

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

АСОЦІАЦІЯ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

АСОЦІАЦІЯ ОРТОПЕДІВ-ТРАВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ

**АКСІАЛЬНИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ (АНКІЛОЗИВНИЙ
СПОНДИЛОАРТРИТ)**

Клінічна настанова, заснована на доказах

2017

Робоча група з адаптації клінічної настанови

Яременко Олег Борисович	завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор, заступник голови з клінічних питань;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н., заступник голови з методологічного супроводу;
Борткевич Олег Петрович	провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н., професор;
Гармійш Олена Олексіївна	старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», к.м.н.;
Головач Ірина Юріївна	завідувач відділення ревматології, нефрології і внутрішньої патології Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами;
Коваленко Володимир Миколайович	директор Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», завідувач відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології, академік НАМН України, д.м.н., професор;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, членкор. НАМН України, д.м.н., професор;
Полулях Михайло Васильович	головний науковий співробітник відділу захворювань суглобів у дорослих Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», д.м.н., професор;
Проценко Галина Олександрівна	старший науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця та клінічної ревматології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н., професор;
Страфун Сергій Семенович	заступник директора з наукової роботи Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», д.м.н., професор;

Тер-Вартаньян Семен Христофорович	головний лікар медичного центру «Клініка сучасної ревматології», к.м.н.;
Федьков Дмитро Леонідович	доцент кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;
Хіміон Людмила Вікторівна	виконувач обов'язків завідувача кафедри сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Чоп'як Валентина Володимирівна	завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор;
Шуба Неоніла Михайлівна	професор кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», к.т.н.;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних
настанов)



Рецензенти

Сміян Світлана
Іванівна

завідувач кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, д.мед.н., професор;

Яцишин Роман
Іванович

завідувач кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені академіка Нейка Є.М. ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, д.мед.н., професор;

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2020 рік

Список скорочень

АС	–	анкілозуючий спондиліт
АКН	–	адаптована клінічна настанова
БПРП	–	базисні протиревматичні препарати, що модифікують перебіг хвороби
БРТ	–	Британське ревматологічне товариство
ВАШ	–	візуальна аналогова шкала
ВПШ	–	відділ прийняття рішень
ВЕ	–	величина ефекту
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МТТ	–	метотрексат
КШО	–	кількісна шкала оцінки
НПЗП	–	нестероїдні протизапальні препарати
ОА	–	остеоартрит
РА	–	ревматоїдний артрит
РКД	–	рандомізоване контрольоване дослідження
СЛО	–	систематичний літературний огляд
СРБ	–	С-реактивний білок
СпА	–	спондилоартрит
ТАКС	–	тотальна артропластика кульшового суглоба
ФНП	–	фактор некрозу пухлини
ЦОГ-2	–	циклооксигеназа-2
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів
ASAS	–	робоча група з оцінки анкілозуючого спондиліту
BASDAI	–	індекс активності захворювання анкілозуючим спондилітом
BASFI	–	Батський функціональний індекс анкілозуючого спондиліту
СІ	–	довірчий інтервал
ІВР	–	біль у спині внаслідок запального процесу
ICER	–	коефіцієнт ефективності додаткових витрат
SPS	–	коротка характеристика лікарського засобу
QALY	–	кількість років життя з поправкою на якість

ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ. СИНТЕЗ ДАНИХ

Дана клінічна настанова є адаптованим для системи охорони здоров'я України синтезом клінічних настанов:

1. **The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection.** Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. *Ann. Rheum. Dis.* - 2009. - Vol. 68. - P. 777-783.
2. **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).** J Sieper, D van der Heijde, R Landewe R, et al. *Ann. Rheum. Dis.* - 2009. - Vol. 68. - P. 784-788.
3. **ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.** Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al. *Ann. Rheum. Dis.* - 2006. - Vol. 65. - P. 442-452.
4. **2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis.** Braun J, van den Berg, Baraliakos X, et al. *Ann. Rheum. Dis.* - 2011. - Vol. 70. - P. 896-904.

Крім того, додатково використані інші інформаційні джерела, що містять дані щодо економічної оцінки застосування деяких лікарських засобів:

5. **NICE technology appraisal guidance 143. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis (www.nice.org.uk/TA143)**
6. **NICE technology appraisal guidance 233. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis (www.nice.org.uk/guidance/TA233)**
7. **NICE Multiple Technology Appraisal. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233)**

Слід зазначити, що у 2016 році вийшов документ **NICE technology appraisal guidance 383. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis**, який замінив собою документи guidance 143 та guidance 233, об'єднавши наведені в них дані. Оскільки на момент публікації guidance 383 робоча група завершила роботу над адаптованою клінічною настановою (АКН), та враховуючи, що, документ guidance 383 фактично не містить нових даних, було прийнято рішення залишати в АКН документи guidance 143 та guidance 233.

Дану АКН пропонується розглядати як інформаційне джерело щодо вибору методу діагностичної та лікувальної тактики при анкілозивному спондилоартриті. Вона не призначена для застосування в якості стандарту лікування. Дотримання положень АКН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. АКН, відповідно до свого визначення, має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги.

Спондилоартрит - хронічне системне запальне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням сакроіліальних з'єднань та хребта з формуванням синдесмофітів і подальшим анкілозуванням хребта, що часто поєднується з периферичним артритом, ентезитом, гострим переднім увеїтом та залученням внутрішніх органів (кишечник, серце, аорта, нирки, легені). Донедавна для його діагностики застосовували модифіковані Нью-Йоркські діагностичні критерії (1984), згідно з якими обов'язковою умовою встановлення діагнозу були рентгенологічні зміни, що свідчили про наявність сакроіліїту. Тобто за цими критеріями можна було діагностувати захворювання тільки на пізніх стадіях, за наявності структурних змін у хребті, які виявляються рентгенологічно. Відповідною була і назва захворювання, яке таким чином діагностували – «анкілозивний спондилоартрит (спондиліт)» (хвороба Штрюмпеля-Марі-Бехтерева). Поява нового методу візуалізації характерних запальних змін у хребті, включаючи сакроіліальні сполучення, – магнітно-резонансної томографії – стала поштовхом для розробки та впровадження нових класифікаційних критеріїв ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009, які дають можливість діагностувати захворювання на ранніх, дорентгенологічних стадіях. Оскільки таким чином діагностується захворювання на доанкілозивній стадії та паралельно розроблялись класифікаційні критерії периферичного спондилоартриту, для якого ураження суглобів, зв'язок чи кісток хребта не є обов'язковим (до цього часу не узгоджені та не затверджені), було змінено і назву класифікованого за цими критеріями захворювання – «аксіальний спондилоартрит». Віддаючи данину цій еволюції діагностичних і термінологічних підходів та існуючій в Україні номенклатурі та класифікації ревматичних хвороб (затверджено термін «анкілозивний спондилоартрит»), робоча група вважає за доцільне застосувати для уніфікованого клінічного протоколу, що базується на цій настанові, термін «Осьовий спондилоартрит», розуміючи під ним поєднання пізньої, рентгенологічної стадії захворювання (анкілозивний спондилоартрит) та ранньої, дорентгенологічної стадії (аксіальний спондилоартрит). Таким чином за межами настанови та протоколу залишатиметься тільки частина хворих з периферичним спондилоартритом (для якого ще не затверджено діагностичні критерії) без залучення хребта, які раніше чи пізніше долучаються до основної групи хворих (на це, власне, вказує застосування у цьому терміні слова «спондилоартрит»). Слід вважати таким, що втратив актуальність і не рекомендований для застосування в клінічній практиці термін «серонегативний спондилоартрит», перша складова якого була лише відображенням історичного етапу, коли спондилоартрит почали відмежовувати від ревматоїдного артрити, підкреслюючи відсутність у крові хворих зі спондилоартритом ревматоїдного фактору.

Варто зазначити, що впровадження нових класифікаційних критеріїв ASAS 2009 р. сприяло значному підвищенню частоти виявлення спондилоартриту за рахунок дорентгенологічних стадій та покращенню результатів лікування, яке тепер розпочинається на більш ранніх етапах. Успіхів в лікуванні спондилоартриту досягнуто головним чином завдяки широкому та ранньому застосуванню імунобіологічних препаратів. Серед не-біологічних базисних препаратів в міжнародних рекомендаціях з лікування спондилоартриту фігурує лише сульфасалазин, причому тільки для форм захворювання із залученням периферичних суглобів. Враховуючи низьку доступність біологічної терапії в Україні, робоча група вважає, що, незважаючи на невелику кількість відповідачів на лікування з використанням метотрексату в рандомізованих клінічних дослідженнях, можна рекомендувати його застосування у хворих зі спондилоартритом, які не відповідають на НПЗП та сульфасалазин, особливо за наявності ураження периферичних суглобів.

Таблиця 1. Градація доказів та сили рекомендацій

Категорія доказу	Ефективність рекомендації
Ia Метаанализ рандомізованих контрольованих досліджень	A Доказ I категорії
Ib Рандомізоване контрольоване дослідження	
IIa Контрольоване дослідження без рандомізації	B Доказ II категорії або екстрапольований з доказу I категорії
IIb Квазіекспериментальне дослідження	
III Неекспериментальні описові дослідження, такі, як порівняльне, кореляційне, і дослідження методом випадок-контроль	C Доказ III категорії або екстрапольований з доказу I або II категорії
IV Звіти експертного комітету або думка або клінічний досвід визнаних фахівців, або і те, і інше	D Доказ IV категорії або екстрапольований з доказу II або III категорії

The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection, 2009

Поняття спондилоартрит (СПА) включає анкілозуючий спондилоартрит (АС), псоріатичний артрит, артрит/спондиліт із запальним захворюванням кишечника і реактивний артрит.¹⁻³ Пацієнти з характерними ознаками СПА, які не відповідають критеріям жодного з цих підтипів, були також включені як такі, що мають захворювання на СПА із невизначеною етіологією,^{4,5} що відображено у критеріях Європейської групи із вивчення спондилоартропатій (ESSG)¹ і критеріях Amor.² Пацієнти з СПА також можуть бути визначені відповідно до наявності у них клінічних проявів як пацієнти з переважно периферичним типом СПА або з переважно аксіальним СПА,¹ з частковим збігом ознак цих двох підтипів. У 2004 році Міжнародне товариство із дослідження спондилоартриту (ASAS) вирішило удосконалити існуючі критерії СПА спеціально для застосування на ранній стадії захворювання. В якості першого кроку група ASAS приділила увагу пацієнтам переважно з аксіальним СПА.⁶ Сакроіліїт, підтверджений радіографічним дослідженням, був невід'ємною частиною загальноприйнятих змінених нью-йоркських критеріїв для діагностики АС.³ Однак, рентгенологічні зміни можуть відображати наслідки запалення (структурні порушення), а не саме запалення, що може бути легко виявлено за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ), часто за декілька років до рентгенологічного прояву сакроіліїту.⁷⁻¹⁰

Спочатку було розроблено критерії відбору кандидатів із аксіальним СПА, які включали пацієнтів як з наявними певними рентгенологічними проявами сакроіліїту, так і без них,¹¹ і на другому етапі, згідно із даною статтею, підтверджено незалежним перспективним міжнародним дослідженням і надалі доопрацьовано і повторно перевірено, після чого було підібрано набір найбільш відповідних критеріїв шляхом голосування серед членів ASAS.

МЕТОДИ

Критерії включення

Всі ревматологи, які є членами ASAS, були запрошені для участі в даному дослідженні. Для включення у дослідження пацієнти повинні були мати хронічні болі в спині (більше 3 місяців) невідомого походження (без точного діагнозу), які почалися до 45 років, з або без периферичних симптомів, коли вони вперше були представлені для діагностичного обстеження у відповідному центрі ASAS. Щоб запобігти систематичної похибки відбору, учасники були проінструктовані включати пацієнтів в строго послідовному порядку. Це могло бути досягнуто або шляхом включення всіх відповідних пацієнтів (без винятку), або, у якості альтернативи, шляхом включення першого, другого і третього пацієнтів, що відповідали критеріям включення, в день. Діагностичне обстеження було проведено після отримання письмової інформованої згоди, і результати були задокументовані у індивідуальній реєстраційній картці (CRF).

Дані клінічних, лабораторних та рентгенологічних досліджень

Клінічні дані включали стать, вік, тривалість і вік на момент виникнення болю в спині.

Набори критеріїв класифікації кандидатів з аксіальним СпА

(для пацієнтів із болем у спині упродовж ≥ 3 місяців і віком на початок захворювання < 45 років)

Набір 1:	Сакроіліїт із рентгенологічними проявами* плюс ≥ 1 ознаки СпА**	або	≥ 3 ознак СпА**
Набір 2:	Сакроіліїт із рентгенологічними проявами* плюс ≥ 1 ознаки СпА**	або	ІВР плюс ≥ 2 інших ознак СпА**

*Сакроіліїт (рентген або МРТ):

- Визначений сакроіліїт із радіографічними ознаками (двосторонній стадії II або односторонній стадії III–IV); згідно із зміненими нью-йоркськими критеріями 1984 р.)

Або

- Активне (гостре) запалення крижово-клубових суглобів на МРТ, що з високою вірогідністю вказує на наявність сакроіліїту у поєднанні з СпА (22)

**Ознаки СпА:

1. ІВР (підтверджено фахівцями)
2. Екстраспінальні прояви (ES): артрит, ентезит (п'ятки), увеїт, дактиліт, псоріаз, хвороба Крона/виразковий коліт (Примітка. Один або більше проявів ES вважаються 1 клінічним параметром у наборі критеріїв 1, у наборі критеріїв 2 – може бути враховано максимум 2 ES)
3. Добра реакція на НПЗП
4. Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі
5. Підвищений СРБ або ШОЕ

ІВР = біль у спині, внаслідок запального процесу

Рис 1. Два набори критеріїв для класифікації кандидатів з аксіальним спондилоартритом (СпА), які відрізняються тільки між своїми клінічними групами (у наборі критеріїв 1 необхідна відповідність будь-яким трьома або більше характерним ознакам СпА, в той час як у наборі критеріїв 2, окрім щонайменше двох типових ознак СпА, обов'язкова наявність болю в спині внаслідок запального процесу (ІВР)) (у пацієнтів з болями в спині протягом > 3

місяців і віком на початок захворювання 45 років). СРБ, С-реактивний білок; ЕС, екстраспінальні прояви; ШОЕ, швидкість осідання еритроцитів; МРТ, магнітно-резонансна томографія; НПЗП, нестероїдні протизапальні препарати.

Для болю у спині, внаслідок запального процесу (ІВР), були записані наступні ознаки (так або ні): поступовий початок, ранкова скутість, поліпшення болю завдяки фізичним вправам, поліпшення болю після відпочинку, біль віддавав у сідницю, виникнення болю в нічний час, який поліпшувався після того, як пацієнт підводився з ліжка. На підставі анамнезу місцевий лікар-ревматолог повинен був вирішити щодо наявності або відсутності ІВР. Хороша відповідь болю у спині на повну дозу нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) визначалась як «болю більше немає» або «стан набагато покращився». Наявність екстраспінальних проявів (в даний час або в минулому), тобто ентезиту, периферичного артриту, увеїту, дактиліту, псоріазу, ІВД і випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі (АС, реактивного артриту, псоріазу, ІВД, увеїту), також було задокументовано. Тест Шобера, згинання хребта вбік і розширення грудної клітини були задокументовані, а лабораторні дослідження включали аналізи на HLA-B27 і С-реактивний білок (СРБ).

Оглядові рентгенограми тазу були взяті у всіх пацієнтів, і сакроіліїт оцінювали на місці окремо для кожного крижово-клубового суглоба (стадії від 0 до IV) відповідно до змінених нью-йоркських критеріїв.³ Хоча МРТ крижово-клубових суглобів вважалася обов'язковою для перших 20 пацієнтів в кожному центрі, МРТ дослідження хребта була необов'язковою. Результати МРТ були задокументовані в присутності або за відсутності типових ознак активного запалення. Хронічні зміни на МРТ, такі, як ерозії або жирова дистрофія, були задокументовані, але не враховувались при аналізах, тому що їхнє значення поки точно не визначено. Нарешті, місцевий ревматолог (член ASAS) повинен був прийняти рішення щодо діагнозу (наявність або відсутність СпА), і повинен був вказати, наскільки він впевнений у цьому діагнозі згідно із рейтинговою шкалою від 0 (зовсім не впевнений) до 10 (абсолютно впевнений).

Верифікація і аналіз даних

Діагноз досвідченого лікаря застосовувався в якості золотого стандарту. Перед статистичним аналізом даних, 149 CRF (22 %) були обрані випадковим чином з усіх центрів двома з нас (MR і JS) для контролю і достовірності діагнозу (наявність або відсутність СпА). Оскільки неправдоподібність було виявлено лише у чотирьох випадках (2,7 %), всі випадки були збережені в базі даних для подальшого аналізу.

Ефективність двох наборів критеріїв кандидатів із аксіальним СпА (рис 1)¹¹ була проаналізована описово з точки зору чутливості і специфічності, за допомогою використання перехресних таблиць. Різні визначення для ІВР, тобто критерії Calin,¹² критерії Berlin,¹³ і ІВР на думку фахівців¹⁴ були зіставлені в критеріях кандидатів. Визначення фахівців, схвалених ASAS, щодо ІВР вимагає наявності принаймні чотирьох з наступних п'яти параметрів: (1) вік на початку захворювання менше 40 років; (2) поступове наростання симптомів на початку захворювання; (3) поліпшення після спортивних вправ; (4) відсутність поліпшення після відпочинку; (5) нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка. Критерії для кандидатів з аксіальним СпА також були порівняні з критеріями ESSG1 і критеріями Amor,² а також із змінами в них після додавання параметру «активний сакроіліїт на МРТ» до списку ESSG, з яких необхідна наявність принаймні одного на додаток до ІВР або периферичного артриту, а також до переліку критеріїв Amor (МРТ, що дає ще 3 бали подібно до і в якості альтернативи для рентгенографічного сакроіліїту).

На додаток до перевірки заздалегідь певних критеріїв кандидатів, ми також досліджували незначні зміни критеріїв. Для оцінки удосконалених критеріїв, набір даних було розділено випадковим чином на дві частини: у перших 40 % даних удосконалені набори критеріїв було випробувано і перевірено, після чого та ж сама процедура була проведена у решті 60 % набору даних. Аналізи чутливості були проведені для різних рівнів впевненості у

діагнозі (наявність або відсутність аксіального СпА), для виключення окремих центрів, виключення пацієнтів з АС у відповідності із зміненими нью-йоркськими критеріями і обмеження для пацієнтів із результатом МРТ крижово-клубових суглобів. Усі аналізи даних були виконані спільно п'ятьма членами ASAS (MR, DvdH, RL, JL, JS) з використанням SPSS 14.0 під час 2-денного засідання. Логістичний регресійний аналіз із багатьма змінними було проведено для виявлення параметрів, що сприяють класифікації (наявність або відсутність аксіального СпА).

Процедура остаточного відбору

Всі члени ASAS були запрошені на зустріч ASAS, що відбулася до початку Конференції EULAR 2008 року. На цій зустрічі результати цього дослідження були представлені та обговорені, а остаточний набір критеріїв було визначено шляхом голосування.

Таблиця 1. Клінічні та демографічні параметри пацієнтів із хронічними болями у спині і віком до 45 років на момент початку захворювання (649 пацієнтів)

	Аксіальний спондилоартрит (391 пацієнт)	Без спондилоартриту (258 пацієнтів)
Вік, років (середнє значення, стандартна похибка)	31,6 (11,0)	36,5 (10,9)
Тривалість болю у спині, років (середнє значення, стандартна похибка)	6,1 (7,6)	9,1 (10,7)
Вік на момент початку захворювання (середнє значення, стандартна похибка)	25,5 (8,4)	27,4 (10,0)
Вік на момент початку захворювання, < 40 років (%)	93,1	87,2
Чоловіки (%)	52,4	32,6
ІВР (біль у спині із запаленням) (згідно із місцевим ревматологом) (%)	89,0	31,0
ІВР Calin (%)	85,9	59,7
ІВР фахівці (%)	73,4	44,6
ІВР Берлін (%) ¹	63,2	36,0
Хороша відповідь на НПЗП (%)	59,1	26,7
Ентезит (%)	40,2	30,2
Ентезит (%)	16,9	14,0
Периферальний олігоартрит (%)	36,3	17,8
Увеїт (%)	11,5	7,0
Дактилїт (%)	6,6	1,2
Псоріаз (%)	8,4	5,0
ІВД (%)	3,8	1,2
Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі (АС, реактивний артрит, увеїт, псоріаз, ІВД) (%)	23,3	18,6
Тест Шобера, см, середнє значення (стандартна похибка)	4,1 (2,3)	3,9 (2,5)
Тест Шобера, < 4 см (%)	33,8	33,1
Згинання хребта вбік, см, середнє значення (стандартна похибка)	16,3 (5,6)	16,0 (5,8)
Згинання хребта вбік, < 10 см (%)	10,9	10,9
Розширення грудної клітини, см, середнє значення (стандартна похибка)	4,9 (2,0)	5,0 (1,7)
Розширення грудної клітини, ≤ 2,5 см (%)	11,0	6,2
HLA-B27 (%)	65,9	27,7
Підвищений СРБ, більше нормальної верхньої межі (%)	38,1	14,7
Визначений сакроїліїт із радіографічними ознаками (≥	29,7	1,9

двосторонній II стадії або \geq односторонній III стадії) (%)		
Односторонній сакроіліїт II стадії, підтверджений радіографічним дослідженням (%)	10,7	1,2
Активне запалення крижово-клубових суглобів, МРТ (n = 495) (%)	64,7	2,6
Активне запалення крижово-клубових суглобів (МРТ) у пацієнтів із сакроіліїтом, підтвердженим радіографічним дослідженням (\leq стадія I (n = 383) (%)	61,6	2,2
Активне запалення хребта, МРТ (n = 276) (%)	32,6	1,0

*Глобальні рішення про наявність або відсутність болю в спині, внаслідок запального процесу (ІВР), незалежно від формальних критеріїв. ІВР Calin та ін¹² (чотири або більше з п'яти): (1) вік на момент початку захворювання, < 40 років; (2) біль у спині > 3 місяців; (3) поступове наростання симптомів на початку захворювання; (4) ранкова скутість; (5) поліпшення болю завдяки фізичним вправам. ІВР згідно із фахівцями¹³ (чотири або більше з п'яти): (1) вік на момент початку захворювання < 40 років; (2) поступове наростання симптомів на початку захворювання; (3) поліпшення після спортивних вправ; (4) відсутність поліпшення після відпочинку; (5) нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка). ІВР Rudwaleit та ін¹³ (два або більше з чотирьох): (1) ранкова скутість упродовж > 30 хвилин; (2) поліпшення за допомогою вправ, а не з відпочинку; (3) час від часу біль у сідниці; (4) біль в другій половині ночі/рано вранці (нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка). У сімейному анамнезі є випадки захворювання на анкілозуючий спондиліт (АС), псоріаз, реактивний артрит, увеїт або запальне захворювання кишечника (ІВД) у родичів першого ступеня (батько, мати, сестри, брати, діти) чи другого ступеня споріднення (бабусі й дідусі по материнській чи батьківській лінії, тітки, дядьки, племінники і племінниці). СРБ, С-реактивний білок; МРТ, магнітно-резонансна томографія; НПЗП, нестероїдні протизапальні препарати; СпА, спондилоартрит

РЕЗУЛЬТАТИ

Внесок центрів, що брали участь

Двадцять п'ять центрів із 16 країн представили 661 пацієнта; були доступні повні індивідуальні реєстраційні картки 649 пацієнтів (348 пацієнти із Західної Європи (14 центрів), 72 — з Туреччини (чотири центри), а також 187 — з Азії (п'ять центрів), 26 — з Канади (один центр) і 16 пацієнтів з Колумбії (один центр). Вісімнадцять центрів (72 %) представили не менше 10 пацієнтів кожний, і 14 — представили не менше 20 пацієнтів кожний. Повнота даних клінічних, лабораторних та рентгенологічних досліджень була дуже високою (96–100 %), отже, всі 649 пацієнти могли бути проаналізовані; 391 з них мали аксіальний СпА (60,2 %) і 258 не мали (39,8 %). Загалом, фахівці були упевнені у своїх діагнозах, як показано дослідження рівня їхньої впевненості: 6 або більше 95 % і 7 або більше в 87 % (за шкалою 0–10).

Демографічні та клінічні дані

Характеристики пацієнтів наведено в таблиці 1. Як і очікувалося, частота випадків захворювання на аксіальний СпА була вищою, ніж частота його відсутності. Слід зазначити, що обмеження рухомості передньої частини (за тестом Шобера) або сагітальної частини (бічна гнучкість хребта) поперекового хребта було однаково частим в обох групах (таблиця 1).

Результати обробки знімків

Сакроіліїт, підтверджений рентгенографічним дослідженням (двосторонній стадії II або односторонній стадії III–IV) був присутній в 29,7 % пацієнтів із аксіальним СпА і у 10,7 % з них було виявлено односторонній сакроіліїт стадії II (таблиця 1). Тривалість болю в спині (в середньому 9,4 років, SD 9.0) була значно вищою у пацієнтів з рентгенографічно підтвердженим сакроіліїтом на відміну від тих, хто не мав цього захворювання (4,7 років, SD 6.2, P<0,001), що підтримувало концепцію, що потрібен час, перш ніж з'являться ознаки рентгенологічних змін аксіального СпА.^{5 9 10 15}

Таблиця 2. Чутливість і специфічність критеріїв класифікації кандидатів на наявність аксіального СпА (набори критеріїв 1 і 2) у пацієнтів з хронічним болем у спині невідомого походження і віком на початку захворювання до 45 років; N = 649 пацієнтів (n = 391 з аксіальним СпА, n = без аксіального 258 СпА)

Критерії для СпА	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Набір критеріїв 1 для кандидатів (ІВР згідно з фахівцями; ≥ 4 із 5)*	87,7	74,0
Набір критеріїв 1 для кандидатів (ІВР Calin; ≥ 4 із 5)**	89,3	69,4
Набір критеріїв 1 для кандидатів (ІВР Берлін; ≥ 2 із 4)***	86,2	76,0
Набір критеріїв 2 для кандидатів (ІВР згідно з фахівцями; ≥ 4 із 5)****	85,7	76,7
ESSG	72,4	66,3
Змінені критерії ESSG (з МРТ)§	85,1	65,1
Amor	69,3	77,9
Змінені критерії Amor (з МРТ)¶	82,9	77,5

*Біль у спині внаслідок запального процесу (ІВР), на думку фахівців; ¹⁴ наявні принаймні чотири з п'яти параметрів. **ІВР відповідно до Calin та ін; ¹² наявні принаймні чотири з п'яти параметрів. ***ІВР згідно із Rudwaleit et al; ¹³ наявні принаймні два з чотирьох параметрів. § Критерії Європейської групи із вивчення спондилоартропатій (ESSG) були змінені, до списку необхідних параметрів було додано сакроліїт на магнітно-резонансній томографії (МРТ), на додаток до болю в спині, внаслідок запального процесу, або синовіту. ¶ Критерії Amor були змінені, внаслідок чого, активний сакроліїт на МРТ отримав 3 бали, подібно до підтвердженого рентгенографічного сакроліїту. Наявність або підтвердженого рентгенографічного сакроліїту або активного сакроліїту на МРТ, таким чином, дали 3 бали (максимум 3 бали за рентгенографічним критерієм). СпА, спондилоартрит.

МРТ крижово-клубових суглобів проводили у 495 (76 %) пацієнтів і МРТ хребта — у 274 (42 %), і ті, які показали активне запалення, приведені в таблиці 1. З 235 пацієнтів, які зробили МРТ обох крижово-клубових суглобів та хребта, 130 пацієнтів отримали діагноз аксіального СпА і 26,9 % з них підтвердили наявність активного запалення крижово-клубових суглобів та хребта, 36,2 % — тільки крижово-клубових суглобів, 5,4 % — хребта, але не в крижово-клубових суглобах, а решта 31,5 % не мали активного запалення на МРТ.

Ефективність критеріїв кандидатів для аксіального СпА

Чутливість та специфічність двох наборів критеріїв для кандидатів з використанням різноманітних визначень ІВР, наведені в таблиці 2.

В цілому, не було суттєвих відмінностей між наборами критеріїв кандидатів 1 і 2. Цікаво, що вибір визначення ІВР у наборі критеріїв 1 лише незначно вплинув на загальну ефективність критеріїв. ІВР, на думку фахівців, і згідно із берлінським визначенням ІВР, здійснюється аналогічно добре в критеріях кандидатів, і обидва були вище критеріїв Calin з точки зору специфічності. Ми вирішили використовувати для майбутнього аналізу ІВР відповідно до визначення фахівців. У порівнянні з критеріями ESSG і Amor і з їх модифікаціями (включаючи активний сакроліїт на МРТ), критерії кандидатів з набору 1 мають кращу чутливість, але специфічність не є оптимальною та не показує значного поліпшення, якщо ІВР зробити обов'язковим для клінічної групи (згідно із набором критеріїв 2). Ефективність цих критеріїв кандидатів не змінилася із обмеженням аналізів для пацієнтів, у яких було діагностовано радіографічний сакроліїт з високим рівнем довіри (≥ 7 або ≥ 8), або шляхом виключення пацієнтів з визначеним радіографічним сакроліїтом (АС) або шляхом виключення пацієнтів з конкретних центрів (дані не показані).

Уточнення критеріїв класифікації кандидатів

По-перше, специфічність набору критеріїв 1 для кандидатів (із болем у спині, внаслідок запального процесу, підтвердженого фахівцями згідно із його визначенням) була проаналізована окремо для «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроіліїт підтверджено на рентгенограмі або МРТ плюс наявність однієї або більше ознак СпА) і для «групи із клінічними ознаками» (із наявними трьома або більше ознаками СпА). У той час як специфічність в «групі, що пройшла рентгенографічне дослідження» була відмінною (97,3%), в «групі із клінічними ознаками» вона становила лише 76,7%, а отже, вважалася помірною специфічністю 74,0%) всієї сукупності критеріїв.

Для уточнення критеріїв для «групи із клінічними ознаками» ми шукали ознаки СпА, які можуть збільшити специфічність, не втрачаючи чутливості.

Таблиця 3. Логістичний регресійний аналіз із багатьма змінними для параметрів, що входять до класифікації аксіального СпА у пацієнтів із хронічними болями у спині і віком до 45 років на момент початку захворювання

	Всі пацієнти		Пацієнти, які не відповідають критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження»	
	ВР(95 % CI)	Значення р	ВР (95 % CI)	Значення р
Чоловіки	2,1 (1,1–4,1)	0,026	2,2 (1,2–3,9)	0,007
ІВР (згідно із фахівцями; 4 із 5)*	3,0 (1,6–5,9)	0,001	2,2 (1,2–3,8)	0,006
Хороша відповідь на НПЗП	2,7 (1,4–5,1)	0,02	2,8 (1,6–4,9)	<0,001
Ентезит, наявний або у минулому (%)	0,7 (0,3–1,8)	незначний	1,0 (0,5–2,1)	ns
Периферальний артрит, наявний або у минулому (%)	3,7 (1,7–0,8)	0,001	2,7 (1,5–5,0)	0,002
Увеїт, наявний або у минулому	1,7 (0,6–4,7)	незначний	1,4 (0,6–3,5)	незначний
Дактилїт, наявний або у минулому	5,3 (0,9–29,4)	незначний	7,2 (1,5–33,3)	0,012
Псоріаз, наявний або у минулому	2,5 (0,7–8,8)	незначний	2,5 (0,9–7,2)	незначний
Запальне захворювання кишечника (IBD), наявне або у минулому	6,5 (0,6–66,7)	незначний	3,9 (0,5–33,3)	незначний
Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі (АС, реактивний артрит, увеїт, псоріаз, IBD)	1,3 (0,6–2,8)	незначний	1,5 (0,8–2,7)	незначний
Передній вигин попереку (тест Шобера; см)	0,9 (0,8–1,0)	0,046	0,8 (0,7–0,9)	0,003
Передній вигин попереку (см)	0,9 (0,9–1,0)	0,004	0,9 (0,9–1,0)	0,021
Розширення грудної клітини, см	1,1 (0,9–1,3)	незначний	1,1 (0,9–1,3)	незначний
HLA-B27	2,8 (1,5–5,4)	0,002	2,7 (1,6–4,8)	<0,001
Підвищений СРБ, більше нормальної верхньої межі	1,6 (0,7–3,3)	незначний	1,9 (1,0–3,6)	незначний
Визначений сакроіліїт із радіографічними ознаками (двосторонній \geq II стадії або	32,3 (6,6–166,7)	<0,001	не застосовується	-

	Всі пацієнти		Пацієнти, які не відповідають критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження»	
	ВР(95 % CI)	Значення р	ВР (95 % CI)	Значення р
односторонній \geq III стадії)				
Односторонній сакроліїт II стадії, підтверджений радіографічним дослідженням	7,8 (1,3–50)	0,028	8,2 (2,0–33,3)	0,003
Активне запалення крижово-клубових суглобів, МРТ (n = 495) 66,7 (22,7–200)	56,7 (22,7–800)	<0,001	не застосовується	-

Змінні визначеного сакроліїту із радіографічними ознаками і активного запалення крижово-клубових суглобів на магнітно-резонансній томографії (МРТ) не були включені у логістичний регресійний аналіз пацієнтів, які не відповідали критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження». *Біль у спині, внаслідок запального процесу (ІВР), на думку фахівців; наявні принаймні чотири з п'яти параметрів.¹⁴ **n = 374 пацієнти, які не відповідали критеріям «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження», були проаналізовані. Критерії «групи, що пройшла рентгенографічне дослідження» включають наявність визначеного сакроліїту із радіографічними ознаками (двостороннього стадії II або одностороннього стадії III–IV) або активного сакроліїту на МРТ у поєднанні з щонайменше одним клінічним параметром. АС, анкілозуючий спондиліт; СРБ, С-реактивний білок; ІВД, запальне захворювання кишечника; НІЗП, нестероїдні протизапальні препарати; СпА, спондилоартрит; ВР, відносний ризик.

Таблиця 4. Чутливість і специфічність оригінальних і уточнених наборів критеріїв класифікації кандидатів на наявність аксіального СпА в 40 % випадково обраних випадків (тестова вибірка) і в 60 % інших випадків (валідаційна вибірка)

Критерії для СпА	Тестова вибірка (40 % випадків)		Валідаційна вибірка (60% випадків)	
	Чутливість (%)	Специфічність (%)	Чутливість (%)	Специфічність (%)
Критерії для кандидатів (оригінальні), набір 1 (ІВР згідно з фахівцями*)	87,7	73,6	87,7	74,3
Критерії для кандидатів (оригінальні), набір 2 (ознаки ІВР згідно з фахівцями* плюс ≥ 2 інші ознаки СпА)	85,9	75,8	85,5	77,2
Критерії для кандидатів (уточнені), набір 3а (обов'язково HLA-B27 плюс ≥ 2 інших ознак СпА)	81,7	83,3	83,3	84,9
Критерії для кандидатів (уточнені), набір 3b (обов'язково HLA-B27 плюс ≥ 1 інша ознака СпА)	83,7	77,8	85,9	74,7
Критерії для кандидатів (уточнені), набір 4 (обов'язково HLA-B27 або односторонній сакроліїт II стадії, підтверджений радіографічним дослідженням, плюс ≥ 2 інші ознаки СпА)	83,0	83,3	84,6	84,9

ESSG	75,0	71,7	70,7	63,5
Змінені критерії ESSG (з МРТ)**	87,7	69,2	83,3	62,9
Amor	69,2	76,9	69,4	78,4
Змінені критерії Amor (з МРТ)***	83,3	75,8	82,6	78,4

*Біль у спині, внаслідок запального процесу (IBP), на думку фахівців; наявні принаймні чотири з п'яти параметрів.¹⁴ **Критерії Європейської групи із вивчення спондилоартропатій (ESSG) були змінені, внаслідок чого, до списку було додано сакроіліїт на магнітно-резонансній томографії (МРТ), на додаток до болю в спині, внаслідок запального процесу, або синовіту. ***Критерії Amor були змінені, внаслідок чого активний сакроіліїт на МРТ отримав 3 бали, подібно до підтвердженого рентгенографічного сакроіліїту. SpA, спондилоартрит.

