



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

Analiza problemu decyzyjnego
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
Vedim Sp. z o.o.

Warszawa, 26.03.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@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 zaktualizowana 26 marca 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.5.2024.2.BLu z dnia 5 marca 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 30 października 2023 r.

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

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.....	12
2. Metodyka.....	13
3. Problem zdrowotny	14
3.1. Populacja docelowa	14
3.2. Definicja i klasyfikacja	14
3.3. Etiologia i patogenezę.....	15
3.4. Rozpoznawanie.....	18
3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	22
3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny	22
3.5.2. Rokowanie i powikłania	25
3.5.3. Monitorowanie postępów choroby	26
3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą	28
3.7. Aktualne postępowanie medyczne	30
3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce	30
3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce	46
3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza	48
4. Interwencja – bimekizumab	53
4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania bimekizumabu	56

5. Komparatory	61
6. Efekty zdrowotne	70
7. Rodzaj i jakość dowodów	79
7.1. Kierunki analiz – PICOS.....	80
7.2. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83
8. Spis tabel	84
9. Spis rysunków	85
10. Bibliografia	86

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
APC	ang. <i>antigen-presenting cell</i> – komórka prezentująca antygen
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
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
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 zeszytniającym 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
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
BSR	ang. <i>British Society for Rheumatology</i> – Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> – kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CER	certolizumab
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	ang. <i>C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept

Skrót	Rozwinięcie
EULAR	ang. <i>European League Against Rheumatism</i> – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HLA-B27	ang. <i>human leukocyte antigen</i> – ludzki antygen leukocytarnego B27
hs-CRP	ang. <i>high-sensitivity C-reactive protein</i> – białko C-reaktywne o wysokiej wrażliwości
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
JAK	ang. <i>Janus activated kinases</i> – Inhibitory kinaz janusowych
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
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 ścięgniastych
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NChZJ	nieswoiste choroby zapalne jelit
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych
NRS	ang. <i>Numerical Rating Scale</i> – skala numeryczna
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OB	odczyn Biernackiego
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

Skrót	Rozwinięcie
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study, design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PLC	placebo
PRO	ang. <i>patient reported outcomes</i> – wynik raportowany przez chorych
PTR	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
RCT	ang. <i>Randomised Controlled Trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	ang. <i>subcutaneous</i> – podanie podskórne
SAA	ang. <i>Spondylitis Association of America</i> – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapałnych Kręgosłupa
SEK	sekukinumab
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>spondyloarthritis</i> – spondyloartropatia
SPARCC	ang. <i>Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i> – Kanadyjskie Konsorcjum Badawcze Spondyloartropatii
SPARTAN	ang. <i>The Spondyloarthritis Research and Therapy Network</i> – Badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TOF	tofacytynib
URPLWMIpB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali)
γδT	ang. <i>gamma delta T cell</i> – limfocyty T gamma delta
ZBK	zapalny ból krzyża
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Streszczenie

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

POPULACJA

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Bimzelx® bimekizumab jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

Rozpatrywana populacja docelowa dla leku Bimzelx® jest doprecyzowana względem wskazania z ChPL zapisami wnioskowanego Programu lekowego B.82. „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”, zatem kryteria włączenia obejmują obie postaci choroby – osiową i obwodową. W raporcie PTR 2022 wskazano, iż „Podział SpA z uwagi na kryteria klasyfikacyjne w praktyce klinicznej nie jest często istotny z uwagi na współwystępowanie u jednego pacjenta zarówno objawów osiowych, jak i obwodowych, a także subkliniczne występowanie aktywnego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych u pacjentów z manifestacją kliniczną zapalenia stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych czy palców”. W ramach Programu lekowego chorzy z nieradiograficzną SpA w postaci osiowej i obwodowej mają dostęp do terapii etanerceptem, certolizumabem pegol, iksekizumabem i sekukinumabem. Leczenie chorych z axSpA powinno być postępowaniem zindywidualizowanym uwzględniającym występujące objawy choroby (objawy osiowe, obwodowe, pozamięśniowo-szkieletowe) oraz stan chorego, obejmujący obecność chorób współistniejących i czynniki psychospołeczne.

Spondyloartropatie (SpA) są grupą przewlekłych chorób reumatycznych o podłożu immunologicznym, które charakteryzują się zapaleniem stawów kręgosłupa, tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, a także zmian zapalnych w innych narządach. Powodują silny, zapalny ból pleców, zmęczenie i sztywność z utratą sprawności fizycznej i może prowadzić do nieodwracalnych uszkodzeń strukturalnych, złamań kręgosłupa i poważnego uszkodzenia rdzenia kręgowego. Nieradiograficzna postać choroby charakteryzuje się brakiem zmian radiograficznych zapalenia stawów krzyżowo – biodrowych w obrazie RTG. Prawdopodobny wpływ na rozwój choroby mają czynniki genetyczne (obecność antygenu HLA-B27) i środowiskowe (zakażenia).

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

NIEZASPOKOJONA POTRZEBA MEDYCZNA

W spondyloartropatiach w miarę postępu choroby dochodzi do ograniczenia ruchomości kręgosłupa, a w efekcie do ograniczenia sprawności i znacznego obniżenia jakości życia chorych. Celem leczenia choroby jest zahamowanie jej progresji, spowolnienie postępu uszkodzeń kręgosłupa i poprawa jakości życia chorych. W celu skutecznego ograniczenia postępu choroby ważne jest wczesne rozpoznanie i spersonalizowany dobór leczenia. Tymczasem nr-SpA często zostaje rozpoznana z opóźnieniem, w zaawansowanym stadium, kiedy mimo zastosowanego leczenia trudno jest osiągnąć jej kontrolę. Dlatego też, w celu ograniczenia postępu choroby, szczególnie istotny jest dostęp do skutecznego leczenia już na wczesnym etapie jej trwania

W leczeniu axSpA w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na NLPZ liczba możliwych do stosowania opcji terapeutycznych jest ograniczona. Klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby i kortykosteroidy nie są zalecane, ponieważ nie są skuteczne w zahamowaniu postępujących uszkodzeń strukturalnych. Jako leczenie drugiego wyboru stosuje się inhibitory TNF-alfa, IL-17 lub JAK. Obecnie w ramach Programu lekowego „*Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK*” finansowane są cztery technologie: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab oraz sekukinumab. Pomimo stosowania obecnie finansowanych terapii u wielu chorych nie osiąga się całkowitej kontroli choroby. Istnieje zatem istotna niezaspokojona potrzeba lecznicza wprowadzenia nowych terapii, które w sposób skuteczny ograniczą postępujące uszkodzenia strukturalne w aktywnych postaciach SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Dostęp do leczenia biologicznego w przypadku chorych z aktywną nieradiograficzną SpA i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ jest bardzo niski, o czym świadczy liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.82. Należy zauważyć, że zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych z Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego, dostęp do leczenia biologicznego w Polsce w zakresie terapii chorób zapalnych stawów 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. Nowe opcje leczenia są szczególnie potrzebne uwzględniając fakt, że wielu chorych nie osiąga remisji lub niskiej aktywności choroby.

Bimekizumab jest nowym lekiem o innowacyjnym mechanizmie działania, który wyróżnia się na tle dostępnych inhibitorów IL-17, ponieważ oddziałuje zarówno na IL-17A, jak i na IL-17F, które są kluczowe w rozwoju osiowej SpA. Efekt synergistyczny wynikający z takiego mechanizmu działania wiąże się z dużą skutecznością eliminowania procesu zapalnego i odpowiedzią kliniczną podczas stosowania BIM. Dualny mechanizm działania pozwala na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych, wykazuje szybszy początek działania w porównaniu z inhibitorami IL-17A, dobry profil bezpieczeństwa i wysoką tolerancję

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą stanowi bimekizumab, który wśród inhibitorów IL-17 wyróżnia się szerokim mechanizmem działania, co przekłada się na dużą skuteczność i pozwala na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami. Po objęciu refundacją w ramach Programu lekowego byłby to pierwszy lek o tak innowacyjnym mechanizmie działania dostępnym dla chorych na nr-axSpA.

INTERWENCJA

Przedmiotem analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia jest produkt leczniczy Bimzelx®. 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. Bimekizumab hamuje działanie tych cytokin prozapalnych. 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 ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla 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].

Unikalne cechy mechanizmu działania bimekizumabu przekładają się na poprawę skuteczności leczenia chorych.

Zalecana dawka bimekizumabu wynosi 160 mg (podawana jako jedno podskórne wstrzyknięcie) co cztery tygodnie.

Należy rozważyć odstawienie leczenia u chorych, u których nie wykazano poprawy w czasie szesnastu tygodni leczenia.

Sposób podawania:

Produkt leczniczy Bimzelx® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia to uda, brzuch i ramiona. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona albo stwardniała. Nie wolno wstrząsać ampułko-strzykawek ani wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. 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 ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lekarz uzna to za odpowiednie. Należy poinstruować chorych, aby wstrzykiwali pełną objętość produktu leczniczego Bimzelx® zgodnie z instrukcją stosowania zamieszczoną w ulotce dołączonej do opakowania.

KOMPARATOR

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

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

Wybór komparatorów został wykonany zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 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 aktywnej postaci spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna;
- ocena sprawności;
- jakość życia związana ze stanem zdrowia;
- aktywność choroby;
- 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

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);

- Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne¹.
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych.
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

¹ opublikowane nie wcześniej niż 2020 rok, o ile będą zawierały dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy dla dłuższego okresu obserwacji niż przedstawiony w we włączonych publikacjach pełnotekstowych

1. Cel analizy

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

Celem APD dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK jest określenie kierunków, zakresów i metod dalszych analiz.

2. Metodyka

W Rozporządzeniu 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 określono, że pierwszy etap raportu HTA powinien zawierać:

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

Natomiast *Wytyczne AOTMiT* określają APD jako swoisty protokół dla analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej. Pozwala ona poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka):

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

3. Problem zdrowotny

3.1. Populacja docelowa

Zgodnie z treścią *Charakterystyki Produktu Leczniczego* (ChPL), produkt leczniczy Bimzelx® jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [ChPL Bimzelx®].

Przedmiot wniosku dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z czynną spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD – 10 M46.8)”.

Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisami ChPL Bimzelx®.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Spondyloartropatie (SpA) to grupa przewlekłych chorób reumatycznych o podłożu immunologicznym, które charakteryzują się zapaleniem stawów kręgosłupa, tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych, a także zmianami zapalnymi w innych tkankach i narządach [ASAS – EULAR 2022, Szczeklik 2022].

Do SpA zalicza się m.in. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), spondyloartropatię młodzieńczą, zapalenie stawów w przebiegu nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) i zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej [Szczeklik 2022].

Ponadto w zależności od rodzaju manifestacji choroby wyróżnia się:

- SpA osiowe (axSpA) – charakteryzuje się dominacją objawów ze strony szkieletu osiowego i stawów krzyżowo-biodrowych, z podziałem w zależności od widoczności zmian w obrazie rentgenowskim:
 - radiograficzne axSpA (r-axSpA, ZZSK), w którym występuje widoczne w obrazie RTG zaawansowane uszkodzenie strukturalne – zapalenie jednego lub obu stawów krzyżowo-biodrowych;
 - **nieradiograficzne axSpA (nr-axSpA), bez oznak uszkodzenia strukturalnego stawów w obrazie RTG;**
- SpA obwodowe – charakteryzuje się manifestacją zapalenia stawów, głównie kończyn dolnych, stawów krzyżowo – biodrowych, ścięgien i palców [ASAS – EULAR 2022, Lopez Medina 2020, Szczeklik 2022].

Warto podkreślić, że u większości chorych nr-axSpA ulega progresji do r-axSpA – dane wskazują, że w czasie od 10 do 15 lat dochodzi do rozwinięcia tego schorzenia u 26-60% chorych z nr-axSpA, a u ok. 10% chorych progresja do r-axSpA następuje w czasie 2 lat. Progresja choroby uwidacznia się strukturalnym uszkodzeniem kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych [Hebeisen 2020, Hunter 2021, Kishimoto 2021, Protopopov 2018].

3.3. Etiologia i patogeneza

Etiologia SpA prawdopodobnie ma charakter wieloczynnikowy, jednak dokładny mechanizm rozwoju choroby nie został do tej pory poznany. Do czynników, które mają istotny wpływ na patogenezę SpA zalicza się:

- czynniki genetyczne:
 - antygen HLA-B27 – prawdopodobnie odgrywa kluczową rolę w patogenezie SpA. Szacuje się, że HLA-B27 występuje u 42-75% chorych z nr-axSpA [Chung 2011]. Obecność HLA-B27 nie determinuje rozwoju choroby, jednak koreluje ze zwiększoną możliwością zachorowania na SpA [PTR 2022, Szczeklik 2022].
- czynniki środowiskowe:
 - zaburzenia mikrobiomu – mikrobiota jelitowa wpływa na równowagę limfocytów Th1, Th2 i Th17, modulując tym samym funkcjonowanie układu odpornościowego. Zmiany w składzie mikrobioty stwierdza się u 2/3 chorych z SpA, zmiany te związane są ze zmniejszeniem różnorodności mikrobioty

i zmniejszeniem liczby bakterii przeciwzapalnych, prowadząc do zaburzenia homeostazy i w konsekwencji do zapalenia jelit. Przetrwale mikroskopowe zapalenie jelit stwierdza się u ok 46,2% chorych z SpA, a obecność zapalenia jelit koreluje z nasileniem zapalenia stawów krzyżowo – biodrowych;

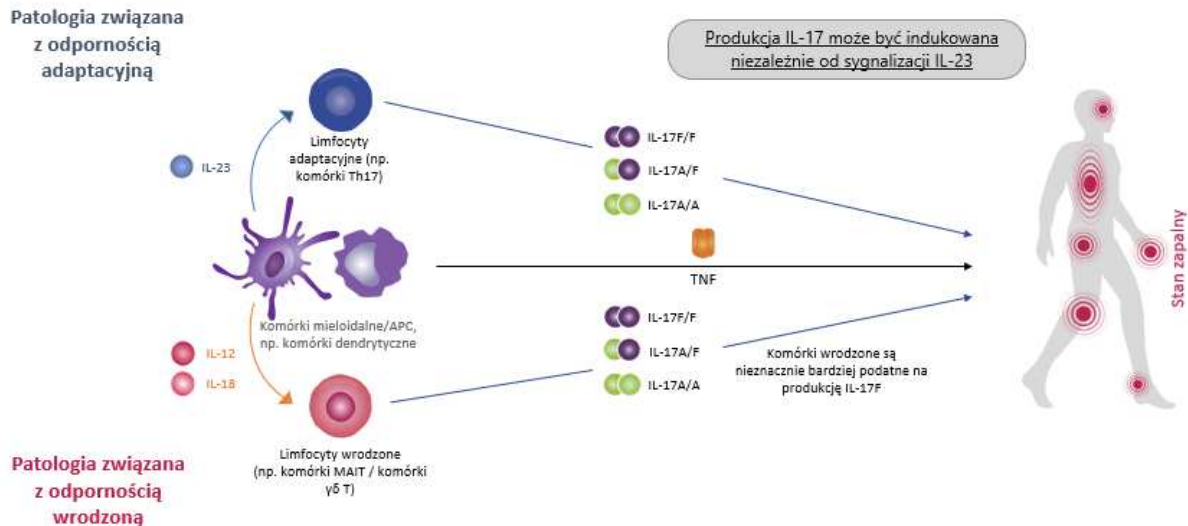
- o zakażenia bakteryjne – uważa się, że uczestniczą w inicjacji reakcji zapalnej za pośrednictwem antygeny HLA-B27, dodatkowo mogą brać udział w rozwoju chorób zapalnych jelit, wpływając na skład mikrobiomu [Kontny 2014, Tsukazaki 2020].

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 ze spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla 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 1).

Unikalne cechy mechanizmu działania bimekizumabu przekładają się na poprawę skuteczności leczenia chorych.

