





Analiza problemu decyzyjnego
belimumabu (Benlysta[®])
w leczeniu pacjentów
z toczeniem rumieniowatym układowym





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	5
2. INDEKS SKRÓTÓW	6
3. PROBLEM DECYZYJNY	8
3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	8
3.1.1. Populacja	8
3.1.1.1. Problem zdrowotny	11
3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna	17
3.1.1.3. Rekomendacje refundacyjne	21
3.1.1.1. Decyzje refundacyjne	22
3.1.2. Interwencja oceniana [1]	23
3.1.2.1. Wskazania	23
3.1.2.2. Dawkowanie	23
3.1.2.3. Przeciwwskazania	24
3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Benlysta®	24
3.1.3. Interwencja alternatywna (komparator)	25
3.1.3.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
3.1.4. Wyniki zdrowotne	33
3.1.5. Typ badania	33
4. SPIS TABEL	35
5. PIŚMIENNICTWO	36
6. ZAŁĄCZNIKI	39
6.1. Podsumowanie	39
6.2. Skala SLEDAI	40
6.3. Skala SLICC/ACR	42
6.1. Skala BILAG	44

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data zakończenia analizy: październik 2012 r.

Dane kontaktowe:

Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ACR	<i>Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology)</i>
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>anti-nuclear antibodies</i>)
AOTM	<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych</i>
APLA	przeciwciała przeciwko fosfolipidom (ang. <i>antiphospholipid antibody</i>)
APS	zespół antyfosfolipidowy (ang. <i>antiphospholipid syndrome</i>)
BILAG	skala aktywności tocznia rumieniowatego układowego (ang. <i>British Isles Lupus Assessment Group index</i>)
BLYS	czynnik wzrostu limfocytów B (ang. <i>B lymphocyte stimulator</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CRP	Białko C-reaktywne (ang. <i>C Reactive Protein</i>)
CVA	incydenty mózgowo-naczyniowe (ang. <i>cerebrovascular incident</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EULAR	<i>Europejska Liga Przeciwdziałania Chorobom Reumatycznym (ang. European League Against Rheumatism)</i>
FTA-ABS	test immunofluorescencji krętków w modyfikacji absorpcyjnej (ang. <i>Fluorescent Treponemal Antibody Absorbent Test</i>)
GKS	glikokorytkosteroidy
HAS	<i>Commission de la Transparence</i>
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
IgG	immunoglobiny G
IgM	immunoglobiny M
mg	miligram

mg/kg	milligram na kilogram
ml	mililitr
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NSLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	odczyn Biernackiego (ang. <i>Biernacki Reaction</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
PAD	przewlekłe utrzymująca się aktywność choroby (ang. <i>persistently active disease</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study design</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTR	<i>Polskie Towarzystwo Reumatologiczne</i>
TZN	toczniowe zapalenie nerek
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SELENA-SLEDAI	zmodyfikowana skala SLEDAI (ang. <i>Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index</i>)
SLICC/ACR	wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego SLICC/ACR DI (ang. <i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>)
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. <i>systemic lupus erythematosus</i>)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

3. PROBLEM DECZYJNY

3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest sprecyzowanie pytania badawczego (schemat PICO) oraz zakresu efektywności klinicznej dla belimumabu (Benlysta®) w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, którzy otrzymują terapię standardową.

Dodatkowo przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Benlysta®).

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o*

3.1.1. Populacja

Badaną populację stanowią pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i aktywnością choroby wg skali SELENA-SLEDAI ≥ 10 oraz pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i koniecznością stosowania glikokortykosteroidów.

Zgodnie z projektem programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) belimumabem” [2] populację docelową stanowią pacjenci

[Redacted content]

[REDACTED]

Populacja docelowa w przeglądzie jest zgodna z populacją wnioskowaną do objęcia terapeutycznym programem lekowym.

Nie oceniono efektywności klinicznej belimumabu u pacjentów chorujących na aktywną ostrą neuropatię toczniową oraz aktywne ostre zajęcie ośrodkowego układu nerwowego, wobec powyższego lek nie jest wskazany w tej grupie pacjentów.

Obecnie brak jest badań dotyczących epidemiologii tocznia rumieniowatego układowego w Polsce. Dostępne są natomiast dane dotyczące chorobowości i zapadalności pochodzące z krajów europejskich. W wyniku udoskonalenia technik diagnostycznych w ostatnich 40 latach liczba wykrywanych przypadków SLE (zwłaszcza łagodnych postaci) uległa potrojeniu. Większość chorych stanowią kobiety, chorują 6–10-krotnie częściej niż mężczyźni. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. r.ż [3, 4, 7].

Według statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów prowadzoną przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2010 roku liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu tocznia rumieniowatego układowego (rozpoznanie wg ICD-10: M32.8 Inne postacie tocznia rumieniowatego układowego oraz M32.9 Nieokreślony toczeń rumieniowaty układowy) wyniosła ponad 4 200, co stanowi blisko 25% wszystkich hospitalizacji związanych z układowymi chorobami tkanki łącznej [4].