Для цього добре підійшло дослідження HLA-B27 через його високу чутливість і специфічність, а також очевидну валідність для аксіального SpA. Крім того, односторонній рентгенографічний сакроіліїт і в меншій мірі «хороша відповідь на НПЗП» були застосовані, щоб розрізнити аксіальний SpA із відсутнім SpA (таблиця 1). Відповідь на НПЗП також враховувалась при класифікації захворювання при логістичному регресійному аналізі із багатьма змінними (таблиця 3), але з клінічної точки зору, було вирішено, що пацієнти із поганою реакцією на НПЗП не повинні бути виключені і можуть бути віднесені до «групи із клінічними ознаками». Інші параметри, які були включені у логістичний регресійний аналіз, не дискримінаційними, такі, як, наприклад, передній або бічний вигин попереку (таблиця 1).

Таким чином, були отримані різні набори уточнених критеріїв кандидатів з HLA-B27 якості обов'язкового параметра для «групи із клінічними ознаками»: HLA-B27 плюс дві або більше інших ознак SpA (набір 3a), HLA-B27 плюс одна або більше інших ознак SpA (набір 3b) і HLA-B27 або односторонній рентгенографічний сакроіліїт плюс дві або більше інших ознак SpA (набір 4). Ці набори уточнених критеріїв були вперше оцінені у випадковій вибірці із 40 % випадків і вже після цього підтверджені у решти 60 % пацієнтів.

Критерії класифікації ASAS для аксіального SpA

(для пацієнтів із болем у спині упродовж ≥ 3 місяців і віком на початок захворювання < 45 років)

Сакроіліїт із рентгенологічними проявами* плюс ≥ 1 ознаки SpA**	або	HLA-B27 плюс ≥ 2 інших ознак SpA**
--	-----	---

**Ознаки SpA:

- Біль у спині внаслідок запального процесу
- Артрит
- Ентезит (п'ятки)
- Увеїт
- Дактилїт
- Псоріаз
- Хвороба Крона/виразковий коліт
- Добра реакція на НПЗП
- Випадки захворювання на SpA у сімейному анамнезі
- HLA-B27

*Сакроіліїт із рентгенологічними проявами:

- Активне (гостре) запалення на МРТ, що з високою вірогідністю вказує на наявність сакроіліїту у поєднанні з SpA
- або
- Визначений сакроіліїт із радіографічними ознаками згідно із зміненими нью-йоркськими критеріями

- Підвищений СРБ

Чутливість 82,9 %, специфічність 84,4 %; n = 649 пацієнтів із хронічними болями у спині і віком <45 років на момент початку захворювання.

«Група, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроіліїт) має чутливість 66,2 % і специфічність 97,3 %.

**Примітка. Підвищений СРБ вважається ознакою СпА у поєднанні з хронічним болем у спині.

Рис 2. Остаточний набір критеріїв для класифікації аксіального спондилоартрититу (СпА), обраний Міжнародним товариством із дослідження спондилоартрититу (ASAS). Критерії включають як пацієнтів з підтвердженим рентгенографічним сакроіліїтом, так і без нього. Відповідно до критеріїв, пацієнт із хронічним болем у спині (≥ 3 місяців) і віком до 45 років на момент початку захворювання, може бути класифікований за наявності сакроіліїту (або підтвердженого рентгенографічного сакроіліїту, або активного запалення крижово-клубових суглобів на магнітно-резонансній томографії (МРТ), що вказує з високою вірогідністю на наявність сакроіліїту у поєднанні із СпА) і хоча б однієї із типових ознак СпА або наявності HLA-B27 у поєднанні з щонайменше двома іншими ознаками СпА. Чутливість 82,9 %, специфічність 84,4 %; N = 649 пацієнтів із хронічними болями у спині і віком до 45 років на момент початку захворювання. «Група, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроіліїт) має чутливість 66,2 % і специфічність 97,3 %.

**Підвищений С-реактивний білок (СРБ) вважається ознакою СпА в контексті хронічних болів у спині. НПЗП, нестероїдні протизапальні препарати.

Таблиця 5. Визначення параметрів, що застосовуються для критеріїв класифікації аксіального СпА

Ознака СпА	Визначення
ІВР	ІВР на думку фахівців: наявні принаймні чотири з наступних п'яти параметрів: (1) вік на момент початку захворювання 40 років; (2) поступове наростання симптомів на початку захворювання; (3) поліпшення після спортивних вправ; (4) відсутність поліпшення після відпочинку; (5) нічний біль, що поліпшується, коли пацієнт підводиться з ліжка)
Артрит	Активний синовіт, діагностований лікарем, у минулому або у теперішньому
Ентезіт (п'ята)	Ентезіт п'яти: спонтанний біль або хворобливість у минулому чи теперішньому при обстеженні місця прикріплення ахіллового сухожилля або підшовної фасції до п'яtkової кістки
Увеїт	Передній увеїт у минулому або теперішньому, підтверджений офтальмологом
Дактилїт	Дактилїт у минулому або теперішньому, підтверджений лікарем
Псоріаз	Псоріаз в минулому або теперішньому, підтверджений лікарем
ІВД	Хвороба Крона або виразковий колїт у минулому або теперішньому, підтверджений лікарем
Хороша відповідь на НПЗП	Упродовж 24–48 год після введення повної дози НПЗЗ, біль в спині відсутній або стан набагато кращий
Випадки захворювання на СпА у сімейному анамнезі	Наявність у родичів першого ступеня (мати, батько, сестри, брати, діти) чи другого ступеня (бабусі й дідусі по материнській чи батьківській лінії, тітки, дядьки, племінники і племінниці) будь-якого захворювання із наступних: (1) АС; (2) псоріаз; (3) гострий увеїт; (4) реактивний артрит; (5) ІВД
Підвищений СРБ	Концентрація СРБ вища нормальної верхньої межі у поєднанні із болем в спині, після виключення інших причин підвищеної концентрації СРБ

HLA-B27	Позитивний результат аналізу у відповідності до стандартних лабораторних методів
Сакроіліїт за результатами рентгену	Двосторонній сакроіліїт стадії II–IV або односторонній сакроіліїт стадії III–IV згідно із оглядовою рентгенограмою, згідно зі зміненими нью-йоркськими критеріями ³
Сакроіліїт за результатами МРТ	Активні запальні ураження крижово-клубових суглобів з вираженим набряком/остейтом кісткового мозку, що вказують на наявність сакроіліїту у поєднанні із СпА

АС, анкілозуючий спондиліт; СРБ, С-реактивний білок; IBD, запальне захворювання кишечника; ІВР, біль у спині, внаслідок запального процесу; МРТ, магнітно-резонансна томографія; НПЗП, нестероїдні протизапальні препарати; СпА, спондилоартрит.

Чутливість та специфічність різних наборів опрацьованих критеріїв кандидатів (набори 3a,b і 4) в порівнянні з первісним критерієм кандидатів (набори 1 і 2) показані в таблиці 4. Набір критеріїв для кандидатів 3a (HLA-B27 плюс дві або більше інших ознак СпА) і набір 4 (HLA-B27 або сакроіліїт стадії II, підтверджений результатами рентгенографічного дослідження, плюс дві або більше інших ознак СпА) показали найкращу ефективність і дещо кращу специфічність у порівнянні із зміненими критеріями Amor. Не було ніяких відмінностей в ефективності між різними критеріями, коли аналіз був обмежений пацієнтами із наявними результатами МРТ крижово-клубових суглобів або обмежений пацієнтами з більш високим рівнем надійності діагностики (дані не показані).

Остаточний вибір нових критеріїв класифікації

Результати цих аналізів були обговорені на зустрічі ASAS, що відбулася до початку конференції EULAR-2008. Під час офіційного процесу голосування всі учасники (100 %) проголосували за нові критерії 3a або 4 класифікації ASAS, а не за набори критеріїв для кандидатів 1 або 2, змінені критеріїв ESSG або змінені критеріїв Amor. На заключному етапі голосування, більшість членів ASAS проголосували за набір 3a (рис. 2). Визначення всіх параметрів критеріїв класифікації наведені в таблиці 5.

Ефективність нових критеріїв для аксіального СпА в якості діагностичних критеріїв

Ці критерії мали 82,9 % чутливості і 84,4 % специфічності при оцінці усього набору даних 649 пацієнтів (співвідношення правдоподібності позитивного результату дослідження (LR +) становила 5,3, а співвідношення правдоподібності негативного результату дослідження (LR –) становила 0,20). За таких умов у спеціалізованих центрах з ревматології після тестування ймовірність СпА збільшилася з 60,2 % (поширеність аксіального СпА дорівнює ймовірності його наявності до тестування) до 89,0 % після виконання цих критеріїв, і знизилася до 23,5 %, якщо ці критерії не були виконані. Якщо розглядали тільки «групу, що пройшла рентгенографічне дослідження» (сакроіліїт) (чутливість 66,2%, специфічність 97,3%), після тесту ймовірність збільшилася з 60,2 % до 97,5 % у разі виконання критеріїв (LR+ 24,5), але знизилася лише до 34,5 %, якщо критерії не були виконані (LR– 0,35).

ОБГОВОРЕННЯ

У серії супровідних документів, опублікованих в журналі Annals of the Rheumatic Diseases^{11 14} і даній статті нами описані під егідою ASAS розробка, валідація та формальна оцінка членами ASAS нових критеріїв класифікації аксіального СпА. Ці критерії охоплюють пацієнтів із сакроіліїтом, підтвердженим результатами рентгенографічного дослідження (класифікованим як АС), а також пацієнтів, у яких (поки) не розвинувся сакроіліїт, що підтверджується результатами радіографічного дослідження, а, отже, має назву нерадіографічного аксіального СпА. У останній групі пацієнтів є насправді незадоволена потреба, тому що «тягар захворювання» може бути істотним¹⁶, а біологічні агенти можуть

зменшити ознаки і симптоми.^{17 18} Ці нові критерії встановлять новий стандарт для класифікації нерадіографічного аксіального СпА, який, що є важливим, сприятиме проведенню клінічних випробувань та наглядових досліджень у цій групі.⁶ Як такі, ці критерії можуть служити в якості основи для розширення використання блокторів фактора некрозу пухлини при нерадіографічній стадії аксіального СпА.

Було застосовано двоступеневий процес, щоб отримати нові критерії класифікації.^{19 20} По-перше, за допомогою оброблення документації пацієнтів з можливим нерадіографічним аксіальним СпА, ми зібрали спільний експертний висновок 20 спеціалістів ASAS і побудували критерії класифікації кандидатів із аксіальним СпА.¹¹ На другому етапі, члени ASAS перевірили і уточнили критерії кандидатів для участі у перспективному міжнародному дослідженні, кількість яких складала більше 600 пацієнтів з хронічним болем у спині невідомого походження. Нарешті, на міжнародній нараді групи ASAS було прийнято рішення шляхом формального голосування щодо нових критеріїв класифікації. Список із 10 пунктів ознак СпА (рис 2) виявляється досить довгим, але, з іншого боку, він є вичерпним. Хоча ефективність критеріїв у даному дослідженні не була під загрозою в результаті виключення параметрів, таких як СРБ, дактиліт або IBD, група ASAS відчуває, що ці параметри мають бути збережені в списку, тому що вони представляють впізнавані домени концепції SpA. Слід зазначити, що засоби визначення рухливості хребта, не були включені до нових критеріїв, оскільки вони не розрізняють аксіальний СпА і відсутність СпА в цій групі хворих з відносно ранньою стадією захворювання (таблиця 1).

У цьому дослідженні, висока частка (60 %) пацієнтів із болем в спині отримали діагноз аксіальний СпА, що, здається, відповідає даним із частоти захворювання серед пацієнтів, які були направлені до ревматологів через підозру їхнього закріпленого лікаря у наявності в них СпА. Ця помилка у направленні до ревматологів, ймовірно, пояснюється відносно високою частотою деяких з характерних ознак СпА, таких як HLA-B27 або IPR у групі пацієнтів нашого дослідження, які не хворіють на СпА. Ми намагалися уникнути подальшого вибору, надавши інструкції всім центрам, що брали участь у дослідженні, включати пацієнтів у строго послідовному порядку. Крім того, можна бути включати у дослідження тільки недіагностованих пацієнтів із хронічними болями в спині. Критерії включення і дизайн дослідження, що ми застосували, таким чином, були наближені до справжніх діагностичних досліджень, які фахівці вважають золотим стандартом для діагнозу. Однак, важливо розуміти, що нові критерії ASAS повинні використовуватися в першу чергу в якості критеріїв класифікації. Нові критерії також є ефективними в якості діагностичних критеріїв для застосування ревматологами, і якщо передбачається поширеність аксіального СпА 60 % з точки зору ревматології, як в нашому дослідженні (після тестування ймовірність СпА становила 89 % після виконання критеріїв, і 23 %, якщо критерії не були виконані). Належить з'ясувати, яким чином нові критерії виконуються в умовах із значно нижчою поширеністю СпА (наприклад, 10 %), для яких були запропоновані більш гнучкі методи діагностики.^{6 21}

Нові критерії класифікації показали кращу ефективність, ніж критерії ESSG і Amor, які були розроблені ще до винаходу МРТ, в результаті чого можна припустити, що упродовж років після появи МРТ аксіального скелету, саме розуміння СпА змінилося. Тим не менш, критерії Amor також показують досить добру ефективність, якщо застосовуються разом із результатами МРТ і можуть бути використані за певних умов. Однак, члени ASAS проголосували одностайно за нові критерії класифікації ASAS для аксіального СпА. За новими критеріями активний сакроіліїт на МРТ в якості одного із параметрів візуалізації потребує чітко виражених активних запальних уражень, які, як правило, виявляються при сакроіліїті у поєднанні із СпА. Планується представити більш докладне визначення таких уражень в іншій публікації (Rudwaleit et al, готується публікації).

У зв'язку із відсутністю істинного і однозначного «золотого стандарту» для діагностики СпА, ми використовували оцінку місцевого фахівця з якості еталону, хоча це, можливо, зазнало впливу існуючих наборів критеріїв або нових діагностичних розробок,

таких як МРТ та дискусій з іншими фахівцями. Нові критерії, таким чином, потребують регулярного оновлення, а члени ASAS будуть стежити за пацієнтами у цій когорті для того, щоб намагатися отримати якомога більш точного поточного діагнозу. У цей час, однак, пропонуваній набір критеріїв забезпечує хорошу ефективність і добру очевидну валідність аксіального СпА, і тому був безсуперечно обраний групою ASAS.

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), 2009

Критерії запального болю в спині (ASAS, 2009):

Хронічний біль в спині (тривалість більше 3-х місяців)

- Вік початку <40 років;
- Поступовий початок;
- Поліпшення після виконання фізичних вправ;
- Відсутність поліпшення у спокої;
- Нічний біль (з поліпшенням при пробудженні).

За наявності 4 з 5 критеріїв їх чутливість становить 77%, специфічність 91,7%.

ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis, 2006

Анкілозуючий спондиліт (АС) - хронічний, запальний ревматизм, що характеризується запальним болем у спині внаслідок сакроіліїту і спондиліту, формування сіндесмофітів, що призводять до анкілозу, і часто пов'язаний з периферичним артритом, ентезітом і гострим попереднім увеїтом. Симптоми, зазвичай, починаються в пізньому пубертатному періоді і у ранньому дорослому житті¹². З оціненої захворюваністю 0.9% в північноєвропейській європеїдній популяції³, АС є суттєвим навантаженням на охорону здоров'я для спільноти.

В протоколі, наприклад, в початковій частині, вказати системність проявів та поширеність в наш час (напр. очі, легені, серце, нирки тощо).

АС довго був терапевтичною проблемою для клінічного лікаря. Фізичні вправи і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) були основою контролю симптомів протягом десятиліть, але до недавнього часу було недостатнім модифікуюче хворобу лікування. Поява біологічного лікування в даний час реконструює контроль АС, але все ж занадто мало відомо про довгострокові вигоди та ризики такого лікування. Ясно, що це лікування вимагає визначення соціально-економічної вартості. Крім того, є потреба в раціональному доказі, заснованому на рекомендації лікаря для контролю АС. Дослідження АС (ASAS) міжнародною робочою групою зробило істотний внесок в оцінку і стандартизацію досліджень АС в минулому десятилітті⁴⁵

Цей проект є спільною реалізацією ASAS і EULAR з кінцевою метою сприяти поліпшенню результатів у пацієнтів з АС, створюючи доказові рекомендації контролю. Щоб отримати і обслужити високий рівень внутрішньої якості і порівнянності цього підходу, слідували стандартним операційним процедурам EULAR.⁶

Учасники

Мультидисциплінарний комітет з розробки директив сформував всередині робочої групи ASAS, з учасниками, обраними на основі історії публікацій з АС, особистих знань і затвердження EULAR. Двадцять два експерти в галузі АС (20 ревматологів, один з них

також є пацієнтом з АС, і два ортопедичних хірурга), що представляють 14 країн, взяли участь в дослідженні. Кожного учасника попросили незалежно внести до 15 ключових пропозицій, що відносяться до контролю АС, створити всебічний список потенційних тем, які цікавили. Потім використовувався дельфійський метод, щоб звузити їх до зумовлених фінальних 10 пропозицій за три етапи. Питання приймалися автоматично, якщо вибиралися 80% і більше учасників на будь-якому етапі, тоді як питання, які отримували менше ніж 20% голосів, видалялися.

У Medline, Embase, CINAHL, PEDro і Кохранівській бібліотеці проводився загальний пошук, що резюмував наразі доступне лікування АС з літератури, і результати були повідомлені в комітет до застосування дельфійського методу. Після того, як були генеровані ці 10 пропозицій, був зроблений певний для впливу літературний пошук, щоб ідентифікувати доказ для кожного зазначеного впливу⁷. Був здійснений пошук вручну додаткових відповідних досліджень в «інтерактивних перших» розділах журналів по ревматології, а також в рефератах по ревматології та наукових конференціях в 2003-2004рр. Були включені тільки дослідження з наслідками хвороб для АС. Дослідження на тваринах, описові статті огляду, коментарі та рекомендації були виключені.

Пропозиції експертів, які пройшли три дельфійських етапи, представлені за темами (загальні, нефармакологічні, фармакологічні, інвазивні і хірургічні)

1. Лікування АС має бути визначене згідно :

- Поточних проявів хвороби (аксіальні, периферичні, ентезіальні, позасуглобні симптоми та ознаки);
- Рівня поточних симптомів, клінічних результатів дослідження, і прогностичних індикаторів:
 - Активність хвороби / запалення
 - Біль
 - Функціональність, інвалідність, дефект
 - Структурне порушення, залучення тазостегнового суглобу, деформації хребта
- Загального клінічного статусу (вік, стать, супутня патологія, супутні ліки)
- Побажань і очікувань пацієнта

Коментар робочої групи

Робоча група вважає, що дану пропозицію необхідно доповнити прогностичними індикаторами більш тяжкого перебігу захворювання (напр. дактиліти, незадовільна відповідь на НПЗП, висока ШОЕ, олігоартрит, обмеження об'єму рухів поперекового відділу хребта тощо).

2 Контроль захворювання пацієнтів з АС повинен включати: історію пацієнта (наприклад, анкетні опитування), клінічні параметри, лабораторні аналізи та візуалізацію, все згідно клінічним поданням, а також основному показнику ASAS. Частота контролю повинна бути визначена на індивідуальній підставі залежно від симптомів, серйозності та медикаментозного лікування.

Коментар робочої групи

В даній пропозиції необхідно зазначити, які саме індекси / шкали застосовувати для оцінки активності захворювання та посилання на них

3 Оптимальний контроль АС вимагає комбінації нефармакологічного і фармакологічного лікування.

4 Нефармакологічне лікування АС повинно включати освіту пацієнта і регулярні фізичні вправи. Необхідно прийняти до уваги індивідуальну та групову фізіотерапію. Можуть бути корисними асоціації пацієнтів і групи самопомоги.

Коментар робочої групи

Даний пункт необхідно розширити та додатково визначити показання та протипоказання реабілітації, санаторно-курортного лікування; а також рекомендації для пацієнта у формі літератури на паперових носіях, аудіо та відео інформації.

5 НПЗП рекомендуються як лікування першої лінії для пацієнтів з АС з болем і нерухомістю. У пацієнтів з підвищеним ризиком гастроінтестинальних реакцій можуть використовуватися неселективні НПЗП плюс гастропротекторні засоби, або селективні інгібітори ЦОГ-2.

Коментар робочої групи

Додатково необхідно зазначити, який режим прийому НПЗП слід використовувати: на вимогу чи тривалий прийом щодня.

6 Анальгетики, такі, як парацетамол і опіоїди, можна розглядати для контролю болю у пацієнтів, для яких застосування НПЗП недостатньо, протипоказано та / або погано переноситься.

7 Можна розглядати застосування ін'єкцій кортикостероїдів, спрямованих в локальне місцезнаходження скелетно-м'язового запалення. Використання системних кортикостероїдів при аксіальному захворюванні не підтримане доказами.

Коментар робочої групи

Також необхідно визначити чіткі показання до місцевих ін'єкцій глюкокортикоїдів (напр., в сакроіліальне сполучення), хто повинен проводити (отропеди-травматологи, ревматологи).

8 Доказів ефективності БПРП для лікування аксіального захворювання, включаючи сульфасалазин і метотрексат, немає. Застосування сульфасалазину можна розглядати у пацієнтів з периферичним артритом.

9 Анти-ФНП терапія повинна застосовуватися у пацієнтів з постійно високою активністю хвороби, незважаючи на традиційні методи лікування, згідно з рекомендаціями ASAS. Немає жодних доказів для підтримки обов'язкового використання БПРП перед або паралельно з анти-ФНП терапією у пацієнтів з аксіальним захворюванням.

Коментар робочої групи

В даній рекомендації необхідно вказати ризик захворювання на туберкульоз у разі призначення біологічних препаратів та скринінг туберкульозу до/ід час лікування з урахуванням епідеміологічної ситуації в Україні.

Щодо інгібіторів ФНП, враховуючи економічну складову лікування, можливо, слід додатково визначити показання до збільшення інтервалів / зменшення дози / відміни біологічної терапії на основі досвіду та даних доказової медицини.

10 Тотальну артропластику тазостегнового суглоба потрібно розглядати у хворих з рефрактерним болем або інвалідністю та рентгенографічним доказом структурного порушення, незалежного від віку. Спинальна хірургія, наприклад, коригувальна остеотомія і процедури стабілізації, може бути значущою в окремих пацієнтів

Коментар робочої групи

Вважаємо, що доцільно розглянути можливість призначення додатково міорелаксантів, препаратів для системної ензимотерапії.

Необхідно в рекомендаціях більш широко розкрити питання остеопорозу як ускладнення АС, його діагностику (показання до проведення денситометрії, як часто проводити), та лікування; в тому числі ортопедичні операції при наявності остеопорозу.

Була розглянута детально найвища доступна категорія доказу для кожного впливу, і наступна найвища категорія розглядалася, коли виявлялися дослідження більш високого рівня. Беручи до уваги те, що ефективність була оцінена спеціально для АС, побічні ефекти були особливо оцінені для впливу, і таким чином, були також розглянуті дослідження для інших скелетно-м'язових захворювань.

Оцінка ефективності та ефективності витрат

Величина ефекту (VE) і 95% -ий довірчий інтервал (95% -ий CI) для кожного впливу були розраховані для двох зумовлених безперервних результатів: полегшення болю і поліпшення функції⁹. VE є стандартизованою середньою розбіжністю (середня зміна, розділена на середньоквадратичне відхилення зміни), і тому не має одиниць вимірювання та порівнянна з впливами в подібній популяції. Клінічно, VE 0.2 вважають малою, 0.5 - помірною, > 0.8 - великою¹⁰. Статистичне об'єднання було прийнято як відповідне¹¹, за можливості була розрахована частка пацієнтів, які відповідають на лікування (відповідь ASAS 20, полегшення болю більше ніж на 50%, або функціональне поліпшення більше ніж на 20%), і була оцінена кількість потребуючих лікування (кількість пацієнтів, які повинні лікуватися, щоб запобігти одному додатковому поганому результату)¹². Для несприятливих ефектів був розрахований відносний ризик.

Для економічних оцінок було розраховано зростаюче відношення ефективності витрат. Дані були витягнуті одним дослідником (JZ). Індивідуалізована форма використовувалася для екстракції даних.

Ефективність рекомендації

Ефективність кожної рекомендації була класифікована від А до D, ґрунтуючись на категорії доказу ефективності (таблиця 1),⁸ двома членами комітету. Кількісна шкала оцінки (КШО) використовувалася, щоб визначити кількість «думок експерта» для кожного ідентифікованого впливу. Кожного члена комітету опитали про рівень ефективності рекомендації для кожного впливу по КШО від 0 до 10, згідно представлених доказів дослідження (згідно ефективності, безпеки та ефективності витрат) та їхньої власної клінічної експертизи (логістика, добровільна згода пацієнта і переносимість). Середнє значення (SEM) для ефективності рекомендації було розраховано для кожного впливу.

Коли кінцеві 10 рекомендацій були узгоджені, експертною групою була створена блок-схема, щоб підсумувати найважливіші аспекти контролю АС, засновані на клінічній експертизі та доведенні дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ

Деталі результатів пошуку в літературі і певних досліджень, обговорених під час роз'яснення кожної рекомендації, були опубліковані в іншому місці ⁷. Таблиця 2 надає 10 остаточних рекомендацій.

Таблиця 4 Докази об'єднаного за побічними ефектами відносного ризику (ВР) і 95% -ий довірчий інтервал (СІ) з рандомізованих контрольованих досліджень (РКД)

Вплив*	ВР (95% СІ)
НПЗП	5.36 (1.79 - 16.10) ШКТ (серйозний) 0.86 (0.75 - 0.99) СС
Коксиби або НПЗП	0.18 (0.14 - 0.23) ШКТ (серйозний) 0.79 (0.40 - 1.55) СС
Мізопростол	0.26 (0.17 - 0.39) ШКТ (серйозний) 1.81 (1.52 - 2.61) діарея
H ₂ -блокатори гістамінових рецепторів (подвійні дози)	0.44 (0.03 - 0.74) ШКТ (серйозний)
Інгібітори протонної помпи	0.40 (0.32 - 0.51) ШКТ (серйозний)
Сульфасалазин	2.37 (1.58 - 3.55) будь-яка
	1.79(1.36 - 2.34) ШКТ (будь-яка)
	1.82 (1.13 - 2.93) шкірно-слизовий
	4.01 (2.12 - 7.59) гематологічний
Метотрексат (МТТ)	1.90 (0.75 - 4.82) печінка
	2.12(1.50 - 2.98) нудота
	4.12(2.22 - 7.63) печінка
	2.62 (0.71 - 9.68) гематологічний
Фолат +МТТ або МТТ	1.31 (0.57 - 3.01) шкірно-слизовий
	1.54 (0.64 - 3.70) алопеція
	2.03 (0.55 - 7.50) сип
0.56 (0.38 - 0.80)	
Парацетамол	0.80 (0.27 - 2.37) ШКТ
Інгібітори ФНП	1.07 (0.92 - 1.24) будь-яка інфекція
	3.12 (2.50 - 3.90) місце ін'єкції
	2.38 (1.61 - 3.53) АНА
	0.81 (0.62 - 1.06) серйозні НЛР

* У порівнянні з плацебо / відсутністю впливу, якщо не вказано інакше. Результати були об'єднані з РКД, або отримані з самого останнього систематичного огляду, який містить більшість РКД.

Перші три угоди про рекомендації з загальними поняттями контролю АС, і сім тих, що залишилися, описують певне лікування в дії для АС. Таблиці 3-5 підсумовують докази ефективності, токсичності та ефективності витрат для кожного впливу. Таблиця 6 показує ефективність кожної рекомендації, призначену експертною групою.

Таблиця 3 Докази об'єднаної по ефективності величини ефекту (ВЕ) і кількість потребуючих лікування (КПЛ)

	Дослідження		ВЕ біль, спинальний (95% CI)	ВЕ біль, периферичний (95% CI)	ВЭ функція (95% CI)	КПЛ (95% CI) (ASAS 20)
	Категорія*	Тривалість (тижні)				
Фізіотерапія	Ib	1	16	НЗ	-	1.14 (0.55 - 1.73)
Вправи вдома	IIa	1	8	1.99 (1.30 - 2.67)	-	0.80 (0.23 - 1.38)
НПЗП	Ib	4	6	1.11 (0.96 - 1.26)	0.62 (0.26 - 0.97)	0.62 (0.47 - 0.76)
Коксиби	Ib	3	6	1.05 (0.88 - 1.22)	-	0.63 (0.47 - 0.80)
Сульфасалазин	Ia	6	26-52	НЗ	НЗ	НЗ
Метотрексат	Ib	2	26-52	НЗ	-	НЗ
Лефлуномід	Ib	1	24	НЗ	-	НЗ
Етанерцепт	Ib	4	6-24	2.25 (1.92 - 2.59)	0.56 (0.07 - 1.04) †	2.11 (1.81 - 2.41)
Інфліксимаб	Ib	2	12-24	0.90 (0.66 - 1.14)	0.66 (0.17 - 1.14) †	0.93 (0.69 - 1.17)
Інгібітори ФНП-а	Ib	6	6-24	1.36 (1.16 - 1.55)	0.61 (0.27 - 0.95) †	1.39 (1.20 - 1.57)

* Див. Таблицю 1 для визначень; † про біль в периферичних суглобах повідомили в двох дослідженнях етанерцепта і одному дослідженні інфліксимаба, n (всього) = 3

№, кількість досліджень, включених в об'єднання даних; ВЕ, величина ефекту лікування в порівнянні з плацебо, якщо не вказано інакше; КПЛ, кількість потребуючих лікування для досягнення відповіді ASAS20; -, немає даних; НЗ, незначна; ASAS20, визначення оцінки клінічної відповіді на лікування анкілозуючого спондиліту

Таблиця 5 Докази ефективності витрат для запропонованого впливу

Вплив	Компартор	Перспектива	Тривалість	Відміна	Ефективність	C1-C2	E1-E2	ICER
Групова фізіотерапія	Вправи вдома	Відомчий / платник	1 рік	Немає	Загальне здоров'я пацієнта, (ВАШ) см	\$409-0	1.7-0.3	292
Лікувальна фізкультура СПА	Традиційне лікування	Відомчий / платник	40 тижнів	Немає	QALY	€3129-1754	-	12869
Освітня програма	Традиційне лікування	Соціальний	1 рік	Немає	Пропущені робочі дні			Економія

Коксиби (пацієнти з ОА/РА)	Напроксен	Платник з третього боку	Все життя	3%	QALY	\$16620- 5037	-	39532 4
Коксиби (пацієнти з ОА/РА) (попередня кровотеча у ШКТ)	Напроксен	Платник з третього боку	Все життя	5%	QALY	\$19015- 14294	-	55803
НПЗП+ мізопростол (всі пацієнти з ОА)	НПЗП	Канадська охорона здоров'я	3 місяці	Немає	Запобігання явищ з боку ШКТ	\$32396- 25622	96-86	684
НПЗП+ мізопростол (пацієнти з ОА у віці від 65 років)	НПЗП	Канадська охорона здоров'я	3 місяці	Немає	Запобігання явищ з боку ШКТ	\$28971- 25622	91-86	644
Інфліксимаб	Традиційне лікування	Соціальний	2 роки	3%	QALY	£25126- 17240	0.17-0	6624

C1, загальні витрати з впливом; C2, загальні витрати з компартором; E1, ефекти з впливом; E2, ефекти з компартором; ICER, коефіцієнт ефективності додаткових витрат, базовий варіант; QALY, рік життя з урахуванням його якості.

Пропозиції

1. Лікування АС має бути визначене згідно:

- Поточних проявів хвороби (аксіальні, периферичні, ентезіальні, позасуглобні симптоми та ознаки)
- Рівня поточних симптомів, клінічних результатів дослідження, і прогностичних індикаторів
 - Активність хвороби / запалення
 - Біль
 - Функціональність, інвалідність, дефект
 - Структурне порушення, залучення тазостегнового суглобу, деформації хребта
- Загального клінічного статусу (вік, стать, супутня патологія, супутні ліки)
- Побажань і очікувань пацієнта.

Це формулювання представляє ідеальну практику і включає клінічні маркери, які часто використовуються, щоб приймати клінічні рішення. Хоча тут є значна удавана обґрунтованість, наявні обмежені підтримуючі експериментальні дані. Дослідження для оцінки ефективності лікування часто включають ретельно відібрану популяцію. Тому спроектовано мало досліджень, які диференціюють терапевтичні ефекти згідно характеристикам пацієнта. Загальна інформація про ці фактори може бути отримана з спостережних досліджень

Таблиця 6 Ефективність рекомендацій

Вплив	Доказ дослідження*			ЕР, заснована на всіх доказах і ефективності клінічній (A–D)	ЕР, заснована на експертизі,
	Ефективність	Побічні ефекти	Ефективність витрат		

					КШО, середнє (SEM)
Фізіотерапія	Ib +	-	-	A	7.95 (0.37)
Вправи	IIa +	-	-	B He	8.86 (0.27)
Освіта	-	-	-	застосовуєть ся He	8.18 (0.38)
Когнітивна психотерапія	-	-	-	застосовуєть ся	4.77 (0.58)
НПЗП	Ib +	Ia + (ШКТ)	He	A	9.14 (0.24)
Коксиби	Ib +	Ia - (ШКТ)	ШКТ population	A	7.82 (0.38)
Мізопростол	Ia + (захист ШКТ)	Ia + (діарея)	Популяція з високим ризиком ШКТ	A	5.55 (0.55)
H ² -блокатори гістамінових рецепторів (подвійні дози)	Ia + (захист ШКТ)	-	Популяція з високим ризиком ШКТ	A	5.73 (0.46)
Інгібітори протонної помпи	Ia + (захист ШКТ)	-	-	A	7.14 (0.39)
Сульфасалазин	Ia ±	Ib +(гематологічни й, шкірно- слизовий, ШКТ)	-	A	6.11 (0.72)
Метотрексат	Ib -	Ib + (нудота, печінка)	-	A	3.14 (0.46)
Циклоспорін	IV +	-	-	D	1.48 (0.38)
Азатиопрін	IV +	-	-	D	1.33 (0.33)
Гідроксіхлорохін	-	-	-	He	застосовуєть ся
Ауранофін	III -	-	-	C	0.86 (0.30) 0.57 (0.24)
Циклофосфамід	IV +	-	-	D	0.86 (0.26)
Лефлуномід	Ib -	-	-	A	2.19 (0.39)
D- пеніцилламін	Ib -	-	-	A	0.90 (0.33)
Памідронат	III +	III + (гостра фаза реакції) III + (неврологічни й)	-	C	4.29 (0.38)
Талідомід	III +	-	-	C	3.48 (0.39)
Метилпреднізолон (ВВ)	IV +	-	-	D	3.90 (0.45)
Інфліксимаб	Ib +	Ib + (формування АНА)	Рентабельний	A	9.48 (0.20)

Етанерцепт	Ib +	Ib + (реакції у місці введення)	Рентабельний	A	9.48 (0.20)
Адалімумаб	III +	-	-	C	7.24 (0.56)
Анакінра	hi +	-	-	C	3.14 (0.53)
ТЕТС	IV +	-	-	D	9.05 (0.28)
Спинальна хірургія	IV +	-	-	D	7.23 (0.35)

* Докази класифікувалися згідно ієрархії в таблиці 1. - Не підтримується; +, Підтримується. ±, невизначено. Наприклад, Ia + (захист ШКТ) є доказом категорії Ia, підтримуючи формулювання, що лікування викликає гастроінтестинальні побічні ефекти. ER, ефективність рекомендації; КШО, кількісна шкала оцінки (0-10, 0 = зовсім не рекомендується, 10 = повністю рекомендується)

Коментар робочої групи

Станом на 01.06.2017 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою анакінра в Україні не зареєстровано.