Rysunek 1. Szlaki zapalne w SpA

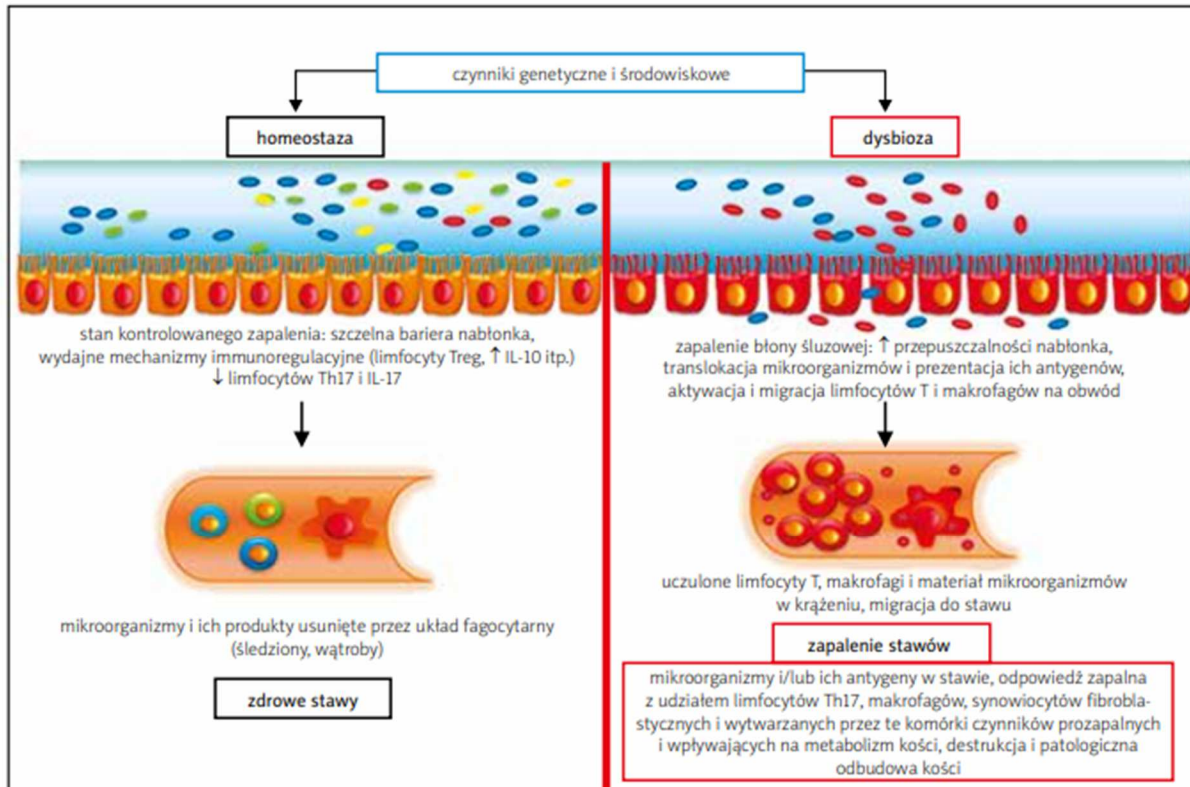


APC, ang. *antigen-presenting cell* – komórka prezentująca antygen; MAIT, ang. *mucosal-associated invariant T cell* – niezmiennie komórki T związane z błoną śluzową; $\gamma\delta$ T, ang. *gamma delta T cell* – limfocyty T gamma delta

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

Ponadto za ważny czynnik ryzyka rozwoju SpA uważa się dysbiozę jelitową. Nieprawidłowy skład mikrobiomu jelit prowadzi do zaburzenia homeostazy w jelitach, zapalenia i zwiększenia przepuszczalności nabłonka jelit. Mikroorganizmy przenikają przez nabłonek, gdzie ich antygeny są rozpoznawane przez receptory limfocytów T, które ulegają aktywacji i wraz z makrofagami migrują na obwód, a następnie do tkanek stawowych, gdzie inicjują reakcje zapalne [Kontny 2014]. Szczegółowy patomechanizm przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Wpływ dysbiozy jelitowej na patogenezę SpA



Źródło: Kontny 2014

Dokładny patomechanizm uszkodzenia stawów kręgosłupa w przebiegu osiowej SpA nie jest znany. Uszkodzenie stawów kręgosłupa jest konsekwencją destrukcji kości i/lub nieprawidłowego tworzenia kości. Osteoproliferacja prowadzi do powstawania i wzrostu włóknisto-kostnych mostów (ang. *Syndesmophytes*) i jest główną przyczyną uszkodzeń strukturalnych charakterystycznych dla axSpA. Progresa włóknisto-kostnych mostów w ciężkich przypadkach może prowadzić do całkowitego zespolenia szkieletu osiowego, a nawet stawów obwodowych [Taurog 2016].

3.4. Rozpoznawanie

Czas między wystąpieniem pierwszych objawów SpA a rozpoznaniem choroby wynosi około 5-6 lat. Opóźnienia diagnostyczne najczęściej obserwowane są u kobiet, młodych chorych oraz w przypadku braku obecności antygenu HLA-B27. Głównymi powodami opóźnienia rozpoznania jest niska świadomość lekarzy na temat SpA, brak dobrze zdefiniowanych kryteriów rozróżnienia chorych z zapalnym bólem krzyża od przewlekłego bólu dolnej części

pleców pochodzenia mechanicznego, stosunkowo późne uwidocznienie się zapalenia stawów krzyżowo – biodrowych na zwykłym radiogramie oraz różnice w obrazie klinicznym axSpA u kobiet i mężczyzn [Akgul 2011, PTR 2022].

U chorych z nr-axSpA aktywne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych widoczne są w badaniu MRI, dlatego wskazuje się, że postawieniu rozpoznania na wczesnym etapie SpA obejmującym okres przed wystąpieniem zmian radiograficznych sprzyja wykonanie rezonansu magnetycznego (MRI) [Akgul 2011, PTR 2022].

Zwiększone ryzyko zachorowania na SpA występuje u osób z obciążonym wywiadem rodzinnym z występowaniem SpA, łuszczycy, zapalenia błony naczyniowej oka, RZS czy NChZJ oraz wśród osób z obecnością antygenu HLA-B27 [PTR 2022, Szczeklik 2022].

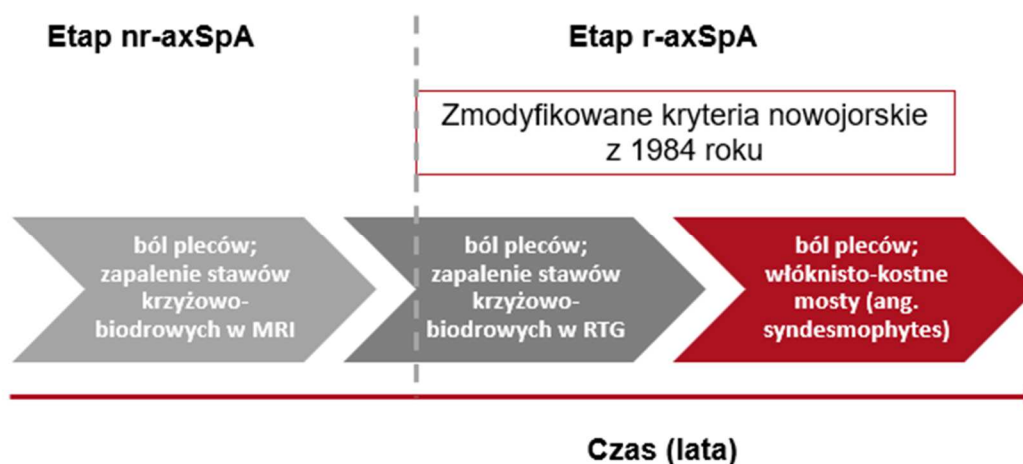
Istnieją różne kryteria klasyfikacyjne SpA, obejmującej zarówno obwodową, jak i osiową postać choroby oraz dalszy podział na nr-axSpA i r- axSpA. Kryteria klasyfikacyjne nie uwzględniają diagnostyki różnicowej [Hunter 2021, Lopez Medina 2020].

Do najpowszechniej używanych należą:

- zmodyfikowane kryteria nowojorskie wprowadzone w 1984 roku, które są specyficzne dla r- axSpA [van der Linden 1984] oraz
- kryteria klasyfikacyjne według ASAS (ang. *Assessment of Spondyloarthritis International Society*) wprowadzone w 2010 roku, które umożliwiają rozróżnienie chorych z osiową i obwodową SpA w zależności od manifestacji objawów choroby [Szczeklik 2022] oraz dalszą klasyfikację osiowej SpA na ZZSK oraz nr-axSpA.

Kryteria te mają obecnie największe znaczenie w rozpoznawaniu oraz rozróżnianiu SpA, a ich wprowadzenie umożliwiło identyfikację i różnicowanie chorych na wczesnym etapie choroby. Zasadniczo przyjmuje się, że nr-axSpA i ZZSK rozróżnia się na podstawie braku lub obecności ostatecznego zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych na zdjęciach RTG [Curtis 2021, Dubreuil 2017, Korkosz 2021]. Kolejnym z kryteriów różnicujących nr-axSpA niż r-axSpA może być występowanie fibromialgii, pojawiające się częściej w nr-axSpA niż r-axSpA [Jones 2020].

Rysunek 3.
Spektrum osiowej SpA u chorych, u których nastąpiła progresja z nr-axSpA do r-axSpA



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rudwaleit 2005*

Do rozpoznania axSpA w oparciu o kryteria klasyfikacyjne ASAS spełnione muszą zostać następujące czynniki:

- obecność co najmniej jednego objawu specyficznego dla SpA;
- utrzymujący się przez ponad trzy miesiące ból pleców, pojawiający się przed 45 r.ż.;
- obecność dowodów radiograficznych zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi lub dowody aktywnego stanu zapalnego w badaniu MRI, które wysoce sugerują zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane z SpA lub
- obecność antygenu HLA-B27 wraz z co najmniej dwiema typowymi cechami SpA [Colbert 2010].

Szczegółowe kryteria klasyfikacyjne SpA osiowej oraz obwodowej według ASAS 2010 oraz definicję pojęć używanych w klasyfikacji przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1.
Kryteria klasyfikacyjne SpA wg ASAS 2010

SpA osiowa: chorzy, u których ból krzyża utrzymuje się ≥ 3 mies. i wystąpił w wieku <45 . r.ż.		
Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych udokumentowane badaniem obrazowym (MR lub RTG) oraz ≥ 1 inna cecha SpA	LUB	Obecność antygenu HLA-B27 oraz ≥ 2 inne cechy SpA
<p><u>Cechy SpA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalny ból krzyża*; • zapalenie stawów obwodowych; • zapalenie przyczepów ścięgniastych (w obrębie pięty); • zapalenie błony naczyniowej oka; • zapalenie palców (dactylitis); • łuszczycyca; • NChZJ; • dobra odpowiedź na NLPZ (ustąpienie lub znaczne zmniejszenie bólu krzyża 24–48 h po przyjęciu pełnej dawki); • SpA w wywiadzie rodzinnym; • obecność antygenu HLA-B27; • zwiększone stężenie CRP w surowicy (po wykluczeniu innych przyczyn) 		<p><u>Badanie obrazowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne (ostre) zapalenie w MRI silnie wskazujące na zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane z SpA; • potwierdzone radiologicznie zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (obustronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie $>II$ lub jednostronne zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w okresie III-IV).
SpA obwodowa		
Zapalenie stawów lub przyczepów ścięgniastych, lub palców oraz ≥ 1 z poniższych cech SpA	LUB	≥ 2 z poniższych cech SpA:
<p><u>Cechy SpA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie błony naczyniowej oka; • łuszczycyca; • NChZJ; • zakażenie; • obecność antygenu HLA-B27; • zapalenie stawów krzyżowo – biodrowych w badaniu obrazowym 		<p><u>Cechy SpA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zapalenie stawów; • zapalenie przyczepów ścięgniastych; • zapalenie palców; • zapalny ból krzyża (kiedykolwiek); • SpA w wywiadzie rodzinnym.

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2022, Wiland 2012 i van den Berg 2011

Tabela 2.
Definicja pojęć stosowanych w klasyfikacji ASAS 2010

Kryteria kliniczne	Definicja
Zapalny ból krzyża (ZBK)	ZBK stwierdza się, jeśli występują co najmniej 4 spośród następujących cech: 1) początek objawów w wieku <40 lat 2) podstępny początek choroby 3) poprawa po ćwiczeniach fizycznych 4) ból nie ustępuje podczas odpoczynku 5) ból pojawia się w nocy (poprawa po wstaniu z łóżka)
Zapalenie stawów	Aktywne zapalenie błony maziowej obecnie lub w wywiadzie

Kryteria kliniczne	Definicja
Obciążenie rodzinne	Obecność u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia któregokolwiek z wymienionych: 1) SpA 2) łuszczyca 3) zapalenie błony naczyniowej oka 4) reaktywne zapalenie stawów 5) NChZJ
Łuszczyca	Łuszczyca obecnie lub w wywiadzie
Nieswoiste zapalenie jelit	Choroba Leśniowskiego – Crohna lub WZJG obecnie lub w wywiadzie
Zapalenie palców	Zapalenie palców obecnie lub w wywiadzie
Zapalenie przyczepów ścięgniastych	Zapalenie przyczepów ścięgniastych w obrębie pięty: ból lub bolesność palpacyjna w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa lub rozciągnięta podszwawego do kości piętowej, obecnie lub w wywiadzie
Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka	Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka obecnie lub w wywiadzie, potwierdzone przez okulistę
Dobra odpowiedź na NLPZ	Ustąpienie lub znaczne zmniejszenie natężenia bólu krzyża 24–48 h po przyjęciu pełnej dawki NSLPZ
Badania laboratoryjne lub obrazowe	
Obecność antygeny HLA-B27	Wynik dodatni według standardowych technik laboratoryjnych
Zwiększone stężenie CRP	Stężenie powyżej górnej granicy normy, po wykluczeniu innych przyczyn, przy bólu krzyża
Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na obrazie RTG	Obustronne stopnia 2–4 lub jednostronne stopnia 3–4, według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich
Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MR	Aktywne zmiany zapalne w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych z pewnym obrzękiem szpiku kostnego lub zapaleniem tkanki kostnej sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią

Źródło: opracowanie własne na podstawie Szczeklik 2022, Van den Berg 2011

Należy podkreślić, że kryteria klasyfikacyjne ASAS 2010 służą głównie do klasyfikacji choroby i nie są kryteriami diagnostycznymi. Dlatego też w celu potwierdzenia rozpoznania SpA konieczne jest wykonanie badań laboratoryjnych i obrazowych [ASAS – EULAR 2022, Korkosz 2021]. Szczegółowo zostały one opisane w rozdziale „Monitorowanie postępów choroby” (rozdział 3.5.3).

3.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

3.5.1. Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Charakterystyczny dla SpA jest powolny początek choroby i stopniowe narastanie objawów. Do głównych objawów choroby należy przewlekły ból pleców nasilający się w nocy oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości kręgosłupa z uczuciem sztywności porannej. Dolegliwości te spowodowane są przewlekłym procesem zapalnym [Szczeklik 2022]. Choroba

ma charakter postępujący prowadzący do zarośnięcia stawów, a następnie do skostnienia więzadeł. U chorych występuje specyficzna postawa ciała nazywana „sylwetką spondylityka” z przodopochyleniem i głową zadartą lekko do góry [PTR 2022].

W miarę progresji choroby procesem zapalnym objęte zostają kolejne odcinki kręgosłupa, co objawia się narastającym bólem oraz ograniczeniem ruchomości. Usztywnienie kręgosłupa objawia się trudnością w schylaniu się. Zajęcie chorobą obszaru klatki piersiowej powoduje promieniujący ból nasilający się podczas oddychania, ograniczający tym samym ruchomość oddechową. Zajęcie odcinka szyjnego kręgosłupa początkowo objawia się „objawem wstecznego biegu”, a wraz z postępem choroby całkowitą utratą ruchomości szyi [Szczeklik 2022].

U ponad połowy chorych z SpA dochodzi do zajęcia przyczepów ścięgniętych i stawów obwodowych, z których najczęściej zajęte chorobą są stawy biodrowe i ramienne [Szczeklik 2022, Taurog 2016]. Ponadto w przebiegu choroby często dochodzi do manifestacji objawów poza stawami. SpA może obejmować różne narządy i układy, takie jak:

- narząd wzroku – u 25-30% chorych z SpA występuje zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej;
- skórę – u chorych z SpA może występować łuszczycowe zapalenie stawów;
- układ krążenia – chorzy z SpA narażeni są na częstsze zaburzenia przewodzenia i rytmu serca oraz niedomykalność zastawki aortalnej w porównaniu z populacją ogólną;
- układ oddechowy – ograniczenie przestrzeni oddechowej związane z bólem i zmniejszeniem ruchomości w obrębie klatki piersiowej;
- układ moczowo – pęciowy – u chorych z SpA w nerkach mogą odkładać się złogi amyloidu objawiające się białkomoczem;
- układ pokarmowy – u chorych z SpA często występuje choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy [Szczeklik 2022].

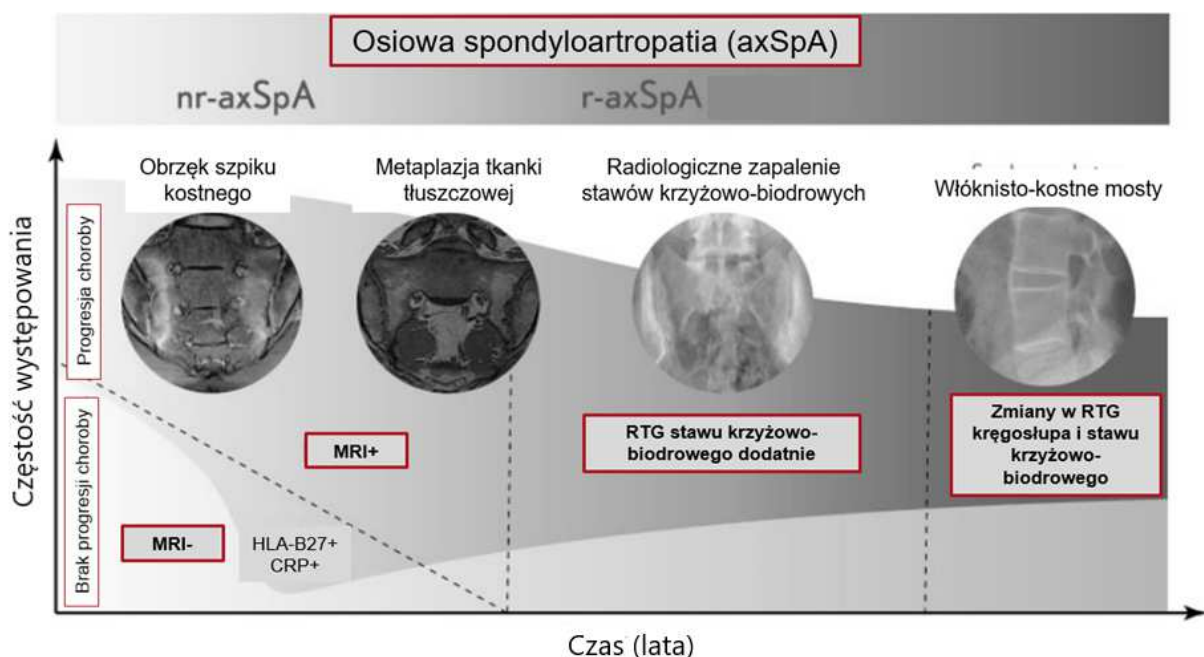
Obraz kliniczny osiowej SpA u kobiet i mężczyzn, szczególnie w początkowym okresie choroby, często znacznie się różni. U mężczyzn pierwszym objawem choroby najczęściej jest zapalny ból krzyża, a u kobiet axSpA zazwyczaj zajmuje odcinek szyjny i piersiowy kręgosłupa. U kobiet częściej także obecne jest zapalenie stawów obwodowych i przyczepów ścięgniętych oraz łuszczycy i NChZJ, a postęp zmian radiologicznych w stawach krzyżowo – biodrowych

jest mniejszy niż u mężczyzn. W wielu przypadkach u kobiet SpA współwystępuje z depresją i fibromialgią [PTR 2022].

