zimmermann-Górska, Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.1. , (data dostępu: 6.03.2024 r.)
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR/SAA/SPARTAN 2019	American College of Rheumatology / The Spondylitis Association of America, 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis; Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1285–1299
ANZMUSC/ARA 2024	Australia and New Zealand Musculoskeletal (ANZMUSC) Clinical Trials Network, the Australian Rheumatology Association (ARA) and Cochrane Musculoskeletal, An Australian Living Guideline for the Pharmacological Management of Inflammatory Arthritis, 2024, 1-239
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 2017	ASAS-EULAR, 2016 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2017; 76:978 - 991
ASAS-EULAR 2022	ASAS-EULAR, ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update, Ann Rheum Dis 2023; 82:19-34
AWMSG 2023	AWMSG, https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/bimekizumab-bimzelx3/ (data dostępu: 04.03.2024 r.)
BSR 2023	BSR, Treatment of axial spondyloarthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs: British Society for Rheumatology guideline scope, Rheumatology Advances in Practice 2023; 7(2): 1-4
CADTH 2023	CADTH, https://www.cadth.ca/bimekizumab-1 (data dostępu: 07.03.2024 r.)
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bimekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Ankylosierende Spondylitis), 2023, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/969/#english (data dostępu: 07.03.2024 r.)
NICE 2021	The National Institute for Health and Care Excellence, Managing spondyloarthritis in adults, 2021, 1- 11
NICE 2023	NICE, https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta11171 (data dostępu: 07.03.2024 r.)
NICE 2023a	The National Institute for Health and Care Excellence, Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis Technology appraisal guidance, 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/ta918/resources/bimekizumab-for-treating-axial-spondyloarthritis-pdf-82615493855941 (data dostępu: 07.03.2024 r.)

Referencja	Opis bibliograficzny
PANLAR 2023	Bautista-Molano W., Fernandez-Avila D.G., Brance M.L., i in. Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. <i>Nature Reviews Rheumatology</i> 2023; 19; 724-727
PTR 2021a	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową i obwodową spondyloartropatią — aktualizacja stanowiska ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, <i>Forum Reumatol.</i> 2021; 7(1):1-12
SFR 2022	SFR, 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis, <i>Joint Bone Spine</i> 2022; 89(3):1-34
SIR 2021	Manara M., Prevete I., Marchesoni A., The Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis, <i>Reumatismo</i> , 2021; 73 (2): 71-88
SMC 2023	SMC, bimekizumab solution for injection in pre-filled syringe and prefilled pen (Bimzelx®) 2023, https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7988/bimekizumab-bimzelx-abb-final-nov-2023-for-website.pdf (data dostępu: 07.03.2024 r.)
SSR 2018	Gratacós J., del Campo Fontecha P. D., Fernández-Carballido C. i in., Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis, <i>Reumatol Clin.</i> 2018; 14(6):320–333