Наприклад, у наглядних когортах, залучення тазостегнового суглоба є найважливішим і послідовним фактором, що повертає до важкої хвороби¹³. Однак міжнародного консенсусу щодо серйозності хвороби пацієнтів з АС немає. Інші клінічні прогностичні індикатори включають вік, стать, кількість уражених периферичних суглобів, куріння, підвищений показник реакції осідання еритроцитів, погану відповідь на НПЗП,¹³⁻¹⁶ та радіологічні зміни в порівнянні з базовими^{17,18}

У недавньому огляді, в якому було проаналізовано результати двох рандомізованих досліджень біологічного лікування АС згідно факторам пацієнта,¹⁹ відповідь на анти-фактор некрозу пухлини (ФНП) був краще у молодших пацієнтів, з більш короткою тривалістю хвороби і меншим ступенем функціональної інвалідності. Однак, оскільки обидва дослідження були виконані у хворих з високою базовою активністю хвороби, неможливо узагальнити ці висновки для більш широкої популяції пацієнтів з АС.

2. Контроль захворювання пацієнтів з АС повинен включати: історію пацієнта (наприклад, анкетні опитування), клінічні параметри, лабораторні аналізи та візуалізацію, все згідно клінічним поданням, а також основному показнику ASAS. Частота контролю повинна бути визначена на індивідуальній підставі залежно від симптомів, серйозності та медикаментозного лікування

Клінічне уявлення включає всі аспекти експресії хвороби при АС, включаючи аксіальне захворювання, периферичний захворювання, ентезіт і позасуглобні прояви (такі, як гострий увеїт, кон'юнктивіт, кардит).

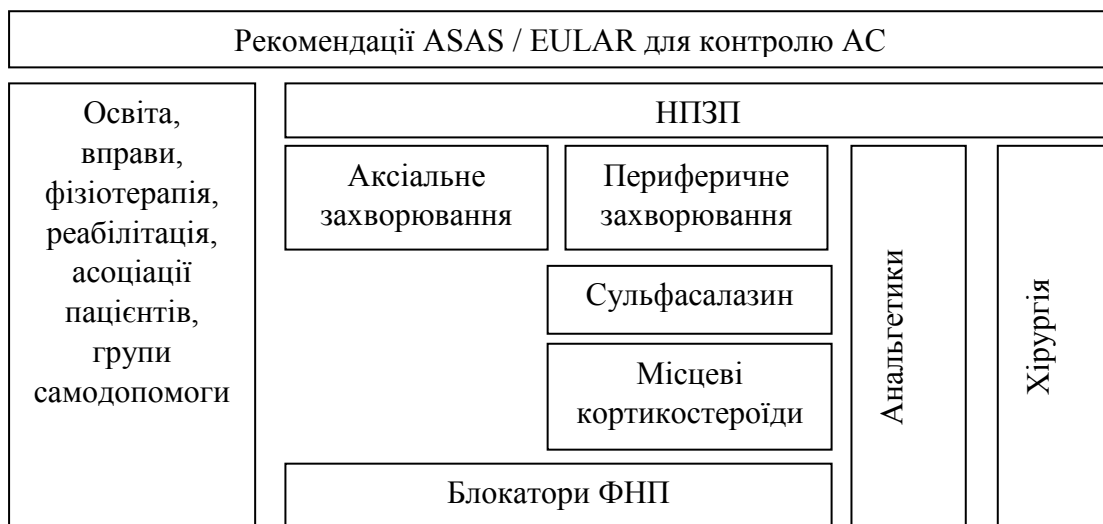
Робоча група ASAS розробила основний набір для використання при зберіганні історій хвороби^{20,21}. Цей основний набір включає домени аксіальних, периферичних і ентезопатологічних проявів, і для кожного домену рекомендуються один і більше певних інструментів (таблиця 7).

Візуалізація в оцінці АС є наукою, що розвивається. Експертна група обговорювала докладно, яка могла б бути оптимальна частота для радіологічної оцінки АС, і було укладено, що ґрунтуючись на недавно модифікованому індексі Stokes AS Spinal Score²² і

клінічному досвіді, рентгенографічний контроль необхідний не частіше, ніж один раз на 2 роки.

Однак, можливі винятки, тому що сіндесмофіти вже, можливо, розвинулися протягом 6 місяців у деяких пацієнтів - це, як вважають, найменший інтервал між двома рентгенологічними експертизами. Знімки бокового цервікального та поперекового відділів хребетного стовпа рекомендуються для того, щоб оцінювати зміни протягом тривалого часу. Дослідження грудного відділу хребетного стовпа також можуть бути корисними в окремих пацієнтів, особливо якщо підозрюються переломи. Точно так само, додаткові знімки передньо-заднього поперекового відділу хребетного стовпа можуть дати додаткову інформацію для оцінки статусу хвороби у деяких пацієнтів. Якщо діагностичні зміни були виявлені в крижово-клубових суглобах, знімки цих областей додають інформацію, але може бути значущим періодичне рентгенографічне дослідження кульшових суглобів. Рекомендації в цьому пункті поки ще не були завершені.

Малюнок 1 Резюме блок-схеми рекомендованого контролю АС, заснованої на клінічній експертизі та доведенні дослідження. Розвиток хвороби з часом рухається вертикально зверху вниз.



Малюнок 1 показує рекомендовані стратегії контролю АС, засновані на клінічній експертизі та доведенні дослідження. Розвиток хвороби з часом рухається вертикально зверху вниз. Цей малюнок підкреслює значимість нефармакологічного лікування протягом хвороби, раннього введення лікування НПЗП і можливостей для рефракторної хвороби, а також варіантів для супутньої периферичної хвороби.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) крижово-клубових суглобів і хребетного стовпа використовується все частіше, щоб оцінити активність АС. Хоча до цього часу це не було включено в основний набір ASAS, на основі нових даних здається ймовірним, що МРТ буде відігравати важливу роль як у клінічних дослідженнях, так і в щоденному лікуванні пацієнтів, тому що вигідно мати деякі об'єктивні дані про запалення хребта.²³⁻²⁵

3. Оптимальний контроль АС вимагає комбінації нефармакологічного і фармакологічного лікування

Більше, ніж 15% досліджень, витягнутих з широкого літературного пошуку, повідомляли про ефекти нефармакологічного лікування при АС. Знову відзначимо, що певні прямі порівняльні дослідження, які порівняли б ефект фармакологічного і нефармакологічного лікування, не були виконані. Досягнуто було єдиної думки про те, що нефармакологічне і фармакологічне лікування доповнюють один одного, і обидва значущі при початковому і триваючому лікуванні пацієнтів з АС. Чи застосовується цей комбінований підхід однаково до раннього і запущеного захворювання, або до дуже активних і неактивних станів хвороби, ще не вирішено

Таблиця 7 Основний набір ASAS

Домен	Основний набір			
	ЗІХ	МСАП/КХПТ	ФТ	
Фізична функція	x	x	x	Батський функціональний індекс анкілозуючого спондиліту (BASFI) або функціональний індекс Dougados
Біль	x	x	x	ВАШ на минулому тижні, хребет вночі внаслідок АС, і ВАШ на минулому тижні, хребет внаслідок АС
Рухливість спини	x	x	x	Експерсія грудної клітки і модифікований Schober і відстань потилиця-стіна і (BASMI або бічне поперекове згинання)
Загальна оцінка пацієнта	x	x	x	ВАШ на минулому тижні
Нерухомість	x	x	x	Ранкова нерухомість
Периферичні суглоби і ентезіс	x		x	Кількість роздутих суглобів і оцінка хворобливого ентезісу
Реактанти гострої фази	x		x	ШОЕ
Втома			x	ВАШ питання про втому по BASDAI
Візуалізація			x	ПЗ і бічний рентген поперекового відділу хребта, бічний шийного відділу хребта, ПЗ тазу (КК і тазостегнові суглоби)

ЗІХ, зберігання історії хвороби; МСАП, антиревматичні препарати, які модифікують симптоми; ФТ, фізіотерапія; КХПТ, протиревматична терапія, яка контролює хворобу; ВАШ, візуальна аналогова шкала; BASMI, метрологічний індекс; ШОЕ, швидкість осідання еритроцитів; ПЗ, передньо-задній; КП, крижово-клубовий.

- Нефармакологічне лікування АС повинно включати освіту пацієнта і регулярні фізичні вправи. Необхідно прийняти до уваги індивідуальну та групову фізіотерапію. Можуть бути корисними асоціації пацієнтів і групи самопомоги
- Новий систематичний огляд фізіотерапії при АС розглянув шість рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ²⁶, показуючи, що вправи вдома покращували функцію, в найближчій перспективі порівнювану з відсутністю втручання. Контрольовані програми вправ були не в змозі показати поліпшення болю або функції порівняно з вправами вдома, але загальний стан пацієнта був значно кращим у хворих, що проходили групову терапію. Певні фізичні методики не були добре вивчені. Доказ категорії Іb

підтримує СПА-терапію для фізичного функціонування у хворих з АС протягом 3 місяців, але не довше, яка продемонструвала економічну вигоду.^{27 28}

- Освіта пацієнта показала короткострокову перевагу для функції при АС²⁹ в одному контрольованому дослідженні. Не проводилося досліджень, які б оцінили вплив освіти на біль. Освіта і поведінкова терапія, втім, показали користь щодо інших результатів, таких як мотивація і неспокій³⁰, та були економічно вигідні протягом більш ніж 12 місяців. Ефект асоціацій пацієнтів і груп самопомоги не досліджувався щодо впливу на біль або функціональні результати.
- НПЗП рекомендуються як лікування першої лінії для пацієнтів з АС з болем і нерухомістю. У пацієнтів з підвищеним ризиком гастроінтестинальних реакцій можуть використовуватися неселективні НПЗП плюс гастропротекторні засоби, або селективні інгібітори ЦОГ-2
- Є переконливий доказ (категорія Ib) того, що НПЗП знижують біль в спині, біль в периферичних суглобах і функцію за короткий термін (6 тижнів). Коксиби однаково ефективні, показуючи значні поліпшення болю у спині і функції у хворих з АС, але біль в периферичних суглобах спеціально не досліджували. Порівняльні дослідження різних НПЗП не виявили певний найбільш ефективний препарат.
- Недавнє РКД, яке порівнювало ефективність безперервного лікування АС целекоксибом з періодичним використанням «за потребою», припускає, що безперервне лікування затримує рентгенографічний розвиток хвороби на 2 роки³². Це - перше дослідження, яке показало можливий модифікуючий хворобу ефект безперервного лікування, але потрібне подальше дослідження.
- Гастроінтестинальна токсичність НПЗП і коксибів була представлена у недавніх рекомендаціях EULAR для контролю остеоартриту тазостегнових суглобів³³. Підсумовуючи вищесказане, НПЗП викликають підвищений ризик гастроінтестинальної кровотечі, який залежить від дози, і може бути знижений з використанням гастропротекторних препаратів. Таблиця 4 показує відносні ризики. У коксибів більш низький ризик серйозних гастроінтестинальних явищ³⁴, ніж у НПЗП. Гастроінтестинальна токсичність НПЗП при АС може враховуватися при розпізнаванні ризику гастропатії (вік, супутні кортикостероїди, і т.д.), припускаючи, що ніякого певного впливу на хворобу гастроінтестинальної токсичності НПЗП немає.
- Швидко розвивається доказ для серцево-судинної токсичності, пов'язаної з протизапальними препаратами. Це було відзначено спочатку як сигнал серцево-судинної токсичності з рофекоксибом³⁵, а тепер також описано у великих дослідженнях інших коксибів при різних станах.³⁶⁻³⁸ Дані, які знаходяться на стадії встановлення, свідчать, що НПЗП, які не є коксибами, можуть розділяти частину цього ефекту (неопубліковані дані). Загалом, вибір НПЗП або коксибів повинен бути заснований на профілі гастроінтестинального ризику пацієнта, і повинен взяти до уваги супутні фактори ризику серцево-судинного захворювання.
- Анальгетики, такі, як парацетамол і опіоїди, можна розглядати для контролю болю у пацієнтів, для яких застосування НПЗП недостатньо, протипоказано та / або погано переноситься
- Парацетамол і інші прості анальгетики проспективно не досліджувалися при АС. Гастроінтестинальна токсичність з парацетамолом була значно вище, ніж з плацебо в дослідженні категорії 1a при інших скелетно-м'язових захворюваннях.^{39 40}

4. Можна розглядати застосування ін'єкцій кортикостероїдів, спрямованих в локальне місцезнаходження скелетно-м'язового запалення. Використання системних кортикостероїдів при аксіальному захворюванні не підтримане доказами.

Локальне запалення є головною особливістю АС, і може зустрічатися при багатьох різних скелетно-м'язових станах, включаючи аксіальні суглоби (зазвичай крижово-клубові суглоби, але може також зустрічатися в реберно-хребцевому і рукояtko-грудинному суглобах), периферичні суглоби (зазвичай асиметричний олігоартрит, з переважанням нижніх кінцівок), і ентезіт (плантарний фасціїт, ентезіт Ахіллеса, інсерційний ентезіт надколінного сухожилля, залучення коло великогомілкової бугристости). Внутрішні або навколосуглобові ін'єкції кортикостероїдів показали ефективність при полегшенні болю при сакроїліїті в малих РКД (доказ категорії Ib) ⁴¹⁻⁴². Клінічних досліджень, які б оцінювали ефективність впливу внутрішньосуглобових кортикостероїдів на периферичний артрит при АС, або ефективність використання локальних ін'єкцій кортикостероїдів при ентезах з АС, не проводилося, хоча експертна група вважає, що вони можуть бути корисними в окремих випадках. Необхідно враховувати потенційну токсичність, включаючи розрив сухожилля.

5. Доказів ефективності БПРП для лікування аксіального захворювання, включаючи сульфасалазин і метотрексат, немає. Застосування сульфасалазину можна розглядати у пацієнтів з периферичним артритом

Доступні докази категорії Ia для ефективності сульфасалазину при АС є недостатніми. Новий метааналіз ⁴³ ідентифікував можливу диференційну відповідь на лікування для спинальних симптомів і для захворювання периферичних суглобів. Коли дані з окремих досліджень були об'єднані, з сульфасалазином не було відзначено значно перевищуючого ефекту на біль у попереку (BE-2.38, 95%-ий CI- від 5.78 до 1.03) або фізичну функцію (BE 0.20, 95%-ий CI - від 0.77 до 1.18) у порівнянні з плацебо. Довгострокові дослідження сульфасалазину при спондилоартриті загалом підтримали ефект на периферичні суглоби, але не на спинальне запалення, особливо у хворих з більш короткою тривалістю хвороби. Є потреба в дослідженні ефективності сульфасалазину та іншого БПРП при аксіальному захворюванні у хворих з короткою тривалістю хвороби.

У єдиному виявленому розширеному дослідженні АС 44, де пацієнти лікувалися сульфасалазином довше 3 років, було значно менше епізодів симптомів в периферичних суглобах, ніж у групі плацебо (p <0.05). Одне наглядове дослідження не в змозі показати будь-який ефект сульфасалазину на периферичний ентезіт (доказ категорії IV) ⁴⁵.

Таблиця 8 Консенсус ASAS для лікування анти-ФНП

Вибір пацієнта	Специфікація (визначення термінів)
Діагноз	(a) Пацієнти, зазвичай відповідні модифікованим нью-йоркським критеріям для визначення АС (b) Модифіковані нью-йоркські критерії 1984 (van der Linden та ін.) Радіологічний критерій - Сакроїліїт, двосторонній класу> II або односторонній класу III-IV Клінічні критерії (два з наступних трьох) - Біль у нижній частині спини і нерухомість> 3 місяців, які полегшуються з вправами,
Активна хвороба	(a) Активна хвороба протягом> 4 тижнів (b) BASDAI >4 (0-10) і думка † експерта*

Вибір пацієнта	Специфікація (визначення термінів)
Неефективність лікування	<p>(a) У всіх пацієнтів були відповідні терапевтичні дослідження принаймні двох НПЗП. Відповідне терапевтичне в дослідження визначено як:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лікування протягом принаймні 3 місяців з максимальною рекомендованою або переносимою протизапальною дозою, якщо вона не протипоказана - Лікування протягом менше 3 місяців, де лікування було скасовано через відсутність переносимості, токсичність або протипоказання <p>(b) Пацієнти з чистими аксіальними проявами не повинні отримувати БПРП перш, ніж буде розпочато лікування анти-ФНП</p> <p>(c) У пацієнтів з симптоматичним периферичним артритом повинна бути недостатня відповідь принаймні на одну місцеву ін'єкцію кортикостероїдів, за необхідності</p> <p>(d) У пацієнтів зі стійким периферичним артритом має бути терапевтичне дослідження сульфасалазина ‡</p> <p>(e) Пацієнти з симптоматичним ентезітом, для яких було невдалим адекватне місцеве лікування</p>
Протипоказання	<p>(a) Вагітні або жінки, які годують грудьми; повинна здійснюватися ефективна контрацепція</p> <p>(b) Активна інфекція</p> <p>(c) Пацієнти з високим ризиком інфекції, включаючи:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Хронічні виразки на ногах - Попередній туберкульоз (зауваження: будь ласка, дотримуйтеся локальних рекомендацій для профілактики або лікування) - Септичний артрит власного суглоба протягом попередніх 12 місяців - Сепсис протезного суглоба протягом попередніх 12 місяців, або не визначено, чи є залишки протеза in situ - Стійкі чи рецидивні інфекції дихальних шляхів - Наявність сечового катетера <p>(d) Історія вовчака або розсіяного склерозу</p> <p>(e) Пухлина або передраковий стан, включаючи:</p> <ul style="list-style-type: none"> - базальноклітинну карциному - злویкісні новоутворення, які діагностували і лікували більш ніж 10 років тому (де ймовірність загального лікування дуже висока)
Дослідження хвороби Основний набір ASAS для щоденної практики	<p>(a) Фізична функція (BASFI або функціональний індекс Dougados)</p> <p>(b) Біль (ВАШ, минулий тиждень, хребет вночі, внаслідок АС, і ВАШ, минулий тиждень, хребет внаслідок АС)</p> <p>(c) Рухливість хребта (екскурсія грудної клітки і модифікований Schober і відстань потилиця-стіна і бічне поперекове згинання)</p> <p>(d) Загальне обстеження пацієнта (ВАШ, минулий тиждень)</p> <p>(e) Нерухомість (тривалість ранкової нерухомості, хребет, минулий тиждень)</p> <p>(f) Периферичні суглоби і ентезіс (кількість роздутих суглобів (44 показника), показник ентезіта, розроблений в Маастріхті, Берліні або Сан-Франциско)</p> <p>(g) Реактанти гострої фази (РОЕ або С-реактивний білок)</p> <p>(h) Втома (ВАШ)</p>
BASDAI	<p>(a) ВАШ загальний рівень втоми / стомлення за минулий тиждень</p> <p>(b) ВАШ загальний рівень АС болю шиї, спини або тазу за минулий тиждень</p> <p>(c) ВАШ загальний рівень болю / набрякання в суглобах крім шиї, спини або тазу за минулий тиждень</p> <p>(d) ВАШ загальний дискомфорт в будь-яких областях, чутливих до натиснення або дотику за минулий тиждень</p> <p>(e) ВАШ загальний рівень ранкової нерухомості з часу пробудження за минулий тиждень</p> <p>(f) Тривалість та інтенсивність (ВАШ) ранкової нерухомості з часу пробудження (до 120 хвилин)</p>

Вибір пацієнта	Специфікація (визначення термінів)
<i>Дослідження відповіді</i>	
Чутливі критерії	BASDAI: 50% відносна зміна або абсолютна зміна на 20 мм (в масштабі 0-100) і думка експерта на користь продовження
Час оцінки	Від 6 до 12 тижнів
* Експерт є лікарем, зазвичай ревматологом, з експертизою запального болю в спині і використанням біологічних засобів. Експерт повинен бути визначений локально; † думка експерта включає обидва клінічних симптоми (історія та експертиза) і серологічні рівні реактантів гострої фази та / або результати візуалізації, такі, як рентгенограми, що демонструють швидкодіючу прогресію, або сканування МРТ, що позначає триваюче запалення; ‡ сульфасалазин: лікування протягом принаймні 4 місяців стандартною цільовою дозою або	

На думку експертної групи, сульфасалазин був більш значущим для симптомів периферичних суглобів (середнє значення (SEM) ефективності рекомендації 6.53 (0.48)), ніж для аксіальної хвороби (2.80 (0.60)). Одне знайдене РКД показало, що сульфасалазин зменшує виникнення рецидивного гострого увеїту у хворих з АС.⁴⁶ Токсичність з сульфасалазином поширена, але, зазвичай, слабка: були описані гастроінтестинальні симптоми, шкірно-слизові прояви, порушення ферментів печінки та гематологічні порушення (таблиця 4).

Метааналіз метотрексату для АС не виконувався, з єдиним виявленим систематичним оглядом, нездатним комбінувати результати⁴⁷. Тому первинний доказ з літератури відноситься до категорії Ib, з трьома ідентифікованими РКД.⁴⁸⁻⁵⁰ Об'єднані результати, де вони були можливі, не показали істотний ефект метотрексату на біль у хребті або функцію. Єдине дослідження, яке повідомило окремі результати для периферичного захворювання⁴⁹, не ідентифікувало суттєву вигоду лікування.

Побічні ефекти, про які, зазвичай, повідомляють, що спостерігаються при лікуванні метотрексатом, включають нудоту і печінкові порушення (таблиця 4). Фолат ефективний при запобіганні гастроінтестинальних симптомів і шкірно-слизових несприятливих явищ.⁵¹

Є незначний доказ, що підтримує використання іншого БПРП, який зазвичай використовується при інших запальних ревматоїдних ураженнях шкіри при АС (таблиця 3). Є доказ категорії III для сприятливого впливу внутрішньовенного памідронату як на аксіальний біль, так і на функцію⁵², але дослідження не було в змозі оцінити ефект на хворобу периферичного суглоба. Необхідне подальше дослідження в РКД, щоб відповісти на це питання. Побічні ефекти включають короткочасні постінфузійні артралгії та міалгії⁵²⁻⁵⁴, а також відповідь гострої фази з лимфопенією і підвищенням С-реактивного білка⁵⁵. Відкриті дослідження припускають сприятливий вплив для талідоміду на хвороби хребта^{56,57}, але токсичність є реальною, і при урахуванні визнаного зв'язку талідоміду з тяжкими вродженими дефектами і потенційно незворотними периферичними невропатіями, на думку групи експертів, профіль токсичності талідоміду переважував будь-яку потенційну терапевтичну вигоду.

9. Анти-ФНП терапія повинна застосовуватися у пацієнтів з постійно високою активністю хвороби, незважаючи на традиційні методи лікування, згідно з рекомендаціями ASAS. Немає жодних доказів для підтримки обов'язкового використання БПРП перед або паралельно з анти-ФНП терапією у пацієнтів з аксіальним захворюванням.

РКД (доказ категорії Ib) підтримують використання інгібіторів ФНП етанерцепта⁵⁸⁻⁶¹ і інфліксимаба^{62 63} для болю в хребті, функції та хвороби периферичного суглоба. Розмір ефекту є істотним (таблиця 3), і кількість потребуючих лікування, щоб досягти відповіді ASAS 20, є низькою. Адалімумаб, новий антагоніст ФНП, доступний для лікування ревматичних захворювань, також показав ефективність при рівні III дослідження.⁶⁴

Початок клінічного ефекту з блокаторами ФНП швидкий⁵⁹, і терапевтичний ефект зберігається протягом 3 років з продовженням лікування.⁶⁵⁻⁶⁸ Зупинка лікування призводить до високої частки пацієнтів з клінічним рецидивом⁶⁹, хоча додавання метотрексату до інфліксимабу при ревматоїдному артриті покращує клінічну відповідь⁷⁰ і зменшує побічні ефекти⁷¹, не було доказу, який підтримує будь-яку додаткову вигоду із супутнім використанням метотрексату при АС.⁷² Група ASAS опублікувала всебічний доказ, заснований на консенсусному формулюванні про ініціювання лікування анти-ФНП при АС⁷³ (таблиця 8), щоб ідентифікувати адекватних терапевтичних кандидатів.

Коментар робочої групи

Слід звернути увагу на утворення антитіл до біологічних препаратів („Anti-drug antibodies”) та ефективність метотрексату для попередження даного процесу. Крім того, Адалімумаб має перевагу при іридоцикліті. Також необхідно зазначити про взаємозамінність біосимілярів та перспективність їх застосування.

Токсичність з лікуванням анти-ФНП включає реакції у місці введення ін'єкції з підшкірними ін'єкціями (етанерцепт і адалімумаб) і незвичайні реакції при внутрішньовенному введенні інфліксимаба. Відкриті дослідження показали, що лікування буде пов'язано зі збільшеним ризиком інфекції^{75 76} - зокрема туберкульозом^{77,78}. Скринінг на *Mycobacterium tuberculosis* є тепер стандартною передумовою для лікування анти-ФНП. Про демієлінізуючу хворобу,⁷⁹ подібний вовчаку синдром,⁸⁰⁻⁸² і погіршення існуючої раніше застійної серцевої недостатності⁸³⁻⁸⁵ також повідомили в серії випадків, хоча точні показники невідомі.

Незважаючи на значно дорожче лікування АС, ніж традиційне, більш значні поліпшення болю і функції з лікуванням блокаторами ФНП можуть переважити високу вартість при формальному аналізі вигідності витрат,^{86 87} спроектованому на період більш ніж 30 років, так як таке лікування навіть більш вигідне економічно, коли функція і продуктивність збережені. Подальша економічна оцінка повинна підтвердити цей проект. Існує мало доступних в даний час доказів, щоб зробити певне ствердження щодо ролі антагоністів інтерлейкіну-1 при АС.

10. Тотальну артропластику тазостегнового суглоба потрібно розглядати у хворих з рефрактерним болем або інвалідністю та рентгенографічним доказом структурного порушення, незалежного від віку. Спинальна хірургія, наприклад, коригувальна остеотомія і процедури стабілізації, може бути значущою в окремих пацієнтів.

Первинний доказ для тотальної артропластики кульшового суглоба (ТАКС) представляє рівень IV, з проспективними когортними дослідженнями у хворих з АС, показуючи добре полегшення болю і функціональне поліпшення після хірургії⁸⁸. Хоча вік і стать пророкують рівень огляду для ТАКС,⁸⁹ показники огляду при АС не занадто високі. Темпи гетеротопічного остеогенезу і переанкілозу після ТАКС у хворих з АС не збільшені.⁹⁰⁻⁹³ Колективний клінічний досвід показав, що те, що гетеротопічне окостеніння більше не поширене в популяції АС, залежить від хірургічної методики, і, ймовірно, буде викликане

використанням НПЗП при АС, та усталеною технологією доопераційної профілактики НПЗП. Призначення НПЗП ввечері перед хірургією (умовна практика) не впливає на післяопераційну кровотечу або рівень ускладнень. Експертна група погодилася, що лікування НПЗП не повинно припинятися через операцію ТАКС. Відмінності в довговічності або ускладненнях між цементованим і не цементованим протезом тазостегнового суглоба не є значним, але в ТАКС у молодших пацієнтів в цілому використовується не цементований протез, оскільки більш пізні огляди технічно легше (пов'язано зі структурою остеопорозу). Ніяких порівняльних досліджень у цьому пункті у хворих з АС не проводилося.

Спинальна хірургія виконується при багатьох показаннях в АС, включаючи кіфоз, який викликає інвалідність, втрату горизонтального зорового сприйняття без компенсації, болючий спинальний псевдоартроз або порушення Андерсона, біль та / або сегментальну нестійкість переломів хребта, і, рідше, неврологічні ускладнення, такі, як спинальний стеноз, мієлопатія, і, рідко, синдром кінського хвоста. Хребетна остеотомія «відкритого клина» через фіксовану кіфотичну деформацію, що викликає основну інвалідність, може дати чудовий функціональний результат, відновлюючи баланс і горизонтальне зорове сприйняття⁹⁴. Інструментальна недостатність була проблемою з багатосегментальною остеотомією «відкритого клина»⁹⁵, але перманентні неврологічні ускладнення є рідкими. Комбіновані процедури потрібно розглядати у хворих з сегментальною нестійкістю в результаті псевдоартрозу хребта або порушення Андерсона, і у випадках нестійкості або болю внаслідок перелому хребта, який не полегшується. Корируюча хірургія шийного відділу хребта повинна проводитися у пацієнтів з АС і певними показаннями, і повинна індивідуально розглядатися для пацієнтів.

ОБГОВОРЕННЯ

Це - перший раз, коли були розроблені міжнародні рекомендації для контролю АС, і це також перше офіційне співробітництво ASAS і EULAR. Нещодавно ASAS успішно співпрацювали з FDA і північноамериканською організацією пацієнтів «Американська Асоціація спондиліту», щоб виробити рекомендації для клінічних досліджень.⁹⁶

Головні рушійні сили для цього поточного проекту були:

- (а) швидка розробка, зазначена для доступного лікування АС за останні роки;
- (в) спеціалізована мета ASAS з надання цінних інструментів дослідження АС; і
- (с) стандартизований підхід EULAR до вироблення рекомендацій для загального ревматичного захворювання.

Враховуючи майже драматичну історію успішних затверджень препаратів анти-ФНП за минулі 3 роки - яка все ще триває - стає все більш і більш важливим оцінити відносні вигоди інших терапій, і визначити, які є найефективнішими в специфічному стані пацієнта. З цієї причини ASAS і EULAR прийняли виклик на основі рекомендацій розробки доказу для контролю АС.

Методи, використані для розробки рекомендацій, були засновані на стандартизованих операційних процедурах, опублікованих EULAR⁶, створених, щоб допомогти підтримці високої якості та порівнянності між дослідженнями контролю скелетно-м'язових хвороб. Рекомендації для контролю остеоартриту (ОА)⁹⁷ колінного суглоба і ОА тазостегнового суглоба³³ вже були розроблені з використанням їхніх методів. Ієрархія доказів використовувалася в якості основних засобів опису того, наскільки ефективним чи переконливим міг би бути наявний доказ. Цей метод розглядає проблему, яку можуть включати погано проведені або описані дослідження, помилково підвищуючи рівень доказу. У тих випадках, де специфічне дослідження вважали як таким низької якості, на це було вказано експертній групі і включено в обговорення літератури.

Література підтримувала 10 видів лікування, ідентифікованих для АС з доказом рівня III або вище, і підтримувала негативні докази для чотирьох методик. Шість методик обмежили доказом IV рівня. Важливо підкреслити, що це дослідження зосередилося на впливі на біль або функцію, а не на інші результати, які могли б бути важливими і могли відноситися до специфічного лікування, але не використовувалися в якості основних результатів у цьому прикладі.

Група вирішила на початку цього проекту сконцентруватися на ефекті лікування на біль і функцію, два кількісних клінічних симптоми АС, які зазвичай погіршуються і передають істотну інвалідність і страждання пацієнтів. Нещодавно описана складна міра відповіді на лікування ASAS20, включаючи біль, функцію, нерухомість хребта і загальну оцінку пацієнта⁹⁸⁻⁹⁹, була також включена як основна результативна міра. Це відносно нова результативна міра, з дослідженнями тільки для анти-ФНП і недавніми дослідженнями НПЗП. Експертний комітет підкреслює, що це жодним чином не припускає того, що біль і функція є єдиними важливими результатами при АС; часто найважливішою мірою терапевтичного ефекту є дуже обумовлена лікуванням міра, наприклад, задоволеність пацієнта, дотримання режиму терапії, довіра і успіх. Таким чином, в індивідуальному контролі пацієнта зазвичай потрібний більш широкий підхід.

Використання ієрархії доказів, щоб відобразити міцність підтримки для лікування, насправді не бездоганне, якщо розглядати такі впливи, як хірургія. Може бути тільки доказ III рівня, щоб підтримати використання ТАКС при АС внаслідок технічної, а також етичної неможливості виконання рандомізованого, подвійного сліпого контрольованого дослідження для операції. У цьому випадку думка експерта є цінним доповненням до доступної літератури. Точно так само у випадках, коли не були проведені ніякі дослідження, щоб відповісти на конкретне питання, відсутність клінічних випробувань означає, що думка експерта (доказ IV рівня) є найкращим наявним доказом.

Новий метод для того, щоб виміряти ефективність рекомендації, був недавно запропонований в рекомендаціях EULAR для ОА тазостегнового суглоба,¹⁰⁰ об'єднуючи доступні докази дослідження з думкою експерта, щоб дати єдиний індекс, вимірюваний за візуальною аналоговою шкалою на 100 мм (ВАШ) або порядковою шкалою. Міра відображає комбінацію літературного доказу, клінічного досвіду, сприйняття і переносимості пацієнта за оцінками експертів. Ми використовували цей підхід, щоб визначити кількість загальної підтримки, яку експерти надали кожній з методик лікування, з КШО замість ВАШ для кінцевої ефективності рекомендації по кожній методиці. Zhang та ін. не виявили гарної кореляції між думкою експерта і доказом дослідження¹⁰⁰. Не здивувало те, що як і в багатьох ситуаціях з доказом низького рівня, все ще є стійка думка експерта внаслідок клінічного досвіду. Тому два підходи повинні доповнити один одного, але, можливо, не обов'язково узгоджуватися.

Група GRADE розробила багатовимірну систему, щоб оцінити клас доказу¹⁰¹⁻¹⁰³, яка трохи ширше, ніж поняття рівня доказу, що використовується для рекомендацій АС. Це включає розрахунок дослідження, методологічну якість, сумісність результатів між дослідженнями, застосовність доказу в популяції при розгляді, і відсутні дані, щоб оцінити загальну якість результату, і впевненість в тому, що результат доказу дослідження правильний. Хоча це всебічний метод оцінки методик лікування, система GRADE ускладнена і важко здійсненна в широких терапевтичних оглядах, таких як проведений тут. Додаткові проблеми, досліджені GRADE, були включені в обговорення експертною групою кожної точки рекомендації.

У своїй сукупності, експертна група домовлялася про 10 головних рекомендацій для контролю АС на основі найкращого наявного доказу. Вони вважають важливою вихідною

точкою надання уявлення для контролю і лікування пацієнтів з АС. Важливо зрозуміти, що рекомендації - це не керівні принципи; тривалі обговорення експертної групи для кожного з цих 10 кінцевих пунктів вказують, що остаточні пропозиції були синтезом цілком виражених змін щодо думки. Рекомендації відображають думку експерта, засновану на поточному доказі дослідження. Вони будуть регулярно оновлюватися, щоб не відстати від нових розробок у лікуванні АС.

2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis

Європейська Антиревматична Ліга (EULAR) у минулу декаду 1-6 розробила управлінські рекомендації для різних ревматичних станів, засновані на стандартизованих технологічних операціях, опублікованих кілька років тому ⁷. Базис для методології - інструмент AGREE ⁸, систематичний літературний огляд (СЛО) служить підставою для процесу обговорень і погодження експертів ⁹⁻¹¹. Дослідження в Міжнародному Товаристві Анкілозуючого Спондиліту (ASAS), який опублікував основний набір результатів для хвороби більше, ніж 10 років тому ^{1,2}, взяли на себе ініціативу з розвитку рекомендацій для терапії анти-фактором некрозу пухлини (ФНП) при анкілозуючому спондиліті (АС)¹³, які вже двічі оновлювалися ^{14,15}. Ці дві організації спільно розробили перші рекомендації для лікування АС в 2005р.

Оскільки це є вимогою стандартизованих технологічних операцій EULAR для управлінських рекомендацій, і оскільки область спондилоартриту швидко розвивається, оновлення перших рекомендацій для лікування АС необхідно проводити через 5 років.

У той час, як перша версія управлінських рекомендацій була спочатку розроблена без пацієнтів, і оскільки розбіжності між перспективами пацієнтів і лікарів відомі, ¹⁶ в цьому випадку пацієнти були включені в проектну групу з самого початку. Крім того, інші зацікавлені особи, такі, як фізіотерапевти, були також представлені в проектній групі. Певна для пацієнта версія перших рекомендацій була розвинена з активною підтримкою пацієнтів багатьох європейських і північноамериканських стран ¹⁷, оригінальна версія рекомендацій і версія пацієнта були оцінені ^{18,19} і поширені в декількох країнах.