U chorych z nr-axSpA występują charakterystyczne dla SpA objawy podmiotowe i przedmiotowe. Tak jak zostało już opisane, w przebiegu choroby nie pojawiają się zaawansowane zmiany radiograficzne w stawach krzyżowo – biodrowych, przy czym występować może stan zapalny stawów krzyżowo – biodrowych widoczny w obrazie MRI [Baraliakos 2017, Hunter 2021, Lopez-Medina 2020, Sikorska 2021]. U chorych z nr-axSpA osteoporoza kręgosłupa oraz objawy obwodowe takie jak zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka, obwodowe zapalenie stawów, łuszczyca i NChZJ występują rzadziej niż w przypadku ZZSK [Exarchou 2015]. U chorych z nr-axSpA częściej występuje zapalenie przyczepów ścięgniastych [de Winter 2016].

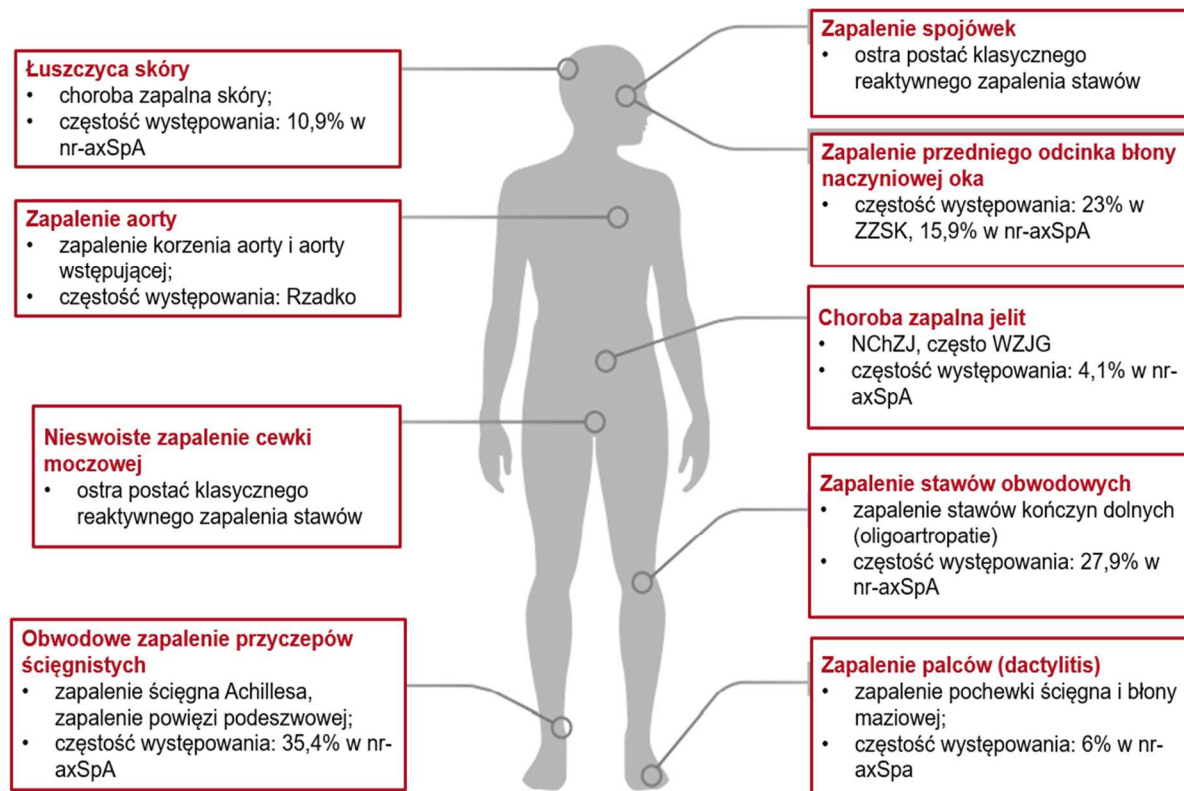
Na rysunkach poniżej przedstawiono obecność zmian radiograficznych i nieradiograficznych w zależności od przebiegu choroby oraz główne objawy nr-axSpA wraz z podaniem częstości ich występowania.

Rysunek 4.
Zmiany radiograficzne i nieradiograficzne w axSpA w zależności od przebiegu choroby



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Michelena 2020*

Rysunek 5.
Objawy obwodowe obecne w nr-axSpA oraz częstość ich występowania



Źródło: opracowanie własne na podstawie *Robinson 2021*

Należy podkreślić, że u każdego chorego choroba może przebiegać w inny sposób, co jest spowodowane różnorodnością objawów klinicznych SpA. Niezbędne jest więc indywidualne podejście do chorego, wraz ze spersonalizowanym dostosowaniem leczenia [PTR 2022].

3.5.2. Rokowanie i powikłania

SpA jest chorobą postępującą z toczącym się procesem zapalnym zajmującym kolejne stawy kręgosłupa, prowadzącą do całkowitego zarośnięcia stawów i skostnienia więzadeł kręgosłupa w zaawansowanym etapie SpA. Objawy choroby powodują ból, sztywność i postępujące ograniczenie ruchomości i sprawności fizycznej chorego [Szczeklik 2022]. O ciężkim przebiegu choroby świadczy zajęcie stawów obwodowych oraz zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej [Korkosz 2021, Szczeklik 2022]. Najczęstszymi chorobami współistniejącymi występującymi u chorych z axSpA są:

- choroby układu krążenia;
- depresja, występująca u 36% chorych z nr-axSpA;

- fibromialgia, występująca u 20,3% chorych z nr-axSpA;
- zespół metaboliczny;
- powikłania nerkowe;
- otyłość;
- osteoporoza.

Ponadto, wiele chorych z SpA doświadcza lęku, którego poziom jest wyższy w przypadku występowania cięższej i bardziej odpornej choroby [Hunter 2021, Jones 2020, Lopez Medina 2020, Zhao 2021].

Warto zauważyć, że rozpoznanie SpA, w tym nr-SpA, często stawiane jest z opóźnieniem, w momencie, gdy choroba jest już zaawansowana. Ogranicza to istotnie szanse na zachowanie prawidłowej ruchomości kręgosłupa oraz ogólnej sprawności, znacząco zmniejszając jakość życia chorego. Opóźnione rozpoznanie SpA zwiększa również przedwczesną śmiertelność spowodowaną zakażeniami oraz zdarzeniami sercowo-naczyniowymi, które występują od 1 do 5 razy częściej w populacji chorych z SpA niż w populacji ogólnej [Instytut Reumatologii 2014, PTR 2022]. Ponadto pomimo, że w nr-axSpA nie są widoczne znaczne uszkodzenia stawów, to obciążenie chorobą jest znaczne i zbliżone do obserwowanego w przypadku r- axSpA, przy czym w obu przypadkach kontrola choroby nie jest wystarczająca [Kishimoto 2021].

Należy podkreślić, że 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 [PTR 2022].

3.5.3. Monitorowanie postępów choroby

W celu monitorowania postępów SpA przeprowadza się:

- badania obrazowe:
 - badanie RTG stawów krzyżowo – biodrowych – zaleca się przeprowadzać co ≥ 2 lata w celu oceny odpowiedzi na stosowane leczenie oraz postępu zmian chorobowych, w tym ocenę włóknisto-kostnych mostów (ang. Syndesmophytes)

- badanie MRI – przydatne we wczesnych etapach choroby w celu oceny zmian chorobowych. Nie zaleca się wykonywania okresowo badania MRI w późniejszych etapach choroby;
- badania laboratoryjne – najczęściej oznacza się stężenie CRP i odczyn Biernackiego (OB), wykonywane są w celu oceny stanu zapalnego i aktywności choroby;
- opinia chorych – zaleca się, aby ocena skuteczności leczenia obejmowała kwestionariusze opinii chorych (PRO) [ASAS-EULAR 2022].

W kontekście monitorowania leczenia nr-SpA istotne są zapisy Programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”.

Monitorowanie leczenia prowadzonego w ramach Programu obejmuje wykonanie po 3. i 6. miesiącach od pierwszego podania leku:

- morfologii krwi;
- odczynu Biernackiego (OB);
- stężenia białka C-reaktywnego (CRP);
- stężenia kreatyniny w surowicy;
- AspAT i AIAT;
- oceny skuteczności zastosowanej terapii.

Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe badania należy powtarzać po każdym kolejnym 6. miesiącach leczenia [Program Lekowy].

Ponadto w celu oceny progresji i aktywności choroby oraz skuteczności leczenia stosuje się kwestionariusze i wskaźniki, wśród których wyróżnia się m.in:

- ASAS – wskaźnik służący do oceny odpowiedzi chorego na leczenie, który składa się z 6 domen ocenianych w skali NRS z zakresem 0-10. Oceniane domeny to: ogólna ocena chorego dot. aktywności choroby; ból kręgosłupa, funkcjonowanie chorego, obecność stanu zapalnego, stężenie białka CRP i ruchomość kręgosłupa. Dodatkowo istnieją modyfikacje wskaźnika ASAS:
 - ASAS40 oraz ASAS20 – ocena poprawy w skali ASAS o odpowiednio, $\geq 40\%$ i $\geq 20\%$ oraz bezwzględna poprawa w stosunku do wartości wyjściowej

o odpowiednio ≥ 2 i ≥ 1 jednostki (zakres 0-10) w ≥ 3 z 4 głównych domen² bez pogorszenia w pozostałych domenach;

- ASDAS – wskaźnik służący do oceny aktywności SpA, Składa się z następujących domen: całkowity ból pleców, aktywność choroby w ocenie chorego, ból lub obrzęk obwodowy, czas trwania sztywności porannej, stężenie CRP. Stany aktywności choroby zgodnie z oceną ASAS:
 - ASDAS-CRP $< 1,3$ – choroba nieaktywna;
 - ASDAS-CRP $\geq 1,3$ i $< 2,1$ – umiarkowana aktywność choroby;
 - ASDAS-CRP $\geq 2,1$ i $\leq 3,5$ – wysoka aktywność choroby;
 - ASAS > 305 – bardzo wysoka aktywność choroby;
- BASDAI – wskaźnik służący do oceny aktywności procesu zapalnego w SpA, składa się z 6 domen, które dotyczą: zmęczenia, bólu osiowego (kręgosłupa), bólu stawów obwodowych, miejscowej tkliwości, stopnia sztywności porannej, czasu trwania sztywności porannej;
- BASFI – wskaźnik, który służy do oceny ogólnej sprawności fizycznej chorych z SpA, składa się z 8 pytań oceniających funkcjonowanie i 2 pytań oceniających samodzielność chorych;
- BASMI – wskaźnik, służący do oceny ruchomości kręgosłupa, w ramach którego zdobyć można od 0 do 10 punktów;
- SPARCC MRI – wskaźniki oceniające obecność zmian zapalnych w obrębie kręgosłupa oraz stawów krzyżowo – biodrowych [EMA 2017].

3.6. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Szacuje się, że SpA dotyczy ok. 0,9 -1,7% populacji światowej, natomiast częstość występowania nieradiograficznej postaci osiowej SpA to ok. 0,1 - 1,0% populacji światowej [Opracowanie AOTMiT 2022, PTR 2022].

Szacowana częstość występowania nr-axSpA w populacji między 4 a 44 r.ż. wynosi 0,35% [Strand 2013]. Dodatkowo wskazuje się, że ponad jedna trzecia chorych z rozpoznaniem axSpA obejmuje chorych z nr-axSpA [Poddubny 2011].

² dotyczy domen 1,2,3,4 bez pogorszenia w pozostałych domenach (ASAS40) oraz bez pogorszenia o $\geq 20\%$ i ≥ 1 jednostkę, z zakresem od 0 do 10 w pozostałej domenie (ASAS20)

Dane dotyczące częstości występowania SpA u kobiet są ograniczone ze względu na historyczne dane epidemiologiczne oraz niedostateczne rozpoznawanie choroby wśród kobiet. Obecnie uważa się, że częstość występowania nr-axSpA jest podobna u obu płci. U większej liczby chorych mężczyzn niż kobiet choroba ulega progresji do ZZSK [PTR 2022].

Choroba najczęściej rozpoczyna się w młodym wieku, z początkiem przed 45 r.ż. Średni wiek wystąpienia przewlekłego bólu pleców skutkującego rozpoznaniem nr-axSpA to 27 lat [Deodhar 2016, PTR 2022]. W przypadku USA częstość występowania nr-axSpA wśród osób w wieku 18-44 lat wynosi 0,35% [Strand 2013].

Szacuje się, że łączna liczba chorych z chorobami zapalnymi stawów w Polsce może sięgać ok. 1 mln [Stajszczyk 2020]. Zdaniem eksperta klinicznego, liczba chorych z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w Polsce wynosi około 100 000 - 200 000, natomiast liczba nowych zachorowań w ciągu roku szacowana jest na 4000-9000 [AWA Cosentyx]. Tymczasem w 2021 roku w Programie Lekowym B.82 dotyczącym leczenia chorych aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK uczestniczyło jedynie ok. 400 chorych z nr-axSpA [PTR 2022].

Spoleczno-ekonomiczne obciążenie chorobą

SpA jest chorobą przewlekłą i postępującą, w której występuje przewlekły ból i stopniowe ograniczenie ruchomości stawów kręgosłupa, które w miarę progresji choroby ulegają całkowitemu zrośnięciu, ograniczając sprawność chorych i w znaczący sposób wpływając na jakość życia [PTR 2022].

Oczekiwana długość życia chorych z SpA jest krótsza niż w populacji ogólnej ze względu na wyższe ryzyko zgonu spowodowanego powikłaniami sercowo – naczyniowymi [Instytut Reumatologii 2014].

W związku z pierwszymi objawami choroby pojawiającymi się w młodym wieku wśród chorych znacznie spada produktywność i zdolność do wykonywania pracy zawodowej. W 2021 roku liczba dni absencji chorobowej chorych z SpA wyniosła 154,8 tys., a koszt utraty PKB związany ze zmniejszoną produktywnością chorych z SpA w 2021 roku wyniósł 81,1 mln złotych [PTR 2022].

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

3.7. Aktualne postępowanie medyczne

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

3.7.1. Wytyczne kliniczne i sposób finansowania opcji terapeutycznych w Polsce

W niniejszym rozdziale przedstawiono wytyczne kliniczne dotyczące leczenia spondyloartropatii.

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje. Analizowano wytyczne opublikowane nie później niż w 2019 roku w celu przedstawienia najbardziej aktualnych zaleceń.

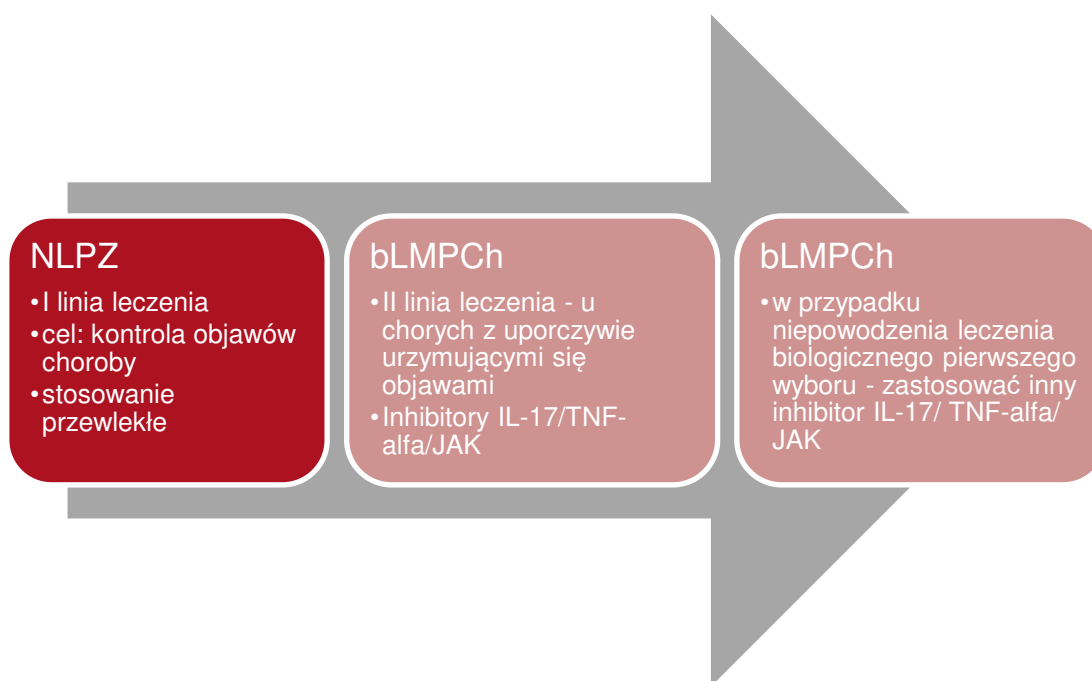
Najnowsze polskie wytyczne pochodzą z 2017 roku, a więc nie można ich traktować jako zgodnych z najnowszym stanem wiedzy.

Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące leczenia spondyloartropatii osiowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Wytyczne zagraniczne

Organizacja ³	Rok wydania	Cel
ANZMUSC/ARA	2024	Farmakologiczne leczenie chorób zapalnych stawów
PANLAR	2023	Leczenie spondyloartropatii osiowej
ASAS-EULAR	2022	Leczenie osiowych spondyloartropatii
SFR	2022	Postępowanie u chorych z zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ŁZS
SIR	2021	Leczenie spondyloartropatii osiowej
NICE	2021	Leczenie spondyloartropatii u dorosłych
ACR/SAA/SPARTAN	2019	Leczenie osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych i ZZSK

Rysunek 6.
Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii przedstawionych w wytycznych



³ ANZMUSC – Sieć badań klinicznych układu mięśniowo-szkieletowego Australii i Nowej Zelandii; ARA – Australijskie Towarzystwo Reumatologiczne; PANLAR – Ogólnoamerykańska Liga Stowarzyszeń Reumatologicznych; ASAS – Międzynarodowe Towarzystwo Spondyloartropatii, EULAR – Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi; NICE – Narodowy Instytut Zdrowia I Doskonalenia Opieki; SFR – Francuskie Towarzystwo Reumatologii; SIR – Włoskie Towarzystwo Reumatologiczne; ACR – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne, SAA – Amerykańskie Stowarzyszenie Stanów Zapalnych Kręgosłupa; SPARTAN Badania nad Spondyloartropatią i Sieć Terapeutyczna

Najważniejszym aspektem w leczeniu SpA jest indywidualne podejście do chorego. Wybór odpowiedniej metody terapeutycznej powinien zostać przeprowadzony w oparciu o charakterystykę stanu klinicznego chorego, biorąc pod uwagę obecność objawów osiowych oraz obwodowych, a także chorób współistniejących. Celem leczenia SpA powinna być kontrola objawów choroby oraz poprawa jakości życia chorego.

