

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa
grudzień 2014

Autorzy raportu:

- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.
- [REDACTED] – HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63, 01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B

02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 335 61 00

fax +48 (22) 335 61 11

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa

tel. +48 (22) 335 61 00

fax +48 (22) 335 61 11

Cytowanie:

[REDACTED] Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, grudzień 2014.

Spis treści

Spis treści	5
Skróty i akronimy	8
1 Cel analizy	11
2 Populacja (P)	12
2.1 Definicja populacji docelowej	12
2.2 Definicja jednostki chorobowej.....	12
2.3 Klasyfikacja.....	13
2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka	15
2.5 Objawy.....	15
2.6 Historia naturalna i rokowanie	16
2.7 Epidemiologia.....	17
2.8 Rozpoznanie i diagnoza.....	20
2.9 Leczenie nr-axSpA/ZZSK.....	22
2.9.1 Leczenie standardowe.....	23
2.9.2 Leczenie biologiczne	23
2.10 Rekomendacja i zalecenia kliniczne	24
2.10.1 Polskie zalecenia i wytyczne.....	24
2.10.1.1 Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego z 2012 r.	24
2.10.1.2 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii.....	25
2.10.2 Wytyczne międzynarodowe.....	27
2.10.2.1 <i>Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism</i>	27
2.10.2.2 <i>Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society</i>	28
2.10.3 Kanadyjskie wytyczne <i>Canadian Rheumatology Association /Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (CRA/SPARCC)</i>	29
2.10.4 Wytyczne brytyjskie.....	31
2.10.4.1 <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	31
2.10.4.2 <i>British Society for Rheumatology</i>	31
2.10.5 Hiszpańskie wytyczne <i>Spanish Society of Rheumatology</i>	32
2.10.6 Podsumowanie dotyczące terapii biologicznej u chorych na axSpA.....	33

2.11	Rekomendacje refundacyjne.....	36
3	Oceniana interwencja (I) – etanercept	38
3.1	Dane produktu	38
3.2	Mechanizm działania.....	39
3.3	Zarejestrowane wskazania.....	39
3.4	Dawkowanie i sposób podania	41
3.5	Przedawkowanie	41
3.6	Przeciwwskazania	41
3.7	Działania niepożądane	42
4	Interwencje alternatywne – komparatory (C)	45
4.1	Adalimumab.....	46
4.1.1	Mechanizm działania.....	47
4.1.2	Zarejestrowane wskazania.....	47
4.1.3	Dawkowanie i sposób podania	48
4.1.4	Przedawkowanie	49
4.1.5	Przeciwwskazania	49
4.1.6	Działania niepożądane	49
4.2	Certolizumab pegol	54
4.2.1	Mechanizm działania.....	54
4.2.2	Zarejestrowane wskazania.....	55
4.2.3	Dawkowanie i sposób podania	56
4.2.4	Przedawkowanie	56
4.2.5	Przeciwwskazania	56
4.2.6	Działania niepożądane	56
5	Efekty zdrowotne (O).....	61
6	Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM.....	66
7	Aktualny status finansowania i uzasadnienie grupy limitowej	80
8	Problem decyzyjny wg PICO	82
	Aneks. Projekt programu lekowego	85
	Spis tabel.....	90

Spis rycin	91
Piśmiennictwo	92

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASAS	<i>Assessment in Ankylosing Spondylitis Working Group</i>
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. <i>axial spondyloarthritis</i>)
BASDAI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i>
BASFI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>
BASMI	<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COX	cyklooksigenaza
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
DC-ART	terapia kontrolująca przebieg choroby (ang. <i>disease-controlling antirheumatic treatments</i>)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
GKS	glikokortykosteroidy
HLA-B27	ludzki antygen leukocytarny (ang. <i>Human Leukocyte Antigen B27</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
MRI	rezonans magnetyczny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. <i>non-radiographic axial spondyloarthritis</i>)
NRS	skala numeryczna oceny (ang. <i>Numerical Rating Scale</i>)
OB	odczyn Biernackiego

PICO	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RTG	zdjęcie rentgenowskie
SpA	spondyloartropatia
SPARCC	<i>the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada</i>
TNF- α	czynnik martwicy guza, czynnik nekrozy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor-alpha</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Słowa kluczowe

etanercept, spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych etanerceptu (Enbrel®, Pfizer Limited) w leczeniu dorosłych z ciężką postacią spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpa*), z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) w odniesieniu do zastosowania etanerceptu w spondyloartropatii bez zmian radiologicznych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty zdrowotne (O).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego w spondyloartropatii osiowej na świecie i w Polsce: wytyczne zawarte w czasopiśmie „Reumatologia” z 2012 r., zalecenia Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii z 2008 r., wytyczne *Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society* i *European League Against Rheumatism* z 2010 r., wytyczne *Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society* dot. stosowania czynników anty-TNF w terapii axSpA z 2010 r., wytyczne *Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* z 2007 r., wytyczne *National Institute for Health and Care Excellence* z 2007 r., zalecenia *British Society for Rheumatology* z 2005 r. i wytyczne *Spanish Society of Rheumatology* z 2010 r.;
- przegląd rekomendacji refundacyjnych światowych i europejskich agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego preparatu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany preparat w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla wybranych alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych.

2 Populacja (P)

2.1 Definicja populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

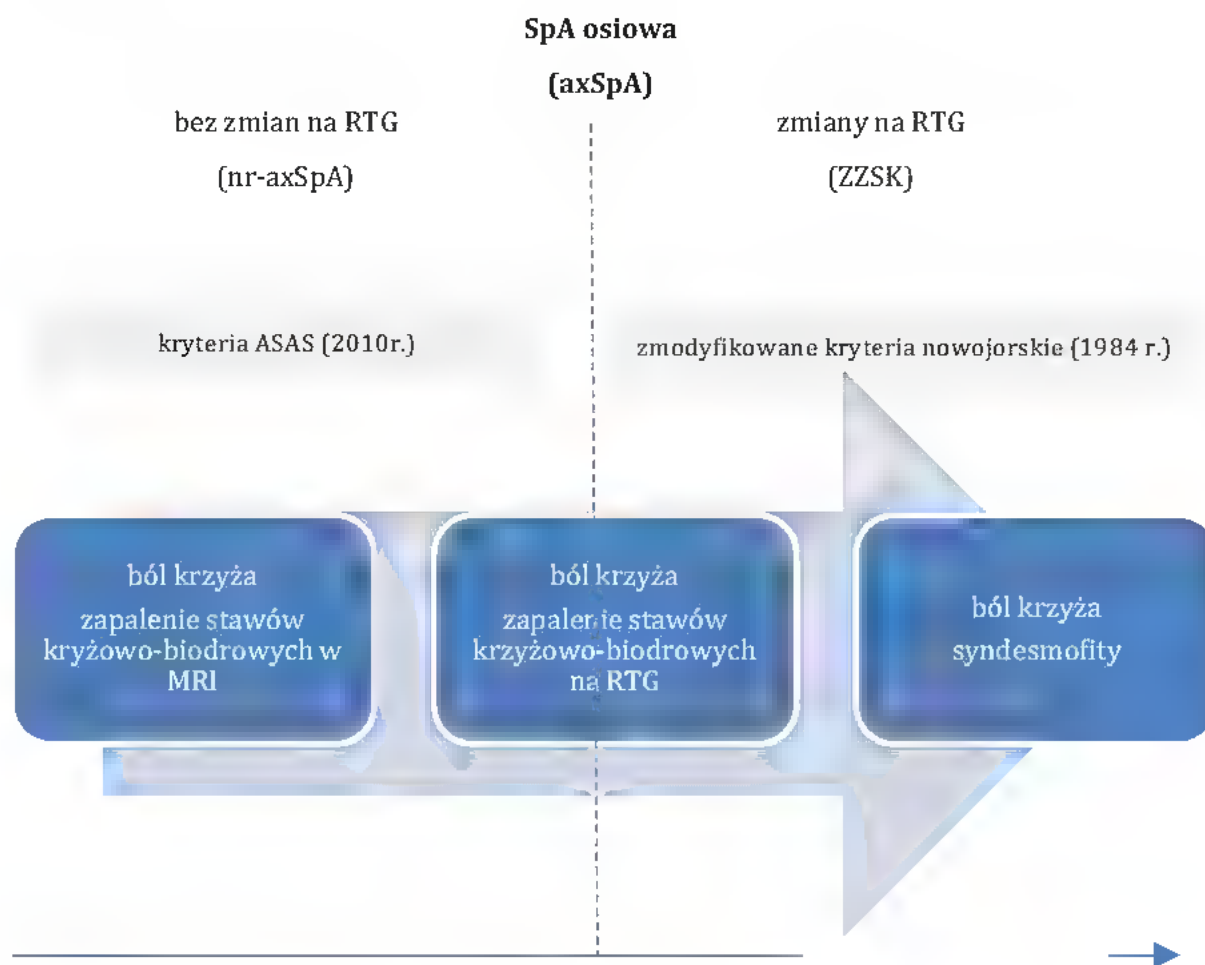
[REDACTED]

2.2 Definicja jednostki chorobowej

Spondyloartropatie (ang. *spondyloarthritis*, SpA) stanowią grupę chorób reumatycznych, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w innych układach i narządach. Do grupy tej należą: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), zapalenie stawów związane z nieswoistym zapaleniem jelit, łuszcycowe zapalenie stawów, zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka, reaktywne zapalenie stawów i spondyloartropatia nieodróżnicowana oraz zespół SAPHO (*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*).²

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych jest jedną z postaci spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa. Jak pokazano na rysunku poniżej, może ona przekształcić się w drugą postać choroby — zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK, patrz rycina poniżej). Obrazy kliniczne obu chorób są do siebie bardzo podobne, a rozpoznanie nr-axSpA pozwala rozpocząć leczenie chorego zanim pojawią się objawy uszkodzenia strukturalnego oraz zmiany w RTG (zdjęcie rentgenowskie) stawów krzyżowo-biodrowych. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa i spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych to przewlekłe, zazwyczaj postępujące procesy zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych, drobnych stawach kręgosłupa, pierścieniach włóknistych i więzadłach kręgosłupa, skutkujące stopniowym ich usztywnieniem.^{2,3,4,5}

Ryc. 1. Koncepcja rozwoju wczesnej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w ZZSK.⁶



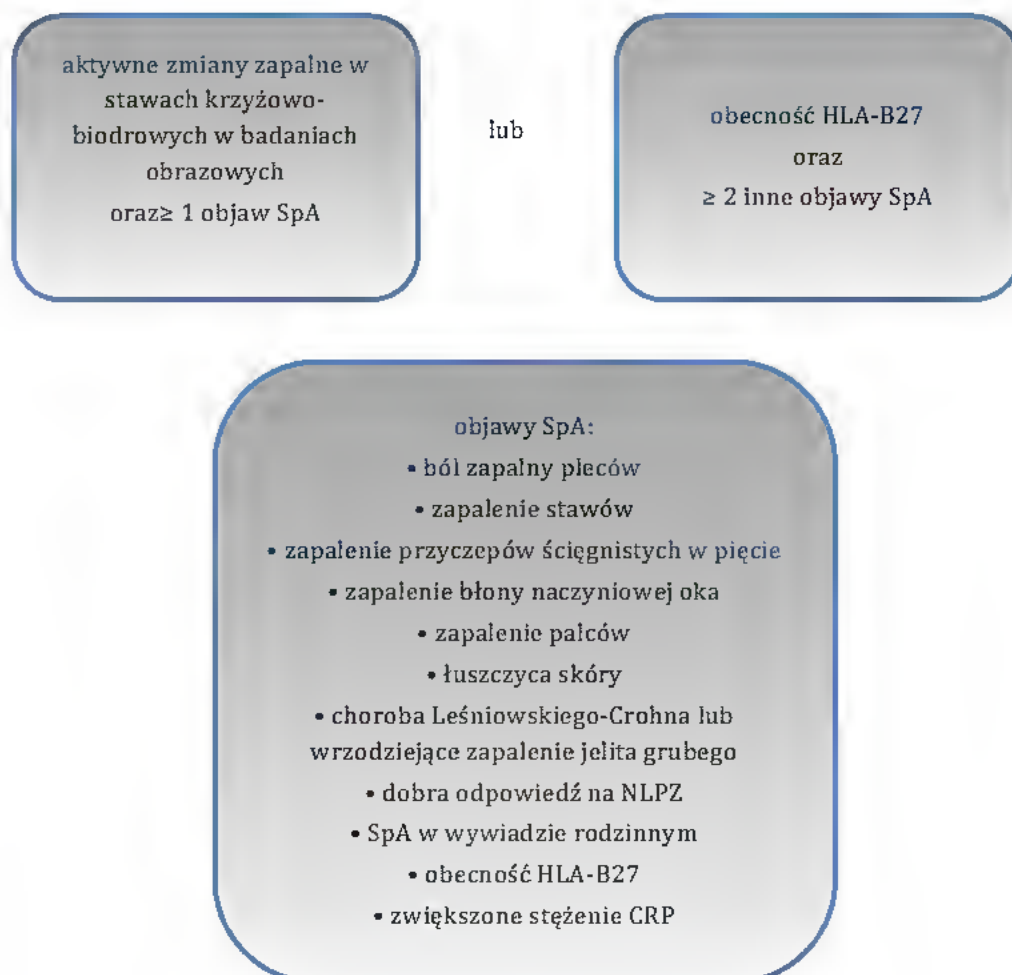
2.3 Klasyfikacja

Istnieją różne zestawy kryteriów klasyfikacji chorych na SpA. Od 1984 r. obowiązywały zmodyfikowane nowojorskie kryteria diagnostyczne, które opierały się na obrazowaniu radiologicznym.⁷ Zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami diagnostycznymi kryterium decydujące stanowi stwierdzana radiologicznie obecność zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych: obustronnych ≥ 2 stopnia lub jednostronnych 3-4 stopnia. Według kryteriów grupy ASAS (*Assesment in Ankylosing Spondylitis*) wprowadzonych w roku 2010 w grupie spondyloartropatii wyszczególnia się:^{2,8,9,10}

- spondyloartropatię obwodową (tzw. SpA obwodową), charakteryzującą się przede wszystkim zapaleniem stawów kończyn dolnych, jak również stawów krzyżowo-biodrowych, zapaleniem ścięgien i palców;
- spondyloartropatię z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa (osiową, tzw. SpA osiową), z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych widocznym w badaniu radiologicznym lub bez takiego zapalenia; zaklasyfikowanie tej ostatniej postaci

SpA możliwe było dzięki rozwojowi technologii obrazowania metodą rezonansu magnetycznego; kryteria klasyfikacji SpA osiowej przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryc. 2. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według grupy ASAS dla pacjentów poniżej 45 r.ż. z bólami pleców trwającymi 3 miesiące lub dłużej.^{10,11}



Spondyloartropatia z dominującym zajęciem szkieletu osiowego jest przewlekłym procesem zapalnym, dotyczącym przede wszystkim stawów i więzadeł międzykręgowych oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Choroba objawia się bólem i prowadzi do stopniowego usztywniania kręgosłupa (tzw. kostnego zeszczywnienia kręgosłupa). Do grupy spondyloartropatii osiowych zalicza się zeszczywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) i wczesną SpA osiową bez zmian w RTG, czyli spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych.^{2,3,10}

Aktywność choroby pod względem nasilenia objawów podmiotowych i przedmiotowych wykazywana wśród chorych na SpA osiową bez zmian widocznych na RTG jest taka sama jak u chorych z rozpoznanym ZZSK. Na podobnym poziomie utrzymuje się

zachorowalność oraz odpowiedź na leczenie. Uznaje się więc często, że obie postaci spondyloartropatii osiowej są dwoma stadiami tej samej choroby prowadzącej do stopniowego usztywniania kręgosłupa, mimo że SpA osiowa bez zmian radiologicznych nie musi zawsze przerodzić się w ZZSK.⁴

2.4 Patogeneza i czynniki ryzyka

Jak dotąd nie poznano etiologii spondyloartropatii osiowej, w tym ZZSK i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych. Dostępne są dane świadczące o tym, że SpA może mieć charakter dziedziczny, niestety nie są one w pełni potwierdzone i wymagają dalszej weryfikacji. Najczęściej proces chorobotwórczy wiązany jest z obecnością ludzkiego antygeny leukocytarnego HLA-B27 (ang. *Human Leukocyte Antigen B27*). Gen HLA-B27 występuje u 90-95% pacjentów z rozpoznaniem ZSKK (w ogólnej populacji jedynie u ok. 8% osób) i mimo, że jego obecność nie determinuje wystąpienia ZZSK, to zwiększa ryzyko zachorowania trzykrotnie. Prawdopodobnym mechanizmem powstawania stanów zapalnych jest interakcja limfocytów T z antygenem HLA-B27 z wtórnym uwolnieniem cytokin prozapalnych. Wśród nich najistotniejszy jest TNF- α (czynnik martwicy guza alfa, ang. *Tumor Necrosis Factor*).^{12,13,14}

W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają limfocyty T. W badaniach immunohistochemicznych materiału pochodzącego ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie wykazano istnienie nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. W pobliżu tych komórek znaleziono mRNA (matrycowy kwas rybonukleinowy, ang. *messenger ribonucleic acid*) dla TNF- α , natomiast w miejscach tworzenia nowej tkanki kostnej dominował mRNA dla TGF- β (transformujący czynnik wzrostu, ang. *Transforming Growth Factor beta*). Antygeny mogące odgrywać rolę w patogenezie spondyloartropatii to proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych oraz w błonie naczyniowej oka.²

2.5 Objawy

Do najczęstszych objawów klinicznych spondyloartropatii osiowej należy chroniczny ból pleców pojawiający się u około 70% pacjentów. Jest to tzw. zapalny ból kręgosłupa, który można odróżnić od mechanicznego bólu pleców na podstawie następujących kryteriów:^{15,16}

- pojawienie się przed 40. rokiem życia;
- tzw. „podstępny początek” choroby i stopniowe pogarszanie się stanu zdrowia;
- czas trwania dolegliwości powyżej trzech miesięcy;
- poranne zeszywnienie pleców;
- zmniejszenie dolegliwości po aktywności fizycznej;
- brak poprawy podczas odpoczynku;

- naprzemiennie bóle pośladków;
- wzmożony ból w ciągu nocy z poprawą po wstaniu z łóżka.