АС - прототип, ^{2,4} підтип і результат спондилоартриту, особливо аксіальної форми спондилоартриту. Недавні нові критерії класифікації розширили спектр спондилоартриту включенням більш ранніх форм на додаток до АС ^{25,26}. Цей проект також призвів до поділу в класифікації на переважно аксіальну і периферичну форми спондилоартриту. Термін «аксіальний спондилоартрит» охоплює пацієнтів з хронічним болем у попереку, що мають АС, який визначений наявністю певних структурних змін на рентгенограмі в крижово-клубових суглобах, і пацієнтів з ранніми або передчасними формами спондилоартриту, який визначений наявністю запалення крижово-клубових суглобів на МРТ або наявністю HLA B27 в комбінації з наявністю особливостей, типових для спондилоартриту ^{27,28}. Можна очікувати, що майбутні дослідження все частіше будуть мати в якості мети аксіальний спондилоартрит, а не АС. Деякі випробування з цією метою були вже виконані, і деякі почалися. Однак, оскільки свідоцтво таких випробувань в даний час обмежене, було вирішено обмежити рекомендації для АС, хоча проектна група одноставно погодилася, що ці рекомендації можуть однаково бути застосовані до пацієнтів з аксіальним спондилоартритом.

Оскільки кількість клінічних випробувань та видань з терапії АС стійко збільшувалася в першому десятилітті тисячоліття, це забезпечило обґрунтоване пояснення для СЛО.

МЕТОДИ

ASAS та EULAR погодилися в 2009р співпрацювати в розробці першого оновлення рекомендацій. Щоб полегшити процес, було вирішено поєднати роль організатора зборів і епідеміолога, що брали участь при розробці перших рекомендацій.

Ці оригінальні рекомендації ¹ формували основу для оновлення. Два товариші виконали СЛО, який потребував оновлення з 2005р, коли був виконаний попередній СЛО. ¹¹ Міжнародна експертна група включала 21 ревматолога, двох хірургів-ортопедів, чотири пацієнта (два з них були також ревматологами), і одного фізіотерапевта, що представляли 16 країн у всьому світі. Була запрошена для участі та ж група міжнародних експертів АС, які брали участь у розвитку перших рекомендацій.

Експерти зустрілися 15/26 лютого 2010р в Цюріху. Під час зустрічі дані СЛЮ, датовані періодом попереднього пошуку з 2005р до грудня 2009р, були представлені міжнародним експертам. Кожен ключовий момент було обговорено докладно, поки не було досягнуто згоди щодо того, чи було необхідно перефразування. Нові рекомендації розглядали, якщо це було запропоновано членом групи.

Після зустрічі кожним експертом за допомогою електронної пошти була зроблена оцінка за чисельною оціночною шкалою з 11 значеннями ступіню переконливості рекомендації для кожного ключового моменту.

Методологія та деталізовані результати СЛЮ описані в іншому місці в двох окремих документах: один відноситься до біологічних речовин, і інший - до всіх інших управлінських аспектів, таких як небіологічні препарати, освіта і фізіотерапія (за вимогою).

РЕЗУЛЬТАТИ

Загальні визначення

Цільова популяція була визначена таким чином: рекомендації відносилися до всіх пацієнтів, які відповідали модифікованим нью-йоркським критеріям для АС, незалежно від позасуглобових проявів. Були включені пацієнти різного віку, у тому числі діти, і всі фармакологічні і нефармакологічні втручання для АС було прийнято до уваги.

Перше обговорення розглядало, чи повинна термінологія рекомендацій бути змінена на «Рекомендації для лікування аксіального спондилоартриту». Аргументи на захист вказували, головним чином, що тепер доступні нові критерії класифікації для аксіального спондилоартриту^{25 26}, і тому вони повинні бути включені в рекомендації. Аргументи проти цього були досить прагматичними, наприклад «світ ревматології ще не готовий до цієї зміни». Крім того, є мало документів для ранньої хвороби. Нарешті група вирішила в даний час дотримуватися терміну "АС". Однак, кожен експерт висловлював думку про те, що пацієнти з раннім аксіальним спондилоартритом, які ще не відповідають модифікованим нью-йоркським критеріям, є частиною того ж спектру хвороби, і що ці управлінські рекомендації найбільш ймовірно застосовуються однаково і до тих пацієнтів. Значною мірою ця популяція пацієнтів вже добре відома в останньому оновленні рекомендацій ASAS для анти-ФНП терапії¹⁵. Однак потрібно також чітко вказати, що не у всіх пацієнтів, які відповідають критеріям класифікації для аксіального спондилоартриту, обов'язково розвинуться структурні пошкодження з рентгенографічними змінами в крижово-клубових суглобах і / або хребетному стовпі, що тепер вважають суттєвим для пацієнтів при відповідності використуванним на даний час критеріям для АС^{29 30}. Це фактично подібне до ситуації з пацієнтами, що відповідають критеріям 2010 року для ревматоїдного артрити (РА) порівняно з пацієнтами, які відповідають критеріям 1987 для РА.

Хоча є перші натяки на те, що блокатори ФНП можуть бути більш безпечними при АС в порівнянні з РА³¹, було прийнято рішення не створювати єдине оновлення з безпеки біологічних засобів при АС / спондилоартриті, а скоріше покластися на обширну роботу, виконану Фюрстом та ін³², який прийняв річний консенсусний документ за цією темою в результаті зустрічі «Цільові методи лікування».

Результати СЛЮ

Деталізовані результати будуть опубліковані в іншому місці (за вимогою). Однак інформація, яка була отримана з СЛЮ, була прийнята до уваги під час обговорень кожного ключового моменту.

Результати обговорень

Першою зміною, про яку домовлялася експертна група, за аналогією з іншими рекомендаціями EULAR (наприклад, управлінськими рекомендаціями для РА, 6), була вимога визначити принципи охоплення терапії.

Ключовий момент під номером 3, який у першій опублікованій версії рекомендацій¹

вказував, що оптимальне лікування пацієнтів з АС вимагає комбінації нефармакологічних і фармакологічних методик лікування, тепер переміщений в цей розділ.

Треба відзначити, що цитати в цьому розділі - це не остаточні результати СЛЮ, і вони не повні. Це тільки приклади, наведені для того, щоб задокументувати основи тверджень і систем позначень, зроблених в тексті.

Коментарі

Пацієнти з АС мають різні прояви хвороби ²⁴, і велика частина з них демонструє важкий перебіг хвороби ³³. Головні проблеми зі здоров'ям пацієнтів з АС були нещодавно перераховані як частина консенсусного процесу Міжнародної Класифікації Функціонування, Інвалідності і Здоров'я.^{34 35}

Важливо підкреслити, що ревматолог - експерт, який повинен взяти на себе ініціативу лікування пацієнтів з АС. Головна мета лікування ревматичного захворювання - збереження і досягнення короткочасної і довготривалої якості життя, обумовленої здоров'ям. Загальна точка зору - те, що цього найкраще досягти через контроль симптомів і запалення - з метою запобігання деформації та інвалідності внаслідок структурного пошкодження, викликаного новим остеогенезом і зниженням функціональної і соціальної участі.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.5 ± 0.1 .

Після цього ключові моменти були детально обговорені в значних моментах, і була досягнута угода за 11 пунктами.

Перше оновлення ASAS / EULAR для лікування

Правила охоплення лікування пацієнтів з АС:

- АС потенційно тяжка хвороба з різними проявами, зазвичай вимагає мультидисциплінарного лікування, скоординованого ревматологом.
- Основна мета лікування пацієнта з АС полягає в тому, щоб максимізувати довгострокову якість життя, обумовлену здоров'ям, через контроль симптомів і запалення, профілактику прогресивного структурного пошкодження, збереження / нормалізацію функціональної і соціальної участі.
- Лікування АС повинно прагнути до кращого догляду і має ґрунтуватися на спільному рішенні пацієнта і ревматолога.
- Оптимальне лікування пацієнтів з АС вимагає комбінації нефармакологічних і фармакологічних методик лікування.

Загальне лікування

Лікування пацієнтів з АС має бути визначено згідно:

- Поточним проявам хвороби (аксіальні, периферичні, ентезіальні, позасуглобні симптоми та ознаки). Рівню поточних симптомів, клінічних результатів дослідження, і прогностичних індикаторів.
- Загальному клінічному статусу (вік, стать, супутня патологія, супутні ліки, психосоціологічні фактори).

Контроль хвороби

Контроль захворювання для пацієнтів з АС повинен включати:

- Історію пацієнта (наприклад, анкетні опитування)
- Клінічні параметри
- Результати лабораторних аналізів
- Діагностичну візуалізацію

Все згідно клінічних проявів, а також основного набору ASAS

Частота контролю повинна бути вирішена на індивідуальній основі в залежності від:

- Перебігу симптомів
- Тяжкості
- Лікування

Нефармакологічне лікування

- Наріжний камінь нефармакологічного лікування пацієнтів з АС - освіта пацієнта і регулярне фізичне навантаження.
- Домашня фізична зарядка ефективна. Перевага повинна надаватися фізіотерапії з контрольованими фізичними вправами, на суші або в воді, індивідуально або в групі, оскільки вона більш ефективна, ніж фізична зарядка вдома.
- Асоціації **пацієнтів** та групи взаємодопомоги можуть бути корисними.

Позасуглобові прояви та супутні патології

- Позасуглобні прояви, які часто спостерігаються, наприклад, псоріаз, увеїт і запальне захворювання кишечника, повинні лікуватися у співпраці з відповідними фахівцями.
- Ревматологи повинні знати про підвищений ризик серцево-судинних захворювань і **остеопорозу**.

Нестероїдні протизапальні препарати

- НПЗП, включаючи коксиби, рекомендуються як ліки першої лінії для пацієнтів з АС за наявності болю і нерухомості.
- Безперервне лікування НПЗП є переважним для пацієнтів з постійно активною, симптоматичною хворобою.
- При призначенні НПЗП повинні бути прийняті до уваги серцево-судинні, шлунково-кишкові та **ниркові ризики**.

Аналгезивні засоби

- Аналгезивні засоби, такі, як парацетамол і опіоїдні препарати, можуть розглядатися для залишкового болю, якщо попереднє рекомендоване лікування виявилось неефективним, протипоказане та / або погано переноситься.

Глюкокортикоїди

- Можна розглянути ін'єкції кортикостероїдів, спрямовані в локальне місцезнаходження скелетно-м'язового запалення.
- Використання системних глюкокортикоїдів від аксіальної хвороби не підтримано доказами.

Базові протиревматичні препарати, що модифікують перебіг хвороби

- Немає жодних свідчень ефективності БПРП для лікування аксіальної хвороби, включаючи сульфасалазін і метотрексат.
- Сульфасалазін можна застосовувати у хворих з периферичним артритом.

Терапія анти-ФНП

- Терапія анти-ФНП повинна проводитися у пацієнтів з постійно високою активністю хвороби, незважаючи на традиційні методи лікування, відповідно до рекомендацій ASAS.
- Немає жодних свідчень, що підтримують обов'язкове використання БПРП перед терапією анти-ФНП або паралельно з нею у хворих з аксіальної хворобою.

- Немає жодних свідчень, що підтримують різну ефективність різних інгібіторів ФНП щодо аксіальних і суглобових / ентезіальних проявів хвороби; але за наявності запального захворювання кишечника повинна бути прийнята до уваги різниця шлунково-кишкової ефективності.
- Перемикання на другий блокатор ФНП може принести користь, особливо у хворих з втратою терапевтичної відповіді.
- Немає жодних свідчень, що підтримують використання біологічних засобів при АС, крім інгібіторів ФНП.
- Хірургічне втручання
- Загальну артропластику стегнового суглобу потрібно розглядати у хворих з резистентним болем або інвалідністю та рентгенографічним свідченням структурного пошкодження, незалежно від віку.
- Спинальну коригувальну остеотомію можна розглядати у хворих з тяжкою інвалідизуючою деформацією.
- Хворим з АС і критичним переломом хребта необхідна консультація з спинальним хірургом.

Зміни перебігу хвороби

- Якщо спостерігається істотна зміна перебігу хвороби, потрібно виявити інші причини, крім запалення, такі, як перелом хребта, і виконати адекватну оцінку, включаючи діагностичну візуалізацію.
- Рівню поточних симптомів, клінічних результатів дослідження, і прогностичних індикаторів
- Загальному клінічному статусу (вік, стать, супутня патологія, супутні ліки, психосоціологічні фактори).

Коментар

Цей загальний ключовий момент не був змінений. Це підкреслює, що може бути значна зміна в тому, як пацієнти з АС надходять до ревматолога. Мета лікування і адекватних втручань, таким чином, може в основному також відрізнятися. Це передбачає, що ці цілі повинні бути визначені за характерними особливостям кожного пацієнта з АС.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.5 ± 0.1 .

Контроль захворювання

Контроль захворювання для пацієнтів з АС повинен включати:

- Історію пацієнта (наприклад, анкетні опитування)
- Клінічні параметри
- Результати лабораторних аналізів
- Діагностичну візуалізацію

Все згідно клінічних проявів, а також основного набору ASAS.

Частота контролю повинна бути вирішена на індивідуальній основі в залежності від:

- Перебігу симптомів
- Важкості
- Лікування.

Коментар

Цей ключовий момент не був змінений. В основному це надає рішення щодо того, як часто пацієнти повинні контролюватися ревматологом, який відповідає за лікування. Головним чином, внаслідок того, що перебіг хвороби в основному може відрізнятися у

різних пацієнтів, і повинні бути розглянуті різні аспекти, зазначені в ключовому моменті.

Що важливо, експерти погодились, що, загалом, рентген хребта потрібно повторювати не частіше, ніж раз на 2 роки, якщо в окремих випадках не вказано інше. Ця рекомендація заснована на досвіді з клінічних досліджень^{36,37}.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.4±0.2.

Нефармакологічне лікування

- Наріжний камінь нефармакологічного лікування пацієнтів з АС - освіта пацієнта і регулярне фізичне навантаження.
- Домашня фізична зарядка ефективна. Перевага повинна надаватися фізіотерапії з контрольованими фізичними вправами, на суші або в воді, індивідуально або в групі, оскільки вона більш ефективна, ніж фізична зарядка вдома.
- Асоціації пацієнтів та групи взаємодопомоги можуть бути корисними.

Для порівняння, стара рекомендація була наступною: нефармакологічне лікування АС має включати освіту пацієнта і регулярну зарядку. Необхідно розглянути застосування індивідуальної та групової фізіотерапії. Асоціації пацієнтів та групи взаємодопомоги можуть бути корисними.

Коментар

Цей ключовий момент був змінений згідно СЛО і нещодавньому огляду Кокрена (Cochrane) з цього питання³⁸, і був підтриманий оглядом досвідченого фізіотерапевта і пацієнтів, які беруть участь.

Ступінь переконливості рекомендації: 8.8±0.4.

Позасуглобові прояви та супутні патології

- Позасуглобні прояви, які часто спостерігаються, наприклад, псоріаз, увеїт і запальне захворювання кишечника, повинні лікуватися у співпраці з відповідними фахівцями.
- Ревматологи повинні знати про підвищений ризик серцево-судинних захворювань і остеопорозу.

Коментар

Це - новий ключовий момент, з угодою, досягнутою після значного обговорення. Головним аргументом було те, що позасуглобні прояви є досить частими при АС і всьому спектрі спондилоартриту³⁹, і що вони складають часту проблему лікування, яка вимагає явного співробітництва між фахівцями охорони здоров'я.

З іншого боку, є часті супутні патології, які потребують уваги лікуючого ревматолога. Вони включають низьку кісткову мінеральну щільність, остеопоротичний перелом^{40, 41} і серцево-судинні захворювання^{42, 43}, які, за повідомленнями, при АС і спондилоартриті спостерігаються із збільшеними показниками, в порівнянні з популяцією в цілому.

Ревматолог стимульований ідентифікувати пацієнтів у групі ризику і потенційні додаткові фактори ризику. На цей час важко надати чітку рекомендацію щодо лікування остеопенії та остеопорозу для пацієнтів з АС за відсутності будь-яких досліджень суб'єкта.

Щодо контролю серцево-судинного ризику, є свіжі рекомендації EULAR, які пропонують річну оцінку ризику, пов'язану з національними керівними принципами⁴⁴. Хоча вони, головним чином, призначені для пацієнтів з РА, ці ж керівні принципи потрібно також розглядати для пацієнтів з АС та псоріатичним артритом. Ревматологи посилаються на локальні керівні принципи для контролю серцево-судинного ризику і, якщо будь-які локальні керівні принципи недоступні, контроль повинен виконуватися згідно функції систематичної оцінки коронарного ризику (SCORE)⁴⁵ (для огляду див. Cooney і ін.)⁴⁶. Крім того, для відповідного контролю серцево-судинного ризику рекомендується агресивне пригнічення запального процесу, щоб збільшити зниження серцево-судинного ризику.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.0±0.3.

Нестероїдні протизапальні препарати

- Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи коксиби, рекомендуються як ліки першої лінії для пацієнтів з АС за наявності болю і нерухомості.
- Безперервне лікування НПЗП є переважним для пацієнтів з постійно активною, симптоматичною хворобою.
- При призначенні НПЗП повинні бути прийняті до уваги серцево-судинні, шлунково-кишкові та ниркові ризики.

Для порівняння, стара рекомендація вказувала: НПЗП рекомендуються як терапія першого ряду для пацієнтів з АС з болем і нерухомістю. У пацієнтів з підвищеним шлунково-кишковим ризиком можуть використовуватися неселективні НПЗП плюс гастропротектори, або селективні інгібітори ЦОГ-2 з гастропротекторами або без них.

Коментар

Цей ключовий момент був суб'єктом деяких незначних змін, але значення твердження залишається незмінним.

Головними проблемами все ще залишається те, що НПЗП рекомендуються як терапія ліками першого ряду, що активним пацієнтам рекомендують приймати НПЗП безперервно, і що НПЗП вважають відносно безпечними в популяції пацієнтів з АС, хоча серцево-судинні, шлунково-кишкові та ниркові ризики можуть бути кілька підвищеними в цій популяції.

Головні проблеми полягають у тому, що незрозуміло, чи таке припинення терапії, як при значенні «4» батського індексу активності захворювання анкілозуючим спондилітом, є важливим для класифікації пацієнтів за наявністю відповіді на терапію НПЗП, чи необхідно всім пацієнтам, незалежно від симптомів, приймати НПЗП безперервно (навіть без симптомів), щоб запобігти новому остеогенезу, чи безпечна тривала терапія НПЗП, чи можуть пацієнти в групах ризику бути точно ідентифікованими, і як це має бути зроблено в клінічній практиці.

Є свідчення того, що НПЗП ефективні для полегшення болю і нерухомості у хворих з АС ⁴⁷ як протягом короткочасних, так і протягом тривалих періодів лікування ^{48, 49}. Ефективність, принаймні частково, залежить від дози ⁴⁸. Мабуть, вплив на запалення хребта відсутній, за оцінками МРТ в одному малому дослідженні ⁵⁰, але безперервна терапія може бути кращою для профілактики нового остеогенезу ⁵¹. Коксиби можуть бути безпечними для короткочасної терапії навіть у хворих із запальним захворюванням кишечника ⁵². Одним недавнім кроком вперед для клінічних випробувань АС була пропозиція ASAS по тому, як повинна збиратися інформація про застосування НПЗП в дослідженнях ⁵³.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.3 ± 0.3 .

Аналгезивні засоби

- Аналгезивні засоби, такі, як парацетамол і опіоїдні препарати, можуть розглядатися для залишкового болю, якщо попереднє рекомендоване лікування виявилось неефективним, протипоказане та / або погано переноситься.

Коментар

Цей ключовий момент залишився незмінним. Ця тема була джерелом частого обговорення, і є експерти, які запропонували видалити цей ключовий момент, але більшість все ще вважає, що включення цього ключового моменту було необхідно, тому що було важливо привернути увагу до ймовірності того, що не вся біль у попереку при АС може бути наслідком запалення хребта.

Ступінь переконливості рекомендації: 8.0 ± 0.5 .

Глюкокортикоїди

- Можна розглянути ін'єкції кортикостероїдів, спрямовані в локальне місцезнаходження

скелетно-м'язового запалення.

- Використання системних глюкокортикоїдів від аксіальної хвороби не підтримано доказами.

Коментар

Цей ключовий момент залишився незмінним. Не було ніяких нових досліджень, і доступна література все ще нечисленна.

Ступінь переконливості рекомендації: 8.9±0.4.

Базові протиревматичні препарати, що модифікують перебіг хвороби

- Немає жодних свідчень ефективності БПРП для лікування аксіальної хвороби, включаючи сульфасалазін і метотрексат.
- Сульфасалазін можна застосовувати у хворих з периферичним артритом.

Коментар

Цей ключовий момент залишився незмінним. Після останнього огляду Кокрена⁵⁴ було два нових дослідження сульфасалазіна^{55 56}, але експерти не вважали, що вони надали достатню нову інформацію, щоб змінити цей ключовий момент. Результати першого дослідження, яке було виконано, головним чином, у хворих з раннім спондилоартритом, були суперечливими⁵⁵, тоді як у прямому порівняльному дослідженні етанерцепта групи плацебо не було⁵⁶. Загалом, істотний позитивний ефект сульфасалазіна зі швидше обмеженою величиною ефекту при АС не може бути виключений. Тому не можна дати переконливу рекомендацію підтримувати використання цього препарату, але ревматолог може вибрати пробне застосування сульфасалазіну протягом обмеженого періоду, зазвичай не довше 4 місяців, після яких подальша перевага малоімовірна. Велика частина досліджень передбачає деяку ефективність сульфасалазіну у хворих з периферичним спондилоартритом і в профілактиці попереднього увеїту. Однак етанерцепт був більш ефективним в експерименті з активним компартором⁵⁶. Нарешті, немає жодної явної причини, окрім економічної, щоб рекомендувати обов'язкове використання традиційного БПРП при АС перед терапією анти-ФНП.

Дані щодо метотрексату все ще дуже обмежені, і позитивна рекомендація не може бути надана на основі свідчень. Після останнього огляду Кокрена⁵⁷ було одне нове відкрите дослідження більшої дози метотрексату, що вводиться підшкірно⁵⁸, яке знову не продемонструвало вплив на пацієнтів з аксіальною хворобою.

Більшість ревматологів спробує застосовувати метотрексат у хворих з переважним периферичним спондилоартритом, але ніяких заснованих на доказах рекомендацій зараз бути не може.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.4±0.2.

Терапія анти-ФНП

- Терапія анти-ФНП повинна проводитися у пацієнтів з постійно високою активністю хвороби, незважаючи на традиційні методи лікування, відповідно до рекомендацій ASAS.
- Немає жодних свідчень, що підтримують обов'язкове використання БПРП до терапії анти-ФНП або паралельно з нею у хворих з аксіальною хворобою.
- Немає жодних свідчень, що підтримують різну ефективність різних інгібіторів ФНП щодо аксіальних і суглобових / ентезіальних проявів хвороби; але за наявності запального захворювання кишечника повинна бути прийнята до уваги різниця шлунково-кишкової ефективності.
- Перемикання на другий блокатор ФНП може принести користь, особливо у хворих з втратою терапевтичної відповіді.
- Немає жодних свідчень, що підтримують використання біологічних засобів при АС,

крім інгібіторів ФНП.

Для порівняння, стара рекомендація вказувала: лікування анти-ФНП повинно застосовуватися у пацієнтів з постійно високою активністю хвороби, незважаючи на традиційні методи лікування, згідно з рекомендаціями ASAS. Немає ніякого свідчення, яке б підтримувало обов'язкове використання БППІ перед лікуванням анти-ФНП або спільно з ним у пацієнтів з аксіальною хворобою.

Коментар

Цю рекомендацію було істотно змінено на основі численних обговорень, пов'язаних з літературним оглядом, оскільки більшість нових досліджень, опублікованих за минулі 5 років, була пов'язана з терапією анти-ФНП. Твердження, звичайно, в сильному ступені пов'язано з недавнім оновленням рекомендацій ASAS щодо терапії анти-ФНП при АС¹⁵.

Починаючи з останнього систематичного огляду¹¹, було багато нових досліджень. На додаток до інфліксимабу і етанерцепта, були також схвалені адаліумаб⁵⁹ і голіумаб⁶⁰. Є реальні дані щодо повідомлених пацієнтом результатів⁴¹. Є свідчення того, що пацієнти з занедбаним захворюванням⁶² також мають деяку перевагу, але пацієнти з раннім⁶³ і дуже раннім початком⁶⁴ хвороби, мабуть, мають навіть більшу перевагу. Найвищі показники ремісії становили до 50% через 16 тижнів⁶⁴ у хворих із запальним болем у попереку⁶⁵ протягом менше 3 років (у середньому 15 місяців), і з сакроіліїтом на МРТ, але не на рентгенограмах. Треба відзначити, що більшість пацієнтів у цих випробуваннях не відповідало модифікованим нью-йоркським критеріям для АС.

Показники утримання пацієнтів з АС після 1 року терапії анти-ФНП були краще, ніж у пацієнтів з РА у великому реєстрі⁶⁶. Є свідчення того, що ефективність терапії анти-ФНП триває довше декількох років⁶⁷⁻⁶⁹.

Спинальне запалення, визначене на МРТ, поліпшується в основному після терапії анти-ФНП⁷⁰. Рентгенографічне прогресування (головним чином, новий остеогенез), мабуть, не інгібується терапією анти-ФНП⁷¹, але немає також ніякого свідчення того, що формування сіндесмофітів прискорене.

Головний новий аспект оновлених рекомендацій - диференційований ефект терапії анти-ФНП, коли у доступних препаратів є подібна ефективність щодо скелетно-м'язових проявів, але диференційна ефективність щодо клінічно симптоматичного запального захворювання кишечника⁷². У цьому випадку моноклональні антитіла працюють краще, ніж білок злиття (інфліксимаб схвалений для Хвороби Крона і для неспецифічного виразкового коліту, адаліумаб - для Хвороби Крона, і будь-які дані недоступні для голіумабу). Відмінності щодо попереднього гострого увеїту менш очевидні⁷³. Наявність або відсутність псоріазу, мабуть, не має значення для ефективності у відношенні скелетно-м'язових симптомів⁷⁴.

Є свідчення того, що засоби анти-ФНП покращують ознаки і симптоми периферичного артриту і ентезіту^{75,76}.

Крім того, рекомендація для перемикання терапії включена вперше, тому що кілька досліджень припустили високу ймовірність успіху⁷⁷⁻⁷⁹. Обговорювалося, що формування антитіл^{80,81} може бути включене в феномен втрати відповіді (вторинна відсутність відповіді), і що у таких пацієнтів, мабуть, є навіть більш високий потенціал для відповіді на другий блокатор ФНП, ніж у пацієнтів з первинною відсутністю відповіді.

Твердження про те, що немає ніякого свідчення ефективності інших біологічних методів лікування при АС, також нове. Воно засноване на двох дослідженнях, що оцінювали ритуксимаб і абатацепт, які були не продемонстрували переконливу кількість пацієнтів, які б відповіли на терапію, серед хворих без відповіді на блокатори ФНП^{82,83}. Частка тих, які відповіли на ритуксимаб, серед пацієнтів з АС, що не отримували раніше лікування ФНП, заслуговує подальшого дослідження⁸².

Деякі експерти підкреслили значимість фізичних вправ і регулярної фізіотерапії у хворих з АС при лікуванні блокаторами ФНП, але література з цієї теми недостатня⁸⁴.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.4±0.2.

Хірургічне втручання

- Загальну артропластику стегнового суглобу потрібно розглядати у хворих з резистентним болем або інвалідністю та рентгенографічним свідченням структурного пошкодження, незалежно від віку.
- Спинальну коригувальну остеотомию можна розглядати у хворих з тяжкою інвалідизуючою деформацією.
- Хворим з АС і критичним переломом хребта необхідна консультація з спинальним хірургом.

Для порівняння, стара рекомендація вказувала: загальну артропластику стегнового суглоба потрібно розглядати у хворих із стійким болем або інвалідністю та рентгенографічним свідченням структурного пошкодження, незалежно від віку. Спинальна хірургія, така як коригувальна остеотомія і процедури стабілізації, може бути важливою для окремих пацієнтів.

Коментар

Цей ключовий момент був змінений, ґрунтуючись на обговореннях з двома хірургами-ортопедами в експертному комітеті. Значення залучення стегнових суглобів було підтверджено недавнім багатонаціональним дослідженням^{85,86}. Тому твердження, пов'язане з тією проблемою, залишається важливим, і перша пропозиція щодо загальної артропластики стегнового суглоба залишається незмінною. Цемент рідко використовується тільки для молодих пацієнтів⁸⁷, і гетеротопічне окостеніння не видається проблемою у хворих з АС⁸⁸. Рекомендація щодо спінальної хірургії інтенсивно обговорювалася, і був погоджений більш докладний звіт.

Друге твердження звертається до вибіркової операції на хребті, яка, як було показано, була корисною для багатьох пацієнтів із запущеним АС і гіперкіфозом, які втратили здатність горизонтального зорового сприйняття. Ця технічно складна операція, яка виконується тільки в спеціальних центрах, та є недоступною в деяких країнах, призводить, принаймні, до часткового виправлення кіфозу. З вибраних тіл хребців видаляються трикутні частини кістки (остеотомія субтракції дужки) до того, як хребетний стовп буде повторно стабілізовано металевими пластинками і шнеками.

Третє твердження стосується переломів хребта, які можуть призвести до нестійкості хребетного стовпа. Вони часто, але не завжди, є досить гострими клінічними ситуаціями, що можуть бути пов'язані з неврологічними симптомами⁸⁹⁻⁹⁴. Крім того, оскільки механічний стрес може запобігти спинальним порушенням дисків хребта і зрощенню, та призвести до розвитку псевдоартрозу, зі спинальним хірургом потрібно консультиватися, принаймні, пацієнтам з симптоматичними ураженнями дисків хребта⁹⁵.

Це було розцінено як настільки важливе, що був доданий додатковий ключовий момент, № 11.

Ступінь переконливості рекомендації: 9.2±0.3.

Зміни перебігу хвороби

- Якщо спостерігається істотна зміна перебігу хвороби, потрібно виявити інші причини, крім запалення, такі, як перелом хребта, і виконати адекватну оцінку, включаючи діагностичну візуалізацію.

Коментар

Це нова рекомендація. Важливим пунктом є те, що зміни в ході хвороби повинні бути ретельно оцінені, і має бути виконана МРТ, особливо в ситуаціях, при яких змінюється природа болю в попереку. Можливо, буде потрібна консультація досвідченого спинального хірурга. Здається потрібним наголосити, що не у всіх пацієнтів з АС і з переломами хребта є неврологічні симптоми (і не всіх з них необхідно оперувати).

Є інші важливі диференційні діагнози, такі, як спинальні інфекції.
Ступінь переконливості рекомендації: 9.0 ± 0.3 .

ОБГОВОРЕННЯ

Рекомендації ASAS / EULAR були успішно оновлені. Введення охоплення правил призвело до деяких змін, наприклад, один ключовий момент і одна пропозиція були переміщені в цей розділ. Тепер існують 11 ключових моментів, включаючи дві нових точки зору: одна для позасуглобових проявів, і одна для змін в клінічному перебігу АС.

Версія рекомендацій від пацієнта буде розроблена. Ми заохочуємо переклад цих рекомендацій на різні мови у співпраці між ревматологами та пацієнтами. Після презентації EULAR в 2010р, яка пройшла в Римі, і публікації в журналі EULAR, окремі країни можуть тепер поширити цю інформацію.

Співпраця між ASAS і EULAR була дуже успішною і має бути продовжена для наступного оновлення, яке може бути перейменовано згідно з новими критеріями класифікації для аксіального спондилоартритру. Буде потреба в подальшому обговоренні щодо того, чи повинні нові критерії для периферичного спондилоартритру⁹⁶ бути джерелом відокремлення рекомендацій для цих пацієнтів.

Хоча було вирішено, щоб ці рекомендації сконцентрувалися на АС, автори добре знають, що лікування пацієнтів з нерентгенографічним аксіальним спондилоартритом - також дуже важлива тема. Тепер доступні дані клінічних досліджень, які задають це питання контрольованим чином^{63,64}. Вони представляють докази того, що засоби анти-ФНП працюють в ранньому періоді розвитку хвороби, принаймні, з такою ж ефективністю, і, ймовірно, навіть краще.

NICE technology appraisal guidance 143. Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis

Це керівництво написано в наступному контексті

Ця настанова – точка зору NICE, яка була вироблена після уважного розгляду доступних свідчень. Працівники охорони здоров'я, як очікується, приймуть його до уваги при здійсненні своєї клінічної оцінки. Керівництво, однак, не відхиляє індивідуальну відповідальність працівників охорони здоров'я при прийнятті рішень, відповідних до обставин окремого пацієнта, після консультацій з пацієнтом і/або опікуном або особою, що здійснює за ним догляд.

Виконання цього керівництва - відповідальність локальних спеціальних уповноважених осіб і/або постачальників. Спеціальним уповноваженим особам і постачальникам нагадують, що їх обов'язок - виконувати керівництво в їхньому локальному контексті, у світлі їхніх режимів роботи, щоб уникнути незаконної дискримінації й мати відношення до сприяння рівності можливостей. Ніщо в цьому керівництві не повинно інтерпретуватися таким чином, що не збігається з виконанням їхніх обов'язків.

1.1. Адалімумаб або етанерцепт рекомендують як варіанти лікування для дорослих з важким активним анкілозуючим спондилітом у випадку, якщо виконуються всі наступні критерії:

- Хвороба пацієнта задовольняє модифіковані нью-йоркські критерії для діагностування анкілозуючого спондиліту.
- Є підтвердження тривалого активного захворювання хребта, яке продемонстроване:
 - значенням Індексу активності захворювання анкілозуючим спондилітом (BASDAI), яке дорівнює принаймні 4 одиниці, та
 - принаймні 4 см за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) болю в спині при діапазоні від 0 до 10 см.
 - обидва свідчення повинні бути продемонстровані у двох випадках з інтервалом принаймні в 12 тижнів без будь-якої зміни лікування.
- Якщо традиційне лікування двома або більше нестероїдними протизапальними препаратами, застосованими послідовно з максимальним дозуванням, яке переноситься, або з рекомендованим дозуванням протягом 4 тижнів, не було ефективним.

1.2. Використовуючи показники BASDAI і ВАШ болю в спині для висновків про те, чи має місце тривале активне захворювання хребта, працівники охорони здоров'я повинні пам'ятати про потребу гарантувати рівність доступу до лікування для пацієнтів з обмеженими можливостями і пацієнтів з різних етнічних груп. Є обставини, при яких застосування показників BASDAI і ВАШ болю в спині працівниками охорони здоров'я для висновків про те, чи має місце тривале активне захворювання хребта, може бути недоцільним. Якщо:

- показники BASDAI і ВАШ болі в спині не є клінічно адекватним інструментом для висновку клінічного лікаря про наявність тривалого активного захворювання хребта через обстеження пацієнта або інших обмежених можливостей (наприклад, сенсорна недостатність), або лінгвістичних і інших труднощів із комунікацією або
- неможливо застосувати анкетне опитування для BASDAI або ВАШ болю в спині мовою, якою пацієнт володіє досить вільно для того, щоб адекватно повідомити інформацію для висновку про наявність тривалого активного захворювання хребта, або якщо є аналогічні виняткові причини для того, щоб показники BASDAI або

ВАШ болю в спині пацієнта були невідповідним інструментом для висновку про наявність тривалого активного захворювання хребта у випадку цього окремого пацієнта.

У таких випадках працівники охорони здоров'я повинні використовувати інший адекватний метод дослідження, який може включати адаптацію використання анкетного опитування для того, щоб відповідати обставинам пацієнта.

Такий самий підхід повинен застосовуватися в контексті вирішення про те, чи продовжувати використання лікарського засобу відповідно до розділів 1.3 і 1.4.

1.3. Рекомендується, щоб відповідь на лікування адаліумабом або етанерцептом була оцінена через 12 тижнів після початку лікування, і лікування повинно продовжуватися тільки за наявності відповідної відповіді, як визначено у розділі 1.4.

1.4. У цілях цього керівництва відповідна відповідь на лікування визначена, як:

- зниження показника BASDAI на 50 % порівняно із значенням до лікування на 2 і більше одиниць, і
- зниження показника ВАШ болю в спині на 2 см і більше.