Zgodnie z wytycznymi jako leki pierwszego wyboru w leczeniu axSpA rekomendowane są **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**, które w przypadku aktywnej axSpA należy stosować przewlekle. W przypadku chorych z niewystarczającą odpowiedzią, przeciwwskazaniami lub nietolerancją NLPZ należy rozważyć stosowanie paracetamolu lub opioidów w celu doraźnego łagodzenia bólu.

Nie jest zalecane stosowanie ogólnoustrojowych **glikokortykosteroidów (GKS)** w axSpA. U chorych z przeważającymi objawami obwodowymi można rozważyć miejscowe zastosowanie GKS w celu ograniczenia procesu zapalnego.

U chorych z nr-axSpA (postać osiowa lub postać osiowa bez zmian radiograficznych) nie zaleca się stosowania **niebiologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh)**. Leczenie metotreksatem lub sulfasalazyną należy rozważyć natomiast jako II linię leczenia w przypadku, gdy inhibitory TNF-alfa nie są dostępne lub u chorych z objawami obwodowymi SpA.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi **leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (bLMPCh)** zalecane są jako II linia leczenia axSpA, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leki z grupy NLPZ i uporczywie utrzymującej się aktywności choroby, także w przypadku chorych z objawami obwodowymi. Wśród bLMPCh rekomendowane jest stosowanie **inhibitorów IL-17 – sekukinumabu, iksekizumabu** lub **inhibitorów TNF-alfa – etanerceptu, certolizumabu pegol**. W przypadku niepowodzenia leczenia należy zamienić leczenie na alternatywny lek z tej samej grupy inhibitorów lub zastosowanie **inhibitora JAK – tofacytynibu, upadacytynibu**.

Zgodnie z przedstawionymi wytycznymi **inhibitory IL-17 zalecane są w leczeniu chorych z czynną postacią osiową SpA bez zmian radiograficznych**.

Ponadto w wytycznych podkreśla się, że leczenie chorych z axSpA powinno być zindywidualizowane w zależności od aktualnych oznak i objawów choroby oraz charakterystyki chorego. Podczas doboru leczenia należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące i czynniki

psychospołeczne. Zgodnie z wytycznymi u chorych z zapaleniem błony naczyniowej oka lub NChZJ preferowane są przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF-alfa, podczas gdy u chorych z łuszczycą rekomendowane są inhibitory IL-17.

Podkreśla się także, że jak dotąd nie zidentyfikowano różnic w skuteczności leków stosowanych w populacji chorych z osiową SpA, a SpA z obecnością objawów obwodowych.

W wytycznych nie uwzględniono bimekizumabu, co jest związane z faktem, iż w momencie ich przygotowywania lek ten nie był jeszcze zarejestrowany w analizowanym wskazaniu. Należy jednak podkreślić, że odnalezione wytyczne kliniczne zalecają leczenie inhibitorami IL-17, jako jedną z preferowanych terapii chorych z osiową SpA.

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

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

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
Wytyczne zagraniczne		
ASAS-EULAR 2022	Zalecenia ogólne	<ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie ax-SpA powinno być spersonalizowane, w zależności czy obecne są objawy osiowe, czy obwodowe oraz w zależności od obecności chorób współtowarzyszących i czynników psychospołecznych; ○ Należy określić cel leczenia SpA; ○ W przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć poprawność diagnozy choroby i obecność chorób współistniejących; ○ W przypadku znacznej zmiany przebiegu choroby, należy rozważyć inne możliwe przyczyny objawów, a w celu oceny zmian zaleca się wykonanie badań obrazowych. <p>Siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Edukacja: <ul style="list-style-type: none"> ○ po rozpoznaniu axSpA chorych należy przeszkolić na temat axSpA (siła zaleceń: B, poziom dowodów: 2b); ○ należy zachęcić chorych do regularnej aktywności fizycznej i do fizjoterapii (siła zaleceń: A, poziom dowodów: 1a); ○ chorzy powinni zaprzestać palenia tytoniu (siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5).
SFR 2022		<ul style="list-style-type: none"> ○ Wybór leczenia i monitorowanie choroby powinny być dostosowane indywidualnie, w zależności od charakterystyki chorego (objawy podmiotowe i przedmiotowe, objawy pozastawowe); ○ Cel leczenia SpA: poprawa jakości życia, kontrola objawów i stanu zapalnego, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym oraz utrzymanie/przywrócenie choremu normalnego funkcjonowania, w tym samodzielności i udziału w aktywnościach społecznych i zawodowych; ○ Istotne jest szybkie rozpoznanie SpA oraz rozpoczęcie leczenia; <p>Siła zaleceń: B.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Opieka nad chorym z SpA powinna uwzględniać współpracę lekarza reumatologa z lekarzami innych specjalności z uwagi na potencjalnie ciężki, upośledzający i przewlekły charakter choroby. <p>Siła zaleceń: C.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Istotna jest edukacja chorych na temat radzenia sobie z chorobą. <p>Siła zaleceń: B.</p>
ANZMUSC/ ARA 2024	NLPZ i leki p/bólowe	<ul style="list-style-type: none"> ○ W leczeniu bólu w osiowej SpA nie należy rutynowo stosować opioidów [rekomendacja warunkowa]

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
PANLAR 2023		<ul style="list-style-type: none"> W przypadku aktywnej osiowej choroby SpA zaleca się leczenie NLPZ jako terapię pierwszego rzutu [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 8,9 (0,3)*] Brak zaleceń odnośnie 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)*] U chorych, u których osiągnięto stabilną lub nieaktywną chorobę 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 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		<ul style="list-style-type: none"> U chorych z bólem i sztywnością stawów lekami pierwszego wyboru są NLPZ; NLPZ powinny być stosowane przewlekłe, jeśli odpowiedź na leczenie jest zadowalająca, w przypadku, gdy stosowanie leków jest niezbędne do kontroli objawów axSpA; Zaleca się stosowanie NLPZ w maksymalnej możliwej dawce, z zachowaniem stosunku korzyści do ryzyka podczas ich stosowania; Siła zaleceń: A, poziom dowodów: 1a. W przypadku niepowodzenia leczenia NLPZ zaleca się stosowanie innych leków przeciwbólowych – paracetamolu i opioidów, jedynie, jeśli istnieją przeciwwskazania do leczenia II rzutu i/lub brak tolerancji. Siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5.
SFR 2022		<ul style="list-style-type: none"> Lekami pierwszego wyboru są NLPZ; NLPZ zaleca się stosować do dawki maksymalnej; Gdy leczenie jest skuteczne, należy kontynuować terapię w dawce i czasie dostosowanym do objawów, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści. Siła zaleceń: A. Leki przeciwbólne należy rozważyć w przypadku bólu resztkowego, w skojarzeniu z innymi sposobami leczenia. Siła zaleceń: B.
SIR 2021		<ul style="list-style-type: none"> Leczenie NLPZ stanowi terapię pierwszego rzutu w najniższej skutecznej dawce. Jeśli stosowanie NLPZ w najwyższej tolerowanej dawce przez 2 tyg. nie przynosi ustąpienia objawów bólowych, należy rozważyć zmianę

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
NICE 2021		<p>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].</p> <ul style="list-style-type: none"> 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].
		<ul style="list-style-type: none"> U chorych z axSpA, u których występuje ból, zaleca się stosowanie NLPZ; Nie jest zalecany żaden konkretny NLPZ (poziom zaleceń: bardzo niski); Należy ustalić sposób oceny klinicznej i monitorować czynniki ryzyka; Sugeruje się rozważenie stosowania leków gastroprotekcyjnych; W przypadku, gdy lek z grupy NPLZ jest stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez 2-4 tygodni i nie powoduje łagodzenia bólu należy rozważyć zmianę na inny NLPZ;
		<ul style="list-style-type: none"> Nie ma NLPZ, który jest rekomendowany jako lek pierwszego wyboru; U chorych ze stabilną ZZSK* i stabilną, axSpA bez zmian radiograficznych+ zaleca się warunkowe doraźne stosowanie leków z grupy NLPZ (poziom zaleceń: niski do średniego*, bardzo niski +); U chorych na aktywną axSpA bez zmian radiograficznych należy stosować leki z grupy NLPZ (poziom zaleceń: bardzo niski) w sposób ciągły; U chorych na aktywną axSpA bez zmian radiograficznych nie zaleca się stosowania NLPZ doraźnie (poziom zaleceń: bardzo niski);
PANLAR 2023	GKS	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z osiową postacią SpA zdecydowanie nie zaleca się długotrwałego stosowania ogólnoustrojowych glikokortykoidów [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 GKS [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 5,8 (2,5)*] U chorych ze stabilną chorobą osiową i aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych lub aktywnym zapaleniem jednego lub kilku stawów pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się miejscowe podawanie GKS [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: niski, poziom zgodności: 7,7 (1,4)]*
ASAS/EULAR 2022		<ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się przewlekłego stosowania doustnych GKS (siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5); W miejsce objęte procesem zapalnym można rozważyć miejscowe zastosowanie GKS (siła zaleceń: B, poziom dowodów: 2).

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
SIR 2021		<ul style="list-style-type: none"> ○ Nie zaleca się podawania GKS u chorych z osiową SpA [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]. ○ W przypadku aktywnego ZZSK u dorosłych z izolowanym czynnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ warunkowo zaleca się leczenie GKS podawanymi miejscowo [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]. ○ W przypadku chorych ze stabilnym ZZSK i zajęciem stawów obwodowych, do leczenia NLPZ należy dodatkowo stosować GKS podawane miejscowo [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]. ○ W przypadku chorych ze stabilnym ZZSK i z zapaleniem przyczepów ścięgniętych do leczenia NLPZ należy dodatkowo stosować GKS podawane miejscowo. Należy unikać iniekcji w okolicach ścięgna Achillesa, rzepki i mięśnia czworogłowego [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D].
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych z nr-axSpA nie zaleca się stosowania doustnych GKS (siła zaleceń: bardzo niska); ○ U chorych z izolowanym aktywnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych pomimo leczenia NLPZ można rozważyć warunkowo wstrzyknięcie GKS.
PANLAR 2023	ksLMPCh ⁴	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 stabilną lub nieaktywną chorobę 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		<ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych bez zapalenia stawów obwodowych nie zaleca się stosowania ksLMPCh; ○ Leczenie sulfasalazyną można rozważyć u chorych z objawami obwodowymi.
SIR 2021		<ul style="list-style-type: none"> ○ Chorym z postacią ZZSK z czysto osiowym zapaleniem stawów nie zaleca się leczenia ksLMPCh [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B].

⁴ Klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<ul style="list-style-type: none"> Podanie sulfasalazyny lub metotreksatu należy rozważyć u chorych ze stabilnym ZZSK oraz z wyraźnym obwodowym zapaleniem stawów, pomimo leczenia NLPZ oraz miejscowym podawaniem GKS [Poziom dowodów 1 (SSZ)/2 (MTX), Siła rekomendacji A (SSZ)/B (MTX)].
		<ul style="list-style-type: none"> U chorych z aktywną osiową SpA bez zmian radiograficznych, u których odpowiedź na leczenie NLPZ jest niewystarczająca warunkowo należy rozważyć leczenie sulfasalazyną lub metotreksatem, które należy brać pod uwagę wyłącznie w przypadku wyraźnego zapalenia stawów obwodowych lub gdy leczenie inhibitorem TNF-alfa nie jest możliwe.
ANZMUSC/ARA 2024		<ul style="list-style-type: none"> U osób z osiową spondyloartropatią, u których utrzymywała się niska aktywność choroby lub remisja od co najmniej 6 mies., 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	bLMPCh⁵ oraz inhibitory TNF-alfa	<ul style="list-style-type: none"> 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 mies. 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)*] Należy unikać 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 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 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 lub inhibitorem IL-17) lub inhibitorem JAK, zdecydowanie zaleca się cykliczne stosowanie lub przełączanie między terapiami o dowolnym z 3 mechanizmów działania (hamowanie TNF, hamowanie IL-17 lub

⁵ Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
		<p>hamowanie JAK) [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,4 (0,7)*];</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych z aktywną, osiową postacią SpA z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie NLPZ zdecydowanie zaleca się leczenie za pomocą inhibitorów TNF [siła rekomendacji: zdecydowane poparcie; poziom dowodów: umiarkowany, poziom zgodności: 8,5 (0,8)*] ○ U chorych z osiową postacią SpA i IBD zdecydowanie zaleca się terapię inhibitorami TNF 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>), warunkowo zaleca się leczenie inhibitorami TNF z przeciwciałami monoklonalnymi zamiast innych leczenia za pomocą innych bLMPCh [siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,6 (1)*]; ○ 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)*]; ○ 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 z grupy przeciwciał monoklonalnych, warunkowo zaleca się zastosowanie inhibitorów JAK [siła rekomendacji: warunkowe poparcie; poziom dowodów: bardzo niski, poziom zgodności: 8,1 (1,5)*].

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ASAS/EULAR 2022		<ul style="list-style-type: none"> ○ Leczenie inhibitorami IL-17, TNF-alfa, lub JAK należy rozważyć jako leki drugiego wyboru u chorych z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością axSpA mimo stosowania leków pierwszego wyboru; ○ Leczenie drugiego wyboru rozpoczyna się od zastosowania inhibitora IL-17 lub TNF-alfa; ○ W przypadku niepowodzenia leczenia bLMPCh należy rozważyć zmianę leczenia na inny bLMPCh; Siła zaleceń/poziom dowodu: B/2b; A/1b; D/5; ○ U chorych z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka w wywiadzie lub aktywnym NChZJ⁶, zaleca się stosowanie inhibitorów TNF-alfa, które są przeciwciałami monoklonalnymi (siła zaleceń: B, poziom dowodów: 2b); ○ U chorych z rozległą łuszczycą preferowane jest leczenie inhibitorami IL-17 (siła zaleceń: B, poziom dowodów: 1a); ○ + ○ W przypadku osiągnięcia długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki bLMPCh (inhibitory TNF-alfa: siła zaleceń: B, poziom dowodów: 1a; inhibitory IL-17: siła zaleceń: D, poziom dowodów: 5).
SIR 2021		<ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych z utrzymującą się wysoką aktywnością choroby pomimo stosowania NLPZ, należy rozważyć bLMPCh [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji A]. ○ Wybór rodzaju bLMPCh jako terapię pierwszego rzutu jest dowolny (inhibitory TNF lub IL-17) i powinien zależeć od dodatkowych warunków, takich jak występowanie objawów stawowych [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]. ○ U chorych z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu bLMPCh, preferowaną opcją II linii jest wybór bLMPCh innej klasy (inhibitor TNF lub IL-17) niż podanie leku o tym samym mechanizmie [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]. ○ U chorych z wtórnym brakiem odpowiedzi na leczenie pierwszego rzutu bLMPCh, można rozważyć podanie w II linii innego leku bLMPCh o tym samym mechanizmie działania [Poziom dowodów 5, Siła rekomendacji D]. ○ U chorych ze stabilnym ZZSK leczonych lekiem biologicznym w skojarzeniu z NLPZ, preferuje się zmianę na monoterapię bLMPCh. Preferowanym wyborem jest podawanie NLPZ na żądanie [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]; ○ Nie zaleca się przerywania leczenia bLMPCh, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku [Poziom dowodów 1, Siła rekomendacji B]; ○ U chorych z ZZSK oraz ostrym zapaleniem błony naczyniowej oka preferowanym wyborem powinny być inhibitory TNF [Poziom dowodów 3, Siła rekomendacji C];

⁶ U chorych z aktywnym nieswoistym zapaleniem jelit, leczenie inhibitorami IL-17 jest przeciwwskazane

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
NICE 2021		<ul style="list-style-type: none"> o U chorych z ZZSK i czynnym IBD warunkowo zaleca się wybór inhibitorów TNF jako preferowaną opcję leczenia [Poziom dowodów 3, Siła rekomendacji C].
		<p><u>Inhibitory TNF-alfa</u></p> <p><u>Golimumab:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Zaleca się rozważenie stosowania GOL w nr-axSpA o ciężkim stopniu nasilenia u chorych z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie NLPZ; o Jeśli GOL jest rozważany jako jedna z opcji leczenia, zaleca się wybrać lek pod względem kosztów; o Odpowiedź na leczenie GOL należy ocenić po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować w przypadku jasnych dowodów odpowiedzi (redukcja wskaźnika BASDAI do wartości wynoszącej 50% wartości początkowej lub o co najmniej 2 jednostki; redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm); <p><u>Adalimumab, certolizumab pegol i etanercept:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Zalecane jako opcja leczenia nr-axSpA o ciężkim stopniu nasilenia u dorosłych wykazujących niedostateczną odpowiedź lub nietolerancję na leczenie NLPZ; o Podczas wyboru leczenia należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące oraz obecność objawów obwodowych; o Wśród odpowiednich opcji leczenia, należy wybrać opcję najkorzystniejszą cenowo; o Odpowiedź na leczenie należy ocenić 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy kontynuować tylko jeśli występują jasne dowody skuteczności, definiowane jako redukcja wyniku BASDAI o 50% względem wartości początkowej lub o 2 bądź więcej jednostek i redukcja bólu kręgosłupa na skali VAS o 2 cm lub więcej; o Zmianę leczenia na inny inhibitor TNF-alfa zaleca się w przypadku braku tolerancji lub braku odpowiedzi na leczenie pierwszym inhibitorem TNF-alfa lub u chorych, u których choroba przestała odpowiadać po początkowej odpowiedzi. Stosując wynik BASDAI i wyniki bólu kręgosłupa wg VAS, należy wziąć pod uwagę wszelkie trudności fizyczne, sensoryczne lub w uczeniu się lub trudności w komunikacji, które mogłyby wpłynąć na odpowiedzi w kwestionariuszu, i wprowadzić wszelkie rozważane przez nich poprawki.