Spondyloartropatia osiowa dotyczy przede wszystkim stawów kręgosłupa, ale u niektórych pacjentów dochodzi również do manifestacji choroby poza kręgosłupem – w stawach obwodowych, szczególnie biodrach i kolanach. Ponadto, poza zmianami kostnymi i stawowymi, u dużej części chorych występują także dolegliwości ze strony innych układów i organów. Do cech charakterystycznych spondyloartropatii osiowej należą:^{15,16,17}

- zapalenie przyczepów ścięgnistych w obrębie pięty;
- artretyzm;
- zapalenie palców;
- zapalenie błony naczyniowej;
- łuszczyca;
- nieswoiste zapalenia jelit;
- dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ);
- pozytywny wywiad rodzinny.

Chorzy z nr-axSpA mają typowe objawy dla spondyloartropatii osiowej (m.in. ból zapalny kręgosłupa).¹⁸ W przeciwieństwie do ZZSK, w nr-axSpA nie ma zmian zapalnych widocznych na obrazie RTG stawów-krzyżowo-biodrowych.¹⁹ Zmiany te mogą, lecz nie muszą być widoczne na obrazie rezonansu magnetycznego. Ich obecność można wywnioskować również na podstawie podwyższonego OB (odczyn Biernackiego) i wysokiego stężenia białka CRP, aczkolwiek objawy te odznaczają się niższą czułością i specyficzną dla ZZSK.²⁰

2.6 Historia naturalna i rokowanie

Początek spondyloartropatii osiowej przypada zwykle na drugą lub trzecią dekadę życia, jednak często zdarzają się przypadki zachorowań wśród młodzieży. Szacowany czas pomiędzy zauważeniem pierwszych objawów choroby a diagnozą wynosi około 5-10 lat.^{2,4,21,22}

Obraz kliniczny nr-axSpA nie jest jeszcze opisany, ale może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK. Początek choroby jest trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo.² Zazwyczaj proces zapalny w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych widoczny jest na obrazie MRI na kilka lat przed ewentualnym pojawieniem się zmian radiologicznych.¹⁰ Przebieg ZZSK może charakteryzować się występowaniem faz zaostrzeń i remisji, jednak często jest przewlekły i postępujący. Następuje utrata prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego ostateczne usztywnienie, a także częste zmiany w stawach obwodowych, co prowadzi do zmiany postawy ciała i powstawania przykurczy w kończynach.²

U dużej części pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych choroba przekształca się w pełnoobjawowe ZZSK lub inne formy zapalenia stawów. Niestety, aktualnie nie ma dostępnych wielu badań klinicznych dotyczących tej tematyki. W prowadzonych dwóch badaniach długoterminowych wśród pacjentów ze zdiagnozowaną spondyloartropatią niezróżnicowaną u 24% ze 111 badanych i u 59% z 54 pacjentów w ciągu 10 lat rozwinęło się ZZSK.²³

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów chorych na ZZSK jest szacunkowo przynajmniej 1,5 razy wyższy niż dla populacji ogólnej. Nie odnaleziono podobnych danych dla pacjentów z nr-axSpA.²⁴ Długofalowe badania kliniczne pokazują, że u części chorych z nr-axSpA obserwuje się wydłużone fazy remisji.²⁵ Rozpoznanie u chorych nr-axSpA pozwala na zastosowanie właściwych interwencji w celu złagodzenia objawów i spowolnienia rozwoju i/lub progresji do ZZSK.¹⁸

2.7 Epidemiologia

Brak jest odpowiednich danych odnoszących się do wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia chorych na nr-axSpA w Polsce. Liczbę pacjentów można jedynie oszacować kierując się danymi na temat częstości występowania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZSKK) w Polsce oraz proporcjami ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej w innych krajach.

Rozpowszechnienie ZZSK szacuje się na 0,3-1,5% populacji, natomiast częstość występowania w Europie Środkowej ocenia się na 0,3-0,5%. Roczna zapadalność szacuje się na 0,5-14/100 000 osób.²

Częstość występowania spondyloartropatii osiowej w populacji amerykańskiej oscylowała w przedziale 1,0-1,4% (1000-1400/100 000 osób), z kolei ZZSK 0,52-0,55%.²⁶

Brytyjskie Towarzystwo Reumatologiczne ocenia rozpowszechnienie ZZSK w populacji kaukaskiej zamieszkałej w Wielkiej Brytanii na około 0,05-0,23%.²⁷ W Stanach Zjednoczonych częstość występowania ZZSK kształtuje się na poziomie 129 chorych na 100 000 mieszkańców, z kolei roczna zachorowalność wynosi 7,3 osoby na 100 000 mieszkańców.²⁸ Częstość występowania ZZSK w Finlandii szacuje się na 0,15%.²⁹ Szacunkowe rozpowszechnienie ZZSK w krajach sąsiadujących z Polską kształtuje się w zakresie od 0,015-0,085% w Rosji, przez 0,10% w Czechach do 0,86% w Niemczech.^{30,31,32} Oszacowana w oparciu o przegląd danych epidemiologicznych zaczerpniętych z 20 badań mediana rozpowszechnienia ZZSK wynosi 0,14%.³³

Zgodnie z publikacją Pentek 2014³⁴ **estymowana liczba pacjentów z ZZSK w Polsce w 2013 roku to 30 500,* z tego liczbę biologicznie leczonych pacjentów oszacowano na 1 261 (4,1%)**. W innych chorobach reumatologicznych odsetek biologicznie leczonych pacjentów oszacowano na 1,3% (2 569/197 200) w reumatoidalnym zapaleniu stawów i 3,7% (581/15 800) w łuszczykowym zapaleniu stawów. Dane epidemiologiczne dotyczące ZZSK dla Polski i pozostałych krajów Europy uwzględnionych w publikacji Pentek 2014 zebrano w poniższej tabeli.

Zgodnie z danymi z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, do dnia 13.08.2014 r. w programie ZZSK leczenia inhibitorami TNF- α znajdowało się 2 061 pacjentów z czego 1 270 było aktywnie leczonych.³⁵

Tab. 1. Estymowana liczba pacjentów z ZZSK w 6 krajach Europy wg publikacji Pentek 2014.³⁴

Państwo	Liczba pacjentów z ZZSK	Liczba (odsetek) chorych z ZZSK leczonych biologicznie
Bułgaria	5 900	766 (13,0%)
Czechy	8 400	260 (3,1%)
Węgry	7 800	1 955 (25,1%)
Polska	30 500	1 261 (4,1%)
Rumunia	15 700	2 580 (16,4%)
Słowacja	4 300	265 (6,2%)
łącznie	72 600	7 087 (9,8%)

Istotną różnicą między ZSKK a spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest częstość występowania choroby wśród kobiet i mężczyzn. Do znaczących czynników ryzyka spondyloartropatii z dominującym zapaleniem stawów kręgosłupa, w tym ZZSK należy bowiem płeć męska. Mężczyźni chorują na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa 2-3-krotnie częściej niż kobiety, ponadto przebieg choroby u kobiet jest zwykle łagodniejszy niż u mężczyzn. Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa u kobiet rozpoczyna się później, ale częściej pojawiają się manifestacje choroby w stawach obwodowych. Wśród chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych z kolei większość stanowią kobiety. Różnica ta może być spowodowana niższym prawdopodobieństwem występowania uszkodzeń strukturalnych

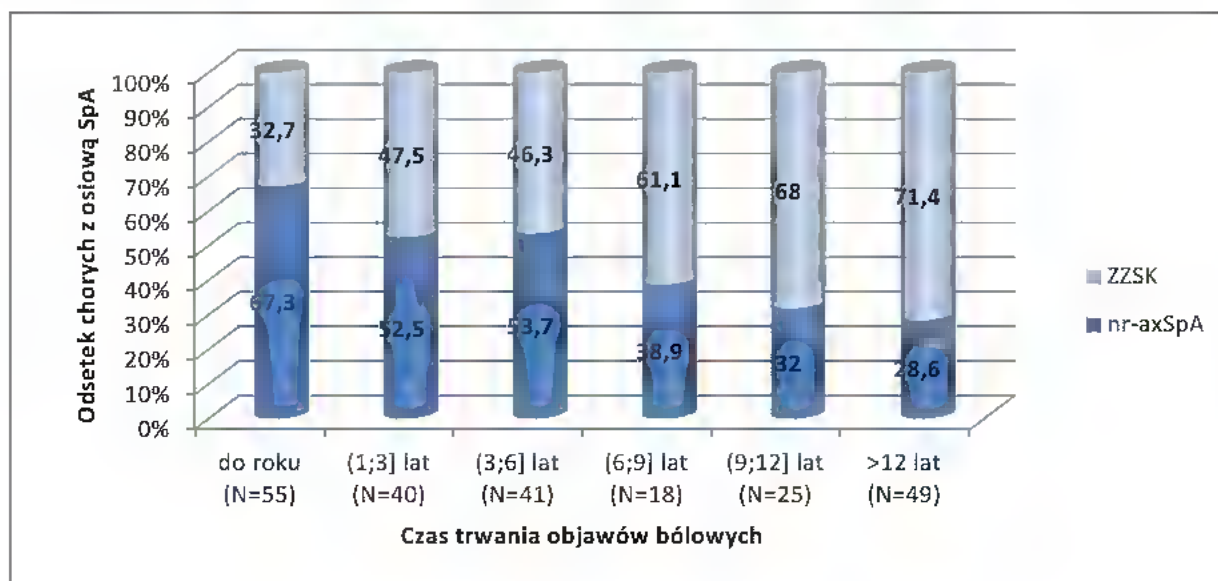
* Do oszacowania liczby chorych autorzy badania przyjęli liczebność populacji osób ≥ 16 r.ż. wg Eurostat Statistics Database na rok 2013 i chorobowość (osoby ≥ 16 r.ż.) dla ZZSK na 94,2/100 000; wyniki zaokrąglono do 100.

w kręgosłupie wśród kobiet, a w związku z tym dłuższym pozostawaniem w fazie nieradiologicznej choroby.^{3,36}

Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). **Zarówno rozpowszechnienie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób.**³⁶

Wyodrębnianie dwóch grup pacjentów ze spondyloartropatią osiową: chorych z ZZSK i chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych jest związane z czasem trwania choroby do momentu diagnozy. Zgodnie z badaniem kohortowym Poddubny 2012 prawdopodobieństwo zdiagnozowania pełnoobjawowego ZZSK jest wyższe u pacjentów, u których objawy występują dłużej.³⁷ Spośród 522 pacjentów włączonych do badania (z przewlekłym bólem pleców trwającym powyżej 3 miesięcy, o początku poniżej 45 r.ż.) osiowa spondyloartropatia została rozpoznana u 43,7% pacjentów. Proporcje ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej zmieniały się w zależności od długości trwania objawów bólowych. **Jeżeli objawy trwały 1-6 lat prawdopodobieństwo ZZSK i nr-axSpA było porównywalne (52,5% ZZSK i 47,5% nr-axSpA).** Poniżej 1 roku trwania objawów proporcje zmieniały się na korzyść rozpoznania nr-axSpA (67,3%) natomiast powyżej 6 lat do 9 lat trwania objawów bólowych rozpoznanie ZZSK było częstsze (61,1% vs 38,9% dla nr-axSpA; patrz ryc. poniżej). Powyżej 9 lat prawdopodobieństwo rozpoznania osiowej spondyloartropatii było niskie (36%).

Ryc. 3. Proporcje ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej w zależności od długości trwania objawów bólowych.



W aktualnie prowadzonym badaniu F12-117 ocenia się odsetek pacjentów z nr-axSpA wśród pacjentów z przewlekłym bólem pleców utrzymującym się co najmniej 3 miesiące i początkiem choroby przed 45 rokiem życia, u których pojawił się przynajmniej jeden czynnik spośród następujących: obecność genu HLA-B27, ból pleców będący wynikiem stanu zapalnego lub obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzonego wynikiem MRI. Na podstawie wstępnych wyników tego badania u 146 (32,2%) spośród 453 pacjentów zdiagnozowano spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych, z czego 5% (8/146) spełniało wszystkie kryteria aktywnej postaci choroby (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] ≥ 4 , występowanie procesu zapalnego potwierdzone wynikiem MRI lub podwyższonym poziomem CRP, wcześniejsze leczenie co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi) i mogło zostać zakwalifikowanych do leczenia biologicznego.³⁸

W oparciu o badania Strand 2013³⁶ i Poddubny 2012³⁷ można wnioskować, że liczba pacjentów z nr-axSpA najprawdopodobniej jest porównywalna z liczbą chorych na ZZSK, która, zgodnie z publikacją Pentek 2014³⁴ została oszacowana na 30 500 chorych (stan na 2013 rok).