1.5. У пацієнтів з відповідною відповіддю на лікування адаліумабом або етанерцептом, визначеною у розділі 1.4, необхідно контролювати їхній стан з 12-тижневими інтервалами. Якщо відповідь на лікування, визначена у розділі 1.4, не підтримується, через ще 6 тижнів повинно бути проведене повторне дослідження. Якщо в цьому 6-тижневому дослідженні відповідь, визначена у розділі 1.4, не підтримується, лікування повинно бути припинене.

1.6. Для пацієнтів, які продемонстрували непереносимість адаліумабу або етанерцепта наприкінці 12-тижневого початкового періоду дослідження, як у розділі 1.3, рекомендуються інші ліки із цієї пари ФНП- α інгібіторів, як альтернативне лікування.

1.7. Призначення альтернативного ФНП- α інгібітору не рекомендується для хворих, які не досягли відповідної початкової відповіді на лікування адаліумабом або етанерцептом, як визначено в розділі 1.4, або для тих, які втратили початково відповідну відповідь під час лікування.

1.8. Рекомендується, щоб використання адаліумабу або етанерцепта від важкого активного анкілозуючого спондиліту було ініційовано та контролювалося тільки фахівцями охорони здоров'я, що мають досвід діагностування і лікування цього стану.

1.9. Інфліксимаб не рекомендують для лікування анкілозуючого спондиліту. лікування.

1.10. У пацієнтів, які на цей час отримують інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту, повинна бути можливість продовжити терапію, поки вони і їхні клінічні лікарі не будуть в змозі передбачити можливість зупинки лікування.

2. Клінічна потреба і практика

2.1. Анкілозуючий спондиліт - запальне захворювання невідомого походження. Це один із групи станів, відомих як серонегативні спонділоартропатії. Основна особливість анкілозуючого спондиліту - запалення крижово-клубового суглоба в основі хребетного стовпа (сакроіліїт), супроводжуване запаленням, що розповсюджуються уздовж хребетного стовпа. Результат - біль у попереку та нерухомість. Запалення в ентезісі (місці з'єднання зв'язок і сухожилля з кісткою) може призвести до нового розвитку кістки і зрощенню зв'язок (анкілоз). Більші периферичні суглоби (стегна, плечі і коліна) можуть також бути охоплені, а також можуть бути уражені очі та серцево-судинна система. Системне ураження може бути значним. Порушення внаслідок хвороби є прогресуючим і

незворотнім, також підвищується ризик перелому хребта в літньому віці.

2.2. Хоча симптоми можуть спостерігатися в будь-якому періоді життя, початок анкілозуючого спондиліту припадає зазвичай на пізній підлітковий період і після 20-річчя. Діагноз анкілозуючого спондиліту може бути поставлений через багато років після початку симптомів. Модифіковані нью-йоркські критерії для діагностування анкілозуючого спондиліту викладені в керівних принципах (2004р) Британського ревматологічного товариства (БРТ) для того, щоб призначати ФНП-α блокатори дорослим пацієнтам з анкілозуючим спондилітом. Анкілозуючий спондиліт майже в три рази більш поширений серед чоловіків, ніж серед жінок, і у чоловіків також більш імовірно розвивається важке захворювання хребта.

2.3. Перебіг анкілозуючого спондиліту змінюється, але більша частина пацієнтів відчують безперервну активність хвороби із змінами серйозності симптомів, відомими як «спалахи» на тлі стійких симптомів. Хвороба може бути важкою, викликаючи артрорез хребців, визначаючи непрацездатність і значні деформації. Виникає потреба в операціях з протезування суглоба у деяких пацієнтів. Приблизно одна третина людей з анкілозуючим спондилітом можуть бути взагалі непрацездатними, інші 15% повідомляли про деякі зміни їх робочої діяльності. Крім того, анкілозуючий спондиліт пов'язаний з підвищеним ризиком смерті: вважається, що стандартизований показник смертності у пацієнтів становить 1.5 і більше. Згідно керівним принципам БРТ, підвищена смертність, головним чином, представлена захворюваннями клапанів серця, амілоїдозом і переломами.

2.4. Поширеність анкілозуючого спондиліту невідома, хоча, за оцінками, вона коливається від 0.05% до 0.23% (грунтуючись на даних з Великобританії та Угорщини). Група Оцінки вважала, що дані фінського дослідження забезпечують більш точні оцінки поширеності та рівень анкілозуючого спондиліту в британській популяції. У цьому дослідженні поширеність «клінічно значущого анкілозуючого спондиліту», за оцінками, становила 0.15%. Річний рівень був визначений як 6.9 на 100 000. Використовуючи дані в популяції середини 2004р для Англії та Уельсу, передбачається, що виявляють приблизно 2300 нових випадків щороку.

2.5. Є три основних елементи анкілозуючого спондиліту, які оцінені в клінічних випробуваннях: активність хвороби, функціональний статус і структурне порушення. Багато інструментів були застосовані для їхнього дослідження. Наприклад, Індекс Активності Захворювання Анкілозуючим Спондилітом (BASDAI), є зазвичай використовуваним інструментом для визначення запальної активності анкілозуючого спондиліту. BASDAI - затверджений складний індекс, що враховує відповіді пацієнтів на шість питань, що стосуються п'яти головних симптомів анкілозуючого спондиліту: втома, аксіальна біль, периферична біль, нерухомість і ентезопатія. Відповіді відзначаються за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 до 10 см.

2.6. Функціональний статус широко оцінюється за допомогою функціонального індексу активності анкілозуючого спондиліту (BASFI). BASFI - затверджений складний індекс, який враховує пацієнта, складений з 10 питань, які звертаються до функції і здібності пацієнта контролювати його анкілозуючий спондиліт. Як і у випадку BASDAI, відповіді відзначаються за ВАШ в діапазоні від 0 до 10 см.

2.7. Структурне порушення і розвиток хвороби, насамперед, визначаються за допомогою радіографії. Двома інструментами, використовуваними з оцінки структурного порушення, є Індекс Активності Захворювання Анкілозуючим Спондилітом (BASRI) і Модифікований Показник Спінального Анкілозуючого Спондиліту Стокса (mSASSS).

2.8. Робоча група з Оцінки Анкілозуючого Спондиліту (ASAS) розробила ряд критеріїв відповідей, які зазвичай використовуються в клінічних випробуваннях анкілозуючого

спондиліту. Критерії ASAS стосуються одужання через ряд чотирьох доменів, включаючи функціональний статус (визначений використанням BASFI) і біль у спині (визначена за ВАШ від 0 до 10 см). Відповідь ASAS 20 (загальний основний результат ефективності в клінічних випробуваннях) визначена як одужання більш ніж 20% і абсолютна зміна на 10 см і більше за ВАШ від 0 до 10 см в принаймні трьох з цих чотирьох доменів. У четвертому домені не повинно бути погіршення подібного ступеня. Інші визначення відповіді ASAS (ASAS 50 і ASAS 70), засновані на одужанні 50% і 70% відповідно, також використовуються, щоб оцінити результати в клінічних дослідженнях.

2.9. Методи лікування прагнуть забезпечувати полегшення симптому і покращувати рухливість хребта. Загальноприйнята терапія для анкілозуючого спондиліту включає немедикаментозні втручання (наприклад, фізіотерапія) і медикаментозне лікування. Використовувані препарати включають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та інші препарати, наприклад, сульфасалазін і метотрексат, які класифіковані як модифікуючі перебіг хвороби препарати, що застосовуються при ревматоїдному артриті. Фізіотерапія, фізичне навантаження і НПЗП часто є терапією першої лінії. Повідомлялося, що переваги сульфасалазіну і метотрексату при анкілозуючому спондиліті не безперечні, і що ці протиревматичні препарати, які модифікують перебіг хвороби (БПП), можуть бути більш корисними при лікуванні ураження периферичних суглобів, але не за наявності симптомів з боку хребта.

2.10. Немає ніякого явного доказу того, що НПЗП змінюють структурне прогресування хвороби. Цей факт і профіль побічних ефектів цих препаратів призвели клінічних фахівців до того, щоб використовувати НПЗП у більшості пацієнтів для контролю симптомів, а не як безперервну терапію.

3. Технології

Адалімумаб

3.1. Адалімумаб (Humira, Abbott Laboratories Ltd) є антитілом, ідентичним людським антитілом, яке специфічно зв'язується з фактором некрозу пухлини альфа (ФНП-а) і нейтралізує його біологічну функцію, блокуючи його взаємодію з поверхневими рецепторами клітин ФНП-а. ФНП-а - цитокін, який бере участь у регуляції нормальної запальної та імунної відповіді. У Великобританії адалімумаб схвалений до застосування для лікування тяжкого активного анкілозуючого спондиліту у дорослих пацієнтів, у яких не було відповідної відповіді на зазвичай застосовувану терапію.

3.2. Згідно короткій характеристиці лікарського засобу (SPC), загальні несприятливі явища, про які повідомляють під час терапії адалімумабом, включають реакції у місці введення ін'єкції і інфекції. Рідкісні несприятливі явища включали несерйозні алергічні реакції. Перш ніж почати лікування, всі пацієнти повинні бути перевірені на наявність активної і неактивної (латентної) інфекції туберкульозу. Адалімумаб протипоказаний у хворих з серцевою недостатністю від помірного до тяжкого ступеня, з активним туберкульозом або іншими активними інфекціям. SPC вказує багато рідкісних, але серйозних несприятливих явищ, які можуть бути пов'язані з імуномодулюючою активністю. Повний опис побічних ефектів і протипоказань див. в SPC.

3.3. Адалімумаб застосовується раз на 2 тижні у вигляді підшкірної ін'єкції. SPC повідомляє, що клінічна відповідь зазвичай досягається протягом 12 тижнів після лікування, і що «безперервна терапія повинна бути ретельно переглянута у пацієнтів, які не відповідають на лікування в межах цього інтервалу часу». Ціна нетто за 40 мг в попередньо наповненому шприці або шприц-ручці становить 357,50 £ (включаючи ПДВ; британський національний формуляр [BNF], видання 53). Річна вартість адалімумаба з

урахуванням 26 доз при дозі 40 мг раз на 2 тижні становить 9295 £. Витрати можуть змінитися при зміні умов через знижки договірної закупівлі.

Етанерцепт

3.4. Етанерцепт (Enbrel, Wyeth Pharmaceuticals) є рекомбінантним людським білком злиття рецепторів ФНП, який інгібує активність ФНП-а. Етанерцепт дозволений до застосування для лікування дорослих пацієнтів з важким активним анкілозуючим спондилітом, у яких не було відповідної відповіді на зазвичай застосовувану терапію.

3.5. Найбільш поширені несприятливі явища, про які повідомляють під час терапії етанерцептом, включають реакції у місці введення ін'єкції, інфекції, і, в деяких випадках, алергічні реакції. SPC повідомляє, що етанерцепт протипоказаний у людей з сепсисом або ризиком сепсису, з активними інфекціями, наприклад, туберкульозом, і з підвищеною чутливістю до активної речовини або допоміжних речовин. SPC вказує багато рідких, але серйозних несприятливих явищ, які можуть бути пов'язані з імуномодуючою активністю. Повний опис побічних ефектів і протипоказань див. в SPC.

3.6. Етанерцепт застосовують як підшкірну ін'єкцію, два рази на тиждень або один раз на тиждень, залежно від дози. Ціна нетто за флакон 25 мг становить 89,38 £, і ціна нетто флакона 50 мг становить 178,75 £ (виключаючи ПДВ; BNF, видання 53). Річна вартість етанерцепта, враховуючи 52 щотижневих дози або 104 дози два рази на тиждень, становить 9295 £. Витрати можуть змінитися при зміні умов через знижки договірної закупівлі.

Інфліксимаб

3.7. Інфліксимаб (Remicade, Schering-Plough Ltd) є гібридним моноклональним антитілом, яке зв'язується з високою спорідненістю з ФНП-а, і нейтралізує його активність. Інфліксимаб схвалений до застосування для лікування анкілозуючого спондиліту у хворих з тяжкими аксіальними симптомами і підвищенням серологічних маркерів запальної активності, у яких не було відповіді на звичайну терапію.

3.8. Найбільш поширені несприятливі явища, про які повідомляють під час терапії інфліксимабом, включають гострі реакції, пов'язані з інфузією, інфекції, реакції підвищеної чутливості, і, в деяких випадках, алергічні реакції. SPC повідомляє, що інфліксимаб протипоказаний у людей з помірною або тяжкою серцевою недостатністю, активним туберкульозом, і до початку лікування пацієнти повинні бути перевірені на наявність активного і латентного туберкульозу. SPC також вказує багато рідких, але серйозних несприятливих явищ, пов'язаних з імуномодуючою активністю. Повний опис побічних ефектів і протипоказань див. в SPC.

3.9. Інфліксимаб застосовується за допомогою внутрішньовенної інфузії протягом більше, ніж 2 години у тижні 0, 2 і 6, і після цього раз на 6-8 тижнів. SPC повідомляє, що якщо відповіді на лікування немає протягом 6 тижнів (тобто, після двох доз), подальше лікування інфліксимабом необхідно припинити. Ціна за флакон 100 мг становить 419,62 £ (виключаючи ПДВ; BNF, видання 53). Для дорослого пацієнта вагою 75 кг кожна доза 5 мг/кг вимагає чотирьох флаконів 100 мг вартістю 1678 £. Три навантажувальні дози коштують лише 5034 £, з приблизною річною вартістю після навантажувальних доз від 15100 £ до 11 700 £, залежно від того, чи повторюються інфузії кожні 6 або 8 тижнів. Витрати можуть змінитися при зміні умов через знижки договірної закупівлі.

4. Свідоцтво та інтерпретація

Комітет з оцінки (додаток А) розглядав свідоцтва з багатьох джерел (див. додаток В).

4.1. Клінічна ефективність

Група Оцінки виявила дев'ять рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які задовольняли критерії включення для їхнього огляду. Усі ці дослідження були контрольованими плацебо, і всі учасники продовжували лікування деякими формами традиційного лікування, такими як НПЗП з або без БПРП.

Адаліумаб

4.1.1. Було два РКД порівняння адаліумабу з плацебо. У більш великому з цих двох досліджень (ATLAS) 315 пацієнтів були рандомізовані для отримання адаліумабу або плацебо. У меншому (Канадському) дослідженні 82 пацієнта були рандомізовані для отримання адаліумабу або плацебо. Критерії включення для обох досліджень вказали, що в учасників має бути активний анкілозуючий спондиліт, без терапевтичної відповіді на один або більше НПЗП. Пацієнти без терапевтичної відповіді на один або більше БПРП, були також включені.

4.1.2. Обидва дослідження були подвійними сліпими за дизайном, і в обох адаліумаб вводився підшкірно в дозі 40 мг раз на 2 тижні. Лікування тривало протягом 24 тижнів, після чого активні групи і групи плацебо були переключені на лікування адаліумабом з відкритою етикеткою. Основний результат був пропорцією відповістих на лікування ASAS 20 на 12 тижні. Тим, хто не досяг відповіді на лікування ASAS 20 на тижнях дослідження 12, 16 або 20, запропонували варіант лікування «раннього виключення» адаліумабом з відкритою етикеткою. Учасники, які обрали цей варіант, враховувалися тільки як «ті, хто не відповів на лікування» при аналізі основних і другорядних результатів. Це застосовувалося при порівнянні результатів цих досліджень з попередніми дослідженнями інгібіторів ФНП-а. Більш ранні дослідження не враховували цього варіанту «раннього виключення», і тому будуть охоплювати тих, хто відповідав на лікування пізніше 12 тижнів у дослідженнях результатів. З цієї причини Група Оцінки не включала 24-тижневі дані для адаліумабу у своєму метааналізі.

4.1.3. У дослідженні ATLAS основний результат (ASAS 20 на тиждень 12) був досягнутий у 58.2% групи адаліумабу і у 20.6% групи плацебо ($p < 0.001$). У Канадському дослідженні анкілозуючого спондиліту відповідний рівень терапевтичних відповідей ASAS 20 становив 47.2% і 21.5%, відповідно. Різниця не досягала умовних рівнів статистичного значення в меншому дослідженні ($p = 0.06$). Результати метааналізу показали, що об'єднана відносна частота відповідей ASAS 20 склала 2.43 (95%-ий довірчий інтервал [CI], від 1.76 до 3.35). Відповідні відносні частоти для відповідей ASAS 50 і ASAS 70 склали 3.22 (95%-ий CI, 1.98-5.23 і 5.47 (95%-ий CI, 2.43-12.31), відповідно.

4.1.4. Середнє скорочення показника BASDAI на 12 тижні в дослідженні ATLAS склало 2.55 (засновано на ВАШ 0-10 см) в групі адаліумабу в порівнянні з 0.86 в групі плацебо ($p < 0.001$).

4.1.5. Зкоректований показник BASFI на 12 тижні в дослідженні ATLAS знизився в середньому на 1.72 (за шкалою 0-10) у групі адаліумабу в порівнянні з 0.55 (скорочення на 8.0% порівняно з базовим) у групі плацебо ($p < 0.001$).

4.1.6. Заява виробника повідомляє, що потенційні біомаркери синовіту (матрична металопротеїназа-3) і деградація колагену II типу (сечовий C-телопептид колагену II типу) були значно пригнічені адаліумабом в Канадському дослідженні анкілозуючого спондиліту. Це може припускати уповільнення структурного порушення. Виробник робить висновок, що подальше дослідження зобов'язане продемонструвати взаємозв'язок цих маркерів зі структурним порушенням.

Етанерцепт

4.1.7. В огляд Групи Оцінки було включеного п'ять досліджень етанерцепта в порівнянні з плацебо. Дослідження порівняли етанерцепт в дозі 25 мг, застосований два рази на тиждень, з плацебо. В одному з досліджень також була третя група, в якій етанерцепт отримували в дозі 50 мг один раз на тиждень. Всі дослідження були подвійними сліпими, і відповіді ASAS 20 на 12 тижні були встановленим основним результатом, за винятком одного дослідження, де основний результат був 50%-им зниженням активності хвороби з використанням показників BASDAI. Тривалість досліджень змінювалася з 6 тижнів до 24 тижнів.

4.1.8. Результати метааналізу показали, що об'єднана відносна частота відповідей ASAS 20 склала 2.13 на 12 тижні (95%-ий CI, 1.73-2.63) і 2.53 на 24 тижні (95%-ий CI, 1.8-0.57). Відповідні відносні частоти для відповідей ASAS 50 і ASAS 70 на 12 тижні склали 3.53 (95%-ий CI, 2.50-4.98) і 3.38 (95%-ий CI, 2.10-5.45), відповідно, і на 24 тижні відносні частоти для відповідей ASAS 50 і ASAS 70 склали 3.96 (95%-ий CI, 2.37-6.63) і 4.59 (95%-ий CI, 2.32-9.07), відповідно.

4.1.9. Чотири з п'яти досліджень етанерцепта повідомляли показники BASDAI. Згідно метааналізу, заснованому на трьох дослідженнях, які повідомляли показники BASDAI на 12 тижні, додаткове скорочення показника BASDAI (за шкалою 0-10), досягнуте з етанерцептом порівняно з плацебо (зважаючи різниця середніх) склало 1.67 (95%-ий CI, 1.24 -2.10). На 24 тижні додаткове скорочення склало 2.0 (95%-ий CI, 1.39-2.61), ґрунтуючись тільки на дослідженні Девіса і колег.

4.1.10. Метааналіз Групи Оцінки виявив додаткове зниження показника BASFI на 1.48 (95%-ий CI, 1.13-1.83) з етанерцептом в порівнянні з плацебо на 12 тижні, і на 1.42 (95%-ий CI, 0.95 до 1.89) на 24 тижні (за шкалою 0-10).

4.1.11. Рентгенографічні дані за результатами доступні тільки з подальшого лікарського спостереження. Пацієнти в першому дослідженні могли увійти до 2-річного дослідження спостереження з відкритою етикеткою, надаючи довгострокові дані, які включали рентгенографічні результати. Рентгенографічні дані, отримані на базовому етапі в подвійному сліпому дослідженні, порівнювалися з даними на 48 тижні розширення або при достроковому завершенні участі. Середні зміни в mSASSS за цей проміжок часу для цервікальних, поперекових і загальних зображень хребетного стовпа склали 0.1, -0.1 і 0.1, відповідно. Середніх змін показників mSASSS не було.

Інфліксимаб

4.1.12. Група Оцінки включала два рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження інфліксимаба у своєму огляді. У більш великому з цих двох досліджень (ASSERT) учасники були рандомізовані для отримання плацебо або інфузії інфліксимаба в дозі 5 мг/кг в тижні 0, 2, 6, і раз на 6 тижнів після цього. Основний результат був пропорцією відповістих на лікування ASAS 20 на 24 тижні. Менше дослідження включало 70 пацієнтів, рандомізованих для отримання плацебо або інфліксимабу. Доза інфліксимабу становила 5 мг/кг в тижні 0, 2 і 6, і основний результат був пропорцією пацієнтів, що досягають 50%-ого скорочення BASDAI на 12 тижні. В обох дослідженнях критерії включення вказали, що у пацієнтів повинні бути показник BASDAI 4 і вище (за шкалою 0-10), і показник болю в спині 4 і вище за ВАШ до 10 см.

4.1.13. У дослідженні ASSERT основний результат (ASAS 20 на 24 тижні) був досягнутий у 61.2% групи інфліксимаба і у 19.2% групи плацебо ($p < 0.001$). Метааналіз показав, що об'єднана відносна частота ASAS 20 з інфліксимабом порівняно з плацебо склала 4.11 на 12 тижні (95%-ий CI, 2.62 до 6.44). На 24 тижні відносна частота відповідей ASAS 20 становила 3.18 (95%-ий CI, 1.99-5.08), ґрунтуючись тільки на ASSERT.

4.1.14. Середнє скорочення показників BASDAI (0-10) на 12 тижні в дослідженні ASSERT склало 2.9 в групі інфліксимаба в порівнянні з 0.4 в групі плацебо. Відповідні показники з меншого дослідження становили 3.2 і 0.6. У метааналізі Групи Оцінки додаткове скорочення показників BASDAI, досягнутих з інфліксимабом порівняно з плацебо (зважена різниця середніх), склало 2.46 на 12 тижні (95%-ий CI, 1.97-2.95).

4.1.15. Середнє додаткове скорочення показника BASFI (0-10) на 12 тижні в дослідженні ASSERT становило 1.7 (довірчий інтервал - конфіденційна інформація) у групі інфліксимаба в порівнянні з групою плацебо.

4.1.16. Заява виробника відсилає до одного з досліджень, яке показало, що рентгенографічна прогресія протягом 2 років менше у пацієнтів, що лікувалися інфліксимабом, ніж у тих, що одержували традиційне лікування. Зміна в mSASSS не було статистично значною. Результати дослідження магнітно-резонансної томографії з дослідження ASSERT показали скорочення на 72.9% показників запалення в хребті (використовуючи спеціально розроблену систему бальної оцінки), що спостерігається на 24 тижні в групі інфліксимабу, порівняно з відсутністю змін у групі плацебо.

Зведені результати

4.1.17. Група Оцінки також оцінила ФНП-а інгібітори як клас порівняно з плацебо. Дані ASAS 20 вказали на значну перевагу терапії інгібіторами ФНП над терапією плацебо на 12 тижні і 24 тижні (показник відносної частоти 2.52; 95%-ий CI, 2.14-2.98, і відносна частота 2.80; 95%-ий CI, 2.11-3.71, відповідно). На 12 тижні результати метааналізу показали додаткове середнє скорочення показника BASDAI 1.89 (95%-ий CI, 1.55-2.23), і додаткове середнє скорочення показника BASFI 1.46 (95%-ий CI, 1.24-1.69). Група Оцінки також провела поздовжній метааналіз, заснований на даних кореляції між двома моментами часу, який призводив до результатів, що були майже ідентичні стандартному метааналізу.

Непряме порівняння

4.1.18. Група Оцінки провела непрямі порівняння ФНП-а інгібіторів. Ніякі статистично значні відмінності не були виявлені в рівні відповідей ASAS. Для BASDAI було більшим середнє скорочення показника при лікуванні інфліксимабом, ніж при лікуванні адалімумаб і етанерцепта на 12 тижні, але ця різниця більше не була статистично значною на 24 тижні. В обох випадках порівняння було на користь інфліксимабу, але різниця була критичною. Для інфліксимабу і етанерцепта було також можливо 24-тижневе порівняння, і воно виявило, що різниця показників BASDAI більше не була статистично значною. Для BASFI була значна різниця між інфліксимабом і адалімумабом на 12-му тижні, і між інфліксимабом і етанерцептом на 24-му тижні.

Несприятливі події

4.1.19. Було декілька серйозних несприятливих явищ, про які повідомляють у клінічних дослідженнях. Для препаратів, які вводяться підшкірно (тобто, адалімумаб і етанерцепт), реакції у місці введення ін'єкції були несприятливими явищами, про які найчастіше повідомляли.

4.2. Ефективність витрат

Опубліковані економічні оцінки

4.2.1. У своєму пошуку в літературі Група Оцінки ідентифікувала шість повних економічних оцінок, які задовольняли критерії включення. Тільки одне дослідження порівняло ФНП-а інгібітори один з одним (етанерцепт з інфліксимабом). Жодна з економічних оцінок не розглядала адалімумаб. Тільки одне з досліджень проводилося у

Великобританії, і це дослідження порівняло інфліксимаб з плацебо. Три з досліджень тривали більше 1 року з використанням даних спостереження. Результати ефективності витрат було складно порівняти через те, що змінювалися підходи до отримання інформації, та через обмежену інформацію, доступну з резюме.

4.2.2. Група Оцінки також розглянула дослідження, які досліджували наслідки витрат для лікування анкілозуючого спондиліту. Група Оцінки виявила, що велика частина загальних витрат для лікування анкілозуючого спондиліту була непрямомою (тобто, витрати внаслідок втрати продуктивності роботи).

Представлені економічні оцінки

4.2.3. Всі три виробники забезпечили економічні оцінки. Всі оцінки прийняли перспективу NHS, хоча «Abbott» (адалімумаб) і «Schering-Plough» (інфліксимаб) також розглядають витрати в соціальній перспективі. Витрати і переваги у всіх випадках були знижені на 3.5%. Жодна з моделей не спробувала зробити будь-які прямі або непрямі порівняння між ФНП-а інгібіторами.

Адалімумаб - модель виробника

4.2.4. Економічна оцінка виробника - структурована і заснована на пацієнті модель перехідного стану - порівняла використання адалімумабу плюс НПЗП і лікування тільки НПЗП. Ця модель включила дані показників пацієнтів з Канадського РКД анкілозуючого спондиліту і ATLAS, і прагнула змодельовати рішення з лікування, засновані на керівних принципах БРТ. Популяція експерименту включала пацієнтів, які не будуть відповідати критеріям прийнятності БРТ; наприклад, пацієнти з непереносимістю, або у яких була невідповідна терапевтична відповідь на менше, ніж два НПЗП.

4.2.5. Модель складалася з двох компонентів. Першими використовуються короткочасні дані експерименту (перші 48 тижнів), вказані вище. Другий компонент моделював довгострокові результати для тих, хто відповів на лікування, протягом 30 років.

4.2.6. У короткочасному компоненті моделі відповідь на лікування була визначена як скорочення BASDAI на 50% порівняно із значенням до лікування, або як зниження на 2 одиниці і більше плюс зниження показника болю в спині за ВАШ (за останній тиждень) на 2 см і більше. Починаючи з тижня 48, показники BASDAI і ВАШ болі в спині кожного пацієнта (включаючи пацієнтів на традиційній терапії), як передбачалося, залишалися стабільними. Навпаки, показники BASFI пацієнтів на традиційній терапії, як передбачалося, збільшувалися на 0.05 одиниці щорічно. Для пацієнтів, які отримували адалімумаб, показники BASDAI і BASFI залишалися стабільними, поки пацієнт залишався на терапії адалімумабом. Окремий аналіз сценарію проводився, щоб оцінити вплив прийняття відсутнього ефекту адалімумабу на прогресію BASFI.

4.2.7. Після 48 тижнів передбачалося, що пацієнти припинять лікування адалімумабом на рівні 10% щорічно. Коли пацієнти на адалімумабі припиняли терапію, передбачалося, що їхні показники BASDAI і BASFI повернуться до середніх значень пацієнтів в моделі, в якій лікувалися традиційною терапією. В економічній оцінці спад відбувався швидко (тобто, в межах наступного періоду вимірювання).

4.2.8. Визначені для хвороби витрати були засновані на регресії звичайним методом найменших квадратів (OLS) даних BASDAI і BASFI з OASIS (Результати Міжнародного Дослідження анкілозуючого спондиліту). Показники тільки BASDAI використовувалися, щоб передбачити витрати при аналізі базового сценарію. У вторинному аналізі використовувалися лише показники BASFI, щоб оцінити витрати. Витрати лікування побічних реакцій були включені в модель.

4.2.9. В аналізі базового сценарію показники BASDAI і BASFI використовувалися спільно, щоб оцінити пов'язану зі здоров'ям якість життя. Був зроблений приклад планування, який використовував показники індексу корисності для здоров'я, отримані в Канадському дослідженні анкілозуючого спондиліту і ATLAS.

4.2.10. У базовому сценарії коефіцієнт ефективності додаткових витрат (ICER) за 30-річний період часу становив приблизно 23000 £ за отриману QALY. Були зроблені однофакторні аналізи чутливості в ряді параметрів, включаючи річні показники тих, хто припинив терапію; ICER змінився з 18000 £ за отриману QALY до приблизно 27000 £ за отриману QALY (більш ніж 30 років).

Етанерцепт - модель виробника

4.2.11. Модель виробника порівняла використання етанерцепта плюс НПЗП з тільки НПЗП. Модель генерувала гіпотетичну популяцію пацієнтів, засновану на даних показників пацієнтів з двох РКД та розширення з відкритою етикеткою. Основне свідчення РКД, що використовується в моделі, було отримано з єдиного дослідження (n = 356). Період часу становив до 25 років.

4.2.12. Відповідь на лікування була визначена критеріями БРТ, і була оцінена на 12 і 24 тижнях в межах моделі. Частка тих, хто відповів на лікування в групах плацебо випробувань, використовувалася в результатах моделі в якості компартора при економічній оцінці. Ті, хто відповіли на лікування, отримали початкове поліпшення здоров'я в показниках BASDAI / BASFI. Пацієнти, як передбачалося, залишалися на нових рівнях BASDAI / BASFI всю тривалість їх відповіді на лікування.

4.2.13. Передбачалося в основному випадку, що відповіді на лікування етанерцептом не розвивалися з точки зору показників BASDAI і BASFI під час лікування, і що показники розвитку хвороби у пацієнтів без терапевтичної відповіді складали 0.3 одиниці щорічно і для BASDAI, і для BASFI. З точки зору показників дострокового припинення лікування етанерцептом передбачалося, що пацієнти, які початково відповіли на лікування, припинять терапію етанерцептом на рівні 10% щорічно. У моделі пацієнти, які припинили лікування етанерцептом, продовжать отримувати НПЗП, і тому передбачалося, що розвиток хвороби буде дзеркалом для груп компартора.

4.2.14. Були зроблені припущення щодо впливу дострокового припинення лікування на показники BASDAI і BASFI. У базовому сценарії показники BASDAI і BASFI повернулися до початкових рівнів (базовий сценарій). В альтернативному сценарії, як передбачалося, інвалідність особи розвивалася під час лікування. При достроковій відміні етанерцепту показники повернулися до гіршого стану порівняно з базовим.

4.2.15. Зміни в показниках BASDAI і BASFI ведуть до змін у передбачених витратах на хворобу і в корисності. Дані регресійного аналізу EQ-5D (n = 356) і SF-36 (n = 511), зібрані у пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, використовувалися, щоб встановити взаємозв'язок між змінами в BASDAI і BASFI і користністю. В аналізі базового сценарію результат регресії EQ-5D використовувався, щоб оцінити тривалість життя з поправкою на її якість (QALY).

4.2.16. Пов'язані з хворобою витрати були засновані на ретроспективному аналізі ресурсу з використанням 147 пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, які відвідують Стаффордширський Центр Ревматології. Несприятливі явища не розглядалися при моделюванні, бо випробування не повідомляли статистично значних відмінностей в несприятливих явищах між цими двома групами.

4.2.17. У базовому сценарії ICER, як повідомляли, становив приблизно 13 200 £ за 25-річний період часу. Були виконані численні однофакторні аналізи чутливості. При

використанні моделі корисності, заснованої на даних SF-36, ICER змінилися з 17000 £ до 70000 £ за отриману QALY. Імовірнісний аналіз чутливості вказав, що в 25-річному інтервалі часу етанерцепт має 88%-у ймовірність стати економічно ефективним за умови порогової готовності платити 15 000 £.

Інфліксимаб - модель виробника

4.2.18. Модель виробника заснована на комбінованому дереві рішень і структурі Ланцюга Маркова, та порівнює інфліксимаб зі «стандартною терапією». Були описані два дослідження, одне засноване на 24-тижневих результатах експерименту ASSERT, й інше - менше дослідження тривалістю до 12 тижнів. Групи плацебо в цих дослідженнях, як передбачалося, отримали стандартну терапію, оскільки ці дослідження дозволили супутне використання НПЗП.

4.2.19. У базовому сценарії дозування інфліксимабу було змодельоване згідно плану призначення в клінічних випробуваннях; тобто, 5 мг/кг раз на 6 тижнів, з додатковою інфузією через 2 тижні. SPC дозволяє дозування раз в 6-8 тижнів. Доза лікарського засобу була обчислена на основі середньої ваги тіла, зазначеної в двох включених дослідженнях.

4.2.20. Дані на рівні пацієнта з двох РКД повідомляли компоненти дерева рішень моделі. На 12 або 24 тижні (залежно від рандомізованого періоду експерименту), продовження лікування інфліксимабом було визначено критеріями БРТ, що стосуються відповіді BASDAI на 12 тижні. (У випадку даних ASSERT використовувалися 24-тижневі дані). Всі пацієнти потім увійшли в модель Маркова, в якій існують три стани здоров'я (на лікуванні, поза лікуванням і відсутній) і річний цикл.

4.2.21. Вік на початку економічної оцінки був зафіксований як 40 років, і аналіз прийняв період часу 70 років. Крім того, передбачалося, що ні анкілозуючий спондиліт, ні його лікування не вплинуть на смертність. Витрати і корисність були призначені, ґрунтуючись на контролюванні моделей регресії для BASDAI, BASFI, віку і статі, і самонастроювання для імовірнісного аналізу.

4.2.22. Передбачалося, що у тих, хто не відповідає на інфліксимаб, і в пацієнтів плацебо буде природний розвиток хвороби на 0.07 одиниць BASFI щорічно (проте в представленій моделі це не враховувалось для пацієнтів з інфліксимабом, які припинили лікування). З точки зору рівня припинення лікування інфліксимабом аналіз прийняв річним показником відсіву 15%. Пацієнтам, які скасували лікування інфліксимабом, привласнили показники BASFI і BASDAI групи без лікування, знижені на базову природну прогресію BASFI протягом років лікування. Іншими словами, показник зниження BASFI залишається нижче, ніж для пацієнтів у групі компартора.

4.2.23. У базовому сценарії в первинній заяві ICER становив до 20000 £. Однак він був заснований на неточній моделі, яка частково дозволила пацієнтам, які відмовилися від лікування інфліксимабом, уникнути обліку в прогресії хвороби 'поза лікуванням'. При виправленні цієї помилки виробник вказав базовий сценарій 70-річних ICER приблизно від 27000 £ до 28000 £ за отриману QALY (залежно від того, яке з цих двох досліджень використовується для обчислення). Навпаки, Група Оцінки виявила, що при виправленні моделі в межах дублікату Excel ICER становили від 41000 £ до 50000 £ за отриману QALY. Виробник також вказав виправлені ICER для сценарію, в якому розвиток хвороби під час лікування, як передбачається, становить 50% природного перебігу хвороби (тобто, 0.035 одиниці щорічно), і зростання ICER до 34000 £ - 35000 £ за отриману QALY.

4.2.24. Виробник інфліксимаба також забезпечив оцінки з його моделі з урахуванням того, що за його повідомленням, вони були ідентичні викладеним в аналізі, описаному в

розділах з 4.2.35 до 4.2.40. Ці оцінки деталізовані в розділі 4.2.40.