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACR/SAA/SPARTAN 2019		<ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych z nr-axSpA z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ zaleca się terapię inhibitorem TNF-alfa (siła zaleceń: wysoka); ○ Leczenie inhibitorem TNF-alfa przynosi więcej korzyści niż brak tej terapii (siła zaleceń: wysoka); ○ Nie zaleca się żadnego szczególnego inhibitora TNF-alfa jako leku z wyboru (siła zaleceń: umiarkowana); ○ W nr-axSpA warunkowo rekomenduje się stosowanie inhibitorów TNF-alfa zamiast inhibitorów IL-17 (sekukinumabu i iksekizumabu); ○ Nie zaleca się zmiany na leczenie lekiem biopodobnym do pierwszego inhibitora TNF-alfa; ○ Wskazuje się na wyższość terapii inhibitorem TNF-alfa nad stosowaniem tofacytynibu; ○ U chorych leczonych inhibitorem TNF-alfa i NLPZ warunkowo zalecana jest kontynuacja terapii inhibitorem TNF-alfa ponad leczenie skojarzone. U chorych ze stabilną nr-axSpA leczonych inhibitorem TNF-alfa i kIMPCh warunkowo zalecane jest leczenie samym inhibitorem TNF-alfa zamiast skojarzenia dwóch leków; ○ U chorych z utrzymującymi się objawami pomimo terapii pierwszym zastosowanym inhibitorem TNF-alfa, warunkowo zalecane jest dodawanie sulfasalazyny lub metotreksatu na rzecz leczenia nowym lekiem biologicznym. U chorych otrzymujących leczenie inhibitorem TNF-alfa warunkowo nie zaleca się jednoczesnego stosowania małych dawek metotreksatu; ○ U chorych przy wtórnym braku efektu leczenia inhibitorem TNF-alfa należy rozważyć leczenie innym lekiem z grupy inhibitorów TNF-alfa ponad leczeniem innym lekiem biologicznym. Poziom zaleceń: Bardzo niski.
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Sekukinumab	<ul style="list-style-type: none"> ○ U chorych z nr-axSpA w drugiej linii leczenia warunkowo zalecane jest leczenie sekukinumabem zamiast braku tego leczenia; ○ U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do leczenia inhibitorem TNF-alfa warunkowo zaleca się leczenie sekukinumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem; ○ U chorych leczonych inhibitorem TNF-alfa z brakiem odpowiedzi na leczenie zaleca się stosowanie sekukinumabu niż zmianę na inny inhibitor TNF-alfa;

Organizacja i rok wydania wytycznych	Zalecenia	
	Terapia	Populacja
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Iksekizumab	<ul style="list-style-type: none"> o U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ warunkowo należy rozważyć leczenie iksekizumabem zamiast braku leczenia iksekizumabem (poziom zaleceń: bardzo niski); w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitorów TNF-alfa warunkowo zaleca się leczenie iksekizumabem zamiast leczenia sulfasalazyną, metotreksatem lub tofacytynibem (poziom zaleceń: bardzo niski); o U chorych leczonych inhibitorem TNF-alfa z brakiem odpowiedzi na leczenie zaleca się leczenie iksekizumabem niż inny rodzaj inhibitora TNF-alfa (poziom zaleceń: bardzo niski); o W aktywnym nr-axSpA stosowanie iksekizumabu jest zalecane pomimo terapii NLPZ i w przypadku przeciwwskazań do stosowania inhibitora TNF-alfa i ta terapia wyróżnia się wyższością nad stosowaniem metotreksatu, sulfasalazyny i tofacytynibu (poziom zaleceń: bardzo niski/niski); o W aktywnym nr-axSpA mimo stosowania NLPZ należy rozważyć leczenie iksekizumabem i uznaje się wyższość tej terapii od jej braku (poziom zaleceń wysoki).
ACR/SAA/SPARTAN 2019	Tofacytynib	<ul style="list-style-type: none"> o U chorych z nr-axSpA z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ warunkowo zaleca się leczenie tofacytynibem ponad brak leczenia (poziom dowodów: bardzo niski).
ASAS-EULAR 2022	Inne	<ul style="list-style-type: none"> o Alloplastykę stawu biodrowego należy rozważyć w przypadku bólu opornego na leczenie lub u chorych z niepełnosprawnością i zmianami radiograficznymi, niezależnie od wieku chorego; o Korekcyjna osteotomia kręgosłupa może być rozważona u chorych z ciężką, pogarszającą sprawność deformacją. <p>Siła zaleceń: C, poziom dowodów: 4.</p>

*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 uznaje 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 (niebieskawo-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 oczekiwanemu.
- 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-ADOLPMENT i zgodnie z listą kontrolną raportowania AGREE w celu zapewnienia kompletności i przejrzystości raportowania w wytycznych praktycznych

ASAS-EULAR 2022

Siła zaleceń:

A – zalecenia oparto na spójnych dowodach poziomu 1;

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

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

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

Poziom dowodów:

1a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań RCT;

1b – pojedyncze badanie RCT;

2a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kohortowych;

2b – pojedyncze badanie kohortowe (w tym niskiej jakości badanie RCT);

3a – przegląd systematyczny z zachowaniem homogeniczności badań kliniczno-kontrolnych;

3b – pojedyncze badania kliniczno-kontrolne;

4 – opisy przypadków oraz niskiej jakości badania kohortowe i kliniczno-kontrolne;

5 – opinia eksperta bez wyraźnej oceny krytycznej lub oparta na fizjologii, badaniach laboratoryjnych.

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;

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

3.7.2. Aktualna praktyka kliniczna w Polsce

Lekami stosowanymi w leczeniu nr-SpA w Polsce są:

- leki przeciwbólowe – NLPZ; dodatkowo można zastosować opioidy, paracetamol;
- leki modyfikujące przebieg choroby: sulfasalazyna, metotreksat;
- leki biologiczne: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab.

W pierwszej linii leczenia SpA, zgodnie z opisanymi powyżej wytycznymi, stosuje się **NLPZ**, które w Polsce finansowane są w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece. Do dostępnych w Polsce NLPZ zalicza się m.in. diklofenak, meloksykam, naproksen i ketoprofen. Leki z grupy NLPZ działają zarówno przeciwbólowo, jak i przeciwzapalnie i w SpA stosowane są w maksymalnej zalecanej i tolerowanej dawce. W przypadku braku skuteczności dwóch różnych NLPZ w czasie 4 tyg. zaleca się zastosowanie drugiej linii leczenia.

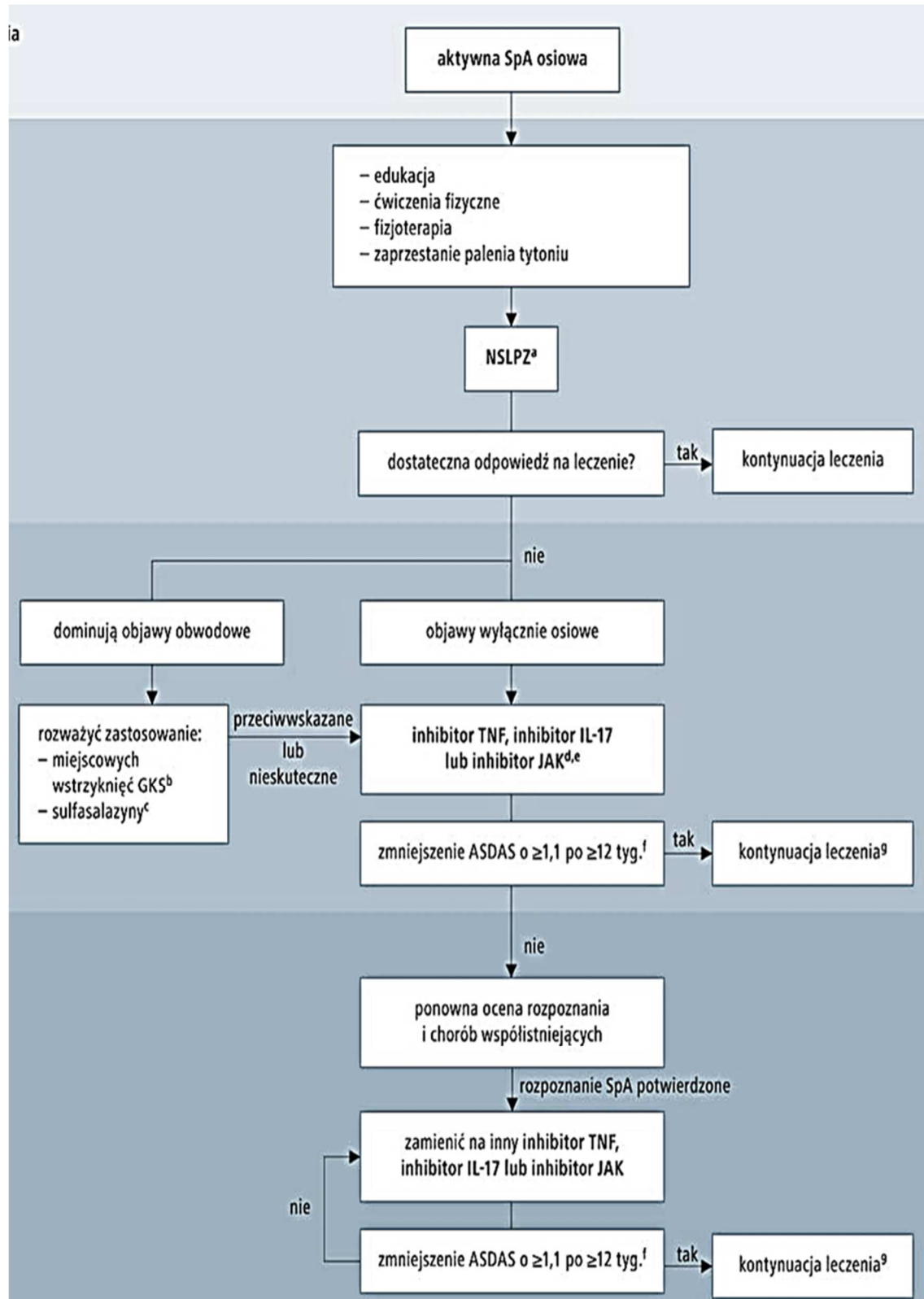
W przypadku nieustępującego bólu mimo stosowania NLPZ stosuje się inne leki analgetyczne w celu uśmierzenia dolegliwości bólowych. Do tych leków zalicza się paracetamol i leki z grupy opioidów, m.in. tramadol.

Miejscowe GKS w formie wstrzyknięć dostawowych stosowane są jedynie w przypadku utrzymującego się stanu zapalnego w stawach obwodowych. Nie stosuje się ogólnoustrojowych GKS w leczeniu SpA. Leki modyfikujące przebieg choroby (sulfasalazyna, metotreksat) stosowane są jedynie u chorych z obwodową SpA.

W drugiej linii leczenia SpA **finansowane w Polsce jest stosowanie certolizumabu pegol, etanerceptu, iksekizumabu i sekukinumabu** w ramach *Programu lekowego B.82*. Dokładne kryteria kwalifikacji do *Programu lekowego B.82* opisano w rozdziale 5.

Na poniższym rysunku przedstawiono schemat postępowania w axSpA w Polsce zgodnie z najnowszymi wytycznymi *ASAS-EULAR*.

Rysunek 7.
Schemat postępowania w osiowej SpA w Polsce



^a przez 4 tyg. w dawce maksymalnej lub największej tolerowanej; w przypadku braku skuteczności po 2 tyg. zamienić na inny NLPZ

^b w przypadku dominującego zajęcia ≤ 2 stawów obwodowych, stawów krzyżowo-biodrowych lub przyczepów ścięgnistych

^c tylko w przypadku dominującego zapalenia stawów obwodowych w dawce 3g/dobę przez 3 mies., jeśli tolerowana

^d kryteria włączenia: zwiększone stężenie CRP i/lub zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MR lub na RTG; nieskuteczność standardowego leczenia; duża aktywność choroby (ASDAS $\geq 2,1$ / BASDAI ≥ 4)

^e obecnie практикуje się zastosowanie inhibitora TNF-alfa lub inhibitora IL-17, u chorych z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka lub NChZJ zaleca się stosowanie inhibitora TNF będącego przeciwciałem monoklonalnym, a u chorych z łuszczycą inhibitora IL-17

^f lub BASDAI o ≥ 2 po ≥ 12 tyg.

^g u chorych z remisją utrzymującą się ≥ 6 mies. rozważyć zmniejszenie dawkowania inhibitora TNF lub inhibitora IL-17

Źródło: *Goncerz 2023*

3.7.3. Niezaspokojona potrzeba lecznicza

SpA jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną, w przebiegu której dochodzi do zarośnięcia stawów, a następnie do kostnienia więzadeł ze stopniowym ograniczeniem ruchomości kręgosłupa. Ponadto w przebiegu choroby często pojawiają się objawy pozastawowe [PTR 2022]. Choroby zapalne stawów stanowią istotny problem zdrowotny i społeczny [PTR 2021].

Chorzy z axSpA doświadczają znacznego obciążenia chorobą, ponieważ objawy w sposób znaczący oddziałują na ich codzienne życie. Obciążenie to jest szczególnie istotne w kontekście występowania bólu, zmęczenia, sztywności i trudności ze snem, co prowadzi między innymi do ograniczenia zdolności chorych do pracy [Boonen 2006, Cooksey 2015].

Jak podkreślono w raporcie PTR 2022, **spondyloartropatie osiowe są chorobami prowadzącymi do ograniczenia sprawności, a w niektórych przypadkach nawet do znacznego stopnia niepełnosprawności**. Oprócz zajęcia szkieletu osiowego, choroba może przebiegać także z współwystępowaniem objawów obwodowych, w tym nieswoistego zapalenia jelit, zapalenie przyczepów ścięgnistych, obwodowego zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka oraz łuszczycy. Początek choroby w młodym wieku i postępujące ograniczenie ruchomości kręgosłupa stanowią znaczące obciążenie społeczno-ekonomiczne [PTR 2022]. **Badania dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) wykazały silne pogorszenie jakości życia chorych z nr-axSpA**. Na pogorszenie jakości życia dodatkowo wpływają objawy obwodowe SpA [Hunter 2021, Jacobsson 2014].

Choroba często zostaje rozpoznana z opóźnieniem, w zaawansowanym stadium, kiedy mimo zastosowanego leczenia trudno jest osiągnąć jej kontrolę. Dlatego też, w celu

ograniczenia postępu choroby, szczególnie istotny jest dostęp do skutecznego leczenia już na wczesnym etapie jej trwania [Kishimoto 2021, PTR 2022]. Celem leczenia SpA jest utrzymanie ruchomości kręgosłupa i prawidłowej postawy, spowolnienie postępu uszkodzeń strukturalnych oraz zmniejszenie nasilenia objawów choroby i poprawa jakości życia chorych [EMA 2023, PTR 2022].

Dużym problemem w doborze właściwego leczenia u chorych z SpA jest heterogenny charakter i mnogość możliwych manifestacji choroby. Dlatego tak ważne jest indywidualne podejście do chorego i całościowa ocena objawów podmiotowych i przedmiotowych przed wyborem terapii [ASAS-EULAR 2022].

Podstawę leczenia nr-axSpA stanowią leki z grupy NLPZ, które wykazują skuteczność w zakresie zmniejszania dolegliwości bólowych i sztywności kręgosłupa, jednak często nie powodują zahamowania postępujących uszkodzeń strukturalnych. Ponadto, wielu chorych traci lub nie wykazuje wystarczającej odpowiedzi na leczenie za pomocą NLPZ [EMA 2023]. Jest to znamienne w kontekście tego, że możliwości terapeutyczne w osiowej SpA u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ są ograniczone – konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat i sulfasalazyna oraz GKS nie są skuteczne w leczeniu objawów osiowych i z tego powodu nie są zalecane [ASAS-EULAR 2022, EMA 2023].

U chorych z aktywną nieradiograficzną SpA i niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ stosowane jest leczenie biologiczne, jednak dostęp do takiego leczenia jest bardzo niski, o czym świadczy liczba chorych leczonych w Programie lekowym B.82. Należy zauważyć, że zgodnie ze stanowiskiem ekspertów klinicznych z Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dostęp do leczenia biologicznego w Polsce w zakresie terapii chorób zapalnych stawów 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].

Wśród dostępnych w ramach leczenia biologicznego opcji terapeutycznych stosować można między innymi inhibitory TNF-alfa. **Rozpoczęcie leczenia axSpA inhibitorem TNF-alfa w zaawansowanym etapie choroby wiąże się z małą skutecznością, a ok. 40% chorych nie toleruje lub niewystarczająco odpowiada na takie leczenie. Ponadto u chorych z odpowiedzią na inhibitor TNF-alfa często nie osiąga się remisji choroby** [Tahir 2021].

Dodatkowo podczas leczenia inhibitorem TNF-alfa często występuje utrata odpowiedzi na leczenie spowodowana neutralizacją leku przez pojawienie się przeciwciał [PTR 2022]. Niewystarczająca odpowiedź i resztkowy proces zapalny niekorzystnie wpływają na przebieg nr-axSpA [EMA 2023].