2.8 Rozpoznanie i diagnoza

Niegdyś decydującą rolę w rozpoznaniu spondyloartropatii osiowej, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi, stanowiło kryterium radiologiczne. W 2010 r. grupa ASAS przedstawiła nowe kryteria klasyfikacyjne dla chorych na SpA, które umożliwiają wczesne zdiagnozowanie chorego na spondyloartropatię osiową jeszcze przed możliwym wystąpieniem objawów uszkodzenia strukturalnego

oraz zmian stawów krzyżowo-biodrowych widocznych w obrazie RTG (dzięki rozwojowi technologii obrazowania metodą rezonansu magnetycznego), co pozwala na rozpoznanie **osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych**.^{9,10}

Poniższe kryteria można stosować u pacjentów, u których ból krzyża trwa ≥ 3 miesiące i wystąpił przed 45 rokiem życia. Chory na spondyloartropatię osiową powinien spełnić co najmniej jeden z poniższych warunków:

- zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych potwierdzone badaniem obrazowym MRI (występowanie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych z pewnym obrzękiem szpiku kostnego lub zapaleniem tkanki kostnej, sugerujące zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych związane ze spondyloartropatią) lub RTG (obustronne zmiany zapalne stopnia 2-4 albo jednostronne stopnia 3-4 według kryteriów nowojorskich) oraz przynajmniej jedna inna cecha spondyloartropatii;
- występowanie antygenu HLA-B27 i co najmniej 2 inne cechy SpA.^{2,9,10}

Do innych objawów spondyloartropatii wg ASAS 2010 zalicza się:

1) kryteria kliniczne:

- ból zapalny krzyża spełniający co najmniej cztery spośród 5 następujących cech:
 - początek objawów w wieku <40 lat,
 - podstępny początek dolegliwości,
 - redukcja bólu po aktywności fizycznej,
 - brak poprawy w trakcie odpoczynku,
 - występowanie w nocy i zmniejszanie się po wstaniu z łóżka;
- zapalenie stawów obwodowych – aktywne zapalenie błony maziowej obecnie lub w wywiadzie;
- obciążenie rodzinne - występowanie u krewnych pierwszego lub drugiego stopnia jakiegokolwiek z chorób:
 - ZZSK,
 - łuszczyca,
 - zapalenie błony naczyniowej oka,
 - reaktywne zapalenie stawów
 - lub nieswoiste zapalenie jelit;
- łuszczyca (obecnie lub w wywiadzie);
- nieswoiste zapalenie jelit - choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego obecnie lub w wywiadzie;
- zapalenie palców (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie przyczepów ścięgnistych w obrębie pięty – ból lub bolesność palpacyjna w miejscu przyczepu ścięgna Achillesa lub rozciągna podeszwowego od kości piętowej (obecnie lub w wywiadzie);
- zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej oka (obecnie lub w wywiadzie);

- dobra odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – ustąpienie lub znaczna redukcja nasilenia bólu pleców w ciągu 24-48 h po przyjęciu pełnej dawki NLPZ;
- 2) badania laboratoryjne lub obrazowe:
- HLA-B27 – wynik dodatni wg standardowych technik laboratoryjnych;
 - zwiększone stężenie CRP w surowicy – stężenie powyżej górnej granicy normy, po wykluczeniu innych przyczyn, przy bólu krzyża,
 - zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych na RTG - obustronne stopnia 2–4 lub jednostronne stopnia 3–4, według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich
 - zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych w MRI - 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.^{2,9,10}

2.9 Leczenie nr-axSpA/ZZSK

Ze względu na niedawne wprowadzenie nowych kryteriów klasyfikacyjnych i małą liczbę kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*, RCT) obejmujących populację chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian w RTG,^{39,40} jak dotąd brak jest standardów leczenia dotyczących tej specyficznej grupy pacjentów. **Rekomenduje się zatem, aby leczenie w przypadku SpA osiowej było takie samo jak w ZZSK.**^{41,42} U chorych niereagujących na leczenie NLPZ należy zatem rozważyć podanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworu TNF- α . Dostępne dane z badań klinicznych z grupą kontrolną dostarczają dowodów, że we wczesnej fazie choroby inhibitory TNF- α są co najmniej tak samo skuteczne, a prawdopodobnie nawet skuteczniejsze, niż w ZZSK.^{9,11} W podrozdziale 2.9 opisano więc zidentyfikowane **standardy leczenia oraz zalecenia postępowania w przypadku ZZSK, które odnieść można również do nr-axSpA.**

Aktualnie w trakcie opracowywania są amerykańskie wytyczne dotyczące farmakologicznego i nefarmakologicznego leczenia spondyloartropatii osiowych, w tym nr-axSpA. Projektem tym zajmują się następujące organizacje: *the American College of Rheumatology (ACR)*, *the Spondylitis Association of America (SAA)* i *the Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)*.⁴³ W trakcie opracowywania są również wytyczne brytyjskie dotyczące zastosowania inhibitorów TNF- α w spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.⁴⁴

Do głównych celów długoterminowych i krótkoterminowych leczenia chorego na spondyloartropatię osiową należą: zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz sztywności porannej, zachowanie odpowiedniego poziomu funkcjonalności i odpowiedniej postawy ciała, powstrzymanie rozwoju choroby i utrzymanie jakości życia pacjenta oraz jego zdolności do pracy na wysokim poziomie.^{20,42}

Optymalne leczenie chorego na ZZSK wymaga łączenia metod niefarmakologicznych i farmakologicznych.⁴² Leczenie niefarmakologiczne opiera się na edukacji pacjentów i regularnych ćwiczeniach. Leczenie farmakologiczne obejmuje: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), leki przeciwbólowe, sulfasalazynę lub metotreksat u chorych z zajęciem stawów obwodowych oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). W razie braku skuteczności powyższego leczenia i przy utrzymującej się dużej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF.⁴⁵

2.9.1 Leczenie standardowe

Lekami pierwszego rzutu w terapii spondyloartropatii osiowej są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Należy pamiętać, że jest to jedynie leczenie objawowe, mające na celu zmniejszenie dolegliwości bólowych i sztywności kręgosłupa.^{9,10}

Jeśli leczenie NLPZ nie przynosi rezultatów lub jest przeciwwskazane, można rozważyć zastosowanie leków przeciwbólowych lub miejscowego wstrzyknięcia glikokortykosteroidów.⁴²

Stosuje się również leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), m.in. sulfasalazynę i metotreksat, Towarzyszą im często systemowe kortykosteroidy lub kortykosteroidy podawane dostawowo. Należy zauważyć, że nie ma danych potwierdzających skuteczność DMARD w leczeniu osiowej postaci choroby.⁴²

2.9.2 Leczenie biologiczne

Jedną z prawdopodobnych hipotez etiologii spondyloartropatii osiowej związana jest z antygenem TNF- α produkowanym m.in. przez mastocyty, monocyty i aktywowane limfocyty T. Omawiany antygen wywołuje aktywację limfocytów, ekspresję cytokin prozapalnych i cząsteczek adhezyjnych, które pobudzają rekrutację leukocytów do lokalizacji procesu zapalnego. TNF- α stymuluje także osteoklasty, prowadząc do wytwarzania ubytków kostnych i stymulując proliferację fibroblastów.^{12,46}

Aby zredukować poziom aktywnego TNF- α , prowadzi się terapię anti-TNF- α . Użyte w niej inhibitory TNF- α działają wiążąc rozpuszczalny, związany z błonami TNF- α , dzięki czemu blokują jego interakcje z receptorami p55 i p75. Aktywacja receptorów p55 i p75 prowadzi do proliferacji komórek, zwiększonej produkcji prozapalnych cytokin albo apoptozy.⁴⁷

Obecnie rejestrację Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w ZZSK posiada 5 inhibitorów TNF- α : etanercept, certolizumab pegol, infliksymab, adalimumab i golimumab. Wszystkie substancje dopuszczone są do leczenia dorosłych z aktywną postacią ZZSK o ciężkim nasileniu. W leczeniu **spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych** rejestrację EMA posiadają jedynie: etanercept, adalimumab i certolizumab pegol.⁴⁸

Nie ma danych uzasadniających stosowanie w ZZSK innych leków biologicznych niż inhibitory TNF.⁴²

2.10 Rekomendacja i zalecenia kliniczne

Aktualnie brak jest opublikowanych rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpA). W związku z tym, podobnie jak w podrozdziale 2.9, poniżej opisano zalecenia postępowania w przypadku ZZSK zdefiniowanego według kryteriów nowojorskich (**kryteria te można również odnieść do populacji chorych na nr-axSpA**; patrz rozdz. 2.10.1.1 i 2.10.2.2) oraz rekomendacje dotyczące spondyloartropatii osiowych ogółem (patrz rozdz. 2.10.1.1, 2.10.3 i 2.10.5).

2.10.1 Polskie zalecenia i wytyczne

2.10.1.1 Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego z 2012 r.

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia chorych na spondyloartropatię opublikowanymi w 2012 r. można przyjąć, że **w przypadku SpA osiowej leczenie powinno być takie jak w ZZSK**. U chorych niereagujących na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) wskazane jest zatem rozpatrzenie terapii biologicznej.¹¹

Leczenie spondyloartropatii osiowych, na przykładzie ZZSK, powinno być kompleksowe i prowadzone na podstawie rekomendacji ASAS/EULAR (patrz rozdz. 2.10.2).¹¹

Leczenie niefarmakologiczne powinno opierać się na edukacji pacjentów i regularnych ćwiczeniach fizycznych.¹¹

W zakres leczenia farmakologicznego wchodzi: NLPZ, leki przeciwbólowe, sulfasalazyna lub metotreksat u chorych z zajęciem stawów obwodowych i miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów (GKS). Leczenie NLPZ powinno uwzględniać ocenę czynników ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i nerek.¹¹

Przy braku skuteczności powyższego leczenia i przy utrzymującej się dużej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF alfa (zalecenia odnośnie terapii inhibitorami TNF- α zebrano w poniższej tabeli). Niezbędna jest ocena skuteczności leczenia po 3 miesiącach i co kolejne 3 miesiące. Za dobrą odpowiedź na leczenie uznaje się redukcję wartości BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) o 50% lub o co najmniej 2 jednostki (w skali 0-10) i utrzymywanie się tej poprawy przy kolejnych wizytach kontrolnych. Dobrej odpowiedzi na leczenie można się spodziewać u 50–60% chorych. W przypadku osób niereagujących na terapię po 3 miesiącach leczenie należy uznać za nieskuteczne.¹¹

Tab. 2. Rekomendacje ASAS/EULAR dotyczące leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa inhibitorami TNF.^{10,11}

Inhibitory TNF – zalecenia:

- leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS,
- nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo DMARD przed zastosowaniem preparatów anti-TNF lub łącznie z tymi preparatami u pacjentów z postacią osiową ZZSK, nie ma dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności wpływu różnych inhibitorów TNF na objawy osiowe, stawowe/przyczepy ścięgnowe; w razie współistnienia nieswoistego zapalenia jelit należy brać pod uwagę różnice w skuteczności działania różnych inhibitorów TNF na przewód pokarmowy,
- zmiana leczenia na inny inhibitor TNF może być korzystna, szczególnie u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie,
- nie ma dowodów naukowych, by stosować w ZZSK inne leki biologiczne niż inhibitory TNF

2.10.1.2 Wytyczne Zespołu Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii

Zgodnie z rekomendacjami w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa opracowanymi przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii z 2008 r. lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). U chorych ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy podawać nieselektywne NLPZ wraz z lekami blokującymi pompę protonową lub zastosować selektywny inhibitor cyklooksygenazy-2 (COX-2). U chorych, u których NLPZ są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, rozważyć należy zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol lub tramadol. Glikokortykosteroidy (GKS) powinny być stosowane miejscowo przy ostrym zapaleniu tęczówki albo dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Nie ma dowodów na skuteczność GKS w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporotycznych kręgosłupa. Leki modyfikujące przebieg choroby (takie jak sulfasalazyna) działają w bardzo ograniczonym zakresie.⁴⁹

W ramach leczenia ZZSK stosuje się również leczenie biologiczne z użyciem inhibitorów TNF- α . Do leczenia inhibitorami TNF- α kwalifikują się chorzy:⁴⁹

- z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich;
- u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniętych nie przyniosło rezultatów;
- z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci.

Ponadto, przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy:⁴⁹

- wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgnistych (co najmniej dwa NLPZ podawane przez min. 3 miesiące w różnym czasie, w maksymalnej dawce);
- wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa; powinny być wówczas spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: wartość BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4, stężenie CRP w krwi > 10 mg/l;
- wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, w przynajmniej jednym z następujących testów: nieprawidłowy test Schobera, test rozszerzalności klatki piersiowej, test odległości potylica-ściana;
- określić stan funkcjonalny (wskaźnik BASFI) oraz dokonać wyliczenia wskaźnika BASMI na podstawie pięciu klinicznych pomiarów: rotacji odcinka szyjnego, pomiaru odstępu tragus-ściana, zgięcia bocznego lędźwiowego, zmodyfikowanego testu Schobera oraz odległości międzykostkowej.

Leczenie inhibitorami TNF- α zaleca się przede wszystkim w poniższych przypadkach:⁴⁹

- choroba rozpoczęła się przed 16. rokiem życia;
- występują powikłania narządowe, np. wtórna amyloidozą;
- stwierdzono zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostreniami;
- występują zapalenia stawu biodrowego.

W wytycznych wymieniane są następujące, zarejestrowane w tamtym okresie w Polsce, inhibitory TNF- α : infliksymab (dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0, 2., 6., a następnie co 6 tyg.), etanercept (w dawce 25 mg podskórnie 2 razy w tygodniu lub raz w tygodniu 50 mg podskórnie) i adalimumab (w dawce 40 mg co 2 tyg. w iniekcji podskórnej). Przegląd danych klinicznych z badań z randomizacją wskazuje, że stosowanie wyżej wymienionych inhibitorów jest skuteczne klinicznie w ocenie parametrów: ASAS, BASDAI i BASFI w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Porównanie pośrednie tych trzech leków nie wykazało istotnych różnic w skuteczności ich stosowania. Biorąc jednak pod uwagę wskaźnik koszt-skuteczność, podawanie infliksymabu u chorych z ZZSK w zalecanych dawkach 5 mg/kg m.c. wydaje się najmniej korzystne w badanym czasie do 24 tygodni.⁴⁹

Aktywność procesu chorobowego u pacjenta poddanego leczeniu biologicznemu powinna być monitorowana w odstępach miesięcznych w celu oceny odpowiedzi na leczenie do 12-18 tyg., a następnie przy dobrej odpowiedzi terapeutycznej co 3-4 miesiące. Ocena kliniczna powinna być dokonywana w czasie każdej wizyty lekarskiej. Badania laboratoryjne należy wykonywać zgodnie z powszechnie przyjętymi standardami i charakterystyką produktów leczniczych.⁴⁹

2.10.2 Wytyczne międzynarodowe

2.10.2.1 Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism

W poniższej tabeli zaprezentowano rekomendacje ASAS (*Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society*) i EULAR (*European League Against Rheumatism*) z 2005 r. uaktualnione w roku 2010.⁹

Wśród inhibitorów TNF- α w leczeniu ZZSK w wytycznych wymieniane są: infliksymab, etanercept, adalimumab i golimumab.⁹

Tab. 3. Wytyczne ASAS/EULAR dotyczące postępowania w ZZSK.^{9,42}

Zasady nadrzędne	<ul style="list-style-type: none"> • ZZSK jest potencjalnie ciężką chorobą o różnych objawach, zazwyczaj wymagającą leczenia wielodyscyplinarnego koordynowanego przez reumatologa. • Głównym celem leczenia chorego na ZZSK jest zapewnienie jak najlepszej długoterminowej jakości życia zależnej od stanu zdrowia dzięki opanowaniu objawów chorobowych i zapalenia, zapobieganie postępowi uszkodzeń strukturalnych, zachowanie lub przywrócenie sprawności czynnościowej i udziału w życiu społecznym. • Leczenie ZZSK powinno zapewnić choremu jak najlepszą opiekę, ponadto musi być oparte na decyzjach podejmowanych wspólnie przez chorego i reumatologa. • Optymalne leczenie chorego na ZZSK wymaga łączenia metod niefarmakologicznych z farmakologicznymi.
Ogólne zasady postępowania	<p>Sposób leczenia ZZSK powinien być uzależniony od:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktualnych objawów chorobowych (dotyczących szkieletu osiowego, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych i struktur pozastawowych); • nasilenia objawów, wyników klinicznych i wskaźników rokowniczych; • ogólnego stanu klinicznego (wieku, płci, chorób współistniejących; przyjmowanych leków, czynników psychospołecznych).
Monitorowanie przebiegu choroby	<p>Monitorowanie przebiegu choroby powinno obejmować (w zależności od obrazu klinicznego i wskaźnika ASAS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wywiad lekarski (np. w formie kwestionariusza); • parametry kliniczne; • badania laboratoryjne; • badania obrazowe. <p>Częstość wizyt kontrolnych powinna być zindywidualizowana w zależności od objawów, ciężkości choroby i stosowanego leczenia.</p>
Leczenie niefarmakologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • Edukacja pacjenta i regularne ćwiczenia fizyczne. • Indywidualna lub grupowa kinezyterapia (z ćwiczeniami nadzorowanymi – skuteczniejsze od ćwiczeń w warunkach domowych). • Udział w stowarzyszeniach pacjentów i grupach samopomocy.
Zmiany pozastawowe i choroby współistniejące	<ul style="list-style-type: none"> • Często obserwowane zmiany pozastawowe, na przykład łuszczyce, zapalenie błony naczyniowej oka i nieswoiste zapalenia jelit, należy leczyć we współpracy z odpowiednimi specjalistami. • Reumatolodzy powinni sobie zdawać sprawę ze zwiększonego ryzyka choroby sercowo-naczyniowej i osteoporozy u chorych na ZZSK.