Модель Групи Оцінки

4.2.25. Група Оцінки досліджувала використання адалімумабу, етанерцепта і інфліксимабу в порівнянні з «традиційним лікуванням». «Традиційне лікування» було визначено в термінах груп плацебо двох РКД адалімумабу. Група зондувала ефективність витрат цих втручань протягом короткого терміну (1 рік), та за період часу до 20 років.

4.2.26. Група Оцінки припускала, що всі три втручання мали рівну ефективність. Короткочасна ефективність була змодельована, використовуючи частку тих, які відповіли на лікування (грунтуючись на критеріях БРТ), з об'єднаними даними на тижні 12 з випробувань адалімумабу і етанерцепта, і частку тих, які відповіли на лікування на тижні 24 після пропорційного нарахування відсутніх даних з дослідження Wyeth. 12-тижнева частка тих, які відповіли на лікування інфліксимабом, була трохи нижче, ніж тих, які відповіли на лікування іншими препаратами, так що з урахуванням об'єднаних оцінок для всіх трьох препаратів, вони не ставили інфліксимаб в не вигідне становище.

4.2.27. Відповідно з припущеннями базового сценарію, починаючи з 30 тижня передбачалося, що спонтанне відновлення без лікування буде зустрічатися на рівні 17.1%, як ідентифіковано в аналізі даних пацієнтів двох РКД адалімумабу, зазначених у заяві Abbott. Це припущення зондувалося в однофакторних і багатофакторних аналізах чутливості. У однофакторних аналізах чутливості, в яких це було прийнято, спонтанного відновлення у групі плацебо виявлено не було, ICER для адалімумабу і етанерцепта за 20-річний період часу знизилися з 92 000 £ (базовий сценарій) до 57 000 £. ICER для інфліксимабу зменшився з 168 000 £ (базовий сценарій) до 109 000 £.

4.2.28. Модель Групи Оцінки припускала, що пацієнти, які припинили лікування ФНП-а інгібіторами, складають 15% щорічно, хоча в аналізах чутливості також зондувалися показники 7% і 24%. Річний рівень припинення лікування (після перших 12 місяців) був застосований до різниці частки тих, які відповіли на лікування, між двома групами оцінки, а не до конкретного числа тих, які відповіли на лікування.

4.2.29. Модель Групи Оцінки взяла до уваги вартість несприятливих явищ. Пов'язані з хворобою витрати були оцінені корекцією експоненційної моделі витрат до поважчених сукупних даних OASIS. BASFI використовувався в якості головного показника витрат, тому що це, як вважали, відображало довготривалий розвиток хвороби.

4.2.30. Пов'язану зі здоров'ям якість життя було оцінено, використовуючи модель корисності, забезпечену «Schering-Plough» на тій підставі, що вона використовувала порівняно велику вибірку британських пацієнтів з анкілозуючим спондилітом, і також тому, що вона включила гендерні змінні і вік.

4.2.31. Група Оцінки прийняла тривале збільшення показників BASFI за 0.07 одиниці щорічно для групи компартора традиційного лікування моделі. Ці показники прогресії застосовані протягом всіх періодів після 20 тижня в моделі.

4.2.32. За 1-річний період часу ICER базового сценарію для адалімумабу і етанерцепта були по суті тими ж (приблизно 55000 £). Навпаки, ICER для інфліксимаба становив понад 124000 £.

4.2.33. Щодо моделювання поза 12 місяцями, результати для адалімумабу розглядалися як характерні для етанерцепту, і був вказаний тільки автор. На відміну від моделей виробників, ICER стійко збільшуються, починаючи з 2 року.

4.2.34. Були виконані однофакторні і багатофакторні аналізи чутливості. Багатофакторні аналізи чутливості ідентифікували сценарії, в яких адаліумаб/етанерцепт можна було вважати економічно ефективним, з ICER в межах від 12000 £ до 118000 £. Важливі фактори, що впливають на тривалу ефективність витрат цих двох препаратів, включали припущення про спонтанне відновлення, показники припинення лікування і показники прогресії BASFI. Багатофакторні аналізи чутливості результатів інфліксимаба не ідентифікували сценарію, в якому ICER став нижче 35000 £.

Подальший аналіз Відділу Підтримки Прийняття Рішень

4.2.35. Після консультації за заявами від цих трьох виробників і Групи Оцінки, Комітет просив відділ прийняття рішень (ВІР) провести додатковий аналіз, щоб ідентифікувати причини значних відмінностей в результатах рентабельності і визначити, чи існувала різниця в результатах, коли було включено узгоджену множину загальних значень параметра.

4.2.36. ВІР включав такі загальні значення параметра в моделі всіх трьох виробників і в моделі Групи Оцінки: 0%-а спонтанна частка тих, які відповіли без лікування ФНП-а інгібіторами; показники прогресії BASFI 0.07 щорічно без лікування ФНП-а інгібітора; показники дострокового припинення лікування ФНП-а інгібіторами 7% щорічно; початкові середні значення BASDAI/BASFI: 6.5/5.6; припущення базового сценарію Групи Оцінки для корисності (які були тими ж, що і в моделі корисності «Schering-Plough»); і припущення базового сценарію Групи Оцінки для параметрів вартості.

4.2.37. ВІР виявив, що використання єдиного набору значень параметра в моделях виробників дало відносно сумісні результати для кожного з препаратів. Дві моделі рентабельності, засновані на різних випробуваннях, представлених «Schering-Plough», показали значення ICER на період більш ніж 20 років 27000 £ або 24000 £ для адаліумабу/етанерцепта і 58000 £ або 50000 £ для інфліксимаба. Модель Wyeth показала ICER 20 000 £ для етанерцепта і 39000 £ для інфліксимаба. Модель Abbott продемонструвала результати 17000 £ для адаліумабу і 43000 £ для інфліксимаба (за 30-річний період часу). Для порівняння, після застосування тих же значень параметра до моделі Групи Оцінки, ВІР знайшов зовсім інші ICER: 42000 £ для адаліумабу/етанерцепта і 82000 £ для інфліксимаба. ВІР зробив висновок, що відмінності в моделях виробників і Групи Оцінки не могли бути пояснені безліччю значень параметра, дослідженою у всіх моделях.

4.2.38. Виконуючи звірку, ВІР виявив, що ключовий фактор відмінностей між моделлю Групи Оцінки і моделями виробників був припущенням, зробленим про ступень розвитку хвороби в випробуваннях у тих, хто відповідав на лікування ФНП-а інгібіторами (тобто, продемонстрованою прогресією BASDAI і BASFI). Модель Групи Оцінки неявно припускає, що ті, хто відповідає на лікування ФНП-а інгібіторами, зазнають розвиток хвороби. Це впливає з пристосування квадратного рівняння до короткочасних даних клінічного випробування, і їхнього екстраполювання за досліджуваний 20-річний період часу. У моделях виробників передбачається, що не буде ніякого розвитку хвороби. ВІР зазначив, що є незначне свідчення того, як прогресія течії анкілозуючого спондиліту змінюється після лікування ФНП-а інгібіторами.

4.2.39. ВІР застосовував припущення про відсутність розвитку хвороби після 1 року для тих, хто відповідає на лікування ФНП-а інгібіторами, до моделі Групи Оцінки, яка включала загальні значення параметра. Це дало виправлені результати для адаліумабу / етанерцепта від 30 000 £ за отриману QALY до 42000 £ за отриману QALY. Якщо відсутність розвитку хвороби не було прийнято для адаліумабу або етанерцепта після 20 тижнів, ICER становить 22000 £ за отриману QALY. Еквівалентний ICER для

інфліксимаба, якщо відсутність розвитку хвороби не було прийнято після 20 тижнів, становив 49000 £ за отриману QALY. ВПР прокоментував, що припущення про нульові відповіді в групі плацебо було сприятливим. Якщо це припущення не зроблено, ICER для моделі Групи Оцінки рухається з 30000 £ за отриману QALY до 47000 £ за отриману QALY, якщо відсутність розвитку хвороби не враховано після першого року, і з 22000 £ за отриману QALY до 31000 £ за отриману QALY, якщо відсутність розвитку хвороби не враховано після перших 20 тижнів.

4.2.40. Виробник інфліксимабу забезпечив оцінки його власної моделі з припущеннями, що вказані як ідентичні викладеним в аналізі ВПР. Кінцеві ICER становили 48000 £ за отриману QALY, якщо інфузії проводилися раз на 6 тижнів, і 37000 £, якщо інфузії проводилися раз на 8 тижнів. Виробник повідомив, що в поточній британській практиці з 8-тижневими інтервалами інфліксимаб застосовують рідше, і що тому більш адекватно засновувати оцінки рентабельності на 8-тижневому, а не 6-тижневому циклах. Виробник також забезпечив оцінки ICER з урахуванням діапазону категорій ваги пацієнта. Аналіз оцінив, що 15% пацієнтів в найнижчій ваговій категорії потребуватимуть тільки 3 флакони інфліксимабу для інфузії, і якщо інфузії, як передбачається, будуть проводитися раз на 8 тижнів, вартість за отриману QALY складе 26200 £ для цієї групи пацієнтів. ICER для інфузій з частотою раз на 8 тижнів для цієї групи пацієнтів (якщо використовують зрізи профілів BASDAI і BASFI), починаючи з 20 тижня, становив 28000 £ за отриману QALY, якщо передбачалося, що в групі плацебо відповідь була відсутня, і 39000 £ за отриману QALY, якщо ця відповідь зустрічалася у 17% пацієнтів, як у базовому сценарії LRiG. Еквівалентні показники з 6-тижневими ін'єкціями становили 39000 £ за отриману QALY і 54000 £ за отриману QALY. ICER, представлені виробником на тій самій основі, що й 26200 £ вище, з урахуванням потреби в 4 флаконах (за оцінкою, необхідні для 45% пацієнтів у середній ваговій категорії), складуть 37000 £, і при потребі в 5 флаконах (по оцінці, необхідні для 40% пацієнтів в найвищій ваговій категорії) складуть 47900 £ за отриману QALY. Виробник також припустив, що ці оцінки ефективності витрат інфліксимабу будуть нижче внаслідок оптимізації флакону (розподіл флаконів для зниження відходів), і тому що в поточній клінічній практиці поширене використання більш низької дози 3 мг/кг, а не дози 4 мг/кг, яка рекомендується в реєстраційному свідоцтві.

4.3. Розгляд доказів

4.3.1. Комітет розглянув доступні дані клінічної ефективності та ефективності витрат адаліумабу, етанерцепта та інфліксимаба щодо лікування анкілозуючого спондиліту, розглянувши свідоцтво сутності умови і значення, заснованих на перевагах цих препаратів у людей з анкілозуючим спондилітом, їх представників і клінічних фахівців. Також враховувалася потреба взяти до уваги ефективне використання ресурсів NHS.

4.3.2. Комітет обговорював свідоцтво клінічної ефективності ФНП- α інгібіторів. Було відзначено, що статистично значні поліпшення показників активності хвороби, функціональної інвалідності і складних результатів спостерігалися на 12 тижні і, в деяких дослідженнях, на 24 тижні. Комітет отримав звітку від експертів пацієнтів, що деякі люди з анкілозуючим спондилітом, які отримували ФНП- α інгібітори, зазнали вражаючих поліпшень щодо їхніх симптомів і їхньої функціональної здатності. Комітет зазначив, що багато учасників досліджень продовжували отримувати НПЗП і БПРП поряд з лікарським препаратом дослідження. Комітет вирішив, що будь-який ефект внаслідок паралельної терапії НПЗП або БПРП під час випробувань, ймовірно, буде подібним в обох групах лікування. Комітет вирішив, що є явний доказ клінічної ефективності ФНП- α інгібіторів у людей з важким активним анкілозуючим спондилітом в порівнянні з плацебо

в найближчій перспективі.

4.3.3. Комітет обговорював тривале використання ФНП-а інгібіторів в лікуванні анкілозуючого спондиліту. Комітет звернув увагу на те, що довічне використання ФНП-а інгібіторів в лікуванні анкілозуючого спондиліту, можливо, не є адекватним через потенціал несприятливих явищ, включаючи алергічні реакції, лімфому, погіршення серцевої недостатності і збільшений ризик інфекцій, таких як туберкульоз. Комітет отримав інформацію від клінічних фахівців про те, що лікарі і пацієнти ретельно оцінюють потенційні ризики та переваги, вирішуючи, чи починати терапію ФНП-а інгібіторами та чи продовжувати лікування в подальшій перспективі.

4.3.4. Комітет обізнаний, що ФНП-а інгібітори можуть потенційно вплинути на тривалі результати, пов'язані зі структурним пошкодженням у межах хребетного стовпа і ефекти анкілозу, але це все ще є областю невизначеності, і в даний час РКД бракує свідчень для цього ефекту. Комітет отримав інформацію від клінічних фахівців про те, що ці засоби, ймовірно, будуть мати подібну клінічну ефективність при лікуванні захворювань хребта.

4.3.5. Комітет вважає, що відмінності в клінічній ефективності між адалімумабом, етанерцептом і інфліксимабом з результатів повідомляли загалом РКД. Відзначено, що ніякі прямі порівняльні дослідження не були ідентифіковані, і обговорюються непрямі порівняння, використані Групою Оцінки. Комітет зазначив у непрямих порівняннях, що ніякі статистично значущі відмінності в основному результаті і показниках відповідей ASAS виявлені не були. Відзначено, що лікування інфліксимабом було пов'язане з більшим зниженням середнього показника BASDAI, ніж лікування адалімумабом і етанерцептом на 12 тижні, але що ця різниця перестала бути статистично значною на 24 тижні. Комітет зробив висновок, що адекватним виведення різниці в клінічній ефективності препаратів з використанням результатів, що генеруються з цих непрямих порівнянь, не буде.

4.3.6. Комітет вважав, що потенціал для ФНП-а інгібіторів відрізнявся за їхньою ефективністю в лікуванні особливостей анкілозуючого спондиліту, крім хвороби хребта; наприклад, периферичний артрит і позасуглобні прояви, такі, як запальне захворювання кишечника і увеїт. Комітет сповіщений, що, в принципі, різниця потенціалів між ФНП-а інгібіторами стосовно їхнього впливу на ці додаткові функції буде важлива для людей з анкілозуючим спондилітом, але відзначається, що відмінності між ФНП-а інгібіторами були продемонстровані на доказовій основі. Комітет зазначив, що більша частина свідчень про переваги ФНП-а інгібіторів в лікуванні позасуглобових проявів була заснована на популяції людей з особливими станами, такими як псоріаз, запальне захворювання кишечника або увеїт. Комітет зазначив, що центральні дослідження у людей з анкілозуючим спондилітом не оцінювали ефективність цих препаратів для лікування позасуглобових проявів хвороби. Крім того, відповідні докази анкілозуючого спондиліту, представлені для інфліксимаба і адалімумабу, були засновані на дослідженнях спостереження, у більшості яких був невеликий розмір вибірки, і вони не були розроблені, щоб визначати ефективність цих препаратів при позасуглобових проявах. Тому Комітет зробив висновок, що немає переконливого свідчення, що дозволяє достовірно виявити відмінності між клінічною ефективністю ФНП-а інгібіторів на цих основах при короткому або тривалому терміні.

4.3.7. Комітет розглянув свідчення ефективності витрат для ФНП-а інгібіторів. Комітет обговорив змінні структури, припущення і вхідні дані в кожній з економічних моделей виробників і в моделі Групи Оцінки. Зокрема він обговорював невизначеність, що стосується припущень, які мали бути зроблені, щоб оцінити ICER за довготривалими горизонтами, адекватними до цієї хронічної хвороби. Ця невизначеність стосується:

- довгострокової ефективності ФНП- α інгібіторів в управлінні активністю захворювання;
- чи уповільнюють або зупиняють ФНП- α інгібітори прогресування структурних пошкоджень у хребті та функціональної інвалідності, пов'язаної з анкілозом;
- частки людей з анкілозуючим спондилітом, у яких може виникати значне поліпшення їхнього стану без лікування ФНП- α інгібіторами;
- швидкості, з якою хвороба прогресує в тих, хто піддається лікуванню, тих, хто не реагує на нього, і в групі плацебо;
- рівня, на якому людина, як очікується, припинить лікування ФНП- α інгібіторами;
- ступіня погіршення стану людини, на який можна чекати, якщо терапія припиняється;
- горизонту часу, необхідного для розгляду економічної ефективності лікування хвороби Бехтерева ФНП- α інгібіторами.

4.3.8. На додаток до проблем, перерахованих у розділі 4.3.7, Комітет зазначив подальші проблеми розгляду. Припущення щодо тривалого безперервного лікування, зроблене в моделях, не відповідало уявленню про те, що може бути бажаним припинення лікування ФНП- α інгібіторами після проміжку часу, відпущеного через невизначеність щодо ризику і користі тривалої терапії. Комітет розуміє, що лікарі і пацієнти ретельно оцінюють потенційні ризики та переваги, розглядаючи тривале продовження лікування ФНП- α інгібіторами. Комітет також обговорював підняті питання про моделі виробників в доповіді про оцінку та відповідних відповідях, забезпечених виробниками під час консультації. Комітет обговорив приклад звірки та додатковий аналіз, виконаний ВІР, і погодився, що ключові припущення, що впливають на оцінки ефективності витрат всіх моделей, стосувалися тривалої прогресії BASDAI і BASFI під час отримання пацієнтами лікування, а також зниження ступеня хвороби у людей в групі плацебо. Розглядалися загальні припущення, які залишилися, і які були використані для звірки моделі (як докладно зазначено в розділі 4.2.36), та були більш вірогідними, за винятком припущення про відсутність спонтанного поліпшення симптомів, еквівалентного відсутності відповіді плацебо (як обговорювалося в розділі 4.3.10).

4.3.9. Комітет обговорював зниження активності хвороби та поліпшення функціональної здатності під час проведення лікування ФНП- α інгібіторами. Очевидно, що в поточній клінічній практиці, яка викладена в керівних принципах БРТ 2004 року, лікування ФНП- α інгібіторами скасовується у людей, у яких немає точно встановленої і тривалої відповіді на лікування. Крім того, Комітет вважав біологічно вірогідним, що функціональна детеріорація могла б бути відвернена у тих людей, у яких запальний процес контролювався, що було зазначено тривалим скороченням активності хвороби. Також було б обгрунтовано змодельовати стійкі профілі BASDAI і BASFI в довгостроковій перспективі, якщо використання лікування ФНП- α інгібіторами тривало тільки у людей з довгостроковою відповіддю на лікування згідно керівним принципам БРТ. Комітет вважав, що припущення ВІР про стійкі значення BASDAI і BASFI після 20 тижнів було адекватно в цьому контексті. Також вважали, що остаточний ICER 22000 £ за отриману QALY, обчислений ВІР для адаліумабу і етанерцепта з використанням моделі Групи Оцінки, в якій BASDAI і BASFI залишаються стабільними після 20 тижнів, був імовірний в цьому контексті. Комітет зазначив, що ICER для інфліксимабу з використанням стійких профілів BASDAI і BASFI, становив 49000 £ за отриману QALY.

4.3.10. Комітет вважав, що припущення щодо відсутності спонтанного вирішення симптомів, еквівалентного відсутності відповіді плацебо, було малоімовірним. Стало відомо від ВІР, що якщо 17%-ва відповідь у групі плацебо враховується (як у початкової моделі Групи Оцінки), тоді ICER 22000 £ за отриману QALY збільшиться до 31000 £ за отриману QALY для етанерцепта і адаліумабу. Комітет вважав, що ці два показники представляли обгрунтований діапазон ефективності витрат, заснований на свідочстві. Еквівалентні значення для інфліксимаба становили від 49000 £ до 65000 £ за отриману

QALY. Тож у підсумку, беручи до уваги всі попередні припущення, Комітет зробив висновок, що адаліумаб і етанерцепт для лікування тяжкого анкілозуючого спондиліту можна було вважати рентабельним використанням ресурсів NHS в контексті досягнення безперервної відповіді на лікування.

4.3.11. Комітет обговорював ефективність витрат інфліксимабу надалі. Комітет погодився з припущенням в моделі Групи Оцінки еквівалентної клінічної ефективності для цих трьох препаратів, оскільки це узгоджувалося з міркуваннями Комітету, викладеними в розділах 4.3.4 і 4.3.5. Тому Комітет зробив висновок, що використовуваний більш високий ресурс і витрати, пов'язані з інфліксимабом, враховували його знижену ефективність витрат в порівнянні з адаліумабом і етанерцептом.

4.3.12. Комітет розглянув інформацію, забезпечену виробником, про фактори, які могли зменшити передбачувані ICER інфліксимабу в порівнянні з плацебо. Ця інформація включала змінні припущення для: частоти інфузій (8-тижневі, а не 6-тижневі інтервали), оптимізації флакона, зміни категорії ваги пацієнта і використання зниженої дози 3 мг/кг, а не 5 мг/кг. Було відзначено, що виробник повідомив базовий сценарій з ICER 48000 £ за отриману QALY з його власної моделі, з урахуванням припущення про ідентичність аналізу ВПР.

4.3.13. Комітет обговорив частоту інфузій та зазначив, що виробник представив значення ICER, засновані на інфузіях раз на 8 тижнів, а не раз на 6 тижнів. Комітет знав, що реєстраційне свідоцтво вказало 6 - або 8-тижневу схему дозування, але відзначив, що центральні випробування для інфліксимаба використовували 6-тижневу підтримуючу дозу, і що не було ніякого свідоцтва РКД, щоб підтримати припущення про рівну клінічну ефективність, якщо менш часта 8-тижнева схема дозування була прийнята як режим. Тому Комітет не враховував ICER 37000 £ за отриману QALY внаслідок нестачі свідоцтва РКД для ефективності 8-тижневої схеми; крім того, не вважалося, що 8-тижнева схема відповідала головному базису ICER

4.3.14. Комітет також обговорював ефективність витрат інфліксимабу для людей в різних категоріях ваги, представлених виробником. Комітет зазначив, що для людей в найнижчій групі ваги (з 40 до 60 кг), для яких потрібні тільки 3 флакони на інфузію, виробник повідомив ICER 26000 £ за отриману QALY, враховуючи 8-тижневі інтервали інфузії. Комітет вважав, що еквівалентний ICER з моделі Групи Оцінки знаходився між 28000 £ і 39000 £ за отриману QALY. Однак передбачалося, що ці ICER були недооцінені, тому що вони були засновані на 8-тижневих інфузіях з урахуванням тієї ж ефективності, що і для 6-тижневих інфузій, отриманих з центрального РКД. Комітет вважав, що найвірогідніший діапазон ICER для цієї категорії ваги з використанням ін'єкцій раз на 6 тижнів складав від 39000 £ до 54000 £ за отриману QALY (засновано на припущеннях, що лежать в основі ICER в розділі 4.3.10).

4.3.15. Комітет потім обговорював ICER 20800 £, 31600 £ і 42500 £, представлені виробником з урахуванням оптимізації флакона, засновані на середньому значенні ваги в трьох вагових групах 50 кг, 70 кг і 90 кг. Також зазначено, що еквівалентний ICER з моделі Групи Оцінки, заснований на середній вазі 50 кг і інфузіях раз в 6 тижнів, становив 33000 £. Тому Комітет вважав, що ICER, представлені виробником, були недооцінені, відзначаючи, що вони були обчислені з урахуванням інфузії раз в 8 тижнів, а не 6 тижнів. Обговорювалося середнє значення і розподіл ваги людей з анкілозуючим спондилітом, із зазначенням того факту, що за оцінками на підставі реєстру біопрепаратів БРТ менше ніж 15% людей важили менше 60 кг. Комітет вважав, що припущення про 3.74 флакона в середньому на людину для цілої групи (як прийнято в Групі Оцінки і в обчисленнях базового сценарію ВПР), засноване на розподілі ваги тіла в реєстрі біопрепаратів БРТ, було обґрунтованим. Таким чином, Комітет не був переконаний, що припущення, представлені

виробником щодо розподілу флакона, відповідають тому, що спостерігається при сталій технології в популяції людей з анкілозуючим спондилітом.

4.3.16. Комітет також обговорював припущення про те, що доза інфліксимабу, використовувана в клінічній практиці, часто становить 3 мг / кг, а не 5 мг / кг, зазначені в реєстраційному свідоцтві. Комітет усвідомлював, що використання більш низької дози також знизить початкову вартість інфліксимабу, але не був переконаний, що ICER, засновані на дозі 3 мг / кг, були справедливі через відсутність свідоцтва PCI, здатного підтримати припущення про еквівалентність клінічної ефективності між більш низькою дозою і специфічно зазначеною в реєстраційному свідоцтві. Крім того, припущення про зазвичай використовувані 8-тижневі інфузії не вважали адекватним з міркувань, обговорених у розділі 4.3.13.

4.3.17. Комітет обговорював перевагу пацієнта щодо специфічних препаратів, які можуть бути під впливом способу і частоти їхнього застосування. Від експертів пацієнтів стало відомо, що люди оцінюють наявність вибору терапії. Комітет розглядав правила Інституту на соціальних суб'єктивних оцінках в цьому відношенні; зокрема, правило розглянути особистий вибір і повагу до свободи, але без впливу на сприяння використанню засобів, які неефективні економічно. Оскільки два рентабельних варіанти лікування (етанерцепт і адаліумаб) рекомендуються для лікування анкілозуючого спондиліту, і тому що наявний доказ переконав Комітет, що інфліксимаб неефективний економічно в лікуванні цього стану, було зроблено висновок про те, що не можна рекомендувати використання інфліксимабу просто на основі вибору альтернативного лікування.

4.3.18. Комітет далі обговорював обставини використання інфліксимаба для тих людей, у яких є проблеми з самостійним введенням собі ін'єкцій. Було прийнято до уваги, що результати в розділах 4.2.39 і 4.2.40 вказували, що ICER етанерцепта і адаліумабу були в основному більш низькими, від 22000 £ до 31000 £ за отриману QALY, в порівнянні з інфліксимабом (від 49000 £ до 65000 £ за отриману QALY). Комітет розглядав ефективність різниці у вартості між інфліксимабом і етанерцепта або адаліумаб. Комітет зазначив, що лікування з вибором етанерцепта або адаліумабу надасть людям з анкілозуючим спондилітом варіанти дозування (раз або 2 рази на тиждень, і раз на два тижні, відповідно). Крім того, Комітет вважав, що плани підшкірного дозування етанерцепта або адаліумабу були такими, що додаткові варіанти цілком могли бути ідентифіковані для людей, у яких були труднощі з самостійним введенням собі ін'єкції, включаючи допомогу своїми силами (наприклад, від членів сім'ї або персоналу охорони здоров'я) або відвідування закладів охорони здоров'я для проведення ін'єкцій. Комітет зазначив, що якщо люди з анкілозуючим спондилітом, як передбачалося, вимагали допомоги з боку працівника охорони здоров'я (наприклад, їхнього терапевта) для проведення маніпуляцій замість самостійного введення ін'єкцій, ефективність витрат адаліумабу і етанерцепта знизиться внаслідок додаткових витрат на введення. Проте Комітет зробив висновок, що в підсумку ці додаткові витрати на введення в середньому не будуть переважувати більш високі витрати на лікування інфліксимабом до такої міри, що інфліксимаб стане більш економічно ефективний, ніж адаліумаб або етанерцепт в цій групі пацієнтів. Комітет обговорював, чи могли певні групи людей бути в невідповідному положенні при цьому підході. Комітет зробив висновок, що люди, у яких є труднощі з самостійним введенням собі ін'єкції, не будуть у невідповідному положенні або змушені використовувати інше лікування, тому що буде доступний вибір двох типів лікування з відмінними схемами дозування для підшкірної ін'єкції, і додаткові варіанти для осіб, нездатних ввести собі ін'єкцію, будуть зроблені доступними. Комітет не ідентифікував недоліків, що виходять з використання підшкірних ін'єкцій із сторонньою допомогою, в порівнянні з внутрішньовенною інфузією, враховуючи, що обидва методи вимагають участі інших людей у застосуванні лікування, а внутрішньовенне введення може застосовуватися тільки в медичному середовищі.

4.3.19. Комітет обговорював критерії для початку терапії ФНП-а інгібіторами. Загалом вони відповідали критеріям, викладеним у керівних принципах БРТ при призначенні ФНП-а інгібіторів у дорослих з анкілозуючим спондилітом з точки зору діагностичних критеріїв (модифіковані нью-йоркські критерії), підтвердженню тривалої активної хвороби хребта і нездатності традиційного лікування контролювати симптоми. Підтвердження тривалої активної хвороби хребта має бути продемонстровано показником принаймні в 4 одиниці за BASDAI і принаймні в 4 см за ВАШ болі в спині від 0 до 10 см, в двох випадках з інтервалом принаймні в 12 тижнів без будь-якої зміни лікування. Традиційне лікування двома або більше нестероїдними протизапальними препаратами, що приймалися послідовно в максимальному дозуванні, яке переноситься, або в рекомендованому дозуванні протягом 4 тижнів, повинно було бути нездатним контролювати симптоми. Комітет був поінформований, що для того, щоб гарантувати, що хронічний стан важкої хвороби було встановлено, і уникати лікування спалахів активності хвороби, які могли спонтанно стихнути, було важливим, щоб ці критерії строго дотримувалися. Комітет далі зробив висновок, що використання адаліумабу і етанерцепта від важкого активного анкілозуючого спондиліту повинно бути ініційоване і повинно контролюватися тільки медичними фахівцями, що мають досвід діагностування та лікування цього стану.

4.3.20. Комітет обговорював дослідження і визначення відповідності початкового відповіді після ініціювання лікування ФНП-а інгібіторами, і застосовність правила припинення/продовження у людей без відповідної початкової відповіді. Комітет зробив висновок, що рішення продовжувати лікування повинно бути засноване на відповіді на лікування, оціненій на 12 тижні після ініціювання. Якщо не виконувалися критерії відповіді, встановлені як скорочення BASDAI на 50% у порівнянні зі значенням до лікування, або скорочення на 2 одиниці і більше, разом з скороченням болю в спині по ВАШ на 2 см і більше, лікування повинно бути припинено.

4.3.21. Комітет обговорював тривале лікування ФНП-а інгібіторами. Обговорювалася значимість контролю щодо припинення лікування у людей без безперервної відповіді на терапію ФНП-а інгібіторами. Комітет в цілому погоджувався з критеріями, викладеними в керівних принципах БРТ у призначенні ФНП-а інгібіторів, які включають контроль відповіді на лікування та умови припинення лікування. Було схвалено, що керівні принципи БРТ були широко відображені в аналізі рентабельності. Комітет зробив висновок, що відповідь на лікування повинна планомірно контролюватися 12 тижнів. Якщо відповідь не підтримується в плані скорочення значення BASDAI на 50%, або на 2 одиниці і більше порівняно зі значенням до лікування, разом з скороченням болю в спині по ВАШ на 2 см і більше, через 6 тижнів необхідно провести додаткове дослідження. Якщо первинна відповідь не була підтримана в обох випадках, лікування повинно бути припинено.

4.3.22. Комітет обговорював, чи було адекватно розглядати лікування другого ФНП-а інгібітором для особи без відповідної заданої початкової відповіді на лікування (скорочення значення BASDAI на 50%, або на 2 одиниці і більше порівняно зі значенням до лікування, разом з скороченням болю в спині за ВАШ на 2 см і більше), або для тих, що втратили відповідь під час лікування. Комітет вважав, що буде недоречно рекомендувати подальше лікування у відсутність свідчення РКД, що демонструє, що така стратегія була б клінічно або економічно ефективна. Таким чином Комітет укладав, що, якщо в особі не було відповідної початкової відповіді на лікування, або особа втратила відповідь під час лікування, лікування іншим варіантом ФНП-а інгібітора не рекомендується. Однак було відзначено, що можуть бути обставини, за яких перерва в лікуванні у осіб з відповіддю на лікування ФНП-а інгібіторами може бути адекватною, наприклад через бажання завагітніти. За таких обставин Комітет вважає, що повинен використовуватися той же ФНП-а інгібітор, який буде відновлений після перерви лікування, якщо раніше на нього була відповідна підтримувана

відповідь.

4.3.23. Комітет також обговорював можливість використання варіанту ФНП-а інгібітора для людей з непереносимістю, або які мають протипоказання до адаліумабу або до етанерцепта. Біло зроблено висновок, що було б адекватно використовувати інший ФНП-а інгібітор цієї пари як альтернативне лікування, якщо ця непереносимість була очевидна перед першим дослідженням клінічної ефективності на 12 тижні після ініціювання терапії.

4.3.24. Комітет обговорював потребу в реєстрі людей, які отримують ФНП-а інгібітори від важкого активного анкілозуючого спондиліту. Передбачалося, що такий реєстр буде важливий для отримання інформації, необхідної з оцінки довготривалих ризику і користі лікування ФНП-а інгібіторами, і в майбутньому цьому має бути приділено увагу.

5. Виконання

5.1. Комісія Охорони здоров'я оцінює виконання організацій NHS в поєднанні основних норм і норм, що розвиваються, встановлених Міністерством охорони здоров'я в «Стандартах поліпшення здоров'я», випущених у липні 2004р. Держсекретар вказав, що NHS має забезпечити фінансування і ресурси для лікарських засобів та лікування, які зазвичай рекомендувалися технологічними оцінками NICE, протягом 3 місяців від дати публікації керівництва NICE. Основний стандарт C5 вказує, що організації охорони здоров'я повинні гарантувати, що вони відповідають технологічним оцінками NICE.

«Стандарти охорони здоров'я для Уельсу» були випущені Урядом Асамблеї Уельсу в травні 2005р, і служать основою для самооцінки організаціями охорони здоров'я та для зовнішнього огляду і дослідження Відділом контролю Охорони здоров'я Уельсу. Стандарт 12a вимагає, щоб організації охорони здоров'я гарантували, що пацієнтам та сервісним користувачам надають ефективне лікування і догляд, які відповідають технологічному керівництву оцінки NICE. Міністр Законодавчих Зборів Медичного обслуговування і Соціального забезпечення в жовтні 2003р випустив Керівництво, яке потребує того, щоб Локальні Комітети з охорони здоров'я і Довірчі фонди NHS зробили фінансування доступним для початку виконання технологічного керівництва оцінки NICE, зазвичай протягом 3 місяців.

Додаток 1: Джерела доказів, розглянуті Комітетом

- A Доповідь про оцінку для цієї оцінки вартості було підготовлено Liverpool Reviews and Implementation Group (LRiG).
McLeod C, Vagust A, Boland A та ін. Адаліумаб, етанерцепт і інфліксімаб для лікування анкілозуючого спондиліту (травень 2006р).
- B Наступні організації прийняли пропозицію брати участь в цій оцінці. Вони були запрошені зробити заяву і прокоментувати коло охоплених звітом питань, доповідь про оцінку та консультативний документ оцінки вартості (ACD). Консультуючим організаціям надається можливість оскаржити кінцеве визначення оцінки вартості.

Виробники / спонсори:

«Abbott Laboratories Ltd»
«Wyeth Pharmaceuticals»
«Schering-Plough Ltd»

Професіонали / фахівці і групи пацієнтів / фахівців з догляду:

Союз артриту і скелетно-м'язових захворювань

«Arthritis Care»
 «Back Care»
 Британський фонд захворювань мозку і хребта
 Британські працівники охорони здоров'я в ревматології
 Британська ортопедична асоціація
 Британське товариство болю
 Британське товариство реабілітаційної медицини
 Британське ревматологічне товариство
 «Changing Faces»
 Національне товариство анкілозуючого спондиліту
 «Pain Concern»
 Асоціація фізіотерапії болю
 Товариство первинної допомоги ревматології
 Королівська асоціація інвалідності та реабілітації
 Королівський коледж лікарів загальної практики
 Королівський коледж медсестринської справи
 Королівський коледж офтальмологів
 Королівський коледж лікарів
 Королівський коледж лікарів Единбургу

Коментуючі організації (без права оскарження):

«Arthritis Research Campaign»
 Британський Національний Форум
 Група огляду і виконання Ліверпуля, Ліверпульський університет
 Управління з контролю за обігом лікарських засобів і виробів медичного призначення
 Сполученого Королівства Великобританії
 Національний координаційний центр з оцінки медичних технологій
 Конфедерація NHS
 Управління закупівель і постачання NHS
 Підвищення якості NHS в Шотландії
 Товариство дослідження болю в спині

Додаток В : Модифіковані нью-йоркські критерії для діагностування анкілозивного спондиліту

Певний діагноз анкілозуючого спондиліту вимагає відповідності радіологічному критерію і принаймні одному клінічному критерію, як визначено нижче.