Kolejną grupą leków biologicznych, które są dostępne w leczeniu nieradiograficznej SpA są inhibitory IL-17. Wśród grupy interleukiny 17 w rozwoju chorób immunologicznych szczególne znaczenie ma IL-17A i IL-17F. Interleukina 17A działa prozapalnie, reguluje funkcje i migrację limfocytów Th17 oraz odpowiada za integralność błony śluzowej, a IL-17F wykazuje działanie podobne do IL-17A. IL-17A i IL-17F mogą tworzyć homo- i heterodimery, które wiążą się z receptorem IL-17, aktywując szlaki sygnałowe prowadzące do uwalniania cytokin prozapalnych [Tam 2022]. Wyniki badań potwierdzają, że inhibitory IL-17 są skuteczne w nr-axSpA oraz innych postaciach klinicznych SpA. Potwierdzono także skuteczność ich stosowania w przypadku manifestacji obwodowych choroby przebiegających z zapaleniem przyczepów ścięgniastych, palców i stawów [PTR 2022]. **Do obecnie stosowanych inhibitorów IL-17 w nieradiograficznej SpA należą jedynie dwie opcje terapeutyczne: sekukinumab i iksekinumab, których stosowanie wiąże się z licznymi ograniczeniami. Spośród nich do najistotniejszych należy ich działanie wyłącznie na IL-17A oraz często niezyskiwanie wystarczających efektów terapeutycznych.** Należy podkreślić, że resztkowy proces zapalny powoduje progresję choroby [EMA 2023, Tahir 2021].

Pomimo leczenia obecnie dostępnymi terapiami biologicznymi u wielu chorych nie udaje się osiągnąć i utrzymać remisji choroby. Ze względu na ograniczoną ilość opcji terapeutycznych, nierzadko zdarza się, że chory jest leczony z niepowodzeniem kolejno wszystkimi dostępnymi bLMPCh [Deodhar 2020, Juanola 2022]. Znaczny odsetek chorych z axSpA doświadcza niepowodzenia leczenia i otrzymuje terapię drugiej lub trzeciej linii [Navarro-Compan 2017]. Co istotne, brak skuteczności jednej terapii może oddziaływać na skuteczność kolejnej [Manica 2020, Navarro-Compân 2017].

W związku z tym u wielu chorych nadal występuje niezaspokojona potrzeba uzyskania kontroli choroby, poprawy funkcjonowania fizycznego oraz zapobiegania progresji SpA i nieodwracalnym uszkodzeniom strukturalnym [Strand 2017]. **Osiągnięcie oraz utrzymanie remisji klinicznej przez dłuższy czas u większego odsetka chorych byłoby możliwe dzięki dostępności innowacyjnych leków o różnych mechanizmach działania** [PTR 2022].

Bimekizumab wyróżnia się na tle sekukinumabu i iksekinumabu, a więc inhibitorów IL-17A, innowacyjnym i szerokim mechanizmem działania. Bimekizumab wiąże się wybiórczo i z wysokim powinowactwem zarówno z cytokinami IL-17A i IL-17F, które są kluczowe w rozwoju osiowej SpA. Efekt synergistyczny wynikający z takiego mechanizmu działania wiąże się z dużą skutecznością eliminowania procesu zapalnego, a więc także z zahamowaniem progresji zmian strukturalnych, oraz skuteczniejszą odpowiedzią kliniczną podczas stosowania BIM niż innych, wybiórczych inhibitorów IL-17. Dodatkowo, produkcja IL-17 może być indukowana niezależnie od sygnalizacji IL-23, co jest 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.

Dualny mechanizm działania bimekizumabu pozwala na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych, działanie na IL-17A i IL-17F skuteczniej zmniejsza ekspresję genów i cytokin prozapalnych oraz migrację neutrofilów w porównaniu z działaniem wybiórczym na IL-17A. Ponadto, bimekizumab wykazuje szybszy początek działania w porównaniu z inhibitorami IL-17A, korzystny profil bezpieczeństwa i wysoką tolerancję [Adams 2020, Maroof 2017, Tahir 2021, Reis 2019].

Należy podkreślić, że skuteczność ta została udowodniona w badaniach klinicznych. Remisja, niska aktywność choroby i wysokie wskaźniki odpowiedzi są związane z poprawą funkcjonowania fizycznego, jakości życia i wydajności pracy [Magrey 2022a]. W badaniach *BE MOBILE* chorzy stosujący BIM, osiągający odpowiedź kliniczną według bardziej rygorystycznych kryteriów wykazywali znacząco większą poprawę względem wartości wyjściowej w zakresie funkcjonowania fizycznego i wyników dotyczących jakości życia (BASFI, ASQoL, SF-36) niż chorzy z grupy kontrolnej [van der Heijde 2023]. Jest to znamienne w kontekście tego, że pomimo stosowania obecnie refundowanych opcji terapeutycznych wielu chorych nie osiąga remisji lub niskiej aktywności choroby.

Wybór konkretnego leku w nieradiograficznej SpA uzależniony jest od wielu czynników, wśród których wymienia się m.in. obecność objawów pozastawowych czy chorób współistniejących. Wskazuje się na zwiększoną częstość występowania obwodowego zapalenia stawów, zapalenia przyczepów ścięgniastych i zapalenia palców (ang. *dactylitis*) w populacji chorych z nr-axSpA. Jest to znamienne w kontekście pozostałych wskazań rejestracyjnych bimekizumabu, obejmujących też łuszczycę plackowatą czy łuszczycowe zapalenie stawów, w związku z czym lek ten należy uznać jako stanowiący istotny element terapii w przypadku współwystępowania tych chorób [Michelena 2020]. Dobór leczenia zależy również od

preferencji chorego dotyczących drogi i częstości podania leku – najczęściej leki biologiczne stosuje się podskórnie z różną częstością podania, infliksymab podaje się dożylnie, a inhibitory JAK doustnie [Czarnik 2021, Sammaritano 2020].

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na pierwszy stosowany lek biologiczny zalecane jest zastosowanie leku o innym mechanizmie działania, z czego do najczęściej stosowanych zalicza się zmianę inhibitora TNF-alfa na inhibitor IL-17 lub JAK. W przypadku utraty odpowiedzi na lek można rozważyć zastosowanie leku z tej samej grupy, dlatego też konieczny jest dostęp do wielu opcji terapeutycznych z grup ww. leków, co zwiększy prawdopodobieństwo powodzenia nowo zastosowanej terapii i usprawni proces terapeutyczny [Czarnik 2021, Sammaritano 2020].

Podsumowując, spondyloartropatia jest postępującą chorobą reumatyczną, w przypadku której wielu chorych nie osiąga wystarczającej odpowiedzi na leczenie dostępnymi terapiami. W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba lecznicza na wprowadzenie alternatywnych skutecznych terapii [EMA 2023]. Potrzebne są nowe opcje leczenia, ponieważ wielu chorym nie udaje się osiągnąć remisji lub niskiej aktywności choroby. **Odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę leczniczą w nieradiograficznej SpA jest bimekizumab, który poprzez innowacyjny dualny mechanizm działania wykazuje dużą skuteczność w leczeniu analizowanej populacji chorych oraz jest opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów.**

4. 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 osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma UCB Pharma S.A. Bimzelx® dostępny jest w dawce 160 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce lub w wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym.

Bimekizumab jest pierwszym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, odznaczającym się dualnym mechanizmem działania, hamującym zarówno IL-17A, jak i IL-17F. Wynikający z tego efekt synergistyczny wiąże się z osiągnięciem wymiernej skuteczności leczenia, w tym obejmującej eliminację procesu zapalnego.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianej interwencji.

Tabela 4.
Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®

Kod ATC⁷	<u>Grupa farmakoterapeutyczna:</u> leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin <u>kod ATC:</u> L04AC21
Działanie leku	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 IL17F są związane z patogenezą szeregu chorób zapalnych o podłożu immunologicznym, w tym spondyloartropatii osiowej. IL-17A i IL-17F współdziałają i (lub) wykazują synergię z innymi cytokinami prozapalnymi w celu wywołania stanu zapalnego. IL17-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 spondyloartropatią osiową. 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

⁷ klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

<p>Zarejestrowane wskazanie</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).</p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest wskazany w leczeniu dorosłych z czynnym zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja terapii konwencjonalnej.</p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.</p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx®, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany do leczenia czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja jednego lub kilku leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby.</p>
<p>Dawkowanie i sposób przyjmowania</p>	<p><u>Dawkowanie:</u></p> <p>Zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową 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 czasie szesnastu tygodni leczenia.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> Produkt leczniczy Bimzelx® podaje się we wstrzyknięciu podskórnym. Odpowiednie miejsca wstrzyknięcia to uda, brzuch i ramiona. Należy zmieniać miejsca wstrzyknięcia i nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, posiniaczona, zaczerwieniona albo stwardniała. Nie wolno wstrząsać ampułko-strzykawek ani wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. 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 ampułko-strzykawki lub wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego, jeśli lekarz uzna to za odpowiednie. 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>W ramach Programu lekowego B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”</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>Zwiększone stężenie cytokin podczas przewlekłego stanu zapalnego powoduje zahamowanie wytwarzania niektórych enzymów układu CYP450. Leki przeciwzapalne, takie jak bimekizumab, mogą powodować normalizację poziomu enzymów CYP450, której towarzyszy niższa ekspozycja na produkty lecznicze, metabolizowane przez CYP450. W związku z tym nie można wykluczyć klinicznie istotnego wpływu na substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym, których dawkę dostosowuje się indywidualnie (np. warfarynę). W momencie rozpoczęcia leczenia bimekizumabem u chorych leczonych tego rodzaju produktami leczniczymi należy rozważyć kontrolę leczenia.</p> <p>Nie należy podawać jednocześnie z bimekizumabem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.</p> <p>Przeciwskazaniem do leczenia bimekizumabem jest klinicznie istotne czynne zakażenie.</p> <p>Stosowanie bimekizumabu może zwiększać ryzyko zakażeń, takich jak zakażenia górnych dróg oddechowych i kandydoza jamy ustnej. Należy</p>

	<p>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.</p> <p>Chorych leczonych bimekizumabem należy poinstruować, aby w razie wystąpienia objawów przedmiotowych albo podmiotowych wskazujących na zakażenie skonsultowali się z lekarzem. Należy obserwować chorych przyjmujących bimekizumab w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy.</p> <p>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>W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie bimekizumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia.</p> <p>Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania bimekizumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodkowy/płodowy, poród ani rozwój pourodzeniowy. Jako środek zapobiegawczy, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego 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 leczniczego 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. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.</p> <p>Produkt leczniczy Bimzelx® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.</p>
<p>Niezbędne monitorowanie stosowania technologii</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest oznaczony symbolem odwróconego czarnego trójkąta, co oznacza, że produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie.</p> <p>Po dopuszczeniu produktu leczniczego Bimzelx® do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Bimzelx®. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.</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><u>Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (ICD-10: J06) i kandydoza jamy ustnej (ICD-10: B37.0).</u></p>
<p>Finansowanie ze środków publicznych w Polsce</p>	<p>Produkt leczniczy Bimzelx® jest obecnie finansowany w ramach następujących Programów Lekowych:</p> <p>B.47 „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”</p>

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

4.1. Rekomendacje dotyczące finansowania bimekizumabu

Poszukiwano rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji⁸ wydanych przez zagraniczne organizacje:

- AWMSG (walijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.awmsg.org/>;
- CADTH (kanadyjska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.cadth.ca/>;
- HAS⁹ (francuska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.has-sante.fr/portail/>;
- NICE (agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) – <https://www.nice.org.uk/>;
- PBAC (australijska agencja oceny technologii medycznych) – <https://www.health.gov.au/>;
- SMC (szkockie konsorcjum ds. leków) – <https://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- G-BA (niemiecka komisja federalna) – <https://www.g-ba.de/>.

W ramach analizy poszukiwano także rekomendacji¹ dotyczących finansowania bimekizumabu we wnioskowanym wskazaniu wydanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce.

⁸ Nie wyszukiwano zagranicznych rekomendacji dla technologii opcjonalnych

⁹ 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.

Łącznie odnaleziono 3 rekomendacje dotyczące finansowania bimekizumabu wydane przez NICE, SMC oraz G-BA. Wszystkie rekomendacje były **pozytywne**.

W październiku 2023 r. NICE wydało pozytywną rekomendację dotyczącą 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;
- w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej.

Zgodnie z treścią tej rekomendacji leczenie BIM jest zalecane wówczas, gdy 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 [NICE 2023]. Warto zauważyć, że początkowo ocena zasadności finansowania BIM miała być przeprowadzona osobno dla nr-axSpA i ZZSK. Planowane było więc wydanie oddzielnych rekomendacji dla nr-axSpA pod innym procesem, niż ostatecznie został rozpatrywany [NICE 2022].

Na stronie AWMSG odnaleziono ponadto informację, że odstąpiono od wydania rekomendacji ze względu na planowane wydanie rekomendacji przez NICE.

Pozytywną rekomendację w sprawie refundacji produktu leczniczego Bimzelx® w leczeniu osiowych spondyloartropatii wydało w listopadzie 2023 roku SMC. Populacja obejmuje:

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

W grudniu 2023 roku G-BA wydał pozytywną rekomendację dla bimekizumabu w leczeniu dorosłych chorych z aktywną nieradiograficzną postacią spondyloartropatii osiowej z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, wskazywanymi przez podwyższone stężenie białka CRP i/ lub w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

W ramach przeszukiwania stron organizacji nie odnaleziono żadnych innych dokumentów dotyczących finansowania bimekizumabu w analizowanym wskazaniu.

Szczegółowy opis przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Charakterystyka rekomendacji finansowych dla bimekizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
Bimzelx® (bimekizumab)	NICE 2023	Pozytywna	Dorośli chorzy z nr-axSpA i ZZSK.	<p>NICE rekomenduje bimekizumab w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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; o w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej. <p>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.</p>
	SMC 2023	Pozytywna	Dorośli chorzy z nr-axSpA i ZZSK.	<p>SMC rekomenduje bimekizumab w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 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; o w leczeniu dorosłych chorych z aktywnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, w przypadku braku wystarczającej skuteczności lub nietolerancji terapii konwencjonalnej. <p>Bimekizumab stanowi opcję terapeutyczną w ramach leków immunosupresyjnych stosowanych w analizowanej populacji chorych. Ponadto, decyzję oparto na wynikach efektywności kosztowej.</p>
	G-BA 2023	Pozytywna, z brakiem wykazania dodatkowej korzyści	Dorośli chorzy z nr-axSpA.	G-BA rekomenduje bimekizumab 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

Terapia	Organizacja, rok wydania rekomendacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja	Uzasadnienie
				<p>wystarczającej skuteczności lub nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Eksperti G-BA wskazali że nie udowodniono dodatkowej korzyści terapeutycznej.</p>

5. Komparatory

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT) [AOTMiT 2016] 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.

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* [Rozporządzenie MZ 2023] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 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.

Zgodnie z wytycznymi oraz sposobem finansowania terapii w Polsce przedstawionymi w rozdziale 3.7.1 w pierwszej linii leczenia chorych z SpA stosuje się NLPZ, które są finansowane w Polsce w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece. Zastosowanie bLMPCh należy rozważyć jako drugą linię leczenia u chorych z uporczywie utrzymującą się wysoką aktywnością choroby mimo stosowania leków pierwszego wyboru. Do zalecanych bLMPCh w leczeniu SpA bez zmian radiograficznych należą **inhibitory IL-17**, TNF-alfa oraz JAK. Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia bLMPCh za pomocą inhibitora IL-17 lub inhibitora TNF-alfa, a w przypadku niepowodzenia należy zmienić leczenie na inny bLMPCh.

Aktualnie w Polsce praktyka kliniczna dla analizowanej populacji określona jest zapisami Programu Lekowego B.82 (*Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)*), w ramach którego finansowane są leki: certolizumab pegol, etanercept, iksekizumab i sekukinumab.

Do leczenia w Programie Lekowym B.82 kwalifikują się chorzy:

- z przewlekłym bólem krzyża trwającym > 3 miesięcy i pojawieniem się objawów przed 45 r.ż., z obecnym zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych widocznym w badaniu MRI bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo – biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG lub z obecnym antygenem HLA-B27 z ustalonym

rozpoznaniami axSpA oraz chorzy z zapaleniem stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych z rozpoznaniem SpA obwodowej na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych SpA wg ASAS 2010 oraz

- z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:
 - przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch NLPZ stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce;
 - przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby (sulfasalazyna w dawce 2-3g/dobę lub maksymalnej tolerowanej lub metotreksat w dawce 25mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej) przez okres minimum 3 miesięcy każdym lub po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym GKS;
 - przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch NLPZ kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce lub co najmniej jednokrotnego miejscowego podania GKS lub
- z ustalonym rozpoznaniem nr-axSpA, wcześniej leczonych biologicznie w niniejszym programie lekowym, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF-alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF-alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego [Program Lekowy].

Lek Bimzelx® ma być finansowany w Polsce w leczeniu spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach *Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)*.

W związku z tym stwierdzono, że potencjalnymi komparatorami dla bimekizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, są leki finansowane w ramach Programu lekowego B.82:

I. Inhibitory TNF-alfa:

- certolizumab pegol;
- etanercept;

II. Inhibitory IL-17:

- iksekizumab;
- sekukinumab.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółową charakterystykę omawianych komparatorów.