NLPZ	<ul style="list-style-type: none"> Niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym koksyby, wskazane są jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na ZZSK z dolegliwościami bólowymi i sztywnością. Ciągłe leczenie NLPZ zalecane jest pacjentom z utrzymującą się, aktywną i objawową chorobą. Należy zwrócić uwagę na ryzyko ze strony nerek oraz układu sercowo-naczyniowego i ze strony przewodu pokarmowego.
Leki przeciwbólowe	<ul style="list-style-type: none"> Leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane u chorych z utrzymującym się bólem, gdy zalecane powyżej leczenie okazało się nieskuteczne, jest przeciwwskazane lub źle tolerowane.
Kortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> Można rozważyć wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym w układzie mięśniowo-szkieletowym. Nie ma danych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów przy postaci osiowej choroby.
DMARD	<ul style="list-style-type: none"> Nie ma dowodów na skuteczność DMARD, w tym sulfasalazyny i metotreksatu w postaci osiowej spondyloartropatii. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny.
Inhibitory TNF-α (adalimumab, golimumab, infliksymab, etanercept)	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z dużą aktywnością choroby utrzymującą się pomimo konwencjonalnego leczenia zgodnie z zaleceniami ASAS. Nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo DMARD przed lub równocześnie z preparatami anty-TNF u pacjentów z postacią osiową choroby. Nie ma dowodów potwierdzających różnicę w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF-α w leczeniu objawów osiowych, stawowych i dotyczących przyczepów ścięgniastych, ale w przypadku współistniejącego nieswoistego zapalenia jelit należy wziąć pod uwagę różnice w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF-α w leczeniu objawów żołądkowo-jelitowych. Zamiana jednego inhibitora TNF na inny może być korzystna, zwłaszcza u chorych, u których wystąpiła wtórna nieskuteczność. Nie ma dowodów potwierdzających skuteczność leków biologicznych innych niż inhibitory TNF-α w leczeniu ZZSK.
Leczenie operacyjne	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z bólem nieustępującym pomimo leczenia lub niepełnosprawnością i uszkodzeniami strukturalnymi widocznymi w obrazie RTG należy rozważyć całkowitą endoprotezoplastykę stawu biodrowego. U chorych z ciężkimi zniekształceniami prowadzącymi do niepełnosprawności można rozważyć osteotomię korekcyjną. W wypadku ostrego złamania kręgu niezbędna jest konsultacja chirurga zajmującego się kręgosłupem.
Zmiany przebiegu choroby	<ul style="list-style-type: none"> W razie wystąpienia istotnej zmiany w przebiegu choroby należy uwzględnić przyczyny niezapalne, takie jak złamanie kręgu i dokonać odpowiedniej oceny obejmującej badania obrazowe

2.10.2.2 *Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society*

Konsensus ASAS (*Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society*) dotyczący leczenia ZZSK przy użyciu inhibitorów anty-TNF z roku 2003, zmodyfikowany w 2010 roku (populację przeznaczoną do leczenia anty-TNF α rozszerzono o pacjentów

spełniających kryteria ASAS dla rozpoznania osiowej spondyloartropatii) zawiera następujące zalecenia:⁵⁰

- Rozpoznanie: pacjenci spełniający zmodyfikowane kryteria nowojorskie dla rozpoznania ZZSK **lub nowe kryteria ASAS dla SpA bez zmian radiologicznych**.
- Aktywny proces chorobowy zdefiniowany jako proces trwający przynajmniej 4 tygodnie, z oceną wg BASDAI ≥ 4 oraz potwierdzony opinią eksperta.
- Wcześniejsza terapia (tj. przed zastosowaniem inhibitora TNF- α):
 - adekwatna próba leczenia przy użyciu co najmniej 2 leków z grupy NLPZ (co najmniej 4-tygodniowe leczenie maksymalną rekomendowaną lub tolerowaną dawką leku, jeśli nie ma przeciwwskazań);
 - pacjenci z przeważającymi osiowymi objawami choroby nie muszą być leczeni DMARD;
 - u pacjentów z zajęciem stawów obwodowych należy wykazać co najmniej jedną niewystarczającą odpowiedź na miejscowe podanie GKS oraz należy podjąć próbę leczenia DMARD, preferencyjnie sulfasalazyną;
 - pacjenci z objawami zapalenia przyczepów ścięgniętych, u których nie powiodło się miejscowe leczenie.
- Przeciwwskazania powinny być opisywane w corocznym konsensusie dotyczącym leczenia biologicznego.
- Ocena choroby według zestawu ASAS i wskaźnika BASDAI wskazana jest co najmniej po 12 tygodniach.

W wytycznych nie wymieniono konkretnych inhibitorów TNF- α .

2.10.3 Kanadyjskie wytyczne *Canadian Rheumatology Association /Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (CRA/SPARCC)*

Wytyczne *Canadian Rheumatology Association i Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (CRA/SPARCC)* opublikowane w 2007 r. dotyczą całej populacji chorych na spondyloartropatię.⁵¹

Główne zalecenia dotyczące spondyloartropatii osiowych (na przykładzie ZZSK) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 4. Wytyczne CRA/SPARCC dotyczące postępowania w SpA.⁵¹

Leczenie niefarmakologiczne	<p>Leczenie niefarmakologiczne powinno obejmować:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edukację pacjenta i regularne ćwiczenia fizyczne. • indywidualną i grupową fizykoterapię. • udział w stowarzyszeniach pacjentów i grupach samopomocy. <p>Edukacja pacjenta i fizykoterapia powinny na pewnych etapach leczenia być prowadzone w specjalnie wyposażonych ośrodkach przy udziale ekspertów.</p>
NLPZ	<ul style="list-style-type: none"> • Niesteroidowe leki przeciwzapalne są wskazane jako leczenie pierwszego rzutu u chorych na ZZSK z dolegliwościami bólowymi i sztywnością. Odpowiednia terapia powinna składać się z co najmniej trzech różnych

	<p>NLPZ, podawanych przez co najmniej 2 tygodnie w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli nie ma żadnej terapeutycznej korzyści, selektywne COX-2 powinny być podawane tylko w przypadku występowania podwyższonego ryzyka ze strony przewodu pokarmowego. Jeśli takie ryzyko nie występuje, można stosować NLPZ w połączeniu ze środkami osłonowymi. • Pacjenci z wysokim ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych przy stosowaniu NLPZ powinni otrzymywać terapie alternatywne opisane poniżej. • Jeśli NLPZ są niewystarczające lub przeciwwskazane, należy stosować środki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych. Nie kontrolują one stanu zapalnego, dlatego nie mogą zastąpić NLPZ.
Kortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć wstrzyknięcia kortykosteroidów do miejsc objętych procesem zapalnym w układzie mięśniowo-szkieletowym. • Nie ma danych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania glikokortykosteroidów.
DMARD	<ul style="list-style-type: none"> • Nie ma dowodów na skuteczność DMARD, w tym sulfasalazyny i metotreksatu w postaci osiowej spondyloartropatii. • U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny i metotreksatu.
Inhibitory TNF-α	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie inhibitorami TNF należy stosować tylko pod kontrolą reumatologa u chorych z dużą aktywnością choroby utrzymującą się pomimo konwencjonalnego leczenia z uwzględnieniem zaleceń CRA dotyczących zapobieganiu gruźlicy. Nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo DMARD przed lub równocześnie z preparatami anty-TNF u pacjentów z postacią osiową choroby. • Leczenie biologiczne powinno być stosowane u pacjentów z dominującą osiową postacią choroby wykazujących objawy SpA mimo terapii NLPZ z aktywnym procesem chorobowym zdefiniowanym jako występowanie 2 z następujących kryteriów: BASDAI \geq 4; podwyższone stężenie CRP i/lub OB; zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa w badaniu MRI. • Wśród pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych terapia anty-TNF powinna być stosowana u tych, u których utrzymuje się proces zapalny mimo przebytej terapii NLPZ zdefiniowane jak wyżej i przyjmowania jednego DMARD. • Zalecane jest stosowanie infliksymabu (3 mg na kilogram w tygodniach: 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni), etanerceptu (25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu) i adalimumabu (40 mg co drugi tydzień). Wybór inhibitora powinien nastąpić w wyniku konsultacji lekarza z pacjentem. • Decyzja o kontynuacji terapii powinna zależeć od odpowiedzi klinicznej kontrolowanej co 16 tygodni. Odpowiedź kliniczna jest definiowana jako absolutne zmniejszenie BASDAI o 2 (w skali 0-10) albo względne zmniejszenie o 50%.
Leczenie operacyjne	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów z bólem opornym na leczenie lub niepełnosprawnością i uszkodzeniami strukturalnymi widocznymi w obrazie RTG należy rozważyć całkowitą endoprotezoplastykę stawu biodrowego, niezależnie od wieku. • U niektórych pacjentów można rozważyć operację kręgosłupa, np. osteotomię korekcyjną.

2.10.4 Wytyczne brytyjskie

2.10.4.1 *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

Zgodnie z zaleceniami *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* dotyczącymi stosowania adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu (2008)⁵² oraz golimumabu (2011)⁵³ w terapii ZZSK rekomendowane jest użycie etanerceptu, adalimumabu i golimumabu w terapii biologicznej. Stosowanie infliksymabu nie jest rekomendowane.

Inhibitory TNF- α powinno stosować się u dorosłych chorych z ciężką postacią choroby spełniających następujące warunki:

- chorzy z postacią choroby spełniającą zmodyfikowane kryteria nowojorskie ;
- chorzy z aktywną postacią choroby zdefiniowaną jako: współczynnik BASDAI ≥ 4 i co najmniej 4 cm (w skali od 0 do 10 cm) w skali bólu VAS (wizualna skala analogowa, ang. *Visual Analogue Scale*); oba warunki powinny być spełnione dwa razy z zachowaniem co najmniej dwunastotygodniowej przerwy;
- chorzy po czterotygodniowym leczeniu dwoma NLPZ z maksymalną tolerowaną lub zalecaną dawką zakończonym niepowodzeniem.^{52,53}

Zalecana jest kontrola odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii i następnie co 12 tygodni. Ocena odbywa się z wykorzystaniem wskaźnika BASDAI i skali VAS, a leczenie powinno być kontynuowane tylko w przypadku pozytywnego wyniku badania. Terapia może być wznowiona, jeśli stosowna odpowiedź wystąpi po 6 tygodniach od jej przerwania.^{52,53}

Zamiana między różnymi inhibitorami TNF-alfa zalecana jest tylko w przypadku stwierdzenia braku tolerancji pacjenta na lek obecnie stosowany.^{52,53}

W lipcu 2015 r. zostaną opublikowane wytyczne NICE dotyczące zastosowania etanerceptu, adalimumabu, certolizumabu pegol, infliksymabu i golimumabu w leczeniu zarówno ZZSK, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.^{44,20}

2.10.4.2 *British Society for Rheumatology*

Zgodnie z zaleceniami *British Society for Rheumatology* z 2005 r. dotyczącymi stosowania inhibitorów TNF- α w leczeniu ZZSK etanercept i infliksymab mogą być stosowane u dorosłych chorych z ZZSK w przypadku, gdy:²⁷

- choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie;
- choroba jest aktywna – BASDAI ≥ 4 punkty i ból kręgosłupa wg skali VAS ≥ 4 cm w ciągu ostatniego tygodnia; oba warunki powinny być potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez wprowadzania zmian w leczeniu;

- stwierdzono nieskuteczność leczenia konwencjonalnego przy zastosowaniu dwóch lub więcej NLPZ przyjmowanych kolejno w dawkach maksymalnych przez 4 tygodnie.

Schemat leczenia powinien być zgodny z zaleceniami producenta. Po uzyskaniu oczekiwanej odpowiedzi klinicznej leczenie powinno być regularnie weryfikowane w celu zapewnienia, że pacjent otrzymuje minimalną skuteczną dawkę.²⁷

Leczenie należy przerwać, jeżeli pojawią się działania niepożądane lub jeżeli po trzech miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie (zdefiniowanej według określonych kryteriów).²⁷

2.10.5 Hiszpańskie wytyczne *Spanish Society of Rheumatology*

Zgodnie z zaleceniami hiszpańskiej organizacji ESPOGUIA (*Spanish Society of Rheumatology*) z 2010 r. pierwszą linię leczenia spondyloartropatii stanowić powinny NLPZ, ponieważ powodują one szybką poprawę objawów w szczególności bólu i sztywności oraz funkcjonowania pacjenta. Jednak 25% chorych nie wykazuje odpowiedzi na leczenie NLPZ (celem stwierdzenie oporności, pacjent musi wcześniej być leczony co najmniej dwoma różnymi NLPZ przez 3 miesiące).⁵⁴

U chorych, u których NLPZ są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, rozważyć należy zastosowanie leków analgetycznych, takich jak paracetamol lub opiaty.⁵⁴

U chorych, którzy nie tolerują leczenia NLPZ lub są oporni na leczenie tymi lekami oraz u chorych, u których leczenie NLPZ jest przeciwwskazane alternatywą są inhibitory COX-2.⁵⁴

Dostawowe albo okołostawowe iniekcje glikokortykosteroidów mogą być stosowane jako leczenie dodatkowe u niektórych pacjentów. Stosowanie glikokortykosteroidów systemowo jest wskazane tylko w szczególnych sytuacjach np. w poważnym stanie zapalnym.⁵⁴

Z grupy leków modyfikujących przebieg choroby w obwodowej postaci SpA zalecana jest sulfasalazyna. Stosowanie innych DMARD (metotreksat, leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid, sole złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności.⁵⁴

Terapia biologiczna jest zalecana w osiowej spondyloartropatii u pacjentów niewykazujących odpowiedzi na leczenie NLPZ i innymi terapiami objawowymi (analgetykami oraz miejscowymi wstrzyknięciami glikokortykosteroidów). Ponieważ nie ma wystarczających dowodów potwierdzających większą skuteczność kliniczną któregośkolwiek z dostępnych anty-TNF (infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu), wybór terapii zależy do lekarza. W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających

na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu lub pamidronatu.⁵⁴

Synowektomię i innego typu leczenie chirurgiczne należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi objawami ZZSK i/lub wynikającą z choroby niepełnosprawnością, którzy nie odpowiadają na zastosowane leczenie farmakologiczne.⁵⁴

Spośród metod nefarmakologicznych leczenia ZZSK wymieniane są m.in. edukacja i rehabilitacja.⁵⁴

2.10.6 Podsumowanie dotyczące terapii biologicznej u chorych na axSpA

W poniższej tabeli podsumowano udział inhibitorów TNF- α w zebranych rekomendacjach klinicznych. Aktualnie brak jest opublikowanych rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych (nr-axSpA), jednakże rekomenduje się, aby leczenie w przypadku SpA osiowej było takie samo jak w ZZSK.^{41,42} We wszystkich zebranych wytycznych terapia inhibitorami TNF-alfa rekomendowana jest po niedostatecznej odpowiedzi na leczenie NLPZ.

Do wymienianych w wytycznych inhibitorów TNF-alfa należą: infliksymab, adalimumab, etanercept i golimumab.

W lipcu 2015 r. zostaną opublikowane wytyczne NICE dotyczące zastosowania etanerceptu, adalimumabu, certolizumabu pegol, infliksymabu i golimumabu w leczeniu zarówno ZZSK, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.^{44,20}

Tab. 5. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji dotyczących stosowania inhibitorów TNF- α w ZZSK i nr-axSpA.