Радіологічний критерій

Сакроіліїт, принаймні двосторонній 2 ступеня, або односторонній 3 або 4 ступеня.

Клінічні критерії

- Біль в області попереку і нерухомість довше 3 місяців, яка поліпшується при фізичному навантаженні, але не полегшується в стані спокою.
- Обмеження руху поперекового відділу хребта як в сагітальній, так і у фронтальних площинах.
- Обмеження розширення грудної клітки відносно нормальних значень, з поправкою щодо віку і статі.

Повинні бути вжиті всі належні заходи, щоб гарантувати, що симптоми є наслідком переважно анкілозуючого спондиліту, і що виключений варіант такої причини, як перелом хребта, остеохондроз і фіброміалгія.

NICE technology appraisal guidance 233. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis

1 Настанова

1.1 Голімумаб рекомендується в якості варіанту лікування тяжкого активного анкілозуючого спондиліту тільки у дорослих пацієнтів, за умови що:

він застосовується так само, як описано для адалімумабу та етанерцепту в настанові «Адалімумаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту» (Настанова NICE з оцінки технології № 143)

та

виробник забезпечує 100 мг дозу голімумабу за таку саму ціну, що й 50 мг дозу, відповідно до графіку доступу пацієнта.

1.2 Особи, які в даний час отримують голімумаб для лікування тяжкого активного анкілозуючого спондиліту, які не відповідають критеріям для лікування адалімумабом та етанерцептом, описаним в Настанові NICE з оцінки технології № 143, повинні мати можливість продовжити лікування голімумабом до того часу, коли вони та їх лікар вважатимуть за доцільне припинити лікування.

2 Технологія

2.1 Голімумаб (Simponi, MSD) являє собою людське моноклональне антитіло, яке нейтралізує активність фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α) шляхом запобігання його зв'язуванню з рецепторами. Голімумаб має реєстраційне посвідчення для лікування тяжкого активного анкілозуючого спондиліту у дорослих пацієнтів, у яких спостерігався недостатній рівень відповіді на традиційну терапію.

2.2 Голімумаб протипоказаний пацієнтам з помірним та тяжким ступенем серцевої недостатності та пацієнтам з активною формою туберкульозу або інших тяжких інфекцій. Перед початком терапії медичні працівники повинні перевірити пацієнтів на наявність попередньої вірусної інфекції гепатиту В, а також активної та неактивної (прихованої) інфекції туберкульозу. Для отримання повної інформації про побічні ефекти і протипоказання зверніться до короткої характеристики лікарського засобу (SPC).

2.3 Голімумаб вводиться підшкірно за допомогою попередньо наповненої шприц-ручки. Рекомендована доза становить 50 мг, щомісячно в той же день кожного місяця.

Як вказано в SPC, наявні дані дозволяють припустити, що клінічна відповідь, як правило, досягається протягом 12-14 тижнів лікування (після застосування 3-4 доз). Доцільність продовження терапії у пацієнтів, у яких не проявляється жодних ознак терапевтичного ефекту протягом цього періоду, слід переглянути. У пацієнтів з масою тіла понад 100 кг, у яких анкілозуючий спондиліт не проявляє адекватної клінічної реакції після застосування трьох або чотирьох доз, доза голімумабу може бути збільшена до 100 мг один раз на місяць.

2.4 Ціна голімумабу складає £762,97 за 50 мг попередньо наповнену шприц-ручку (за винятком ПДВ; ціна виробника на травень 2011 року), що дорівнює щорічній вартості £9155,64 (із розрахунку на 50 мг дозу). Ціни можуть змінюватися в різних умовах внаслідок договірних знижок на закупівлю.

2.5 Виробник голіумабу узгодив з Міністерством охорони здоров'я графік доступу пацієнта, згідно з яким доза 100 мг голіумабу буде доступною в системі медичного обслуговування за тією ж ціною, що й доза 50 мг. Міністерство охорони здоров'я вважає, що такий графік доступу пацієнта не становитиме надлишкового адміністративного навантаження на систему медичного обслуговування.

3 Подання заявки виробником

Експертний Комітет (додаток А) розглянув матеріали, подані виробником голіумабу, та огляд цієї заявки Експертною групою з оцінки (ERG; додаток В).

3.1 Виробник надав докази клінічної ефективності голіумабу для лікування тяжкого активного анкілозуючого спондиліту у дорослих пацієнтів. Виробник зробив систематичний огляд літератури та визначив одне дослідження, яке представило докази на користь голіумабу в порівнянні з плацебо: дослідження GO-RAISE. Було виявлено сім інших рандомізованих контрольованих досліджень, що представили докази на користь адаліумабу ($n = 2$) і етанерцепту ($n = 5$) у порівнянні з плацебо. За відсутності прямих порівняльних досліджень виробник провів байесовське порівняння змішаного лікування для оцінки відносної ефективності інгібіторів ФНП- α , використовуючи вісім досліджень, зазначених у систематичному огляді літератури.

3.2 Дослідження GO-RAISE – це багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження, в ході якого 356 дорослих пацієнтів з тяжким активним анкілозуючим спондилітом були рандомізовані для лікування голіумабом 50 мг (138 учасників), голіумабом 100 мг (140 учасників) або плацебо (78 учасників) кожні 4 тижні протягом 24 тижнів. Учасники, у яких не спостерігалось реакції на лікування голіумабом 50 мг до 14 тижня, мали можливість отримувати голіумаб 100 мг («ранній перехід»), починаючи з 16 тижня. На 24 тижні учасники в групі плацебо отримували замасковане лікування голіумабом 50 мг кожні 4 тижні (перехресний перехід). Учасники, які вже отримали лікування голіумабом 50 мг або 100 мг (до 24 тижня), продовжували лікування за своїм режимом дозування. Учасники отримували лікування протягом періоду до 100 тижнів, а оцінка ефективності та безпеки проводилася протягом періоду до 104 тижнів. Первинним результатом була частка пацієнтів з більш ніж 20% поліпшенням симптомів (в тому числі болі у спині та фізичної функції) відповідно до критеріїв Міжнародної робочої групи з оцінки при анкілозуючому спондиліті (ASAS 20) на 14 тижні. Вторинні результати включали частку пацієнтів з ASAS 20, ASAS 40 або ASAS 50/60, а також частку пацієнтів з поліпшенням рівня активності захворювання (відповідно до Батського індексу активності анкілозуючого спондиліту (BASDAI) на більш ніж 20% (BASDAI 20), 50% (BASDAI 50), 70% (BASDAI 70) або 90% (BASDAI 90) на 24 тижні.

3.3 Учасники дослідження GO-RAISE відповідали модифікованим нью-йоркським критеріям для активного анкілозуючого спондиліту протягом 3 місяців або довше до початку лікування. Учасники мали оцінку щонайменше 4 одиниці за BASDAI (шкала від 0 до 10 балів), оцінку болю у спині щонайменше 4 см за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ, шкала від 0 до 10 см) та недостатній рівень відповіді на поточне або попереднє лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НСПЗП) або модифікуючими протиревматичними препаратами (МППП). Вихідні характеристики учасників кожної групи лікування у дослідженні GO-RAISE в цілому були схожими.

3.4 Дослідження GO-RAISE продемонструвало, що на 14 тижні учасники, які отримували лікування голіумабом 50 мг, мали статистично значуще поліпшення симптомів у порівнянні з учасниками, що отримували плацебо, за декількома критеріями результату, в тому числі ASAS 20 (59,4% порівняно з 21,8%, $p < 0,001$), ASAS 40 (44,9% порівняно з 15,4%, $p < 0,001$) і за критеріями BASDAI 50 (45,9% порівняно з 15,4%, $p < 0,001$). Ця перевага зберіглася до 24 тижня з ASAS 20 (55,8% порівняно з 23,1%, $p < 0,001$), ASAS 40 (43,5% порівняно з 15,4%, $p < 0,001$) і за критеріями BASDAI 50 (50,8% порівняно з 14,7%, $p < 0,001$) для голіумабу в порівнянні з плацебо.

3.5 Голіумаб (50 мг і 100 мг) добре переносився учасниками дослідження GO-RAISE, і його профіль безпеки вважався порівнянним з плацебо. Повідомлялося про меншу кількість побічних явищ у пацієнтів, які отримували лікування голіумабом (результати для голіумабу 50 мг і 100 мг були об'єднані) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (5,4% порівняно з 6,5% протягом періоду до 24 тижнів). Побічні явища, що призвели до припинення лікування, були зареєстровані у 2,5% учасників, які отримували лікування голіумабом (результати для голіумабу 50 мг і 100 мг були об'єднані) порівняно з 1,3% учасників у групі плацебо.

3.6 З метою оцінки відносної ефективності інгібіторів ФНП- α відповідно до проблеми прийняття рішення (тобто, адаліумабу та етанерцепту), виробник провів байєсовські порівняння змішаного лікування з використанням сукупних даних дослідження GO-RAISE та семи інших досліджень (див. розділ 3.1) у двох різних часових точках: короткотривалий (16 тижнів) та довготривалий (більш ніж 16 тижнів) аналізи. Результати порівнянь змішаного лікування вказали на те, що голіумаб, етанерцепт та адаліумаб були більш клінічно ефективними, ніж плацебо, відповідно до BASDAI та Батського функціонального індексу анкілозуючого спондиліту (BASFI), а також відповідно до критеріїв ASAS. При порівнянні інгібіторів ФНП- α між собою більшість порівнянь не продемонстрували статистично значущої різниці між голіумабом та препаратами порівняння; винятки становили більш виражене зниження активності захворювання (BASDAI) для голіумабу порівняно з етанерцептом (середня відмінність -0,88; 95% ДІ, CrI від -1,58 до -0,14), а також значне поліпшення за критеріями зміни в рухах спини (BASMI) для адаліумабу порівняно з голіумабом (середня відмінність 0,52, 95% ДІ, CrI від 0,23 до 0,80) на основі даних короткотривалого спостереження.

3.7 Виробник використав дані аналізу змішаного лікування з метою оцінки безпеки інгібіторів ФНП- α . Результати такого аналізу вказують на те, що жоден із інгібіторів ФНП- α не був пов'язаний зі статистично більш тяжкими побічними явищами або припиненням лікування, ніж плацебо. Проте виробник заявив, що результати слід інтерпретувати з обережністю, беручи до уваги рідкісні випадки припинення лікування та побічних явищ під час досліджень. Використання інгібіторів ФНП- α з більшою ймовірністю було пов'язане з реакціями у місці ін'єкції, ніж плацебо. Немає статистично значущих відмінностей між голіумабом та адаліумабом з точки зору припинення лікування (співвідношення шансів 5,52, 95% ДІ, CrI від 0,74 до 54,51), проте була виявлена статистично значуща відмінність між голіумабом та етанерцептом (співвідношення шансів 5,14, 95% ДІ, CrI від 1,03 до 39,21).

3.8 Виробник виконав систематичний пошук та визначив три дослідження з вивчення економічної ефективності інгібіторів ФНП- α порівняно з традиційним лікуванням.

Досліджень порівняння голіумабу з традиційним лікуванням виявлено не було. Виробник представив нову економічну модель, яка складається з короткотривалої схеми прийняття рішення та довготривалої моделі Маркова, що порівнює голіумаб та адаліумаб, етанерцепт і традиційне лікування (в тому числі за допомогою НСПЗП та МПРП). Виробник включив до моделі багато припущень з Настанови NICE з оцінки технології № 143. У базовій моделі приймається рішення про продовження або припинення терапії інгібіторами ФНП- α відповідно до реакції за критеріями BASDAI на 12 тижні. Після початкової схеми прийняття рішення пацієнти слідують моделі Маркова з тривалістю циклів 12 тижнів та часовими рамками 20 років. Якщо пацієнти вже отримують інгібітор ФНП- α , вони або продовжують терапію (статус «на інгібіторі ФНП- α »), або припиняють терапію внаслідок відсутності ефективності або побічних явищ (статус «не на інгібіторі ФНП- α »). Передбачалося, що припинення лікування відбуватиметься в 15% випадків на рік відповідно до Настанови NICE з оцінки технології № 143. Для того щоб змодельовати більш низьку активність захворювання безпосередньо після припинення терапії інгібіторами ФНП- α , до моделі були також включені 12-тижневі тунельні статуси («щойно припинив» та «припинив»). Передбачалося, що пацієнти зі статусом «на інгібіторі ФНП- α » матимуть щонайменше 50% поліпшення за критеріями BASDAI (BASDAI 50) протягом перших 12 тижнів лікування і не припинять терапії. Пацієнти, які проявляють реакцію на лікування, продовжуватимуть лікування інгібіторами ФНП- α . Лікування припиняється у пацієнтів, які не проявляють реакції на лікування, і такі пацієнти переходять на традиційну терапію. Пацієнти у групі традиційного лікування у початковій схемі прийняття рішення входять до моделі Маркова у статусі «не на інгібіторі ФНП- α ». Вони залишаються в цьому статусі, отримуючи фіксовану комбінацію НСПЗП та МПРП, без урахування реакції або без переходу, для уникнення ще більшого ускладнення моделі. Пацієнти можуть померти у будь-якій точці моделі («статус смерті»). Структура моделі не дозволяє переходу між інгібіторами ФНП- α , відповідно до рекомендацій Настанови NICE з оцінки технології № 143. Витрати та незручності, пов'язані з несприятливими наслідками лікування, були включені до моделі, та передбачалося, що вони будуть аналогічними для всіх видів лікування (інгібіторами ФНП- α та традиційної терапії). Частота припинення лікування була застосована у значенні 3,5% стосовно витрат та впливу на здоров'я.

3.9 До моделі було включено прогресування захворювання з використанням шкал BASDAI і BASFI. Дані з дослідження GO-RAISE були використані для розробки прогностичних рівнянь середньої зміни відносно вихідного рівня за шкалами BASDAI і BASFI протягом часу. Ці рівняння були використані для всіх інгібіторів ФНП- α , та виробник передбачив, що бали з даних дослідження GO-RAISE були незмінними протягом 2 років, перед тим як вони вирівнялися або почали зменшуватися. Смертність була включена до моделі та вважалася незмінною для лікування препаратами порівняння на рівні відносного ризику 1,47.

3.10 Хоча дані про загальний стан здоров'я були зібрані за допомогою опитування SF-36 під час дослідження GO-RAISE, виробник не використав їх для оцінки переваг SF-6D на підставі того, що SF-6D не відповідає еталонному варіанту NICE. Потім виробник здійснив спробу розробити алгоритм, заснований на даних, зареєстрованих під час дослідження GO-RAISE. Проте виробник визнав, що ряд ключових змінних (вік, стать і лікувальний ефект) не мають передбачуваного впливу на переваги, пов'язані з здоров'ям. Це не узгоджувалося з опублікованими дослідженнями, які продемонстрували вимірний взаємозв'язок між такими змінними та якістю життя суб'єкта, пов'язаною зі здоров'ям. Зрештою виробник прийняв

рішення, що буде більш доречно використовувати алгоритм для експертного звіту для попередньої Настанови NICE з оцінки технології («Адалімумаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту», Настанова NICE з оцінки технології № 143). Такий алгоритм включав вік, стать, BASFI та BASDAI у рівняння, яке пов'язувало ці змінні зі балами оцінки переваг, пов'язаних з здоров'ям, виміряних за допомогою опитувальника EQ-5D.

3.11 Витрати ресурсів, включені до моделі, включали витрати на придбання препарату, витрати, пов'язані з короткотривалим (12 тижнів) та довготривалим лікуванням анкілозуючого спондиліту, а також витрати на лікування побічних явищ. Витрати на короткотривале лікування для початкової схеми прийняття рішення оцінювалися шляхом опитування чотирьох лікарів. Витрати на довготривале лікування оцінювалися за допомогою результатів за шкалою BASFI з дослідження GO-RAISE із використанням регресійного рівняння з експертного звіту NICE для Настанови NICE з оцінки технології № 143.

3.12 Було продемонстровано, що витрати та кількість років життя з поправкою на якість (QALYs) для голімумабу були порівнянними з такими ж параметрами для інших інгібіторів ФНП- α . Базове співвідношення додаткових витрат і ефективності (ICER) для голімумабу порівняно з традиційним лікуванням склав £26.597 на рік життя з поправкою на якість (додаткові витрати £5119; кількість років життя з поправкою на якість 0,1925). ICER для адалімумабу порівняно з традиційним лікуванням склав £26.747 на рік життя з поправкою на якість (додаткові витрати £4934; кількість років життя з поправкою на якість 0,1845). ICER для етанерцепту порівняно з традиційним лікуванням склав £26.600 на рік життя з поправкою на якість (додаткові витрати £5115; кількість років життя з поправкою на якість 0,1923). Односторонні аналізи чутливості припускають, що ICER для голімумабу порівняно з традиційним лікуванням був більш чутливим стосовно результатів за шкалою BASFI на вихідному рівні, ціни голімумабу та модельного проміжку часу.

3.13 Експертна група з оцінки (ERG) виявила ряд помилок у стратегії пошуку, використаної виробником для визначення доказів клінічної ефективності. Після виправлення цих помилок ERG виявила кілька джерел, які, на її погляд, могли включати відповідну інформацію стосовно побічних явищ, пов'язаних з голімумабом та препаратами порівняння. ERG вважає, що порівняння змішаного лікування, проведені виробником, являли собою належний підхід до синтезу наявних доказів. Тим не менш, вона відмітила, що було доступним лише одне рандомізоване контрольоване дослідження для голімумабу, і більшість досліджень у порівнянні змішаного лікування включали невеликі групи пацієнтів, які були в значній мірі неоднорідними і, можливо, не були досить близькими для об'єднання результатів. Крім того, ERG відзначила, що визначення лікування без інгібіторів ФНП- α (традиційна терапія) варіювало між дослідженнями, і тому було неясно, чи традиційна терапія, представлена в групах, які отримували плацебо в кожному дослідженні, була ідентичною реальному досвіду пацієнтів у клінічній практиці Великобританії.

3.14 ERG виявила деякі помилки в моделі виробника і висловила стурбованість тим, що виробник не провів ретельного випробування внутрішньої валідності моделі. ERG також вважає, що використання коефіцієнтів припинення лікування та побічних явищ, застосованих у моделі для Настанови NICE з оцінки технології № 143 замість результатів порівняння змішаного лікування, було довільним і не було належним чином обґрунтоване. Крім того, ERG заявляє, що переваги у моделі (з регресійного рівняння з Настанови NICE з

оцінки технології № 143) слід інтерпретувати з обережністю, оскільки регресійний коефіцієнт для віку був позитивним, що ERG вважає нелогічним. ERG вважає, що якби виробник використав дані SF-36 з дослідження GO-RAISE для розрахунку переваг, це збільшило б зовнішню валідність моделі. Крім того, оскільки пацієнти під час дослідження GO-RAISE мали можливість переходити на лікування голімумабом 100 мг на 16 тижні, що було обумовлено лише ефектами лікування, а не витратами, ERG вважає, що це могло призвести до занадто оптимістичного базового співвідношення додаткових витрат і ефективності (ICER).

3.15 ERG вважає, що анкілозуючий спондиліт потребує лікування протягом всього життя, і тому вважає, що використання 20-річного проміжку часу у базовій моделі було недоцільним. ERG також поставила під сумнів доцільність використання BASDAI 50 в якості вимірювання реакції на лікування у моделі, в той час як первинним результатом всіх включених досліджень був ASAS 20.

3.16 ERG вважає, що оцінки витрат на медичну допомогу на основі думки чотирьох лікарів не відповідають належній практиці. ERG погоджується, що витрати, пов'язані з конкретними побічними явищами, можуть бути однаковими для всіх препаратів порівняння; проте не погоджується з думкою виробника, що частота побічних явищ для всіх препаратів порівняння буде однаковою. ERG зауважила, що виробник обґрунтував це припущення, вказавши на те, що не було статистично значущої різниці у небажаних явищах між препаратами порівняння. Проте ERG вважає, що результати порівняння змішаного лікування вказують на те, що не було статистично значущої різниці у частоті побічних явищ між інгібіторами ФНП- α , і що, таки чином, ці дані слід було використати у моделі.

3.17 ERG провела дослідницький аналіз із використанням базової економічної моделі виробника. У цьому аналізі всі дані щодо реакції на лікування, припинення лікування та побічних явищ були взяті з порівняння змішаного лікування. Крім того, ERG врахувала вплив зміни часового проміжку з 20 років на тривалість всього життя (60,1 років) та використання ASAS 20 замість BASDAI 50 при оцінці реакції на лікування на 12 тижні. ERG також виправила помилки, виявлені у моделі, та модифікувало рівняння BASFI для прогресування захворювання. Після включення даних щодо реакції на лікування, припинення лікування та побічних явищ з порівняння змішаного лікування для всіх інгібіторів ФНП- α виправлений аналіз базового співвідношення додаткових витрат і ефективності вказав на те, що голімумаб був трохи менш ефективним та потребував менших витрат, ніж інші інгібітори ФНП- α (етанерцепт мав розширені переваги над голімумабом та адалімумабом). В результаті цих аналізів був отриманий ICER для голімумабу, який склав £26.954 на рік життя з поправкою на якість (додаткові витрати £4134; кількість років життя з поправкою на якість 0,1534) порівняно з традиційним лікуванням.

3.18 Повну інформацію щодо доказів можна знайти в заявці виробника та звіті ERG на сайті www.nice.org.uk/guidance/TA233

4 Аналіз доказів

4.1 Експертний Комітет розглянув наявні дані щодо клінічної та економічної ефективності голімумабу, розглянувши докази стосовно природи анкілозуючого спондиліту та значення, яке надається перевагам голімумабу пацієнтами з таким захворюванням, їх представниками та клінічними спеціалістами. Комітет також взяв до уваги ефективне використання ресурсів системи медичного обслуговування.

4.2 Комітет зазначив, що сьогодні голіумаб та етанерцепт рекомендуються NICE в якості варіантів лікування для пацієнтів з тяжким активним анкілозуючим спондилітом, у яких спостерігався недостатній рівень відповіді на традиційну терапію (Настанова NICE з оцінки технології № 143). Комітет заслухав доповіді клінічних спеціалістів та пацієнтів-експертів стосовно того, що інший інгібітор ФНП- α призводиться до збільшення наявних варіантів лікування та забезпечить пацієнтам більш широкий вибір. Клінічні спеціалісти зазначили, що для пацієнтів, які отримують перший інгібітор ФНП- α , приблизно у 20% можуть спостерігатися побічні явища або недостатній рівень відповіді на лікування. Тим не менш, спеціалісти вважають, що більшість таких пацієнтів можуть отримати переваги від спроби використання іншого інгібітора ФНП- α завдяки різниці між механізмами дії препаратів. Комітет зазначив, що перехід на використання іншого інгібітора ФНП- α наразі не рекомендований у Настанові NICE з оцінки технології № 143, за винятком випадків, коли протягом перших 3 місяців лікування виникає непереносимість до першого препарату.

4.3 Комітет заслухав доповіді клінічних спеціалістів та пацієнтів-експертів стосовно того, що анкілозуючий спондиліт може мати деструктивний вплив на якість життя внаслідок болю, зменшення рухливості і порушення сну. Анкілозуючий спондиліт є мультисистемним захворюванням, яке може мати прояви, не пов'язані з опорно-руховим апаратом (в тому числі запалення райдужної оболонки та запальне захворювання кишечника), в тому числі тяжкі. Пацієнти можуть бути не в змозі працювати через свій стан здоров'я. Комітет також заслухав доповіді клінічних спеціалістів та пацієнтів-експертів стосовно того, що голіумаб може забезпечити більшу гнучкість та зниження дискомфорту завдяки тому, що він застосовується лише один раз на місяць порівняно з іншими інгібіторами ФНП- α , які вводяться підшкірно та застосовуються частіше.

4.4 Комітет провів обговорення результатів дослідження GO-RAISE, в ході якого порівнювалися підшкірні ін'єкції голіумабу 50 мг та голіумабу 100 мг з плацебо, які вводилися кожні 4 тижні протягом періоду до 24 тижнів. Комітет зазначив, що під час цього дослідження пацієнти, у яких не спостерігалось відповіді на лікування голіумабом 50 мг на 14 тижні, мали можливість отримувати голіумаб 100 мг, починаючи з 16 тижня. Тому Комітет вирішив, що, хоча дослідження адекватно продемонструвало ефективність зареєстрованої дози (50 мг) голіумабу протягом 14 тижнів, існує невизначеність стосовно величини терапевтичного ефекту дози 50 мг протягом періоду понад 16 тижнів. Тим не менш, Комітет визнав, що в клінічній практиці лікування інгібіторами ФНП- α буде припинено в разі відсутності достатнього рівня клінічної відповіді на 12 тижні, відповідно до Настанови NICE з оцінки технології № 143.

4.5 Комітет провів обговорення терапевтичного ефекту голіумабу та заслухав доповідь виробника про те, що відкритий додатковий період дослідження GO-RAISE продемонстрував, що ефективність зберігалася протягом періоду тривалістю 104 тижні. Клінічні спеціалісти підтвердили, що при застосуванні голіумабу протягом тривалого періоду в інших медичних умовах його ефективність зберігається. Тому Комітет вирішив, що, незважаючи на недостатність даних стосовно довготривалої ефективності голіумабу з дослідження GO-RAISE, існує достатньо доказів для висновку, що голіумаб є клінічно ефективним препаратом для пацієнтів з тяжким активним анкілозуючим спондилітом.

4.6 Комітет провів обговорення клінічної ефективності голіумабу відносно інших доступних інгібіторів ФНП- α . Комітет відзначив результати порівняння змішаного лікування, проведеного виробником, яке виявило невеликі, проте статистично незначущі відмінності між голіумабом та інгібіторами ФНП- α для більшості результатів, в тому числі тяжких побічних явищ. Комітет також зазначив, що аналіз Експертної групи з оцінки (ERG) виявив, що голіумаб є більш ефективним, ніж етанерцепт та адаліумаб, з точки зору поліпшення результатів за шкалою BASDAI, проте існує більш високий ризик припинення лікування голіумабом порівняно з цими іншими препаратами. Тим не менш, Комітет зазначив, що 95% довірчі інтервали цих оцінок є розширеними і, отже, мають високий ступінь неточності. Комітет визнав, що дослідження, включені до порівняння змішаного лікування, продемонстрували різницю між кількістю випадків припинення лікування у пацієнтів, які отримували лікування плацебо або інгібіторами ФНП- α , і що лише невелика кількість випадків припинення лікування спостерігалася у пацієнтів, які отримували плацебо під час дослідження GO-RAISE. Тим не менш, Комітет зазначив, що в цілому спостерігалася невелика кількість випадків припинення лікування під час досліджень, і отже, порівняння між кількістю випадків припинення лікування для кожного інгібітору ФНП- α слід інтерпретувати з обережністю, оскільки існує недостатньо даних, доступних для демонстрації переконливої порівняльної кількості. Комітет також заслухав доповіді клінічних спеціалістів стосовно того, що в клінічній практиці спостерігався профіль ефективності та побічних явищ, подібний до інших інгібіторів ФНП- α , при застосуванні голіумабу за іншими зареєстрованими показаннями. Комітет дійшов висновку, що голіумаб є порівняним з іншими інгібіторами ФНП- α з точки зору ефективності, профілю побічних явищ і ризику припинення лікування.

4.7 Потім Комітет провів обговорення економічної моделі виробника та її критики зі сторони Експертної групи з оцінки (ERG). Комітет відзначив критику ERG стосовно того, що модель не була розроблена з метою оцінки економічної ефективності послідовного застосування інгібіторів ФНП- α . Комітет заслухав доповідь виробника стосовно відсутності доказів ефективності голіумабу при застосуванні в послідовності з іншими інгібіторами ФНП- α . Комітет також заслухав доповіді клінічних спеціалістів стосовно обмеженого досвіду послідовного застосування інгібіторів ФНП- α в клінічній практиці, хоча в даний час Британським товариством ревматології встановлюється реєстр пацієнтів з метою збору даних стосовно довготривалого лікування анкілозуючого спондиліту. Комітет визнав, що оцінки економічної ефективності для голіумабу, ймовірно, будуть відрізнятися при розрахунку в якості первинної терапії порівняно із застосуванням іншого інгібітору ФНП- α . Комітет дійшов висновку, що підхід виробника до структурування економічної моделі є обґрунтованим, і немає достатніх доказів для розгляду клінічної та економічної ефективності послідовного застосування голіумабу після іншого інгібітору ФНП- α .

4.8 Комітет провів обговорення оцінки економічної ефективності виробника та дослідницького аналізу, проведеного ERG. Комітет відзначив критику ERG стосовно економічної моделі виробника. Комітет погодився з тим, що представлені співвідношення додаткових витрат і ефективності (ICER) є в деякій мірі неточними внаслідок відсутності наявних даних для оцінки довготривалої ефективності голіумабу та інших інгібіторів ФНП- α . Крім того, Комітет відзначив, що у всіх аналізах різниця в оцінках вартості та ефективності між інгібіторами ФНП- α є дуже невеликою і що препарати по суті є схожими з точки зору клінічної та економічної ефективності. Комітет зазначив, що графік доступу пацієнта, запропонований виробником, дозволяє підвищення дози до 100 мг, проте без

понесення додаткових витрат. Комітет заслухав доповідь виробника стосовно того, що вартість голіумабу нещодавно була знижена на 1,5%, хоча це мало лише незначний вплив на показники ICER. Комітет був переконаний, що голіумаб продемонстрував порівнянну ефективність і вартість порівняно з гадаліумабом та етанерцептом. Отже, Комітет дійшов висновку, що, незважаючи на застереження з приводу деяких аспектів оцінки економічної ефективності, голіумаб може вважатися ефективним засобом використання ресурсів системи медичного обслуговування, за умови що він застосовується так само, як описано для адаліумабу та етанерцепту в настанові «Адаліумаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту» (Настанова NICE з оцінки технології № 143).

Короткий виклад основних висновків Експертного Комітету

TA233	Назва експертної оцінки: Голіумаб для лікування анкілозуючого спондиліту	Розділ
Основний висновок		
<p>Голіумаб рекомендується в якості варіанту лікування тяжкого активного анкілозуючого спондиліту тільки у дорослих пацієнтів, за умови що:</p> <ul style="list-style-type: none"> він застосовується так само, як описано для адаліумабу та етанерцепту в настанові «Адаліумаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту» (Настанова NICE з оцінки технології № 143) та виробник забезпечує 100 мг дозу голіумабу за таку саму ціну, що й 50 мг дозу, відповідно до графіку доступу пацієнта. <p>Комітет дійшов висновку, що, незважаючи на застереження з приводу деяких аспектів оцінки економічної ефективності, голіумаб може вважатися ефективним засобом використання ресурсів системи медичного обслуговування, за умови що він застосовується так само, як описано для адаліумабу та етанерцепту в настанові «Адаліумаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту» (Настанова NICE з оцінки технології № 143).</p>		<p>1.1</p> <p>4.8</p>
Поточна практика		
<p>Клінічні потреба пацієнтів, в тому числі доступність альтернативних видів лікування</p>	<p>Сьогодні голіумаб та етанерцепт рекомендуються NICE в якості варіантів лікування для пацієнтів з тяжким активним анкілозуючим спондилітом, у яких спостерігався недостатній рівень відповіді на традиційну терапію (Настанова NICE з оцінки технології № 143). Комітет заслухав доповіді клінічних спеціалістів та пацієнтів-експертів стосовно того, що інший інгібітор ФНП-а призводиться до збільшення наявних варіантів лікування та забезпечить пацієнтам більш широкий вибір. Клінічні спеціалісти зазначили, що для пацієнтів, які отримують перший інгібітор ФНП-а, приблизно у 20% можуть спостерігатися побічні явища або недостатній рівень відповіді на лікування. Тим не менш, спеціалісти вважають, що більшість таких пацієнтів можуть отримати переваги від спроби використання іншого інгібітора ФНП-а завдяки різниці між механізмами дії препаратів. Комітет зазначив, що перехід на використання іншого інгібітора ФНП-а наразі не рекомендований у Настанові NICE з оцінки технології № 143, за винятком випадків, коли протягом перших 3 місяців лікування виникає непереносимість до першого препарату. Основна мета лікування – це зменшення впливу стану здоров'я на життя пацієнта. Такий вплив включає біль, зменшення рухливості, порушення сну і знижені можливості працювати.</p>	<p>4.2</p> <p>4.3</p>
Технологія		

ТА233	Назва експертної оцінки: Голіумаб для лікування анкілозуючого спондиліту	Розділ
Пропоновані переваги технології. Наскільки інноваційною є технологія в плані потенціалу значного та істотного впливу на переваги, пов'язані зі здоров'ям?	Голіумаб (Simponi, MSD) являє собою інгібітор фактору некрозу пухлини альфа (TNF- α). Комітет заслухав доповіді клінічних спеціалістів та пацієнтів-експертів стосовно того, що голіумаб може забезпечити більшу гнучкість та зниження дискомфорту завдяки тому, що він застосовується лише один раз на місяць порівняно з іншими інгібіторами ФНП- α , які вводяться підшкірно та застосовуються частіше.	4.3
Якою є позиція лікарського засобу в рамках лікування вказаного стану?	Голіумаб може бути запропонований пацієнтам з тяжким активним анкілозуючим спондилітом, у яких спостерігався недостатній рівень відповіді на традиційну терапію.	4.2
Побічні ефекти	Комітет дійшов висновку, що голіумаб є порівнянним з іншими інгібіторами ФНП- α з точки зору ефективності, профілю побічних явищ і ризику припинення лікування.	4.6
Докази клінічної ефективності		
Наявність, характер та якість доказів	Комітет провів обговорення результатів дослідження GO-RAISE, в ході якого порівнювалися підшкірні ін'єкції голіумабу 50 мг та голіумабу 100 мг з плацебо, які вводилися кожні 4 тижні протягом періоду до 24 тижнів. Виробник представив мережевий мета-аналіз з метою порівняння голіумабу з адаліумабом та етанерцептом.	4.4 4.6
Відношення до загальної клінічної практики у системі медичного обслуговування	Комітет дійшов висновку, що голіумаб є порівнянним з іншими інгібіторами ФНП- α з точки зору ефективності, профілю побічних явищ і ризику припинення лікування.	4.6
Неточності доказів	Комітет вирішив, що, хоча дослідження GO-RAISE адекватно продемонструвало ефективність зареєстрованої дози (50 мг) голіумабу протягом 14 тижнів, існує невизначеність стосовно величини терапевтичного ефекту дози 50 мг протягом періоду понад 16 тижнів.	4.4
Чи існують клінічно значущі підгрупи, для яких наявні дані про диференційну ефективність?	Не застосовується	
Оцінка значення клінічної	Комітет вирішив, що, незважаючи на недостатність даних стосовно довготривалої ефективності голіумабу з дослідження GO-RAISE,	4.5

TA233	Назва експертної оцінки: Голімуаб для лікування анкілозуючого спондиліту	Розділ
ефективності, в тому числі надійності представлених доказів	існує достатньо доказів для висновку, що голімуаб є клінічно ефективним препаратом для пацієнтів з тяжким активним анкілозуючим спондилітом. Комітет вирішив, що, хоча дослідження GO-RAISE адекватно продемонструвало ефективність зареєстрованої дози (50 мг) голімуабу протягом 14 тижнів, існує невизначеність стосовно величини терапевтичного ефекту дози 50 мг протягом періоду понад 16 тижнів.	4.4
Докази економічної ефективності		
Наявність та характер доказів	Виробник представив нову економічну модель, яка складається з короткотривалої схеми прийняття рішення та довготривалої моделі Маркова, що порівнює голімуаб та адалімуаб, етанерцепт і традиційне лікування (в тому числі за допомогою НПЗП та МПРП).	3.8
Невизначеності та достовірності припущень і ввідних даних в економічній моделі	Комітет відзначив критику ERG стосовно економічної моделі виробника. Комітет погодився з тим, що представлені співвідношення додаткових витрат і ефективності (ICER) є в деякій мірі неточними внаслідок відсутності наявних даних для оцінки довготривалої ефективності голімуабу та інших інгібіторів ФНП- α . Крім того, Комітет відзначив, що у всіх аналізах різниця в оцінках вартості та ефективності між інгібіторами ФНП- α є дуже невеликою і що препарати по суті є схожими з точки зору клінічної та економічної ефективності.	4.8
Включення переваг для якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та переваг, пов'язаних з здоров'ям. Чи були виявлені будь-які потенційні значні та істотні переваги, пов'язані зі здоров'ям, що не були включені до економічної моделі, і як вони були розглянуті?	Хоча дані про загальний стан здоров'я були зібрані за допомогою опитування SF-36 під час дослідження GO-RAISE, виробник не використав їх для оцінки переваг SF-6D на підставі того, що SF-6D не відповідає еталонному варіанту NICE. Потім виробник здійснив спробу розробити алгоритм, заснований на даних, зареєстрованих під час дослідження GO-RAISE. Проте виробник визнав, що ряд ключових змінних (вік, стать і лікувальний ефект) не мають передбачуваного впливу на переваги, пов'язані з здоров'ям. Це не узгоджувалося з опублікованими дослідженнями, які продемонстрували вимірний взаємозв'язок між такими змінними та якістю життя суб'єкта, пов'язаною зі здоров'ям. Зрештою виробник прийняв рішення, що буде більш доречно використовувати алгоритм для експертного звіту для попередньої Настанови NICE з оцінки технології («Адалімуаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту», Настанова NICE з оцінки технології № 143). Немає потенційних переваг, пов'язаних зі здоров'ям, що не були включені до економічної моделі.	3.10
Чи існують конкретні підгрупи пацієнтів, для яких технологія є особливо економічно	Не застосовується	

TA233	Назва експертної оцінки: Голіумаб для лікування анкілозуючого спондиліту	Розділ
ефективною?		
Якими є основні фактори економічної ефективності?	Комітет відзначив, що у всіх аналізах різниця в оцінках вартості та ефективності між інгібіторами ФНП- α є дуже невеликою і що препарати по суті є схожими з точки зору клінічної та економічної ефективності.	4.8
Найбільш імовірна оцінка економічної ефективності (представлена у вигляді ICER)	Виправлений аналіз базового співвідношення додаткових витрат і ефективності вказав на те, що голіумаб був трохи менш ефективним та потребував менших витрат, ніж інші інгібітори ФНП- α (етанерцепт мав розширені переваги над голіумабом та адаліумабом). В результаті цих аналізів був отриманий ICER для голіумабу, який склав £26.954 на рік життя з поправкою на якість (додаткові витрати £4134; кількість років життя з поправкою на якість 0,1534) порівняно з традиційним лікуванням.	3.17
Додаткові враховані фактори		
Графіки доступу пацієнтів (PPRS)	Виробник голіумабу узгодив з Міністерством охорони здоров'я графік доступу пацієнта, згідно з яким доза 100 мг голіумабу буде доступною в системі медичного обслуговування за тією ж ціною, що й доза 50 мг.	2.5
Розгляд факторів зняття з виробництва	Не застосовується	
Питання рівності та соціальні оціночні судження	В ході визначення пріоритетних питань або в процесі експертної оцінки не було виявлено жодних питань рівності.	