Tabela 6.
Charakterystyka komparatorów

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
Inhibitory TNF-alfa							
Certolizumab pegol (Cimzia®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa</p> <p>Kod ATC: L04AB05</p>	01.10. 2009 r. UCB Pharma S.A	<p>Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-alfa. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa. Neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-alfa w sposób zależny od dawki.</p>	<p>Produkt leczniczy Cimzia® jest wskazany w leczeniu m.in.: dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem CRP lub wykazanymi badaniami MRI, z niewystarczającą odpowiedzią</p>	<p><u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Dawka nasycająca:</u> 400 mg podskórnie (2 wstrzyknięcia po 200 mg) w 0., 2. i 4. tygodniu; <u>Dawka podtrzymująca:</u> 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie. Po co najmniej roku leczenia u chorych z utrzymującą się remisją można rozważyć obniżenie dawki 	<p>Nie wskazano działań niepożądanych w kategorii „bardzo częste”. Do często zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono: zakażenia bakteryjne i wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia, bóle głowy, zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby,</p>	<p>Finansowanie w ramach:</p> <p>Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych: B.33., B.35., B.36., B.47.</p> <p>Poziom odpłatności: bezpłatny</p>

¹⁰ 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) oraz niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ 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 ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
				lub nietolerancją NLPZ.	do 200 mg co 4 tygodnie. <u>Sposób podania:</u> Lek należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml) w udo lub brzuch.	wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.	
Etanercept (m.in. Erelzi®)	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa Kod ATC: L04AB01	23.06.2017 r. Sandoz GmbH	Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny; może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (m.in. cytokiny, cząsteczki adhezyjne	Produkt leczniczy Erelzi® jest wskazany w leczeniu m.in.: dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem CRP i (lub) zmianami w MR, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ.	<u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u> 25 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w czasie 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie terapii u chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie w tym czasie.	Do bardzo często lub często zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia, ból głowy, reakcje alergiczne, powstawanie autooprzeciwciał, świąd, wysypka i gorączka	Finasowanie w ramach: Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych: B.33.; B.35.; B.36.; B.47. 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 ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.		<u>Sposób podania:</u> Etanercept podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.		
Inhibitory IL-17							
Iksekizumab (Taltz®)	<p>Grupa farmakoterapeutyczna:</p> <p>Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny</p> <p>Kod ATC:</p> <p>L04AC13</p>	25.04.2016 r. Eli Lilly and Company	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem i swoistością wiąże się z IL-17A (IL-17A i IL-17A/F). Podwyższone stężenie IL-17A odgrywa pewną rolę w patogenezie spondyloartropatii osiowej przez indukowanie stanu zapalnego prowadzącego do erozyjnego uszkodzenia kości i patologicznego tworzenia nowej kości. Neutralizacja IL-17A przez	Produkt leczniczy Taltz® jest wskazany w leczeniu m.in.: dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, o czym świadczy podwyższenie stężenia CRP i (lub) wynik MRI, u których odpowiedź na NLPZ była niedostateczna.	<p><u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u></p> <p>Zalecana dawka to 160 mg (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0, a następnie 80 mg co 4 tygodnie.</p> <p>U 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</p>	Do bardzo często zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono odczyn w miejscu wstrzyknięcia, ból jamy ustnej i gardła, nudności, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia grzybicze i wirusem opryszczki pospolitej.	<p>Finasowanie w ramach:</p> <p>Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych: B.35., B.36., B.47.</p> <p>Poziom odpłatności:</p> <p>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 ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			iksekizumab hamuje to działanie.		przez ponad 20 tygodni. <u>Sposób podania:</u> Podanie podskórne. Produkt leczniczy Taltz® jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką.		
Sekukinumab (Cosentyx®)	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/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie sekukinumabu jest	Produkt leczniczy Cosentyx® jest wskazany w leczeniu m.in.: aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów	<u>Dawkowanie u chorych z osiową spondyloartropatią:</u> <u>Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa: postać spondyloartropatii osiowej ze zmianami radiograficznymi:</u> zalecana dawka wynosi 150 mg	Do bardzo często zgłaszanych działań niepożądanych zaliczono zakażenia górnych dróg oddechowych.	Finasowanie w ramach: Programu Lekowego B.82 Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla

Komparator	Grupa farmakoterapeutyczna, kod ATC	Data rejestracji, Podmiot odpowiedzialny	Działanie leku	Zarejestrowane wskazanie	Dawkowanie i sposób przyjmowania	Najczęstsze działania niepożądane (bardzo częste lub częste ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
			<p>ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek.</p> <p>IL-17A odgrywa kluczową rolę w patogenezie spondyloartropatii osiowej.</p> <p>Wykazano, że zahamowanie IL-17A jest skuteczne w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, wskazując na decydującą rolę tej cytokiny w spondyloartropatii osiowej.</p>	<p>kręgosłupa z obiektywnymi objawami zapalenia, na które wskazuje zwiększone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) i/lub wynik badania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ).</p>	<p>we wstrzyknięciu podskórnym i podawana jest ona początkowo w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące.</p> <p>Na podstawie odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 300 mg. Każdą dawkę 300 mg podaje się w jednym wstrzyknięciu podskórnym 300 mg lub w dwóch wstrzyknięciach podskórnych po 150 mg.</p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych:</u></p> <p>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</p>		<p>ZZSK (ICD-10: M46.8) oraz Programów Lekowych: B.33, B.35., B.36, B.47.</p> <p>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 ¹⁰)	Finansowanie ze środków publicznych w Polsce [Obwieszczenie MZ]
					comiesięczne dawki podtrzymujące.		

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

6. Efekty zdrowotne

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

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

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

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

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.82.* u chorych z SpA w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa stwierdza się, że choroba jest aktywna jeśli spełnione są kryteria:

- 1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (0-10 cm) w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:
 - a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu SpA zapalnych lekami biologicznymi;
 - b) w ocenie eksperta uwzględnia się obraz kliniczny choroby, czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, wyniki badania wskaźników ostrej fazy, wyniki badań obrazowych, status aktywności zawodowej, występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia;

- c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS [Program Lekowy].

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.82.* u chorych z SpA w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgniastych stwierdza się, że choroba jest aktywna jeśli spełnione są kryteria:

- 1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgniastych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) – co najmniej 3 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;
- 3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta
- 4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta
- 5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgniastych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się: obraz kliniczny choroby, czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, wyniki badania wskaźników ostrej fazy, wyniki badań obrazowych, status aktywności zawodowej, występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniastych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia.

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego B.82.* adekwatną odpowiedź na leczenie:

- 1) w przypadku postaci osiowej SpA definiuje się jako:
 - I. 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,
 - II. po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI < 3 albo ASDAS $< 1,3$ [Program Lekowy].

2) w przypadku postaci obwodowej SpA definiuje się jako:

- I. po 3 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii zmniejszenie o co najmniej 30% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz zmniejszenie aktywności choroby wg skali Likerta o co najmniej jedną jednostkę, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza;
- II. po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii osiągnięcie niskiej aktywności choroby definiowanej jako zmniejszenie o co najmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia łącznej liczby zajętych stawów i przyczepów ścięgniętych oraz aktywności choroby wg skali Likerta, zarówno w ocenie chorego, jak i lekarza.

Tabela 7.
Punkty końcowe oceniane u chorych z SpA bez zmian radiograficznych

Rodzaj punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
Pierwszorzędowe	ASAS (ASAS20 i ASAS40)	Szerokie zastosowanie w badaniach klinicznych mają wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym ASAS20 i ASAS40. Stanowią poprawę odpowiednio o co najmniej 20% lub 40% oraz bezwzględną poprawę odpowiednio o co najmniej 10 lub 20 jednostek w skali 0-100 mm w co najmniej 3 z następujących domen: ogólna ocena chorego, ból, funkcjonowanie i sztywność poranna, bez pogorszenia pozostałych dziedzin. ASAS40 wydaje się preferowanym pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach klinicznych chorych z SpA i wskaźnik ten można uznać za odpowiedni pierwszorzędowy punkt końcowy do oceny odpowiedzi na leczenie. W przeszłości ASAS20 uznawano jako pierwszorzędowy punkt końcowy. Obecnie od badanych produktów leczniczych oczekuje się większej poprawy.

Rodzaj punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
	ASDAS	<p>ASDAS to szeroko stosowana miara aktywności choroby w axSpA, która została opublikowana w 2008 r. W skali ASDAS chorzy odpowiadają na cztery kluczowe pytania i dodatkowo wykonuje się pomiar OB lub CRP. CRP jest zalecane w pierwszej kolejności, a wersja z OB jest zwykle używana jako alternatywa. Zakres wyników zaczyna się od 0, a koniec zależy od stężenia CRP/OB.</p> <p>Zdefiniowano cztery stany aktywności choroby, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieaktywna (ASDAS <1,3); • nisko aktywna (ASDAS ≥1,3 do <2,1); • wysoko aktywna (ASDAS ≥2,1 do ≤3,5); • bardzo wysoko aktywna (ASDAS >3,5). <p>Zaletą stosowania ASDAS w porównaniu z BASDAI jest włączenie obiektywnej miary aktywności choroby oprócz perspektywy chorego. Ponadto narzędzie ASDAS wykazało zaawansowaną wydajność w badaniach.</p> <p>Za istotną klinicznie poprawę ASDAS uznaje się redukcję wyniku ASDAS o ≥1,1 w stosunku do wartości początkowej, a znaczną poprawę ASDAS jako redukcję ASDAS ≥2,0 od wizyty początkowej.</p> <p>Realny celem nowych terapii w SpA wydaje się być osiągnięcie częściowa remisji lub niskiej aktywności 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.</p> <p>ASDAS jest zalecany jako instrument wykorzystywany do podejmowania decyzji o zakwalifikowaniu chorego do leczenia biologicznego (ASDAS ≥2,1), jak również o kontynuacji leczenia (poprawa ≥1,1).</p>

Rodzaj punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
Drugorzędowe	BASDAI	<p>BASDAI to zatwierdzone przez ASAS narzędzie, które służy do pomiaru zgłaszanej przez chorych aktywności choroby r-axSpA i nr-axSpA. Narzędzie zostało opublikowane w 1994 roku i ocenia poziom bólu pleców, zmęczenia, bólu i obrzęku stawów obwodowych, miejscowej tkliwości oraz czasu trwania i nasilenia sztywności porannej. Wskaźnik BASDAI wykorzystuje numeryczną skalę odpowiedzi (0-10) lub wizualną skalę analogową (VAS) (0-10 cm) oraz skali czasowej do pomiaru czasu trwania sztywności porannej (0–2 lub więcej godzin). Minimalny wynik odpowiedzi wynoszący cztery jest używany do zdefiniowania aktywnej choroby. Wysoka aktywność choroby jest definiowana jako BASDAI ≥ 4.</p> <p>Zalety stosowania BASDAI w porównaniu z innymi miarami oceny aktywności choroby obejmują zdolność do wykrywania zmian, co jest szczególnie przydatne przy ocenie reakcji chorego na interwencje. Narzędzie jest łatwe w użyciu, a interpretacja wyników jest bardzo prosta, z punktacją od 0 wskazującą na brak aktywności choroby do 10 wskazującą na maksymalną aktywność choroby.</p> <p>Wadą BASDAI jest brak obiektywizmu, ponieważ uwzględnia on jedynie perspektywę chorego i pomija perspektywę lekarza. Jednak lista korzyści sprawiła, że BASDAI jest najbardziej korzystnym narzędziem od czasu jego wprowadzenia i czyni go użytecznym w badaniach klinicznych, codziennej opiece nad chorymi i w przepisywaniu inhibitorów TNF.</p>
	Komponenty ASAS	<p>W przypadku gdy ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 oraz tkliwość stawów obwodowych i liczba stawów opuchniętych, w tym zmiana liczbowa i procentowa w stosunku do wartości początkowej nie stanowią pierwszorzędowych punktów końcowych, mogą zostać wybrane jako drugorzędowe punkty końcowe.</p>
	Wskaźnik ruchomości kręgosłupa	<p>Stopień ruchomości kręgosłupa nie jest domeną zawartą w ASAS, dlatego też w przypadku, gdy ASAS jest pierwszorzędowym punktem końcowym, istotne jest uzupełnienie go o ocenę ruchomości kręgosłupa jako drugorzędowego punktu końcowego.</p> <p>W skali ASDAS jedno pytanie dotyczy sztywności porannej.</p> <p>Ruchomość kręgosłupa można ocenić za pomocą wskaźnika BASMI – ocena ruchomości stawów.</p> <p>BASMI jest złożoną miarą ruchomości kręgosłupa i funkcji stawu biodrowego.</p> <p>Wskaźnik ten jest uznaną metodą i był zastosowany w kilku badaniach klinicznych. Do indeksu BASMI można dodać pomiary rozszerzania klatki piersiowej, z uwagi na nieuwzględnienie ich w kwestionariuszu BASMI.</p> <p>Istotnym objawem związanym z zapaleniem w axSpA jest poranna sztywność kręgosłupa poprawiająca się wraz z ruchem.</p>

Rodzaj punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
		<p>Wskaźnik BASDAI zapewnia dobrą ocenę sztywności kręgosłupa.</p> <p>Za pomocą BASDAI mierzona jest intensywność porannej sztywności oraz ocena czasu jej trwania.</p>
	BASFI	<p>Kwestionariusz BASFI służy do oceny sprawności fizycznej i jej zmian. Składa się z oceny funkcjonowania i sprawności fizycznej. Przy pomocy skali VAS dokonuje się pomiaru odpowiedzi na 10 pytań dotyczących umiejętności wykonywania określonych zadań.</p>
	PRO	<p>Wyniki zgłaszane przez chorych (PRO) mogą być ważnym drugorzędowym punktem końcowym, ponieważ chory w subiektywny sposób ocenia swój globalny stan w ostatnim czasie (m.in. w poprzednim tygodniu).</p>
	Reagenty ostrej fazy (CRP, OB)	<p>Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) lub odczyn Biernackiego (OB) mogą stanowić ważne informacje na temat aktywności choroby i jej rokowania.</p> <p>Brak jest danych potwierdzających użyteczność tych surogat do oceny skuteczności w axSpA. Jednakże CRP jest uważany za ważny parametr dla ustalenia obecności aktywnego procesu zapalnego.</p>
	Ocena stawów obwodowych i przyczepów ścięgniastych	<p>Jeśli u chorych obecne jest zajęcie przyczepów ścięgniastych to należy ocenić skuteczność leku w tym obszarze.</p> <p>Skala oceniająca zapalenie przyczepów ścięgniastych – MASES, oparta na 13 przyczepach ścięgniastych może być akceptowalnym narzędziem, natomiast akceptowalne jest również zastosowanie innych, bardziej kompleksowych miar, pod warunkiem ich weryfikacji i wiarygodności.</p>
	Jakość życia	<p>Jakość życia chorych ocenia się za pomocą skal takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS HI; • wskaźnika oceny stanu zdrowia według ASAS; • ogólnych narzędzi, np. SF-36. <p>Wielowymiarowe skale oceniające jakość życia mogą uzupełnić dane dotyczące skuteczności leczenia wykazanej przez główne punkty końcowe.</p>

Rodzaj punktu końcowego	Punkt końcowy	Definicja
	Uszkodzenia strukturalne	<p>Do oceny uszkodzeń strukturalnych wykorzystuje się głównie metody obrazowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RTG; • MRI; • pomiary DEXA; • ilościowe pomiary w tomografii. <p>Za pomocą metod obrazowania możliwe jest wykrycie zmian w tkankach objętych zapaleniem. Istotne jest różnicowanie zmian ostrych i przewlekłych.</p> <p>Do oceny zmian radiologicznych stosuje się zmodyfikowaną skalę SASSS (skala oceny kręgosłupa w przebiegu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), która stanowi certyfikowaną i czułą metodę oceny zmian radiologicznych.</p> <p>Celem oceny znaczenia wszelkich zmian, metody obrazowania należy poprzeć wykazaniem wpływu na kliniczne konsekwencje spowolnienia lub zapobiegania uszkodzeniom strukturalnym (tj. wpływem na ruchomość kręgosłupa).</p> <p>Radiogramy powinny być wykonywane w ustalonych i wcześniej określonych punktach czasowych badania, które powinny być oceniane co najmniej przez dwie osoby zaślepione pod kątem przypisania chorego do rodzaju leczenia, chronologicznej kolejności zdjęć radiologicznych i wstępnej oceny innego oceniającego.</p> <p>Niezbędne jest podanie średnich zmian całkowitego wyniku w porównaniu do wartości początkowej oraz przedstawienie analizy respondentów u chorych bez progresji radiologicznej. Należy zdefiniować i opisać szczegółowo metodę uzyskiwania wyniku końcowego m.in. w formie konsensusu.</p>
Dodatkowe	Objawy pozastawowe	Niezbędne jest dokumentowanie obecności objawów pozastawowych, ich nowego wystąpienia lub pogorszenia.
	Ból	<p>Trzy domeny BASDAI dotyczą bólu i dyskomfortu w ciągu ostatniego tygodnia i mogą dostarczyć dodatkowych danych odnośnie do oceny bólu przez chorego.</p> <p>W BASDAI ocenia się: ogólny ból szyi, pleców lub bioder, ogólny poziom bólu/obrzęku stawów innych niż szyja, plecy lub biodra, ogólny dyskomfort z jakichkolwiek obszarów wrażliwych na dotyk lub ucisk.</p> <p>Dwie domeny wskaźnika ASDAS, oceniające ból pleców i ból/obrzęk obwodowy, również mogą być pomocne w ocenie bólu.</p>

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EMA 2017, ASAS-EULAR 2022, Ghosh 2017, Zochling 2011.

Biorąc pod uwagę wszystkie powyższe informacje, w ramach *Analizy klinicznej* dla leku Bimzelx® (bimekizumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych, raportowane będą następujące kategorie punktów końcowych:

- odpowiedź kliniczna (m.in. ASAS40);
- ocena sprawności (m.in. BASFI);
- jakość życia związana ze stanem zdrowia (m.in. ASQoL);
- aktywność choroby (m.in. BASDAI50, ASDAS);
- zmiany radiograficzne (m.in. wynik SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych);
- profil bezpieczeństwa.

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

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

Wyniki leczenia poddane zostaną analizie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji. Zgodnie ze wskazaniem 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 zaleceń AOTMiT walidacja surogatowych punktów końcowych powinna być dokonana w odniesieniu do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.

AOTMiT nie zaleca włączania do analizy punktów końcowych zdefiniowanych w ramach analizy *post-hoc*. W ramach analizy klinicznej dane z analizy *post-hoc* będą uwzględnione

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

7. Rodzaj i jakość dowodów

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych [AOTMiT 2016], *Rozporządzeniem 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* [Rozporządzenie MZ 2023].

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

Strategia wyszukiwania zostanie utworzona w taki sposób, aby znaleźć 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 umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji.

W uzasadnionych przypadkach do analizy bezpieczeństwa włączane będą także dowody naukowe z niższych poziomów klasyfikacji, szczególnie badania kliniczne z długim okresem obserwacji i prowadzone na próbach o dużej liczebności. W przypadku braku danych o profilu bezpieczeństwa interwencji w rozpatrywanym wskazaniu w analizie uwzględnione zostaną wyniki w zakresie profilu bezpieczeństwa leku stosowanego w innych populacjach.