Autor	ZZSK	nr-axSpA
Stanisławska-Biernat E, 2012	<ul style="list-style-type: none"> leczenie spondyloartropatii osiowych powinno być takie samo jak leczenie ZZSK - kompleksowe i prowadzone na podstawie rekomendacji ASAS/EULAR 2010; konieczna jest ocena skuteczności leczenia inhibitorami TNF po 3 miesiącach i co kolejne 3 miesiące (dobra odpowiedź kliniczna - zmniejszenie BASDAI o 2 pkt. albo względne zmniejszenie o 50%). 	
Zespół Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008	<ul style="list-style-type: none"> do leczenia biologicznego kwalifikuje się dorosłych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> z rozpoznaniem ZZSK; z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie objawowe – nieskuteczność leczenia co najmniej 2 różnymi NLPZ przez przynajmniej 3 mies. w maksymalnej dawce; z aktywną chorobą i wysokim ryzykiem rozwoju; rekomenduje się stosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu; ocena aktywności choroby na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> wskaźników BASDAI, BASMI i BASFI; bólu kręgosłupa na skali VAS; stężenia CRP; ograniczenia ruchomości kręgosłupa; dalsza ocena aktywności choroby co miesiąc i później co 3-4 miesiące; leczenie szczególnie wskazane, gdy: <ul style="list-style-type: none"> choroba rozpoczęła się przed 16. r.ż.; występują powikłania narządowe; stwierdzono zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami; stwierdzono zajęcie stawu biodrowego. 	
ASAS/EULAR 2010	<ul style="list-style-type: none"> leczenie pacjentów z długotrwałą wysoką aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego; zalecane jest stosowanie infliksymabu, etanerceptu, golimumabu i adalimumabu; wybór inhibitora zależy od lekarza; nie ma uzasadnienia dla obligatoryjnego stosowania DMARD u pacjentów z objawami osiowymi; nie ma dowodów wskazujących na różnicę w skuteczności poszczególnych inhibitorów TNF-α; w razie utraty odpowiedzi na leczenie jednym inhibitorem można rozważyć wdrożenie terapii innym TNF-α; nie ma dowodów potwierdzających skuteczność leków biologicznych innych niż 	

Autor	ZZSK	nr-axSpA
	inhibitory TNF- α w leczeniu ZZSK.	
ASAS 2010	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie: ZZSK lub SpA bez zmian radiologicznych; • aktywny proces chorobowy: trwa przynajmniej 4 tygodnie, BASDAI \geq 4 i opinia eksperta; • wcześniejsza terapia: <ul style="list-style-type: none"> • próba leczenia przynajmniej dwoma NLPZ przez \geq4 tygodnie, maksymalna dawka, jeśli brak przeciwwskazań); • nieobligatoryjne DMARD, jeśli przeważają objawy osiowe; • zajęcie stawów obwodowych - co najmniej jedno miejscowe podanie GKS; • przewlekłe objawy obwodowe - próba leczenia DMARD; • objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych - miejscowe leczenie; • ocena choroby (zestaw ASAS i wskaźnik BASDAI) po najwyżej 12 tygodniach. 	
CRA/SPARCC	<ul style="list-style-type: none"> • terapia tylko pod kontrolą reumatologa u chorych z dużą aktywnością choroby utrzymującą się pomimo konwencjonalnego leczenia; • nie ma uzasadnienia do stosowania obowiązkowo DMARD przed lub podczas terapii; • leczenie pacjentów z aktywnym procesem chorobowym (BASDAI \geq 4; podwyższone stężenie CRP i/lub OB; zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych i/lub kręgosłupa w badaniu MRI); • w przypadku zapalenia stawów obwodowych terapia anti-TNF powinna być stosowana u tych, u których utrzymuje się proces zapalny mimo terapii NLPZ i przyjmowania jednego DMARD; • zalecane jest stosowanie infliksymabu, etanerceptu i adalimumabu; wybór inhibitora zależy od lekarza i pacjenta; • decyzja o kontynuacji terapii powinna zależeć od odpowiedzi klinicznej kontrolowanej co 16 tygodni; odpowiedź kliniczna jest definiowana jako absolutne zmniejszenie BASDAI o 2 (w skali 0-10) albo względne zmniejszenie o 50%. 	
NICE 2008 i 2011	<ul style="list-style-type: none"> • rekomendowane: etanercept, adalimumab i golimumab; niezalecany: infliksymab; • do leczenia kwalifikuje się dorosłych pacjentów z ciężką postacią ZZSK Spełniających zmodyfikowane nowojorskie kryteria choroby i nast. warunki: <ul style="list-style-type: none"> • aktywna postać choroby: (BASDAI \geq 4 i VAS \geq 4 cm; ocena 2 razy w co najmniej 12-tygodniowym odstępie czasu; • brak odpowiedzi na leczenie co najmniej 2 różnymi NLPZ przez min. 4 tyg. w maksymalnej dawce; • ocena odpowiedzi co 12 tygodni (BASDAI i skali bólu VAS). 	
BRS 2005	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie z użyciem etanerceptu i infliksymabu rekomendowane jest u dorosłych chorych na ZZSK, u których: <ul style="list-style-type: none"> • choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie; • choroba jest aktywna (BASDAI \geq 4 punkty i ból kręgosłupa w skali VAS \geq 4 cm; ocena w 	

Autor	ZZSK	nr-axSpA
	<ul style="list-style-type: none"> • odstępie co najmniej 4 tygodni); • stwierdzono nieskuteczność leczenia ≥ 2 różnymi NLPZ w maksymalnych dawkach przez 4 tygodnie; • schemat leczenia powinien być zgodny z zaleceniami producenta; • po uzyskaniu oczekiwanej odpowiedzi klinicznej leczenie powinno być regularna jej weryfikacja; • przerwanie leczenia, jeżeli pojawią się działania niepożądane lub jeżeli po 3 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie. 	/
ESPOGUIA 2010	<ul style="list-style-type: none"> • terapia biologiczna jest zalecana w przypadku braku odpowiedzi na NLPZ i DMARD oraz GKS podawane miejscowo; • wybór inhibitora zależy do lekarza; • zalecane jest stosowanie infliksymabu, adalimumabu i etanerceptu. 	

ASAS - *Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society*; ASAS/EULAR - *Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism*; BRS - *British Society for Rheumatology*; CRA/SPARCC - *Canadian Rheumatology Association i Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*; ESPOGUIA - *Spanish Society of Rheumatology*; NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*.

2.11 Rekomendacje refundacyjne

Na stronach internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania etanerceptu w leczeniu chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian radiologicznych. Są one jednak dostępne dla innych inhibitorów TNF- α (certolizumabu pegol^{55,56} i adalimumabu^{57,58}). Istnieją dwie prawdopodobne przyczyny dotychczasowego braku powyższych zaleceń. Po pierwsze, nr-axSpA jest chorobą sklasyfikowaną niedawno (2010 r.). Po drugie, wskazanie stosowania etanerceptu w omawianej chorobie zostało zarejestrowane przez CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) dopiero 26 czerwca 2014 r.⁵⁹

Wytyczne NICE dotyczące zastosowania etanerceptu, adalimumabu, certolizumabu pegol, infliksymabu i golimumabu w leczeniu zarówno ZZSK, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych zostaną opublikowane w lipcu 2015 r.⁴⁴

Istnieją jednak rekomendacje wielu agencji oceny technologii medycznych odnośnie leczenia etanerceptem chorych na ZZSK, czyli drugiej postaci spondyloartropatii osiowej. Warto podkreślić, że obrazy kliniczne obu tych chorób są do siebie bardzo podobne, a z dostępnych danych z badań klinicznych wynika, że TNF- α są co najmniej tak samo skuteczne w leczeniu nr-axSpA jak w ZZSK (a prawdopodobnie skuteczniejsze).^{9,60,61} Pozytywne opinie dotyczące leczenia chorych na ZZSK etanerceptem wydały m.in.:

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, maj 2008 r.),⁶²
- *Haute Autorité de Santé*, Francja (HAS, 16 lipca 2008 r.),⁶³
- *Scottish Medicines Consortium*, Szkocja (SMC, 4 sierpnia 2006 r.),⁶⁴
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, Australia (PBAC, lipiec 2008).⁶⁵

3 Oceniana interwencja (I) – etanercept

3.1 Dane produktu

Analizowaną interwencją jest etanercept w leczeniu spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK.

Dane dotyczące etanerceptu opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Enbrel® dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*).^{1,66}

Tab. 6. Zestawienie danych dotyczących etanerceptu.

Nazwa międzynarodowa	etanercept
Nazwa handlowa	Enbrel®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB01
Postać	proszek (\pm rozpuszczalnik) do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Opakowanie handlowe	25 mg/ml lub 50 mg/ml*
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	3 lutego 2000 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	3 lutego 2010 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/99/126/001-011, EU/1/99/126/013-021**
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Wielka Brytania

* nie przedstawiono dawek stosowanych u dzieci (10 mg/ml); ** nie uwzględniono preparatu stosowanego jedynie u dzieci (EU/1/99/126/022).

3.2 Mechanizm działania

Etanercept jest białkiem fuzyjnym receptora p75 Fc ludzkiego czynnika martwicy nowotworów, wytwarzanym metodą rekombinowanego DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Etanercept jest dimerem chimerycznego białka wyprodukowanego metodą inżynierii genetycznej poprzez połączenie zewnątrzkomórkowego ligandu wiążącego domenę receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z domeną Fc ludzkiej IgG1. Domena Fc zawiera region zawiasowy oraz regiony CH2 i CH3 ludzkiej IgG1, ale jest pozbawiona regionu CH1 obecnego w IgG1. Częsteczka etanerceptu zawiera 934 aminokwasy, a jej masa cząsteczkowa wynosi około 150 kilodaltonów. Siłę działania etanerceptu wyznacza się określając jego zdolność do neutralizowania zależnego od TNF α , hamowania wzrostu komórek A375. Specyficzna aktywność etanerceptu wynosi $1,7 \times 10^6$ jednostek/mg.

Większość patologicznych zmian stawowych występujących w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa i patologii skóry w łuszczycy zwykłej (plackowatej) przebiega z udziałem cząsteczek prozapalnych, połączonych w sieć kontrolowaną przez TNF. Mechanizm działania etanerceptu polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Etanercept w połączeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.

Etanercept może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.

Etanercept jest również wskazany w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.

Etanercept stosowany pojedynczo lub w połączeniu z metotreksatem powodował spowolnienie postępu związanego z uszkodzeniem struktury stawów, wykazane w badaniu rentgenowskim oraz poprawę sprawności fizycznej.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.

Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

Etanercept nie był badany u dzieci poniżej 2. roku życia.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające. Wykazano, że etanercept powodował poprawę sprawności fizycznej u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów oraz spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu rentgenowskim u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby.

Osiowa spondyloartropatia:

1. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.

2. Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. *C-reactive protein*, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Łuszczyca zwykła (plackowata)

Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).

Łuszczyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży

Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczyca zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

3.4 Dawkowanie i sposób podania

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych

Leczenie etanerceptem powinno być podejmowane i nadzorowane przez lekarza specjalistę, mającego doświadczenie w diagnostyce i terapii osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych. Pacjenci stosujący lek powinni otrzymać Kartę ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

Zalecane dawkowanie polega na podawaniu dwa razy w tygodniu 25 mg etanerceptu lub 50 mg raz w tygodniu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki. Dawkowanie i sposób podawania produktu są takie same jak u dorosłych w wieku 18 – 64 lat.

3.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano działań toksycznych produktu, które ograniczałyby wielkość dawki u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Największą ocenianą dawką produktu było dożylnie podanie dawki nasycającej 32 mg/m², po którym następowały wstrzyknięcia podskórne dawek po 16 mg/m² dwa razy w tygodniu. Jeden z pacjentów chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, w wyniku pomyłki, wstrzykiwał sobie podskórnie 62 mg etanerceptu dwa razy w tygodniu, przez 3 tygodnie i nie wystąpiły u niego działania niepożądane. Nie jest znane antidotum na etanercept.

3.6 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Posocznica lub zagrożenie wystąpieniem posocznicy.

Nie należy rozpoczynać leczenia etanerceptem u pacjentów z czynnymi zakażeniami, w tym z zakażeniami przewlekłymi lub miejscowymi.

3.7 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka.

Zgłaszano ciężkie działania niepożądane dla etanerceptu. Antagoniści TNF, w tym etanerceptu, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych etanerceptem. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę. Podczas stosowania etanerceptu zgłaszano różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak).

Zgłaszano również ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania etanerceptu obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

Wykaz działań niepożądanych

Podana niżej lista reakcji niepożądanych została oparta na doświadczeniu z badań klinicznych przeprowadzonych u dorosłych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją anatomiczną i wymienione zgodnie z częstością występowania (liczba pacjentów, u których może wystąpić dany objaw) według następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$ pacjentów), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 7. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych podczas terapii z zastosowaniem etanerceptu.

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zaburzenia żołądka i jelit	
Infekcje (w tym infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcje skórne)	Bardzo często

Działanie niepożądane	Częstość DN
Ciężkie infekcje (w tym zapalenie płuc, zapalenie tkanki łącznej, infekcyjne zapalenie stawów, posocznica i zarażenia pasożytnicze)	Niezbyt często
Gruźlica, zakażenia oportunistyczne (w tym zakażenia: inwazyjne grzybicze, pierwotniakowe, bakteryjne, atypowe mykobakteryjne i <i>Legionella</i>)	Rzadko
Listerioza, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nieczerniakowy rak skóry	Niezbyt często
Chłoniak, czerniak	Rzadko
Białaczka, rak z komórek Merkeła	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Trombocytopenia	Niezbyt często
Anemia, leukopenia, neutropenia, pancytopenia	Rzadko
Niedokrwistość aplastyczna	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał	Często
Układowe zapalenie naczyń (w tym zapalenie naczyń z obecnością przeciwciał przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych)	Niezbyt często
Ciężkie reakcje alergiczne/anafilaktyczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli), sarkoidoza	Rzadko
Zespół aktywacji makrofagów*, nasilenie objawów zapalenia skórnomięśniowego	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	
Drgawki	Rzadko
Przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, takie jak stwardnienie rozsiane lub ograniczone zespoły demielinizacji jak zapalenie nerwu wzrokowego i poprzeczne zapalenie rdzenia	

Działanie niepożądane	Częstość DN
Przypadki obwodowych polineuropatii demielinizacyjnych, w tym zespół Guillain-Barrégo, przewlekła zapalna polineuropatia demielinizacyjna, polineuropatia demielinizacyjna, wielogniskowa neuropatia ruchowa	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	
Zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Choroba śródmiąższowa płuc (obejmująca zapalenie płuc oraz zwłóknienie płuc)	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Świąd	Często
Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, zmiany łuszczycopodobne, łuszczyca (w tym nowe zachorowanie lub pogorszenie oraz łuszczyca krostkowa, głównie dłoni i stóp)	Niezbyt często
Zapalenie naczyń skóry (w tym leukocyto-klastyczne zapalenie naczyń skóry), zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy	Rzadko
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Podostry skórny toczeń rumieniowaty, toczeń rumieniowaty przewlekły, zespół toczniopodobny	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk)	Bardzo często
Gorączka	Często

4 Interwencje alternatywne – komparatory (C)

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*, HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.”⁶⁷

Ze względu na niedawno wprowadzone nowe kryteria klasyfikacyjne w grupie spondyloartropatii⁹ i małą liczbę badań RCT obejmujących populację chorych na spondyloartropatię osiową bez zmian w RTG (nr-axSpA), jak dotąd brak jest standardów leczenia dotyczących tej specyficznej grupy pacjentów, wytycznych klinicznych i rekomendacji agencji oceny technologii medycznych.

Aktualnie, spośród dostępnych inhibitorów TNF- α rejestrację we wskazaniu leczenie spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych wskazujących na ZZSK poza etanerceptem posiadają:

- adalimumab,⁶⁸
- certolizumab pegol.⁶⁹

Oba leki zostały wybrane jako komparatory dla omawianej interwencji, pomimo, że dla żadnego z nich nie ma w Polsce dedykowanego finansowania w leczeniu nr-axSpA.

Aktualnie stosowanie certolizumabu pegol jest finansowane wyłącznie w ramach programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, natomiast etanercept i adalimumab są refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.⁷⁰

ZZSK stanowi inną od nr-axSpA postać spondyloartropatii osiowej o podobnym obrazie klinicznym oraz obciążeniu ekonomicznym i społecznym,⁷¹ przy czym formalnie, dla celów specyficznego finansowania obu chorób w ramach dedykowanych programów lekowych, należy je rozpatrywać osobno.

Należy zauważyć, że ze względu na cechy wspólne obu spondyloartropatii, etanercept i adalimumab mogą być, u niektórych chorych z nr-axSpA, stosowane w ramach obowiązującego programu lekowego dla ZZSK. Stąd wybór adalimumabu jako technologii alternatywnej dla etanerceptu jest dodatkowo uzasadniony (nawet w

przypadku braku specyficznego programu lekowego dla adalimumabu stosowanego w nr-axSpA).

Biorąc pod uwagę formalny brak dedykowanego finansowania leków z grupy TNF- α w nr-axSpA, jako komparator dla etanerceptu przyjęto również placebo.

Podsumowując, ze względu na brak obecnie terapii finansowanych ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, jako komparatory dla etanerceptu w niniejszej analizie przyjęto placebo oraz certolizumab pegol i adalimumab, tj. inhibitory TNF- α , które, podobnie jak etanercept, również są zarejestrowane w leczeniu chorych z nr-axSpA.

4.1 Adalimumab

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące adalimumabu. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Humira®.^{68,72}

Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących adalimumabu.