5 Впровадження

5.1 Держсекретар та Міністр охорони здоров'я Уельсу видали інструкції для системи медичного обслуговування в Англії та Уельсі щодо впровадження Настанови NICE з оцінки технології. Якщо Настанова NICE з оцінки технології рекомендує застосування лікарського засобу або методу лікування, або іншої технології, система медичного обслуговування, як правило, повинна забезпечити фінансування та ресурси для такого впровадження протягом 3 місяців з дати публікації настанови. Якщо Міністерство охорони здоров'я видає змінену редакцію 3-місячної інструкції щодо фінансування, детальна інформація буде доступною на сайті NICE. Якщо настанова NICE з оцінки технології щодо лікарського засобу, методу лікування або іншої технології відсутня, рішення про фінансування має прийматися на місцевому рівні.

5.2 Якщо NICE рекомендує лікарський засіб «в якості варіанту лікування», система медичного обслуговування має забезпечити його доступність протягом періоду, зазначеного в попередньому пункті. Це означає, що, якщо пацієнт має анкілозуючий спондиліт і лікар, відповідальний за його лікування, вважає, що голіумаб є придатним препаратом для лікування, він повинен бути доступним для застосування відповідно до рекомендацій NICE.

5.3 NICE розробив засоби для впровадження цієї настанови в практику організацій (вказані нижче). Такі засоби також доступні на нашому сайті (www.nice.org.uk/guidance/TA233).

- Заява про формування витрат, що роз'яснює вплив цієї настанови на ресурси.
- Додаткова інформація про перевірки з метою контролю місцевої практики.

6 Рекомендації для подальшого дослідження

6.1 Клінічним спеціалістам рекомендується вносити пацієнтів з анкілозуючим спондилітом до реєстру Британського товариства ревматології (див. розділ 4.7).

7 Пов'язана настанова NICE

Опублікована

«Адалімумаб, етанерцепт та інфліксимаб для лікування анкілозуючого спондиліту. Настанова NICE з оцінки технології № 143 (2008 рік)». Доступна на сайті www.nice.org.uk/guidance/TA143

8 Перегляд настанови

8.1 Настанова стосовно цієї технології подаватиметься на перегляд в серпні 2014 року. Відповідальною особою вирішуватиметься питання стосовно перегляду цієї технології на основі інформації, зібраної NICE, та у співробітництві з консультантами та коментаторами.

Додаток А: Джерела доказів, розглянутих Комітетом

А) Звіт Експертної групи з оцінки (ERG) для цієї настанови був підготований на основі систематичного огляду Kleijnen:

- Riemsma R, Joore M, Van Asselt T, et al. Голімумаб для лікування анкілозуючого спондиліту: єдина оцінка технології (квітень 2011 року).

В) Організації, вказані нижче, прийняли запрошення взяти участь у цій оцінці в якості консультантів та коментаторів. Вони були запрошені для коментарів плану кола питань, піднятих у настанові. Організації, вказані в переліку I, були також запрошені для подання письмових заявок. Організації, вказані в переліку II, надали свої експертні висновки щодо голімумабу шляхом надання письмових заяв до Комітету. Організації, вказані в переліку I, II та III, мали можливість оскаржити кінцеве призначення оцінки.

I Виробник / спонсор:

Merck Sharp & Dohme (MSD)

II Групи експертів / спеціалістів та пацієнтів / опікунів:

- «Дія проти болю»
- Організація британських медичних працівників в галузі ревматології
- Національне товариство з проблем анкілозуючого спондиліту
- Товариство з надання невідкладної допомоги в галузі ревматології
- Королівський коледж сестринської справи

- Королівський коледж патологів
- Британське товариство ревматології

III Інші консультанти:

- Міністерство охорони здоров'я
- Уряд Асамблеї Уельсу

IV Організації, що надали коментарі (не надавали письмових доказів та не мали права на оскарження):

- Abbott Laboratories (адалімумаб)
- Організація з надання експертних послуг по введенню препарату до обігу
- Міністерство охорони здоров'я, соціальних послуг та безпеки населення Північної Ірландії
- Програма оцінки технології охорони здоров'я Національного Інституту дослідження в галузі охорони здоров'я
- Організація з підвищення рівня якості охорони здоров'я, Шотландія
- Pfizer (етанерцепт)
- Організація з експертної співпраці з оцінки технології Вест-Мідландс.

C) Вказані нижче особи були вибрані серед клінічних спеціалістів та експертних груп по роботі з пацієнтами з консультантів та коментаторів, які не належать до виробника / спонсора. Вони надали свої особисті експертні висновки щодо голімумабу шляхом надання усних доказів Комітету.

- Др. Хелена Марцо-Ортега – Консультуючий ревматолог та почесний старший викладач, призначений Національним товариством з проблем анкілозуючого спондиліту – клінічний спеціаліст
- Др. Карл Гаффні – Консультуючий ревматолог, призначений Британське товариство ревматології – клінічний спеціаліст
- Пан Бен Хоаре, призначений Національним товариством з проблем анкілозуючого спондиліту – експерт по роботі з пацієнтами
- Пані Джейн Скерретт, призначена Національним товариством з проблем анкілозуючого спондиліту – експерт по роботі з пацієнтами

D) Представники виробника / спонсора, вказані нижче, відвідували засідання Комітету. Вони брали участь лише тоді, коли відповідали на запитання голови Комітету з метою роз'яснення конкретних питань або коментування фактичної точності.

- Merck Sharp & Dohme (MSD)

Зміни після публікації

Лютий 2014 року: розділ щодо впровадження оновлено з метою роз'яснення, що голімумаб рекомендований як варіант лікування анкілозуючого спондиліту. Також проведено незначне додаткове оновлення з метою підтримки актуальності інформації.

Про цю настанову

Настанова NICE з оцінки технології включає застосування нових та існуючих лікарських засобів та методів лікування в системі медичного обслуговування в Англії та Уельсі.

Ця настанова була розроблена із використанням єдиного процесу оцінки технології NICE.

Нами підготована коротка інформація про цю настанову для пацієнтів та осіб, що здійснюють догляд за ними. Засоби для впровадження цієї настанови в практику та інформація про докази, на яких вона заснована, також доступні на сайті.

Відповідальність користувача

Ця настанова представляє точку зору NICE та була підготована після ретельного вивчення наявних доказів. Очікується, що медичні працівники в повній мірі візьмуть її до уваги при прийнятті клінічного рішення. Проте настанова не скасовує особисту відповідальність медичних працівників щодо прийняття рішень з урахуванням особливостей кожного пацієнта, в консультації з пацієнтом та/або його опікуном або особою, що здійснює догляд.

За впровадження цієї настанови несуть відповідальність місцеві уповноважені особи та/або постачальники послуг. Уповноваженим особам та постачальникам послуг нагадується, що вони несуть відповідальність за провадження цієї настанови, в рамках своєї місцевої діяльності та своїх обов'язків щодо уникнення незаконної дискримінації, і що вони мають сприяти заохоченню рівності можливостей. Ніщо в змісті цієї настанови не повинно тлумачитися таким чином, щоб бути несумісним з виконанням цих обов'язків.

NICE Multiple Technology Appraisal. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of ankylosing spondylitis (including a review of technology appraisal 143 and technology appraisal 233)

Мета сфери компетенції / оцінки

Оцінити клінічну ефективність і ефективність витрат інгібіторів ФНП в межах їхніх схвалених показань для лікування анкілозуючого спондиліту і аксіального спондилоартриту без рентгенографічного свідчення анкілозуючого спондиліту.

Обґрунтування

Спондилоартрит - клінічно різноманітна група запальних ревматологічних захворювань, що поділяють спільні генетичні, гістологічні та клінічні симптоми. Хвороби, що належать до цієї групи, включають анкілозуючий спондиліт, псоріатичний артрит, артрит, пов'язаний із запальним захворюванням кишечника, реактивний артрит та недиференційований спондилоартрит. У людей зі спондилоартритом часто наявний генетичний маркерний антиген лейкоцитів людини (HLA)-B27. Клінічні прояви можуть включати біль у попереку, зазвичай запальну за своєю природою, олігоартрит (переважно нижніх кінцівок), ентезіт, дактиліт (пальці, подібні до ковбас) і позасуглобні прояви, такі, як увеїт, запальне захворювання кишечника і псоріаз.

Спондилоартрит може бути класифікований за переважно аксіальним (крижово-клубові суглоби або хребетний стовп) або периферичним залученням. У людей з аксіальним спондилоартритом переважаючим симптомом є біль у попереку із запаленням крижово-клубових суглобів або хребетного стовпа, або їх обох, але у них можуть також спостерігатися залучення периферичних суглобів або позасуглобні прояви спондилоартриту. На ранніх стадіях хвороби рентгенограми крижово-клубових суглобів і хребетного стовпа можуть бути нормальними (так звана 'нерентгенографічна' хвороба), хоча сакроїліїт або запалення хребетного стовпа можуть бути помітні на МРТ ще до того, як буде виявлено структурне пошкодження. Якщо виразно присутній рентгенографічний сакроїліїт (порушення, що очевидно відзначаються при рентгені крижово-клубових суглобів, такі, як ерозії, склероз і частковий або повний анкілоз), хвороба може бути класифікована як анкілозуючий спондиліт. Рентгенографічні зміни хребетного стовпа не є частиною критеріїв класифікації, але новий остеогенез (наприклад, сіндесмофіти і анкілоз хребетного стовпа) є характеристикою анкілозуючого спондиліту.

Нові критерії для класифікації аксіального спондилоартриту були запропоновані дослідженням міжнародного товариства спондилоартриту (ASAS). Для аксіального спондилоартриту, визначеного згідно цим відносно новим критеріям, доступні обмежені епідеміологічні дані. Поширеність анкілозуючого спондиліту, як вважають, коливається від 0.05% до 0.23%. Анкілозуючий спондиліт приблизно в 3 рази більш поширений у чоловіків, ніж у жінок. Нерентгенографічний аксіальний спондилоартрит вражає приблизно однакову кількість чоловіків і жінок, але у чоловіків більш імовірно розвинеться рентгенологічно очевидна хвороба. Початок симптомів зазвичай спостерігається на третьому десятилітті життя.

Традиційна терапія для аксіального спондилоартриту включає термінове протизапальне лікування нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) і фізіотерапію. Інгібітори фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-альфа) (адалімумаб, цертолізумаб пегол, етанерцепт, голімумаб і інфліксимаб) зазвичай використовуються при відсутності адекватної відповіді на традиційну терапію. Технологічна оцінка NICE 143 рекомендує адалімумаб і етанерцепт, як варіанти лікування для дорослих з важким активним анкілозуючим спондилітом, тільки якщо виконуються певні критерії, і не рекомендує інфліксимаб від анкілозуючого спондиліту. Голімумаб також рекомендують у технологічній оцінці NICE 233 як варіант лікування важкого, активного анкілозуючого

спондиліту у дорослих тільки при використанні, описаному для адалімумабу і етанерцепта в технологічній оцінці NICE 143.

Технологія

Адалімумаб (Humira, «AbbVie»), цертолізумаб пегол (Cimzia, «UCB Pharma»), етанерцепт (Enbrel, «Pfizer»), голімумаб (Simponi, «MSD») і інфліксимаб (Remicade, «MSD») інгібують активність фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- α). ФНП-альфа є запальним цитокином або прозапальним медіатором, який включається в запальні процеси за присутності в надмірних концентраціях. Засоби, які інгібують дію ФНП-альфа, могли б таким чином змінити процес запального захворювання. Адалімумаб, цертолізумаб пегол, голімумаб і інфліксимаб - моноклональні антитіла, тоді як етанерцепт - рекомбінантний людський білок злиття рецептора ФНП.

Адалімумаб, етанерцепт, голімумаб і інфліксимаб запатентовані для лікування дорослих з тяжким активним анкілозуючим спондилітом за відсутності правильної відповіді на традиційну терапію. Цертолізумаб пегол дозволений для лікування дорослих з важким активним анкілозуючим спондилітом з невідповідною відповіддю на традиційне лікування або з непереносимістю НПЗП.

Адалімумаб і цертолізумаб пегол також дозволені для лікування дорослих з тяжким аксіальним спондилоартритом без рентгенографічного свідчення анкілозуючого спондиліту, але з об'єктивними симптомами запалення (включаючи підвищений С-реактивний білок і / або позитивну МРТ), з невідповідною відповіддю на традиційне лікування або з непереносимістю НПЗП.

Етанерцепт, голімумаб і інфліксимаб в даний час у Великобританії не схвалені для лікування аксіального спондилоартриту. Етанерцепт і голімумаб вивчаються в клінічних випробуваннях у порівнянні з плацебо у людей з аксіальним спондилоартритом без рентгенографічного свідчення анкілозуючого спондиліту, у яких не було відповідної відповіді на НПЗП. В даний час немає ніяких клінічних випробувань, які б оцінювали інфліксимаб при лікуванні аксіального спондилоартриту.

Коментар робочої групи

Станом на 01.06.2017 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою цертолізумаб пегол в Україні не зареєстровано.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Джерело: 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis

1. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-52.
2. Zhang W, Doherty M, Bardin T, *et al.*; for the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-24.
3. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, *et al.*; for the European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-17.
4. Landewe RB, Gunther K, Lukas C, *et al.* EULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. *Ann Rheum Dis* 2010;69:12-19.
5. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, *et al.*; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-8.
6. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
7. Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, *et al.* EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1172-6.
8. The AGREE Collaboration. Appraisal and Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) Instrument, 2001. www.agreecollaboration.org (accessed Feb 2010).
9. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, *et al.* Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med* 2007;4:e78.
10. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, *et al.* How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007;147:224-33.
11. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, *et al.* Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/ EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.
12. van der Heijde D, Bellamy N, Calin A, *et al.* Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;24:2225-9.
13. Braun J, Pham T, Sieper J, *et al.*; ASAS Working Group. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
14. Braun J, Davis J, Dougados M, *et al.* First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:316-20.
15. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP *et al.* (Second) Update of the ASAS recommendations on the use of TNF-blockers in ankylosing spondylitis [abstract]. *Arthritis and Rheumatism* 2009;60(Suppl 10): 1790.
16. Hewlett SA. Patients and clinicians have different perspectives on outcomes in arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:877-9.
17. Kiltz U, van der Heijde D, Mielants H, *et al.* ASAS/EULAR recommendations for the

management of ankylosing spondylitis: the patient version. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1381-6.

18. Gossec L, Dougados M, Phillips C, *et al.* Dissemination and evaluation of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis: results of a study among 1507 rheumatologists. *Ann Rheum Dis* 2008;67:782-8.

19. Braun J, Sieper J. [Dissemination and evaluation of ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis in Europe]. *Z Rheumatol* 2009;68:417-19.

20. Braun J, Zochling J, Marker-Hermann E, *et al.* [Recommendations for the management of ankylosing spondylitis after ASAS/EULAR. Evaluation in the German language area]. *Z Rheumatol* 2006;65:728-42.

21. Burgos-Vargas R, Abud-Mendoza C, Diaz-Jouanen E, *et al.* [Treatment guidelines for ankylosing spondylitis and its effect on Mexican rheumatology]. *Gac Med Mex* 2009;145:41-9.

22. Kiltz U, Feldtkeller E, Braun J. [Patient evaluation of the German version of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis]. *Z Rheumatol* 2008;67:694-700; 702.

23. Kiltz U, Feldtkeller E, Braun J. German patient version of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Z Rheumatol* 2010;69:171-4; 176-9.

24. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.

25. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, *et al.* 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;68:770-6.

26. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, *et al.* The development of assessment of spondyloarthritis international society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.

27. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, *et al.* Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI Group. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68:1520-7.

28. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, *et al.* The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 2):ii1-44.

29. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, *et al.* Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *J Rheumatol* 2010;37:1195-9.

30. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P *et al.* Severity of baseline magnetic resonance imaging—evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:3413-18.

31. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, *et al.* Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1756-61.

32. Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, *et al.* Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i2-29.

33. Zink A, Braun J, Listing J, *et al.* Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis—results from the German rheumatological database. German Collaborative Arthritis Centers. *J Rheumatol* 2000;27:613-22.

34. WHO. International classification of functioning, disability and health. Geneva: World Health Organization, 2001.

35. Boonen A, Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, *et al.* The ASAS/WHO ICF core sets for ankylosing spondylitis: how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis* 2010;69:102-7.

36. Spoorenberg A, de Vlam K, van der Linden S, *et al.* Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis. Reliability and change over 1 and 2 years. *J Rheumatol* 2004;31:125-32.

37. van der Heijde D, Landewe R, van der Linden S. How should treatment effect on spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis be measured? *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1979-85.
38. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database SystRev* 2008;1 :CD002822.
39. Vander Cruyssen B, Ribbens C, Boonen A, *etal.* The epidemiology of ankylosing spondylitis and the commencement of anti-TNF therapy in daily rheumatology practice. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1072-7.
40. Karberg K, Zochling J, Sieper J, *etal.* Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005;32:1290-8.
41. Vosse D, Landewe R, van der Heijde D, *etal.* Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839-42.
42. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, *etal.* Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;69:579-81.
43. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM, *etal.* Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;37:161-6.
44. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, *etal.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
45. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP *etal.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
46. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1209-27.
47. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a metaanalysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1317-25.
48. van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, *etal.* Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1205-15.
49. Sieper J, Klopsch T, Richter M, *etal.* Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, double-blind, controlled study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:323-9.
50. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, *etal.* MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1466-9.
51. Wanders A, Heijde D, Landewe R, *etal.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:1756-65.
52. ElMiedany Y, Youssef S, Ahmed I, *etal.* The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective cox-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311-17.
53. Dougados M, Simon P, Braun J, *etal.* ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249-51.
54. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database SystRev* 2005;2: CD004800 .
55. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, *etal.* Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1147-53.
56. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, *etal.* Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis patients: a randomized, double-blind study

(ASCEND Trial). *Arthritis and Rheumatism*. Published Online First: January 2011. doi:10.1002/art.30223.

57. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004524.

58. Haibel H, Brandt HC, Song IH, *et al.* No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-21.

59. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, *et al.*; ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54:2136-46.

60. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, *et al.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:3402-12.

61. Braun J, McHugh N, Singh A, *et al.* Improvement in patient-reported outcomes for patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept 50 mg once-weekly and mg twice-weekly. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:999-1004.

62. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, *et al.*; ATLAS Study Group. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-21.

63. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, *et al.* Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:1981-91.

64. Barkham N, Keen HI, Coates LC, *et al.* Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis and Rheumatism* 2009;60:946-54.

65. Braun J, Inman R. Clinical significance of inflammatory back pain for diagnosis and screening of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1264-8.

66. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, *et al.* The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis and Rheumatism* 2008;59:234-40.

67. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, *et al.*; ATLAS Study Group. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68:922-9.

68. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, *et al.* Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:346-52.

69. Braun J, Baraliakos X, Listing J, *et al.* Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-5.

70. Braun J, Landewe R, Hermann KG, *et al.*; ASSERT Study Group. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54:1646-52.

71. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, *et al.* Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis and Rheumatism* 2008;58:1324-31.

72. Braun J, Baraliakos X, Listing J, *et al.* Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis and Rheumatism* 2007;57:639-47.

73. Braun J, Baraliakos X, Listing J, *et al.* Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52:2447-51.

74. Braun J, Rudwaleit M, Kary S, *etal.* Clinical manifestations and responsiveness to adalimumab are similar in patients with ankylosing spondylitis with and without concomitant psoriasis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1578-89.

75. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, *etal.* Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R117.

76. Dougados M, Combe B, Braun J, *etal.* A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1430-5.

77. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, *etal.* Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis and Rheumatism* 2006;55:812-16.

78. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, *etal.* Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:897-900.

79. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, *etal.* Switching anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1726-7.

80. de Vries MK, Wolbink GJ, Stapel SO, *etal.* Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti-infliximab formation. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1252-4.

81. de Vries MK, Brouwer E, van der Horst-Bruinsma IE, *etal.* Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1787-8.

82. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, *etal.* Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis and Rheumatism* 2010;62:1290-7.

83. Song IH, Heldmann H, Rudwaleit M, *etal.* Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept - an open label 24-week study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 3):60.

84. Colina M, Ciancio G, Garavini R, *etal.* Combination treatment with etanercept and an intensive spa rehabilitation program in active ankylosing spondylitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:1125-9.

85. Vander Cruyssen B, Munoz-Gomariz E, Font P *etal.*; ASPECT-REGISPONSER-RESPONDIA working group. Hip involvement in ankylosing spondylitis: epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:73-81.

Джерело: ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R, et al..

1. Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;135:896-907.

2. **Sieper J**, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61 (suppl 3):iii8-18.

3. **Braun J**, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, *et al.* Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.

4. **van der Heijde D**, van der Linden S, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA. Which domains should be included in a core set for endpoints in ankylosing spondylitis? Introduction to the ankylosing spondylitis module of OMERACT IV. *J Rheumatol* 1999;26:945-7.

5. **van der Heijde D**, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S, Bellamy N. Selection of instruments in the core set for DC-ART, SMARD, physical therapy, and clinical record

keeping in ankylosing spondylitis. Progress report of the ASAS Working Group. Assessments in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 1999;**26**:951-4.

6. **Dougados M**, Betteridge N, Burmester GR, Euller-Ziegler L, Guillemin F, Hirvonen J, *et al.* EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1172-6.

7. **Zochling J**, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:423-32.

8. **Shekelle PG**, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;**318**:593-6.

9. **Hedges LV**. Fitting continuous models to effect size data. *J Educat Stat* 1982;**7**:245-70.

10. **Cohen J**. *Statistical power analysis for the behavioural sciences*, 2nd ed. Hillsdale NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

11. **Whitehead A**, Whitehead J. A general parametric approach to the metaanalysis of randomized clinical trials. *Stat Med* 1991;**10**:1665-77.

12. **Cook RJ**, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995;**310**:452-4.

13. **Amor B**, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994;**21**:1883-7.

14. **Guillemin F**, Briancon S, Pourel J, Gaucher A. Long-term disability and prolonged sick leaves as outcome measurements in ankylosing spondylitis. Possible predictive factors. *Arthritis Rheum* 1990; **33**:1001-6.

15. **Ward MM**. Predictors of the progression of functional disability in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2002;**29**:1420-5.

16. **Doran MF**, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;**30**:316-20.

17. **Baraliakos X**, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor a antibody infliximab. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1462-6.

18. **van der Heijde D**, Wanders A, Mielants H, Dougados M, Landewe R. Prediction of progression of radiographic damage over 4 years in patients with ankylosing spondylitis [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**(suppl 1):98.

19. **Rudwaleit M**, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor a blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:665-70.

20. **van der Heijde D**, Bellamy N, Calin A, Dougados M, Khan MA, van der Linden S. Preliminary core sets for endpoints in ankylosing spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *J Rheumatol* 1997;**24**:2225-9.

21. **van der Heijde D**, van der Linden S, Dougados M, Bellamy N, Russell AS, Edmonds J. Ankylosing spondylitis: plenary discussion and results of voting on selection of domains and some specific instruments. *J Rheumatol* 1999;**26**:1003-5.

22. **Creemers MCW**, Franssen MJAM, van 't Hof MA, Gribnau FWJ, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:127-9.

23. **Braun J**, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, *et al.* Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1126-36.
24. **Baraliakos X**, Landewe R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, *et al.* Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:730-4.
25. **Baraliakos X**, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor alpha receptor fusion protein etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1216-23.
26. **Dagfinrud H**, Kvien TK, Hagen K. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002822.
27. **van Tubergen A**, Landewe R, van der Heijde D, Hidding A, Wolter N, Asscher M, *et al.* Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001;**45**:430-8.
28. **van Tubergen A**, Boonen A, Landewe R, Rutten-van Molken M, van der Heijde D, Hidding A, *et al.* Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;**47**:459-67.
29. **Barlow JH**, Barefoot J. Group education for people with arthritis. *Pt Educat Counsel* 1996;**27**:257-67.
30. **Basler HD**, Rehfisch HP. Cognitive-behavioral therapy in patients with ankylosing spondylitis in a German self-help organization. *J Psychosom Res* 1991;**35**:345-54.
31. **Krauth C**, Rieger J, Bonisch A, Ehlebracht-Konig I. Costs and benefits of an education program for patients with ankylosing spondylitis as part of an inpatient rehabilitation programs-study design and first results. *Z Rheumatol* 2003;**62**(suppl 2):II14-16.
32. **Wanders A**, van der Heijde D, Landewe R, Behier J-M, Calin A, Olivieri I, *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1756-65.
33. **Zhang W**, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, *et al.* EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:669-81.
34. **Deeks JJ**, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;**325**:619-23.
35. **Juni P**, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;**364**:2021-9.
36. **Bresalier RS**, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, *et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;**352**:1092-102.
37. **Solomon SD**, McMurray JJV, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, *et al.* Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;**352**:1071-80.
38. **Nussmeier NA**, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoelt A, Parlow JL, *et al.* Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005;**352**:1081-91.

39. **Lewis SC**, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;**54**:320-6.
40. **Zhang W**, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:901-7.
41. **Maugars Y**, Mathis C, Vilon P, Prost A. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992;**35**:564-8.
42. **Luukkainen R**, Nissila M, Asikainen E, Sanila M, Lehtinen K, Alanaatu A, *et al.* Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;**17**:88-90.
43. **Chen J**, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.
44. **Kirwan J**, Edwards A, Huitfeldt B, Thompson P, Currey H. The course of established ankylosing spondylitis and the effects of sulphasalazine over 3 years. *Br J Rheumatol* 1993;**32**:729-33.
45. **Lehtinen A**, Leirisalo-Repo M, Taavitsainen M. Persistence of enthesopathic changes in patients with spondyloarthropathy during a 6-month follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 1995;**13**:733-6.
46. **Benitez-Del-Castillo JM**, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Banares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye* 2000;**14**(Pt 3A):340-3.
47. **Chen J**, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004524.
48. **Altan L**, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;**30**:255-9.
49. **Roychowdhury B**, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology (Oxford)* 2002;**41**:1330-2.
50. **Gonzalez-Lopez L**, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz- Valle JF, Gamez-Nava JJ. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;**31**:1568-74.
51. **Ortiz Z**. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;(4):CD000951.
52. **Maksymowych WP**, Jhangri GS, Fitzgerald AA, LeClercq S, Chiu P, Yan A, *et al.* A six-month randomized, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:766-73.
53. **Maksymowych WP**, Jhangri GS, LeClercq S, Skeith K, Yan A, Russell AS. An open study of pamidronate in the treatment of refractory ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1998;**25**:714-17.
54. **Maksymowych WP**, Lambert R, Jhangri GS, LeClercq S, Chiu P, Wong B, *et al.* Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001;**28**:144-55.
55. **Adami S**, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, *et al.* The acute-phase response after bisphosphonate administration. *CalcifTiss Int* 1987;**41**:326-31.
56. **Wei JC**, Chan TW, Lin H, Huang F, Chou C. Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol* 2003;**30**:2627-31.

57. **Huang F**, Gu J, Zhao W, Zhu J, Zhang J, Yu DTY. One-year open-label trial of thalidomide in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2002;**47**:15.
58. **Gorman JD**, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;**346**:1349-56.
59. **Davis JC Jr**, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, *et al*. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:3230-6.
60. **Brandt J**, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, *et al*. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1667-75.
61. **Calin A**, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, *etal*. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:1594-600.
62. **Braun J**, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, *et al*. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;**359**:1187-93.
63. **van der Heijde D**, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, *et al*. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;**52**:582-91.
64. **Haibel H**, Brandt HC, Rudwaleit M, Listing J, Braun J, Kupper H, *et al*. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of active ankylosing spondylitis: preliminary results of an open-label, 20-week trial [abstract] *Rheumatology (Oxford)* 2004;**50**(suppl):S217.
65. **Braun J**, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, *et al*. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:229-34.
66. **Nikas SN**, Alamanos Y, Voulgari PV, Pliakou XI, Papadopoulos CG,
67. Drosos AA. Infliximab treatment in ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:940-2.
68. **Van den Bosch F**, Devinck M, Kruithof E, Baeten D, Verbruggen G, de Keyser F, *et al*. A prospective long-term study of the efficacy and safety of infliximab in 107 patients with spondyloarthritis [abstract]. *Rheumatology (Oxford)* 2004;**50**(suppl):S611.
69. **Braun J**, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, *et al*. Persistent clinical response to the anti-TNF-(alpha) antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)* 2005;**44**:670-6.
70. **Baraliakos X**, Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;**7**:R439-44.
71. **Maini RN**, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, *et al*. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;**41**:1552-63.
72. **Elliott MJ**, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H, *et al*. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;**344**:1125-7.

73. **Marzo-Ortega H**, McGonagle D, Jarrett S, Haugeberg G, Hensor E, O'Connor P, *et al.* Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis. A clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005;**64**:1568-75.
74. **Braun J**, Pham T, Sieper J, Davis J, van der Linden S, Dougados M, *et al.* International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:817-24.
75. **Braun J**, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D, *et al.* First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:316-20.
76. **Lee J-H**, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, *et al.* Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor a antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;**46**:2565-70.
77. **Slifman NR**, Gershon SK, Lee J-H, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor a-neutralizing agents. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:319-24.
78. **Keystone EC**. Safety issues related to emerging therapies for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;**22**(suppl 35):S148-50.
79. **Baeten D**, Kruithof E, Van den Bosch F, Van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, *et al.* Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;**62**:829-34.
80. **Mohan N**, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, *et al.* Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor a therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001;**44**:2862-9.
81. **Ferraccioli GF**, Assaloni R, Perin A, Shakoor N, Block JA, Mohan AK, *et al.* Drug-induced systemic lupus erythematosus and TNF-a blockers (multiple letters). *Lancet* 2002;**360**:645-6.
82. **Shakoor N**, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. *Lancet* 2002;**359**:579-80.
83. **Cairns AP**, Duncan MKJ, Hinder AE, Taggart AJ. New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;**61**:1031-2.
84. **Chung ES**, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF therapy against congestive heart failure investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;**107**:3133-40.
85. **Coletta AP**, Clark AL, Banarjee P, Cleland JG. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Failure* 2002;**4**:559-61.
86. **Wolfe F**, Michaud MS. Congestive heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors and the effect of anti-TNF therapy. *Am J Med* 2004;**116**:311.
87. **Kobelt G**, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jonsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade). *Rheumatology (Oxford)* 2004;**43**:1158-66.
88. **Singh G**, Tandon N, Bala M. A cost efficacy analysis on anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis [abstract]. *Arthritis Rheum* 2004;**50**(suppl):S613.

91. **Sweeney S**, Gupta R, Taylor G, Calin A. Total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: outcome in 340 patients. *J Rheumatol* 2001;**28**:1862-6.

92. **Furnes O**, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg Br* 2001;**83**:579-86.

93. **Brinker MR**, Rosenberg AG, Kull L, Cox DD. Primary noncemented total hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis: clinical and radiographic results at an average follow-up period of 6 years. *J Arthroplasty* 1996;**11**:802-12.

94. **Bhan S**, Malhotra R. Bipolar hip arthroplasty in ankylosing spondylitis. *Arch Orthop Trauma Surg* 1996;**115**:94-9.

95. **Diaz de Rada P**, Barroso-Diaz JL, Valenti JR. Follow -up of the outcome of hip arthroplasty in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Ortop Traumatol* 2004;**48**:340-4.

96. **Sochart DH**, Porter ML. Long-term results of total hip replacement in young patients who had ankylosing spondylitis. Eighteen to thirty-year results with survivorship *oint Surg Am* 1997;**79**:1181-9.

Джерело: 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)

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;**34**:1218-27.

2. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Crite`res de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum* 1990;**57**:85-9.

3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;**27**:361-8.

4. Khan MA, van der Linden SM. A wider spectrum of spondyloarthropathies. *Semin Arthritis Rheum* 1990;**20**:107-13.

5. Khan MA, van der Linden SM, Kushner I, Valkenburg HA, Cats A. Spondylitic disease without radiological evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive patients. *Arthritis Rheum* 1985;**28**:40-3.

6. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1000-8.

7. Braun J, Bollow M, Eggens U, Konig H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994;**37**:1039-45.

8. Grigoryan M, Roemer FW, Mohr A, Genant HK. Imaging in spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 2004;**6**:102-9.

9. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999;**26**:1953-8.

10. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:3413-18.

11. Rudwaleit M, Landewe´ R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The Development of Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis* 2009; in press.

12. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;237:2613–14.
13. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569–78.
14. Sieper J, van der Heide D, Landewe' R, Brandt J, Collantes-Estevez E, Dijkmans B, 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;68:784–8.
15. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year follow-up. *J Rheumatol* 1988;15:1109–14.
16. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Maerker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis – results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC). *Arthritis Rheum* 2009;60:717–27.
17. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58:1981–91.
18. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:946–54.
19. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, Felson D, Hawker G, Katz P, et al. Classification and Response Criteria Subcommittee of the Committee on Quality Measures, American College of Rheumatology. Development of classification and response criteria in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006;55:348–52.
20. Dougados M, Gossec L. Classification criteria for rheumatic diseases: why and how? *Arthritis Rheum* 2007;57:1112–15.
21. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;63:535–43.