7.1. Kierunki analiz – PICOS

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, uwzględniając zapisy ChPL 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 8.
Schemat PICOS

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli chorzy z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniający kryteria włączenia do <i>Programu Lekowego B.82</i>.</p> <p>Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego Programu lekowego.</p> <p>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.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni, chorzy na ZZSK.
Interwencja	<p>Bimekizumab zgodnie z dawkowaniem zalecanym w <i>Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Bimzelx®</i>.</p> <p><u>Dawkowanie i sposób podawania:</u></p> <p>Zalecana dawka dla dorosłych ze spondyloartropatią osiową 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>	Inna niż wymieniona.
Komparatory¹¹	<p>Leki finansowane obecnie w <i>Programie lekowym B.82</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • certolizumab pegol; • etanercept; • iksekizumab; • sekukinumab. <p>Dawkowanie zgodnie z programem lekowym <i>Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8) – załącznik B.82</i>.</p>	Niezgodny z założonymi

¹¹ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dowolny w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorem.	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS40); • ocena sprawności (np. BASFI); • jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL); • aktywność choroby (np. BASDAI50, ASDAS); • zmiany radiograficzne (np. wynik MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych); • profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Komentarz (1): Do analizy włączano badania obserwacyjne wówczas, gdy brało w nich udział powyżej 50 chorych.	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ¹²)	
	Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.	
	Publikacje pełnotekstowe i abstrakty konferencyjne Komentarz (1): Do analizy będą włączane również materiały konferencyjne opublikowane nie wcześniej niż w 2020 roku, o ile będą zawierały dane <u>dla dłuższych okresów obserwacji względem badań włączonych do analizy, opublikowanych w pełnym tekście.</u>	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	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź kliniczna (np. ASAS 40); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

¹² nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ocena sprawności (np. BASFI); jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. ASQoL); aktywność choroby (np. BASDAI50, ASDAS); zmiany radiograficzne (np. wynik MRI SPARCC dla stawów krzyżowo-biodrowych); profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane). 	
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych (m.in. punkty końcowe nieoceniane w innych włączonych do analizy publikacjach lub dane dla innego okresu obserwacji).	Niezgodny z założonymi.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIb – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	n/d	n/d
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.

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

Tabela 9.
Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Check-lista zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
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 3.7.1 i 5

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne SpA wg ASAS 2010	21
Tabela 2. Definicja pojęć stosowanych w klasyfikacji ASAS 2010	21
Tabela 3. Opis zagranicznych i polskich wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spondyloartropatii	34
Tabela 4. Charakterystyka produktu leczniczego Bimzelx®	53
Tabela 5. Charakterystyka rekomendacji finansowych dla bimekizumabu wydanych przez zagraniczne organizacje	59
Tabela 6. Charakterystyka komparatorów	64
Tabela 7. Punkty końcowe oceniane u chorych z SpA bez zmian radiograficznych.....	72
Tabela 8. Schemat PICOS	80
Tabela 9. Sprawdzenie zgodności analizy problemu decyzyjnego z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	83

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Szlaki zapalne w SpA	17
Rysunek 2. Wpływ dysbiozy jelitowej na patogenezę SpA.....	18
Rysunek 3. Spektrum osiowej SpA u chorych, u których nastąpiła progresja z nr-axSpA do r-axSpA	20
Rysunek 4. Zmiany radiograficzne i nieradiograficzne w axSpA w zależności od przebiegu choroby.....	24
Rysunek 5. Objawy obwodowe obecne w nr-axSpA oraz częstość ich występowania.....	25
Rysunek 6. Podsumowanie zaleceń dotyczących leczenia spondyloartropatii przedstawionych w wytycznych	31
Rysunek 7. Schemat postępowania w osiowej SpA w Polsce.....	47

10. Bibliografia

Referencja	Opis bibliograficzny
Adams 2020	Adams R., Maroof A., Baker T. i in., Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F, <i>Front Immunol.</i> 2020, 11:1894
Akgul 2011	Akgul O., Ozgocmen S., Classification criteria for spondyloarthropathies, <i>World J Orthop.</i> 2011, 18;2(12):107-15
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 09.06.2023r.)
ASAS – EULAR 2022	ASAS-EULAR, 2022 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, <i>Ann Rheum Dis</i> 2022; 82: 19-34
AWA Cosentyx	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”, Analiza weryfikacyjna, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/097/AWA/97_AWA_4231.33.3021_Cosentyx_2021.07.29_REOPTR.pdf (data dostępu 14.07.2023 r.)
Baraliakos 2017	Baraliakos X., Sieper J., Chen S. i in., Non-radiographic axial spondyloarthritis patients without initial evidence of inflammation may develop objective inflammation over time, <i>Rheumatology</i> 2017, 56(7):1162-1166
Boonen 2006	Boonen A, van der Linden S.M., The burden of ankylosing spondylitis, <i>J Rheumatol Suppl.</i> 2006, 78:4-11
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.03.2024r.)
ChPL Cimzia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023r.)
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.03.2024r.)
ChPL Erelzi®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Erelzi®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/erelzi-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 19.03.2024r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.06.2023r.)
Chung 2011	Chung H., Machado P., van der Heijde D. i in., HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2011, 70(11):1930-1936
Colbert 2010	Colbert R., Early axial spondyloarthritis, <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2010, 22(5):603-607
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>Front Immunol.</i> 2020, 11: 585134
Cooksey 2015	Cooksey R., Husain M.J., Brophy S., The Cost of Ankylosing Spondylitis in the UK Using Linked Routine and Patient-Reported Survey Data, <i>PLoS ONE</i> 2015, 10(7): e0126105

Referencja	Opis bibliograficzny
Curtis 2021	Curtis J., Winthrop K., Bohn R. i in., The Annual Diagnostic Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis in the United States Using Medicare and MarketScan Databases, <i>ACR Open Rheumatology</i> 2021, 3: 743-752
Czarnik 2021	Czarnik A., Spondyloartropatia - nowoczesne metody leczenia, <i>Lekarz POZ</i> 2021, 7 (6): 436-440, https://www.termedia.pl/reumatologia/Nowoczesne-leczenie-spondyloartropatii,45538.html (data dostępu: 03.07.2023r.)
de Winter 2016	de Winter J., van Mens L., van der Heijde D. i in., Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis, <i>Arthritis Res Ther.</i> 2016, 18:196
Deodhar 2016	Deodhar A., Mease P., Reveille J. i in., Frequency of axial spondyloarthritis diagnosis among patients seen by US rheumatologists for evaluation of chronic back pain, <i>Arthritis & rheumatology</i> 2016, 68(7):1669-1676
Dubreuil 2017	Dubreuil M., Deodhar A., Axial spondyloarthritis classification criteria: the debate continues, <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2017, 29(4):317-322
Deodhar 2020	Deodhar A., Strand V., Conaghan P. I in., Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study, <i>BMC Rheumatol</i> 2020, 4:19
EMA 2017	EMA, Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis, 2017, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-axial-spondyloarthritis-revision-1_en.pdf (data dostępu: 09.06.2023 r.)
EMA 2023	European Medicines Agency, Assessment report Bimzelx®, EMA/235041/2023, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzelx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 03.08.2023 r.)
Exarchou 2015	Exarchou S., Lindstrom U., Askling J. i in., The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: a nationwide register study, <i>Arthritis Res Ther.</i> 2015, 17:118
Goncerz 2023	Goncerz G., Leczenie spondyloartropatii osiowej. Podsumowanie wytycznych Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) i European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2022, <i>Med. Prakt.</i> 2023, 3:76-84, https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/318276,leczenie-spondyloartropatii-osiowej-podsumowanie-wytycznych-asaseular-2022 (data dostępu: 09.06.2023 r.)
Ghosh 2017	Ghosh N., Ruderman E.M., Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance, <i>Arthritis research & therapy</i> 2017, 19(1):1-9
Hebeisen 2020	Hebeisen M., Micheroli R., Scherer A. i in., Spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis and the impact of classification as nonradiographic versus radiographic disease: Data from the Swiss Clinical Quality Management cohort, <i>Plos one</i> 2020, 15(3): e0230268
Higgins 2022	Higgins J. P. T., Thomas J., Chandler J., i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3. Cochrane, 2022. https://training.cochrane.org/handbook/current (data dostępu: 05.06.2023 r.)
Hunter 2021	Hunter T., Sandoval D., Booth N. i in., Comparing symptoms, treatment patterns, and quality of life of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis patients in the USA: findings from a patient and rheumatologist Survey, <i>Clin Rheumatol</i> 2021, 40(8): 3161-3167
Instytut Reumatologii 2014	Instytut Reumatologii, Wczesna diagnostyka chorób reumatycznych –ocena obecnej sytuacji i rekomendacje zmian, 2014, 1-174
Jacobsson 2014	Jacobsson L., Husmark T., Theander E. i in., Quality of Life in Patients With Axial Spondyloarthritis in Clinical Practice In Sweden: Baseline Results From A Longitudinal Study, <i>Value in Health</i> 2014, 17(7): A386

Referencja	Opis bibliograficzny
Jones 2020	Jones G., Mallawaarachchi B., Shim J. i in., The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis, <i>Rheumatol Int.</i> 2020, 40(10):1581-1591
Juanola 2022	Juanola X., Ramos M., Belzunegui J. I in., Treatment Failure in Axial Spondyloarthritis: Insights for a Standardized Definition, <i>Adv Ther.</i> 2022,b39(4):1490-1501
Kishimoto 2021	Kishimoto M., Ono K., Fukui S. i in., Clinical characteristics of nonradiographic versus radiographic axial spondyloarthritis in Asia and non-radiographic axial spondyloarthritis in other regions: results of the cross-sectional ASASCOSMOSPA study, <i>RMD Open</i> 2021, 7:e001752
Klasyfikacja ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, http://stat.gov.pl/Klasyfikacje/doc/icd10/pdf/ICD10TomI.pdf (data dostępu: 05.06.2023 r.)
Kontny 2014	Kontny E., Nowe aspekty patogenezy spondyloartropatii zapalnych. Część II – czynniki środowiskowe, zaburzenia mikrobiomu, objawy pozastawowe, <i>Reumatologia</i> 2014, 52(3): 172-180
Korkosz 2021	Mariusz Korkosz, Zofia Guła, Nowoczesne leczenie spondyloartropatii, <i>Lekarz POZ</i> 2021, 6(7):436-440
Lopez Medina 2020	Lopez-Medina C., Molto A., Claudepierre P., Dougados M., Clinical manifestations, disease activity and disease burden of radiographic versus non-radiographic axial spondyloarthritis over 5 years of follow-up in the DESIR cohort, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020, 79(2): 209-216
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(Suppl 4): iv16-iv27
Magrey 2022	Magrey M., Deodhar A., Mease P. i in., Achieving Increasingly Stringent Clinical Response Criteria & Lower Levels of Disease Activity Is Associated with Greater Improvements in Physical Function & HRQoL in Patients with Active Axial Spondyloarthritis: 16-Week Results from Two Phase 3 Randomized, Placebo-Controlled Studies, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022, 74 (suppl 9): 814-816
Manica 2020	Manica S., Sepriano A., Pimentel-Santos F. i in., Effectiveness of switching between TNF inhibitors in patients with axial spondyloarthritis: is the reason to switch relevant?, <i>Arthritis Res Ther.</i> 2020, 22(1):195
Maroof 2017	Maroof A., Okoye R., Smallie T. i in., Bimekizumab Dual Inhibition of IL-17A and IL-17F Provides Evidence of IL-17F Contribution to Chronic Inflammation in Disease-Relevant Cells, <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2017, 69 (suppl 10)
Michelena 2020	Michelena X., López-Medina C., Marzo-Ortega H., Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name?, <i>Rheumatology</i> 2020, 59(Suppl4): iv18-iv24
Navarro-Compán 2017	Navarro-Compán V., Plasencia-Rodríguez C., de Miguel E. I in., Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review, <i>RMD Open</i> 2017, 3(2):e000524
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2024 roku
Opracowanie AOTMiT 2022	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych, Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.82 „Leczenie pacjentów z aktywną postacią spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)” oraz etanercept we wskazaniu: leczenie postaci obwodowej SpA w programie lekowym B.82, OT.4221.37.2022
Poddubny 2011	Poddubny D., Rudwaleit M., Haibel H. i in., Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis, <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2011, 70(8): 1369-1374
Program Lekowy	B.82 LECZENIE PACJENTÓW Z AKTYWNA POSTACIĄ SPONDYLOARTROPATII (SpA) BEZ ZMIAN RADIOGRAFICZNYCH CHARAKTERYSTYCZNYCH DLA ZZSK (ICD-10: M46.8)

Referencja	Opis bibliograficzny
Protopopov 2018	Protopopov M., Poddubnyy D., Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis, <i>Expert Rev Clin Immunol.</i> 2018, 14(6): 525-533
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.
PTR 2022	Stajszczyk M., Osiowe spondyloartropatie w Polsce. Wczesna diagnoza, dostępność do innowacyjnych terapii oraz personalizacja leczenia kluczem do osiągnięcia sukcesu populacyjnego, Polskie Towarzystwo Reumatologiczne & HealthCare System Navigator, Warszawa 2022, https://reumatologia.ptr.net.pl/files/raport_osiowe_spondyloartropatie_w_polsce_ptr_hcs_warszawa_2022.pdf (data dostępu: 09.06.2023r.)
Reis 2019	Reis J., Vender R., Torres T., Bimekizumab: The First Dual Inhibitor of Interleukin (IL)-17A and IL-17F for the Treatment of Psoriatic Disease and Ankylosing Spondylitis, <i>BioDrugs</i> 2019, 33(4):391-399
Robinson 2021	Robinson P., van der Linden S., Khan, M. i in., Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy, <i>Nat Rev Rheumatol</i> 2021, 17:109–118
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 ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu</i>
Rudwaleit 2005	Rudwaleit M., Khan M., Sieper J., The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?, <i>Arthritis Rheum.</i> 2005, 52(4):1000-8
Sammaritano 2020	Sammaritano L., Bermas B., Chakravarty E. i in., 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. <i>Arthritis Care Res</i> 2020, 72(4): 461-488
Sikorska 2021	Sikorska D., Samborski W., Leczenie spondyloartropatii osiowych ze szczególnym uwzględnieniem postaci nieradiograficznej – rola sekukinumabu, In <i>Rheumatology Forum</i> 2021 (Vol. 7, No. 3, pp. 131-137)
Stajszczyk 2020	Stajszczyk M., Władysiek 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</i> 2020; 1-36
Strand 2013	Strand V., Rao S., Shillington A., Cifaldi M. i in., Prevalence of Axial Spondyloarthritis in United States Rheumatology Practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria Versus Rheumatology Expert Clinical Diagnosis, <i>Arthritis Care & Research</i> 2013, 65(8):1299-1306.
Strand 2017	Strand V., Singh J., Patient Burden of Axial Spondyloarthritis, <i>J Clin Rheumatol</i> 2017, 23(7):383-391
Szczeklik 2022	Gajewski P., Interna Szczeklika, Podręcznik Chorób Wewnętrznych, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2022: 2137-2150
Tahir 2021	Tahir H., Byravan S., Fardanesh A., Moorthy A., Promising Treatment Options for Axial Spondyloarthritis: An Overview of Experimental Pharmacological Agents, <i>J Exp Pharmacol</i> 2021, 13:627-635
Tam 2022	Tam H., Robinson P., Nash P., Inhibiting IL-17A and IL-17F in Rheumatic Disease: Therapeutics Help to Elucidate Disease Mechanisms, <i>Curr Rheumatol Rep.</i> 2022, 24(10): 310-320
Taurog 2016	Taurog J., Chhabra A., Colbert R., Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis, <i>N Engl J Med.</i> 2016, 374(26):2563-74

Referencja	Opis bibliograficzny
Tsukazaki 2020	Tsukazaki H., Kaito T., The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis, Int J Mol Sci. 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 den Berg 2011	Berg van den R., Désirée M., Heijde van der M., tł. Goncerz G., Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS – przewodnik dla lekarzy praktyków, Medycyna Praktyczna 2011, https://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne/56399,jak-rozpoznawac-spondyloartropatie-wedlug-kryteriow-klasyfikacyjnych-asas-2010-przewodnik-dla-lekarzy-praktykow (data dostępu: 09.01.2023r.)
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, Ann Rheum Dis. 2023, 82(4): 515-526
Van der Linden 1984	van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A., Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria, Arthritis Rheum. 1984, 27(4): 361-368
Wiland 2012	Wiland P., Czy jesteśmy w stanie wcześniej rozpoznawać zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, Postępy Nauk Medycznych 2012, XXV(2)
Zhao 2021	Zhao S., Jones G., Hughes D. i in., Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis, Rheumatology 2021, 60(12): 5734-5742
Zochling 2011	Zochling J., Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S), Arthritis care & research 2011, 63(S11):S47-S58
WYTYCZNE KLINICZNE I REKOMENDACJE FINANSOWE	
ACR/SAA/SPAR TAN 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
ASAS – EULAR 2022	ASAS-EULAR, 2022 update of the ASAS – EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis, Ann Rheum Dis 2022; 82: 19-34
G-BA 2023	Gemeinsamer Bundesausschuss. Bimekizumab (new therapeutic indication: non-radiographic axial spondyloarthritis). 21 December 2023
NICE 2021	The National Institute for Health and Care Excellence, Managing spondyloarthritis in adults, 2021, 1-11
NICE 2022	The National Institute for Health and Care Excellence, Bimekizumab for treating active non-radiographic axial spondyloarthritis [ID4010], NICE 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta11151 (data dostępu: 12.07.2023r.)
NICE 2023	The National Institute for Health and Care Excellence, Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis (TA918), Technology appraisal guidance, Published: 11 October 2023, NICE 2023, https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11347 (data dostępu: 19.10.2023r.)

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
SFR 2022	Wendling D., Hecquet S., Fogel O. i in., 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):105344
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	The Scottish Medicines Consortium (SMC). Bimekizumab solution for injection in pre-filled syringe and prefilled pen (Bimzelx®). 10 November 2023