Nazwa międzynarodowa	adalimumab
Nazwa handlowa	Humira®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB04
Postać	roztwór do wstrzykiwań (rodzaj opakowania: ampułkostrzykawka lub wstrzykiwacz)
Opakowanie handlowe	40 mg/0,8 ml
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	8 września 2003 r.
Data wydania ostatniego przedłużenia pozwolenia	8 września 2008 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/03/256/002-010*
Podmiot odpowiedzialny	AbbVie Ltd
	M Maidenhead
	SL6 4XE Wielka Brytania

* nie uwzględniono preparatu stosowanego jedynie u dzieci (EU/1/03/256/001).

4.1.1 Mechanizm działania

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Należy on do grupy selektywnych leków immunosupresyjnych (kod ATC: L04AB04).

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.

4.1.2 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca oraz w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. Adalimumab można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Adalimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Adalimumab można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Adalimumabu nie badano u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Osiowa spondyloartropatia

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Adalimumab jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK

Adalimumab jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy

wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Adalimumab jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Łuszczyca

Adalimumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Adalimumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży

Adalimumab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Adalimumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.

4.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie adalimumabem powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu wszystkich chorób, w których adalimumab jest stosowany. Pacjenci leczeni adalimumabem powinni otrzymać

specjalną kartę informującą o możliwych zagrożeniach. W czasie leczenia adalimumabem należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów

Zalecana dawka adalimumabu dla pacjentów z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK i dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym.

Dostępne dane wskazują, że we wszystkich powyższych wskazaniach odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.

4.1.4 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Najwyższy oceniany poziom dawkowania to wielokrotna dawka dożylna 10 mg/kg mc., to jest w przybliżeniu 15 razy więcej niż zalecana dawka.

4.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA)

4.1.6 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe.

TNF, takie jak adalimumab, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na mechanizmy obronne organizmu skierowane przeciw zakażeniom i nowotworom złośliwym. W związku ze stosowaniem adalimumabu, informowano również o powodujących zgon i zagrażających życiu zakażeniach (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B i rozmaitych nowotworach złośliwych (w tym białaczce, chłoniaku i chłoniaku T-komórkowym wątrobowo-śledzionowym).

Informowano również o ciężkich zaburzeniach hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych. Zalicza się do nich rzadkie doniesienia o pancytopenii,

niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki toczenia, zespołu toczeniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona.

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania niepożądane uszeregowano wg układów narządowych i częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ i częstość nieznana – nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

Tab. 9. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych podczas terapii z zastosowaniem adalimumabu.

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)	Bardzo często
Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia, złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów	Często
Zakażenia układu nerwowego (w tym wirusowe zapalenie opon mózgowych), zakażenia oportunistyczne i gruźlica (w tym kokcydiodomykoza, histoplazmoza i zakażenie <i>Mycobacterium avium</i> complex), zakażenia bakteryjne, zakażenia oka, zapalenie uchyłków	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnocomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny	Często
Chłoniak, nowotwór narządów litych (w tym rak sutka, rak płuc i rak gruczołu tarczowego), czerniak	Niezbyt często
Białaczka	Rzadko

Działanie niepożądane	Częstość DN
Chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy, rak z komórek Merkla (neuroendokryny nowotwór złośliwy skóry)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość	Bardzo często
Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi	Często
Samoistna płamica małopłytkowa	Niezbyt często
Pancytopenia	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)	Często
Sarkoidoza	Niezbyt często
Anafilaksja	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zwiększenie stężenia lipidów	Bardzo często
Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie	Często
Zaburzenia psychiczne	
Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność	Często
Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy	Bardzo często
Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego	Często
Udar mózgu, drżenia mięśniowe. Neuropatia	Niezbyt często
Stwardnienie rozsiane, zaburzenia demielinizacyjne (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillaina-Barrégo)	Rzadko
Zaburzenia oka	
Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka	Często
Podwójne widzenie	Niezbyt często

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zaburzenia ucha i błędnika	
Zawroty głowy	Często
Głuchota, szumy uszne	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Tachykardia	Często
Zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca	Niezbyt często
Zatrzymanie akcji serca	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak	Często
Tętniak aorty, zwężenie naczyń tętniczych, zakrzepowe zapalenie żył	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Astma, duszność, kaszel	Często
Zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zapalenie płuc, wysięk opłucnowy	Niezbyt często
Zwłóknienie płuc	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bóle brzucha, nudności i wymioty	Bardzo często
Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)	Często
Zapalenie trzustki, utrudnienie połykania, obrzęk twarzy	Niezbyt często
Perforacja jelita	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często
Zapalenie pęcherzyka żółciowego i kamica żółciowa, stłuszczenie wątroby, zwiększenie stężenia bilirubiny	Niezbyt często

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zapalenie wątroby, reaktywacja zapalenia wątroby typu B, autoimmunologiczne zapalenie wątroby	Rzadko
Niewydolność wątroby	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)	Bardzo często
Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd	Często
Poty nocne, blizna	Niezbyt często
Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń skóry	Rzadko
Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bóle mięśniowo-szkieletowe	Bardzo często
Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)	Często
Rabdomioliza toczeń rumieniowaty układowy	Niezbyt często
Zespół toczniopodobny	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zaburzenia czynności nerek, krwimocz	Często
Oddawanie moczu w nocy	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)	Bardzo często
Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka	Często
Zapalenie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Zaburzenia gojenia	Często

4.2 Certolizumab pegol

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące certolizumabu pegol. Dane dotyczące analizowanego komparatora opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol).^{69,73}

Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących certolizumabu pegol.

Nazwa międzynarodowa	certolizumab pegol
Nazwa handlowa	Cimzia®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	Leki immunosupresyjne, Inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB05
Postać	roztwór do wstrzykiwań (w ampułkostrzykawce)
Opakowanie handlowe	200 mg/ml
Data dopuszczenia do obrotu	1 października 2009 r.
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/09/544/001
	EU/1/09/544/002
	EU/1/09/544/003
Podmiot odpowiedzialny	UCB Pharma SA
	Allée de la Recherche 60
	B-1070 Bruksela Belgia

4.2.1 Mechanizm działania

Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF- α), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach *Escherichia coli* i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG). Należy do grupy farmakoterapeutycznej: „leki immunosupresyjne, inhibitor czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- α)”, kod ATC: L04AB05.

Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF- α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF- α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF- α , ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF- β).

Wykazano, że certolizumab pegol neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF- α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z certolizumabem pegol spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF- α i IL1 β w ludzkich monocytach.

Certolizumab pegol nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

4.2.2 Zarejestrowane wskazania

Reumatoidalne zapalenie stawów

Certolizumab pegol w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (DMARD), w tym na metotreksat, jest niewystarczająca.

Certolizumab pegol można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Wykazano, że certolizumab pegol podawany w skojarzeniu z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.

Osiowa spondyloartropatia

Certolizumab pegol jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują.

Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK:

Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP)

lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Certolizumab pegol w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD jest niewystarczająca.

Certolizumab pegol można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

4.2.3 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których certolizumab pegol jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta.

Zalecana dawka początkowa certolizumabu pegol u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca certolizumabu pegol u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

4.2.4 Przedawkowanie

W czasie badań klinicznych nie stwierdzono toksyczności wymagającej zmniejszenia dawki. Stosowano wielokrotne dawki do 800 mg podskórnie i 20 mg/kg mc. dożylnie. W przypadku przedawkowania zalecana jest ścisła obserwacja w celu wykrycia jakichkolwiek reakcji lub zdarzeń niepożądanych oraz natychmiastowe zastosowanie właściwego leczenia objawowego.

4.2.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).

4.2.6 Działania niepożądane

Certolizumab pegol badano u 325 pacjentów z czynną osiową spondyloartropatią w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (AS001) trwającym przez 30 miesięcy. Profil bezpieczeństwa u pacjentów z osiową spondyloartropatią stosujących certolizumab pegol był zgodny z profilem bezpieczeństwa u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (najczęściej u tych chorych raportowano zakażenia

i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej) i wcześniej uzyskanymi danymi.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono działania niepożądane, które były zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu w reumatoidalnym zapaleniu stawów i których związek przyczynowy z zastosowaniem certolizumabu pegol został uznany za co najmniej możliwy. Reakcje niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją częstości występowania oraz układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 11. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych podczas terapii z zastosowaniem certolizumabu pegol.

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	Często
Posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica, zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakami, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)	Niezbyt często
Nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy	Rzadko
Rak z komórek Merckela	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	Często
Niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza	Niezbyt często
Pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał	Niezbyt często
Obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty)	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	
Zaburzenia tarczycy	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała	Bardzo często
Hemosyderoza	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	
Lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)	Niezbyt często
Próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	Często
Neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe	Niezbyt często
Drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi	Rzadko
Stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré	Nieznana
Zaburzenia oka	
Zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	
Szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego	Niezbyt często
Zaburzenia serca	
Kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca	Niezbyt często

Działanie niepożądane	Częstość DN
Zapalenie osierdzia, blok przedsionkowo-komorowy	Rzadko
Zaburzenia naczyniowe	
Nadciśnienie tętnicze	Często
Krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)	Niezbyt często
Udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel	Niezbyt często
Śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Często
Wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej	Niezbyt często
Odynofagia, wzmożona motoryka	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	Często
Hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Niezbyt często
Kamica żółciowa	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Wysypka	Często
Łysienie, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	Niezbyt często

Działanie niepożądane	Częstość DN
Złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej	Niezbyt często
Nefropatia (w tym zapalenie nerek)	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi	Niezbyt często
Dysfunkcje płciowe	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
Dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca	Niezbyt często
Przetoki (o dowolnej lokalizacji)	Rzadko
Badania diagnostyczne	
Zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia	Niezbyt często
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia	Niezbyt często

5 Efekty zdrowotne (O)

Zgodnie z wytycznymi ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*) z 2009 r.⁴¹ skuteczność terapii spondyloartropatii ocenia się wielotorowo, biorąc pod uwagę m.in. takie aspekty, jak: ogólna sprawność fizyczna, ból, ruchomość kręgosłupa i inne.

W poniższej tabeli przedstawiono zestaw narzędzi służących do oceny klinicznej zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Tych samych narzędzi używać można do oceny pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych.

Tab. 12. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK.⁴¹

Domena	Narzędzie
sprawność fizyczna	BASFI
ból zapalny kręgosłupa	NRS (skala numeryczna od 0 do 10)/VAS (skala wizualna od 0 do 100 mm) - ocena bólu kręgosłupa w nocy odnosząca się do ostatniego tygodnia; NRS/VAS - ocena bólu kręgosłupa odnosząca się do ostatniego tygodnia.
ruchomość kręgosłupa	<ul style="list-style-type: none">• ruchomość klatki piersiowej• zmodyfikowany test Schobera• test „potylicy-podłóże”• rotacja szyi• zgięcie boczne kręgosłupa/BASMI
pacjent ogólnie	NRS/VAS – ogólna ocena aktywności choroby odnosząca się do ostatniego tygodnia;
stawy obwodowe i przyczepy ścięgniste	liczba sztywnych stawów (od 0 do 44); zwalidowane skale oceniające zapalenie przyczepów ścięgnistych, np. MASES, San Francisco i Berlin;
sztywność	NRS/VAS czas trwania porannej sztywności kręgosłupa w ostatnim tygodniu;
wskaźniki stanu zapalnego	białko C-reaktywne (CRP) lub OB (ESR);
zmęczenie	pytanie wskaźnika BASDAI dotyczące oceny zmęczenia i męczliwości.

W dalszej części rozdziału opisano najczęściej stosowane skale oceny klinicznej nasilenia ZZSK oraz skale oceny odpowiedzi na leczenie wg ASAS. W populacji pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych stosowane są te same skale ocen.

Ocenę aktywności choroby wykonuje się przy użyciu narzędzia **BASDAI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*). Wskaźnik BASDAI zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących

uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia. Każde z pytań oceniane jest w oparciu o skalę NRS od 0 pkt. - brak do 10 pkt - bardzo wysokie natężenie.⁴¹

Pytania dla BASDAI:⁴¹

- Q 1 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny poziom zmęczenia/męczliwości, których doświadczasz?
- Q 2 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólne nasilenie bólu w obrębie szyi, pleców i bioder?
- Q 3 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy i biodra?
- Q 4 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny dyskomfort związany z wrażliwością na dotyk lub ucisk któregoś z regionów ciała?
- Q 5 Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny poziom sztywności porannej w chwili przebudzenia?
- Q 6 Jak długo trwa uczucie sztywności porannej od momentu przebudzenia (od 0 do 120 min).

$$BASDAI = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + \frac{Q5 + Q6}{2}}{5}$$

Do **oceny funkcjonowania** (sprawności fizycznej) wykorzystuje się wskaźnik **BASFI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*). Indeks BASFI (w skali od 0 do 10 punktów) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 - brak możliwości wykonania aktywności).⁴¹

Zadania oceniane w BASFI:⁴¹

- Samodzielne (bez pomocy innej osoby lub sprzętu pomocniczego) założenie skarpet lub rajstop.
- Schylenie się do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie długopisu z podłogi.
- Samodzielne sięgnięcie do wysoko umieszczonej półki.
- Samodzielne wstanie z krzesła pozbawionego podłokietników bez pomocy rąk.
- Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach bez żadnej pomocy.
- Samodzielne (bez podparcia) stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.
- Samodzielne wejście po 12-15 stopniach schodków, stawiając jedną nogę na każdym stopniu (bez użycia poręczy lub innych pomocy).
- Spoglądanie przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.
- Wykonywanie czynności wymagających wysiłku fizycznego (np.: fizjoterapia, uprawianie ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).
- Czynności dnia codziennego w domu i w pracy.

Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).

Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się stosując indeks **BASMI** (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*). Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa:⁴¹

- odległość tragus-ściana,
- skłon do przodu,
- rotacja szyi,
- zgięcie boczne kręgosłupa,
- odległość międzykostkowa.

Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.

Kryteria odpowiedzi ASAS składają się z poprawy w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:⁴¹

- ogólna ocena zdrowia przez pacjenta (w skali VAS lub NRS) w ciągu ostatniego tygodnia;
- całkowity ból pleców i nocny ból pleców w ciągu ostatniego tygodnia (domena złożona);
- niepełnosprawność funkcjonalna w skali BASFI;
- zapalenie kręgosłupa (średnia z 5. i 6. podpunktu indeksu BASDAI).

Kryteria odpowiedzi ASAS20 obejmują co najmniej 20-procentową poprawę i przynajmniej 10 mm poprawę w skali VAS (w skali od 0 do 100 mm) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS pogorszenie dla czwartej z domen.⁴¹

Kryteria ASAS40 obejmują co najmniej 40-procentową i przynajmniej 20 mm poprawę w skali VAS dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z nich.⁴¹

Wskaźnik ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA). Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka CRP we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca OB - ASDAS-OB):⁷⁴

$$\text{ASDAS} = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1).^{74}$$

Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej).⁷⁴

Ocena w skali ASDAS < 1,3 pkt. oznacza nieaktywną postać choroby – ASDAS ID (ang. *ASDAS inactive disease*).

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe ocenione we włączonych do *Analizy klinicznej*⁷⁵ badaniach RCT, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu lub są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto m.in. następujące punkty końcowe:

- ocena skuteczności:
 - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40,
 - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20,
 - odsetek chorych z ASDAS ID (tj. nieaktywną postacią choroby),
 - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50,
 - zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS,
 - zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI,
 - zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI,
 - zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI,
 - zmiana stężenia białka C-reaktywnego;
 - zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta,
 - zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców,
 - zmiana poziomu sztywności porannej,
 - zmiana liczby obrzękniętych stawów,
 - zmiana liczby bolesnych stawów,
 - zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych wg MASES (*Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*),
 - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI,
 - zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI;
- ocena bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane łącznie,
 - ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania,
 - zakażenia i ciężkie zakażenia,
 - pozostałe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach (związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych).

Ze względu na brak zgonów w analizowanym okresie włączonych do *Analizy klinicznej*⁷⁵ badań, odsetek zgonów nie stanowił przedmiotu analizy. Brak jest również opublikowanych wyników dotyczących jakości życia u chorych leczonych etanerceptem w analizowanym wskazaniu.

Uwzględnione skale oceny opisano powyżej. Wymieniane są one jako efekty zdrowotne będące przedmiotem oceny w wytycznych NICE dotyczących zastosowania etanerceptu, adalimumabu, certolizumabu pegol, infliksymabu i golimumabu w leczeniu zarówno ZZSK, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych, które zostaną opublikowane w lipcu 2015 r.^{44,20}

Zmianę stężenia białka C-reaktywnego jako miary skuteczności wybrano jako obiektywną powszechnie stosowaną miarę stanu zapalnego.

6 Dotychczasowa ocena Rady Konsultacyjnej/Rady Przejrzystości AOTM

Etanercept w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych został zarejestrowany niedawno, tj. w czerwcu 2014 r. i w związku z tym nie był jeszcze przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w analizowanym wskazaniu.

Etanercept stanowił już przedmiot prac AOTM, jednakże nie we wnioskowanym wskazaniu. Obecnie finansowany jest w ramach następujących programów lekowych (patrz tabela Tab. 13):⁷⁶

- B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym;
- B.35.: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS);
- B.36.: Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- B.47.: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Inne terapie biologiczne, zarejestrowane w analizowanym wskazaniu i w związku z tym stanowiące komparatory dla etanerceptu w niniejszej analizie, tj. adalimumab i certolizumab, również nie są obecnie refundowane w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych.

W listopadzie tego roku do Agencji Oceny Technologii Medycznych wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z wnioskiem o przygotowanie analizy weryfikacyjnej w sprawie refundacji certolizumabu pegol wśród chorych z nr-axSpA w ramach programu lekowego "Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK".⁷⁷

Obecnie inhibitorami TNF alfa finansowane są w ramach następujących programów lekowych (patrz tabela Tab. 13):⁷⁶

- adalimumab:⁷⁶
 - B.32.: Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC);
 - B.33.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym;
 - B.35.: Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS);
 - B.36.: Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
 - B.47.: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej;
- certolizumab pegol:⁷⁶

- o B.45.: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

W poniższej tabeli zebrano wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanej technologii (etanercept) i świadczeń alternatywnych (adalimumab i certolizumab pegol).

Tab. 13. Wybrane stanowiska AOTM dotyczące etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
etanercept i adalimumab			
Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 34/12/2010 z dnia 24 maja 2010r. ⁷⁸</p> <p>Rekomendacja nr 16/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych ⁷⁹</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie przedstawionym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, według opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.</p> <p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „proponowana zmiana jest zmianą korzystną, która dodatkowo uszczelni system refundacji”.</p>
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/10/26/2</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną</p>

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza problemu decyzyjnego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
	009 z dnia 14 grudnia 2009r. ⁸⁰ Rekomendacja nr 11/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych ⁸¹	zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa". <u>Uzasadnienie</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad i zostały pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.	postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa" w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759- 1/EM/09). <u>Uzasadnienie</u> Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa" w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem. Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.
	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 39/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. ⁸²	<u>Stanowisko</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje stosowanie jako terapii inicjującej u chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), adalimumabu lub etanerceptu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. <u>Uzasadnienie</u> Analiza efektywności klinicznej, omówiona w stanowisku Rady Konsultacyjnej 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r., wskazuje, że inhibitory TNF alfa mają podobną efektywność i profil	

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Leczenie	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.⁸³</p>	<p>bezpieczeństwa w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt terapii adalimumabem i etanerceptem jest porównywalny i znacząco niższy od terapii infliksymabem.</p> <p>Analiza wrażliwości wykazała stałość tych wyników w szerokich granicach zmienności parametrów wejściowych modelu. Ponieważ różnice w kosztach terapii etanerceptem i adalimumabem są niewielkie, każdy z tych leków mógłby być stosowany w terapii inicjującej u chorych z ZZSK.</p> <p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF-α praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	<p><u>Stanowisko</u></p>

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza problemu decyzyjnego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. ⁸⁴ Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. ⁸⁵	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W proponowanym programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w poprzednich stanowiskach oraz zostanie włączony nowy lek – tocilizumab – który również został już pozytywnie zarekomendowany przez Radę.</p> <p>Rada podtrzymuje zalecenie dotyczące obniżenia ceny tocilizumabu – dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania tego leku są porównywalne do korzyści ze stosowania pozostałych leków biologicznych, wobec czego koszt terapii tocilizumabem dla płatnika nie powinien być wyższy od kosztu pozostałych terapii biologicznych stosowanych w programie.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w nowym kształcie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p>Leki biologiczne: adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab obecnie finansowane są w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Przedłożony przez Ministra Zdrowia zmodyfikowany projekt programu wprowadza możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.⁸⁶</p> <p>Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r.⁸⁷</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p>	<p>nową substancją czynną - tocilizumabem.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w dotychczasowym kształcie.</p>
<p>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r.⁸⁸</p> <p>Rekomendacja nr 1/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology).</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność</p>

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza problemu decyzyjnego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
	dnia 19 października 2009r. ⁸⁹	Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.	anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.
Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów	Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. ⁹⁰	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNFα jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wobec tego stosowanie leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie</p>	

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Leczenie łuszczycy plackowatej	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r.⁹¹</p> <p>Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r.⁹²</p>	<p>najmniej kosztowną terapią jest infliksimab.</p> <p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uściślenia definicji remisji, • ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego, • ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego. <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9. listopada 2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>Opiniowany program obejmuje stosowanie leków skutecznych w kontroli objawów łuszczycy, których podawanie wymaga jednak ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych. Z tego względu program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia. Inne agencje HTA rekomendują finansowanie leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem ocenianych interwencji, z ograniczeniem finansowania do wąskiej populacji chorych z ciężką łuszczycą, spełniającej restrykcyjne kryteria włączenia.</p> <p>Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne,</p>	<p><u>Stanowisko</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” przy wykorzystaniu substancji czynnych adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Jednocześnie, zgodnie z warunkami określonymi w Stanowisku Rady Konsultacyjnej,</p> <p>Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego. Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Terapia lekami biologicznymi jest skuteczna i zalecana w ściśle określonej populacji docelowej, obejmującej pacjentów dorosłych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie odpowiadają na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii, w tym cyklosporyny,</p>

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza problemu decyzyjnego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r.⁹³</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009r.⁹⁴</p>	<p>zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w innych punktach, wskazanych w uchwale.</p> <p><u>Stanowisko</u></p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept, adalimumab, infliksimab i ustekinumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:</p> <p>a. kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;</p> <p>b. kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</p> <p>c. zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</p> <p>d. objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>	<p>metotreksatu lub naświetlania PUVA.</p> <p><u>Stanowisko</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept, adalimumab, infliksimab i ustekinumab w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <p>a. kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;</p> <p>b. kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</p> <p>c. zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</p> <p>d. objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
			skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.
etanercept			
Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem	<p>Stawisko Rady Przejrzystości nr 20/2013⁹⁵ i 21/2013⁹⁶ z dnia 28 stycznia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych⁹⁷</p>	<p><u>Stawisko</u></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.</p>	<p><u>Stawisko</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Enbrel (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Należy także podkreślić, że produkt leczniczy Enbrel (etanercept), jako jedyny spośród wymienionych wyżej leków biologicznych, posiada między innymi wskazanie do stosowania w populacji dzieci w wieku od 6 lat do 18 r. ż., z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, co podkreślono rekomendacjach polskich oraz brytyjskich.</p>
adalimumab			

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza problemu decyzyjnego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (chLC)	Stanowisko Rady Przejrystości nr 269/2014 z dnia 15 września 2014 r. ⁹⁸ Rekomendacja nr 216/2014 z dnia 15 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych ⁹⁹	<u>Stanowisko</u> Rada Przejrystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (1 fiolka + 1 strzykawka+1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 5909990005031, w wskazaniu: stosowany w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego---Crohna (chLC) (ICD---10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia. Stosowanie leku Humira (adalimumab) ma uzasadnienie po niepowodzeniu stosowania lub działaniach niepożądanych w wyniku stosowania infliximabu. W przypadku zastosowania leku Humira bez ograniczeń Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający. <u>Uzasadnienie</u> Dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym w wywoływaniu poprawy lub remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna. Profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny. Ze względu na zaobserwowane i występujące działania niepożądane oraz możliwe działania w długim okresie leczenia terapia powinna być ograniczona do przypadków konieczności zamiany terapii. Ponieważ jego skuteczność jest podobna do infliksymabu, powinien być stosowany w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego --- Crohna inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab).	<u>Stanowisko</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira®, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005031; Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”. <u>Uzasadnienie</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrystości uważa, że dowody naukowe wskazują na skuteczność adalimumabu w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Lek pozwala uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u ok. 40-80% pacjentów oraz redukcję liczby drożnych przetok. Jednocześnie, w ok. 12-miesięcznym okresie obserwacji, u ponad 90% pacjentów obserwowano działania niepożądane w trakcie stosowania adalimumabu, w tym u ponad 20% pacjentów miały one charakter ciężki. Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność adalimumabu jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie, średnie koszty terapii adalimumab.
Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	Stanowisko Rady Przejrystości	<u>Stanowisko</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Humira® (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.	<u>Stanowisko</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
	nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. ¹⁰⁰ Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych ¹⁰¹	Rada uważa za zasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Humira będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania. <u>Uzasadnienie</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Humira (adalimumab) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.	programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10: L40.0)". <u>Uzasadnienie</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad monitorowania pacjentów.
certolizumab pegol			
Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r. ¹⁰² Rekomendacja	<u>Stanowisko</u> Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia® (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatem nie uzyskano remisji. Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu,	<u>Stanowisko</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia® 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawkę, EAN 5909990734894, w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza problemu decyzyjnego

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa Agencji
	nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r. ¹⁰³	<p>ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Produkt leczniczy Cimzia® (certolizumab pegol) należy do grupy inhibitorów TNFalfa nowej generacji, co daje nową opcję terapeutyczną, szczególnie u chorych nietolerujących metotreksatu. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczasowych inhibitorów i brak jest pewnych danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa. Jednak zdaniem ekspertów powinien wejść do zestawu leków refundowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Podawany podskórnie 2 razy w miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku.</p>	<p>08)*.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia® 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>[...] Odnalezione dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne.</p>

7 Aktualny status finansowania i uzasadnienie grupy limitowej

Obecnie w Polsce leczenie nr-axSpA inhibitorami TNF- α , w tym etanerceptem, adalimumabem i certolizumabem pegol, nie jest refundowane – brak jest dedykowanego programu lekowego.

Finansowanie etanerceptu i adalimumabu (a także golimumabu i infliksymabu) realizowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.

Należy podkreślić, że ZZSK stanowi inną od nr-axSpA postać spondyloartropatii osiowej o podobnym obrazie klinicznym oraz obciążeniu ekonomicznym i społecznym,⁷⁶ przy czym formalnie, dla celów specyficznego finansowania obu chorób w ramach dedykowanych programów lekowych, należy je rozpatrywać osobno.

Pozostałe programy lekowe, w których finansowane są etanercept, adalimumab i certolizumab pegol wymieniono w rozdz. 6.



W poniższej tabeli zestawiono dane przedstawione w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. dotyczące aktualnych poziomów finansowania etanerceptu, certolizumabu pegol i adalimumabu w Polsce w programach lekowych wymienionych w rozdziale 6 prowadzonych w populacji dorosłych chorych.⁷⁶

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
– analiza problemu decyzyjnego

Tab. 14. Ceny etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol zgodnie z Obwieszczeniem MZ na listopad-grudzień 2014.⁷⁶

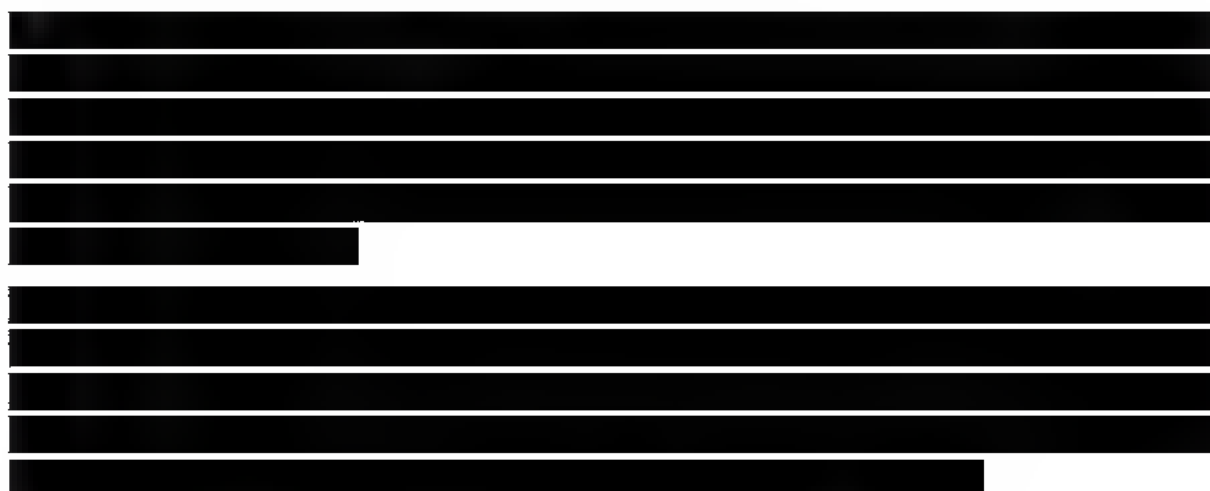
Nazwa leku	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena, zbytu PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
etanercept*							
Enbrel®	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	3700,00	3996,00	4195,80	4195,80	0
Enbrel®	roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	3700,00	3996,00	4195,80	4195,80	0
Enbrel®	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1850,00	1998,00	2097,90	2097,90	0
adalimumab							
Humira®	roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	3848,00	4155,84	4363,63	4363,63	0
certolizumab pegol							
Cimzia®	roztwór do wstrzykiwań w amp. - strzyk, 200 mg/ml	2 amp.-strz.	3726,00	4024,08	4225,28	4225,28	0

* nie uwzględniono preparatu wskazanego do stosowania u dzieci.

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa i konsekwencji ekonomicznych stosowania etanerceptu (Enbrel®, Pfizer Limited) w leczeniu dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).

Biorąc pod uwagę wytyczne i rekomendacje oraz aktualny stan finansowania technologii w tym wskazaniu w Polsce, jako komparator dla etanerceptu przyjęto placebo oraz stosowanie innych leków z grupy TNF- α , które mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu nr-axSpA, tj. adalimumabu i certolizumabu pegol.



Kontekst analizy według schematu PICO został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tab. 15. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja {P}	dorośli chorzy ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiologicznych, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).
subpopulacja {P1}	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]
interwencja {I}	etanercept (Enbrel®, Pfizer Limited)
komparator {C}	<ul style="list-style-type: none">• adalimumab,• certolizumab pegol,• placebo.

Kryterium	Charakterystyka
efekty zdrowotne (0)	<ul style="list-style-type: none"> • ocena skuteczności: • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, • odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, • odsetek chorych z ASDAS ID, • odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, • zmiana oceny aktywności choroby w skali ASDAS, • zmiana oceny aktywności choroby w skali BASDAI, • zmiana oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, • zmiana oceny ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, • zmiana stężenia białka C-reaktywnego, • zmiana ogólnej oceny aktywności choroby przez pacjenta, • zmiana w odniesieniu do całkowitego bólu pleców, • zmiana poziomu sztywności porannej, • zmiana liczby obrzękniętych stawów, • zmiana liczby bolesnych stawów, • zmiana oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych wg MASES, • zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych stawów krzyżowo-biodrowych w badaniu MRI, • zmiana oceny wg SPARCC zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane łącznie, • ciężkie zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania, • zakażenia i ciężkie zakażenia, • pozostałe zdarzenia niepożądane (związane ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych).

ASAS - *Assessment in Ankylosing Spondylitis*; ASDAS ID - *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score inactive disease*; BASDAI 50 - 50-procentowa poprawa według wskaźnika BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; ASDAS - *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*; BASFI - *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*; BASMI - *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*; MASES - *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*.

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
- analiza problemu decyzyjnego

<p>[Redacted text block]</p>		<p>[Redacted text block]</p>
------------------------------	--	------------------------------

Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych
- analiza problemu decyzyjnego

<p>[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]</p>		
---	--	--

Spis tabel

Tab. 1. Estymowana liczba pacjentów z ZZSK w 6 krajach Europy wg publikacji Pentek 2014.....	18
Tab. 2. Rekomendacje ASAS/EULAR dotyczące leczenia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa inhibitorami TNF.....	25
Tab. 3. Wytyczne ASAS/EULAR dotyczące postępowania w ZZSK.....	27
Tab. 4. Wytyczne CRA/SPARCC dotyczące postępowania w SpA.....	29
Tab. 5. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji dotyczących stosowania inhibitorów TNF- α w ZZSK i nr-axSpA.....	34
Tab. 6. Zestawienie danych dotyczących etanerceptu.....	38
Tab. 7. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych podczas terapii z zastosowaniem etanerceptu.....	42
Tab. 8. Zestawienie danych dotyczących adalimumabu.....	46
Tab. 9. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych podczas terapii z zastosowaniem adalimumabu.....	50
Tab. 10. Zestawienie danych dotyczących certolizumabu pegol.....	54
Tab. 11. Częstość występowania dodatkowych działań niepożądanych podczas terapii z zastosowaniem certolizumabu pegol.....	57
Tab. 12. Narzędzia oceny klinicznej ZZSK.....	61
Tab. 13. Wybrane stanowiska AOTM dotyczące etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol.....	68
Tab. 14. Ceny etanerceptu, adalimumabu i certolizumabu pegol zgodnie z Obwieszczeniem MZ na listopad-grudzień 2014.....	81
Tab. 15. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	83

Spis rycin

Ryc. 1. Koncepcja rozwoju wczesnej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych w ZZSK.....	13
Ryc. 2. Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej według grupy ASAS dla pacjentów poniżej 45 r.ż. z bólami pleców trwającymi 3 miesiące lub dłużej. ¹⁰	14
Ryc. 3. Proporcje ZZSK i nieradiologicznej postaci spondyloartropatii osiowej w zależności od długości trwania objawów bólowych.....	20

Piśmiennictwo

- ¹ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Etanercept®.
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf [stan na 30.09.2014 r.].
- ² Szczeklik A. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- ³ Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;12;61(Suppl3):8-18.
- ⁴ Rudwaleit M, Khan M.A., Sieper J.: The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 1000–1008.
- ⁵ Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Davis J, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, van der Horst-Bruinsma IE, Inman R, Khan MA, Leirisalo-Repo M, van der Linden S, Maksymowych WP, Mielants H, Olivieri I, Sturrock R, de Vlam K, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):770-6.
- ⁶ van den Berg R, van der Heijde D. Tłum Goncerz G. Jak rozpoznawać spondyloartropatię według kryteriów klasyfikacyjnych ASAS 2010 – przewodnik dla lekarzy praktyków. *Medycyna Praktyczna* 2010/12. <http://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne-przegladowe/show.html?id=56399> [stan na 03.10.2014 r.].
- ⁷ 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 Apr;27(4):361-8.
- ⁸ Wallis D, Haroon N, Ayearst R, Carty A, Inman RD. Ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: part of a common spectrum or distinct diseases? *J Rheumatol.* 2013; Dec;40(12):2038-41.
- ⁹ Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E, Dagfinrud H, Dijkmans B, Dougados M, Emery P, Geher P, Hammoudeh M, Inman R D, Jongkees M, Khan M A, Kiltz U, Kvien Tk, Leirisalo-Repo M, Maksymowych W P, Olivieri W P, Pavelka K, Sieper J, Stanislawska-Biernat E, Wendling D, Ozgocmen S, van Drogen C, van Royen Bj, van der Heijde D. Recommendations: 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904.
- ¹⁰ Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial

spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):777-83.

¹¹ Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Tłustochowicz W. Spondyloartropatie, Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia* 2012;50(2):93–102.

¹² McHugh K, Bowness P, The link between HLA-B27 and SpA — new ideas on an old problem. *Rheumatology* 2012;51:1529-39.

¹³ Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum.* 1995 Nov;38(11):1547-54.

¹⁴ Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Jul;17(4):400-5.

¹⁵ Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.

¹⁶ Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan M A, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535–43.

¹⁷ Medycyna praktyczna. Zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.12.4> [stan na 16.10.2014 r.].

¹⁸ Burness CB, Deeks ED. Adalimumab: in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Drugs.* 2012 Dec 24;72(18):2385-95.

¹⁹ Braun J, Sieper J. Remission and possible discontinuation of biological therapy in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S33-6.

²⁰ NICE. Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE – Final protocol. <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag355/documents/ankylosing-spondylitis-and-axial-spondyloarthritis-nonradiographic-adalimumab-etanercept-infliximab-and-golimumab-inc-rev-ta143-and-ta233-final-protocol2> [stan na 16.10.2014 r.].

²¹ Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, Sieper J. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009 Mar;60(3):717-27.

²² Sieper J. Comparison of two referral strategies for diagnosis of axial spondyloarthritis: the Recognising and Diagnosing Ankylosing Spondylitis Reliably (RADAR) study. *Ann Rheum Dis.* 2012.

²³ Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bertolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol.* 2010;37(6):1195-9.

²⁴ Braun J, Pincus T. Mortality, course of disease and prognosis of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6 Suppl 28):S16-22.

²⁵ Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. *Int J Rheum Dis.* 2012 Oct;15(5):445-54.

- ²⁶ Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American Journal of the Medical Science* 2013;345(6):431-6.
- ²⁷ Keat A, Barkham N, Bhalla A, Gaffney K, Marzo-Ortega H, Paul S, Rogers F, Somerville M, Sturrock R, Wordsworth P; BSR Standards, Guidelines and Audit Working group. BSR guidelines for prescribing TNF-alpha blockers in adults with ankylosing spondylitis. Report of a working party of the British Society for Rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul;44 (7):939-47.
- ²⁸ Carter ET, McKenna CH, Brian DD, Kurland LT. Epidemiology of Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum*. 1979 Apr;22(4):365-70.
- ²⁹ Kaipainen-Seppanen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol*. 1997 Mar;24(3):496-9.
- ³⁰ Erdesz S et al. Geographical distribution of Ankylosing Spondylitis in Russia. EULAR conference abstract 2002.
- ³¹ Hanova P et al. Incidence and prevalence of rheumatic diseases in a population based study in Czech Republic. EULAR conference abstract 2004.
- ³² Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, Sieper J. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blond donors. *Arthritis Rheum*. 1998 Jan;41 (1):58-67.
- ³³ McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mujica Mota R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007 Aug;11(28):1-158, iii-iv.
- ³⁴ Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, Brzosko M, Codreanu C, Brodszky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
- ³⁵ Protokół Nr 67 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Chorobach Reumatycznych, dnia 13 sierpnia 2014 roku, <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477> [stan na 19.11.2014 r.].
- ³⁶ Strand V, Rao SA, Shillington AC, Cifaldi MA, McGuire M, Ruderman EM. Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices: Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1299-306.
- ³⁷ Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, et al. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1998-2001.
- ³⁸ Arthritis Advisory Committee Briefing Document. HUMIRA® (adalimumab) for Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/UCM361564.pdf> [stan na 25.09.2014 r.].

- ³⁹ Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, Krause A, Bohl-Bühler M, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):590-6.
- ⁴⁰ Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, Miceli-Richard C, Wei JC, Pedersen R, Bonin R, Rahman MU, Logeart I, Wajdula J, Koenig AS, Vlahos B, Alvarez D, Bukowski JF. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Aug;66(8):2091-102.
- ⁴¹ Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.
- ⁴² Stanisławska-Biernat E, Postępowanie w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa – aktualizacja zaleceń ASAS/EULAR 2010. *Medycyna praktyczna*, 16.01.2012.
<http://www.mp.pl/reumatologia/wytyczne-przegladowe/show.html?id=64388%20f,%20Stanis%20C5%82awksa-Biernat%202012> [stan na 17.10.2014 r.].
- ⁴³ 2014 ACR/SAA/SPARTAN Recommendations for the Management of Axial Spondyloarthritis, including Ankylosing Spondylitis, and Children with the Enthesitis-Related Arthritis Form of Juvenile Idiopathic Arthritis. Project Plan. https://www.rheumatology.org/Practice/Clinical/Guidelines/Recommendations_for_the_Management_of_Axial_Spondyloarthritis/ [stan na 17.10.2014 r.]
- ⁴⁴ NICE. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis (non-radiographic) - adalimumab, etanercept infliximab and golimumab (inc rev TA143 and TA233). <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag355> [stan na 30.09.2014 r.].
- ⁴⁵ Stanisławska-Biernat E, Świerkot J, Thustochowicz W, Spondyloartropatie. *Reumatologia* 2012; 50, 2: 93-102.
- ⁴⁶ Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med.* 2005 Jun;118 (6):592-603.
- ⁴⁷ Scallon B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY, Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;301:418-26.
- ⁴⁸ EMA. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 25.09.2014 r.].
- ⁴⁹ Wiland P, Filipowicz-Sosnowska A, Głuszko P i wsp. Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. *Reumatologia* 2008;46:191-7.

- ⁵⁰ van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, Dougados M, Burgos-Vargas R, Landewé R, Rudwaleit M, Braun J; Assessment of SpondyloArthritis international Society. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jun;70(6):905-8.
- ⁵¹ Maksymowych WP, Gladman D, Rahman P, Boonen A, Bykerk V, Choquette D, Dimond S, Fortin P, Karsh J, Klinkhoff AV, Mosher D, Mulholland K, Olszynski WP, Russell AS, Savage L, Shanner L, Shojania K, Starr M, Thomson G, Zummer M, Inman R; Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada. The Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis: a national multidisciplinary stakeholder project. *J Rheumatol*. 2007 Nov;34(11):2273-84.
- ⁵² NICE technology appraisal guidance 143. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta143/resources/guidance-adalimumab-etanercept-and-infliximab-for-ankylosing-spondylitis-pdf> [stan na 3.10.2014 r.].
- ⁵³ NICE technology appraisal guidance 233. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta233/resources/guidance-golimumab-for-the-treatment-of-ankylosing-spondylitis-pdf> [stan na 3.10.2014 r.].
- ⁵⁴ ESPOGUIA. Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis. <http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/anexos/Espoguia-ENG.pdf> [stan na 25.09.2014 r.].
- ⁵⁵ Scottish Medicines Consortium, certolizumab pegol 200mg/mL solution for injection in pre-filled syringe (Cimzia®), SMC 2014;960(14). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/certolizumab_pegol_Cimzia_FINAL_April_2014_for_website.pdf [stan na 07.10.2014 r.].
- ⁵⁶ All Wales Medicines Strategy Group, NMG Preliminary Appraisal Recommendation Certolizumab pegol (Cimzia®). 10.09.2014. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1211> [stan na 07.10.2014 r.].
- ⁵⁷ Scottish Medicines Consortium, adalimumab, 40mg/0.8mL, solution for injection (Humira®), SMC No. (858/13). 08.03.2013. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_FINAL_March_2013_for_website.pdf [stan na 07.10.2014 r.].
- ⁵⁸ All Wales Medicines Strategy Group, Final Appraisal Recommendation Advice No: 1513 – June 2013 Adalimumab (Humira®) 40 mg prefilled pen or 40 mg prefilled syringe Submission by AbbVie Ltd. <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1381> [stan na 07.10.2014 r.].
- ⁵⁹ EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Enbrel. Summary of opinion 1 (post authorisation). Jun 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000262/WC500169300.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁶⁰ Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014.

⁶¹ Song I-H, Weiß A, Hermann K-G, Haibel H, Althoff C E, Poddubnyy D, Listing J, Lange E, Freundlich B, Rudwaleit M, Sieper J. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:823-5.

⁶² NICE. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta143> [stan na 30.09.2014 r.].

⁶³ HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/enbrel_ct_5041.pdf [stan na 24.09.2014 r.].

⁶⁴ SMC. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/etanercept_Enbrel_AS_303_06.pdf [stan na 30.09.2014 r.].

⁶⁵ PBS.

<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/pbac-psd-etanercept-wyeth-july08> [stan na 30.09.2014 r.].

⁶⁶ EMA Enbrel - All Authorised presentations.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000262/WC500027365.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁶⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁶⁸ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf [stan na 26.09.2014 r.].

⁶⁹ EMA. Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁷⁰ Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2014 r.

http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0014/22163/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁷¹ van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Purcaru O, Kavanaugh A. Improvements in work and household productivity after 24 weeks of certolizumab pegol in treatment of axial spondyloarthritis patients, including patients with ankylosing spondylitis: results of RAPID-axspa study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl3):87.

http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR13L_OP0107 [stan na 17.10.2014 r.].

⁷² EMA Humira - All Authorised presentations.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000481/WC500050866.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁷³ EMA Cimzia - All Authorised presentations.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/001037/WC500069734.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁷⁴ ASAS, Assessment of SpondyloArthritis. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

<http://www.asas-group.org/clinical-instruments.php?id=01> [dostęp: 28.10.2014 r.]

⁷⁵ ██████████ Etanercept (Enbrel®) w terapii spondyloartropatii osiowej bez zmian radiografadiologicznych. Analiza problemu decyzyjnegokliniczna. Warszawa, wrzesień grudzień 2014.

⁷⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71).

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [stan na 29.10.2014 r.].

⁷⁷ Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych.

<http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2014/812-zlc-276-2014/3695-276-2014-zlc> [stan na 8.12.2014 r.].

⁷⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 34/12/2010 z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R25-2010-Leczenie_inhibitorami/stanowisko_RK_AOTM_34_12_2010_ZZSK_aTNF.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁷⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 16/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R25-2010-Leczenie_inhibitorami/R_16_2010_zzsk_TNF-alfa.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania jako świadczeń gwarantowanych, terapeutycznych programów zdrowotnych: 1. Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych 2. Leczenie ostrych porfirii wątrobowych 3. Leczenie inhibitorami TNF- α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa 4. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych 5. Leczenie raka nerki.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R11-inhibitory-TNF-alfa/stanowisko_RK_19_10_26_2009_TPZ_nowe.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 11/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/R11-inhibitory-TNF-alfa/R_11.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 39/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie wyłonienia terapii inicjującej w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_39_11_2009_antyTNF_ZZSK.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r. w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/stanowisko_rk_aotm_14_04_2009_Enbrel_Remicade_Humira.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/Stanowisko_RK_AOTM_109_2011_pz_RZS_MIZS_kwalifikacja.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-109-2011-RZS_MIZS_kwalifikacja/RP_93_2011_rzs_kwalifikacja.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-

2011-RZS_MIZS_usuniecie/Stanowisko_RK_AOTM_108_2011_pz_RZS_MIZS_usuniecie.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 92/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym kształcie. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-108-2011-RZS_MIZS_usuniecie/RP_92_2011_rzs_usuniecie.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/lzs/stanowisko_RK_AOTM_8_3_19_2009_program_lzs.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁸⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 1/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 października 2009r. w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/lzs/rekomendacja_prezesa_AOTM_1_2009_LZS.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel®), adalimumabu (Humira®), infliksimabu (Remicade®) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_52_15_2008_etanercept_Enbrel_adalimumab_Humira_infliksimab_Remicade.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R58-2010-aTNF_LZS/R_38_2010_luszczyc_zapal_stawow.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy_plackowata/R_77_2011_luszczycy.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/luszczycy/stanowisko_RK_AOTM_9_6_22_2009_luszczycy.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹⁴ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia” jako świadczenia gwarantowanego. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/luszczycy/rekomendacja_prezesa_AOTM_2_2009_luszczycy.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990618217), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/102/SRP/U_3_39_130128_stanowisko_20_Enbrel_25mg_ampulkostrzykawka_luszczycy.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990777938), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/102/SRP/U_3_40_130128_stanowisko_21_Enbrel_25mg_proszek_i_rozpuszczalnik_luszczycy.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹⁷ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)". http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/102/REK/RP_10_2013_Enbrel.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 269/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005031), stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego---Crohna (chLC) (ICD---10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/138/SRP/U_33_538_140915_stanowisko_269_Humira.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

⁹⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 216/2014 z dnia 15 września 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu

lecniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005031; Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/138/REK/RP_216_2014_Humira.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

¹⁰⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”. http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/105/SRP/U_3_43_130128_stanowisko_24_Humira_luszczycy_250mg.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

¹⁰¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)". http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/105/REK/RP_11_2013_Humira.pdf [stan na 20.10.2014 r.].

¹⁰² Agencja Oceny Technologii Medycznych. Protokół nr 22/2012 z posiedzenia Rady Przejrzystości w dniu 10 września 2012 roku w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/protokoly/2012_RP/Protokol_RP_22_2012.pdf [stan na 17.10.2014 r.].

¹⁰³ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”. www.rynekzdrowia.pl/Pliki/121130.html [stan na 17.10.2014 r.].