Spośród opublikowanych danych epidemiologicznych w krajach europejskich największe rozpowszechnienie tocznia rumieniowatego układowego zaobserwowano we Włoszech – 71 osób na 100 tys. dorosłych mieszkańców, Szwecji – 42–68/100 tys. dorosłych mieszkańców, Norwegii – 50 chorych na 100 tys. dorosłych osób oraz Grecji – 38/100 tys. dorosłych mieszkańców, natomiast najniższe w Danii wynoszące 22 przypadki na 100 tys. dorosłych osób. Badania epidemiologiczne przeprowadzone w Wielkiej Brytanii wskazują na chorobowość rzędu 25–28 przypadków na 100 tys. osób w ogólnej populacji kraju (wiek ≥ 18 lat) oraz znacznie wyższą u osób rasy czarnej

¹ Majdan M. Toczeń rumieniowaty układowy. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Reumatologia 2012; 50, 2: 103–110

(pochodzenia afrokaraibskiego – 112–207/100 tys. mieszkańców) i pochodzenia azjatyckiego (47–93/100 tys.). Zapadalność w krajach europejskich kształtuje się natomiast na poziomie 1,9–5 przypadków na 100 tys. dorosłych osób rocznie [6, 7].

3.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. *systemic lupus erythematosus* - SLE) jest przewlekłą, wieloukładową chorobą zapalną o prawdopodobnej etiologii autoimmunologicznej [8].

Etiologia

Etiologia SLE jak dotąd nie jest do końca poznana. Istotną rolę przypisuje się następującym czynnikom [4, 9]:

- Genetycznym - współwystępowanie choroby u bliźniąt jednojajowych (u około 57%), obecność objawów SLE u krewnych osób chorych (5-12%) lub występowanie w danej rodzinie innych chorób o podłożu immunologicznym. Ponadto, opisano około 20 wariantów genetycznych na ponad 10 chromosomach, związanych z występowaniem SLE;
- Hormonalnym - znaczna przewaga kobiet w okresie prokreacyjnym wśród chorych na SLE wskazuje na udział hormonów płciowych. Ryzyko wystąpienia SLE zwiększa zarówno stosowanie estrogenowych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej, jak wczesny początek miesiączkowania czy obecność u mężczyzn zespołu Klinefeltera;
- Środowiskowym - ekspozycja na światło słoneczne może wywoływać zaostrzenie zmian skórnych i innych objawów choroby. Ponadto, należy wymienić: infekcje wirusowe i bakteryjne, cement, krzem, alergię na leki;
- Immunologicznym - zaburzenia immunologiczne oraz zaburzona czynność procesów apoptozy prowadzi do powstania autoreaktywnych limfocytów T oraz wytwarzania przez limfocyty B autooprzeciwciał o dużej swoistości. Cechą charakterystyczną jest wytwarzanie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) oraz obecność ich krążących kompleksów z antygenami rozpuszczalnymi.

Istotną rolę w powstawaniu zmian nerkowych i skórnych odgrywa osadzanie się kompleksów ANA z antygenami rozpuszczalnymi w tkankach oraz wtórna aktywacja układu dopełniacza. Kompleksy te wykrywa się także w płynach osierdziowych i opłucnowych. Autooprzeciwciała przeciwko antygenom powierzchniowym mogą mieć udział w wywoływaniu niedokrwistości, małopłytkowości i leukopenii. Ponadto, mogą brać udział w patogenezie zespołu antyfosfolipidowego (APS) oraz w zmianach w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [4].

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Toczeń rumieniowaty układowy może rozpoczynać się skąpymi objawami. Często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu. W tabeli przedstawiono objawy kliniczne SLE.

Tabela 1.
Objawy kliniczne SLE [4, 10]

Objawy kliniczne	
Objawy ogólne	-osłabienie ogólne; - utrata masy ciała; -stany podgorączkowe/gorączka
Zmiany skórne	- rumień na twarzy w kształcie motyla, rumień krążkowy; - nadwrażliwość na światło słoneczne; - pokrzywki, plamica, wypadanie włosów, objaw Raynauada; -owrzodzenia błony śluzowej, zapalenie naczyń
Zapalenie błon surowiczych	- opłucnej; -osierdzia; rzadko otrzewnej
Zajęcie układu krążenia	- zapalenie mięśnia sercowego; -jałowe zapalenie wsierdzia; -nadciśnienie tętnicze; -układowe zapalenie naczyń.
Zajęcie układu oddechowego	- choroba śródmiąższowa płuc; -nadciśnienie płucne, - zespół "skurczonych" (ang. <i>shrinking</i>) płuc - zmniejszenie objętości płuc z powodu osłabienia mięśni oddechowych.
Zapalenie nerek	- na podstawie obrazu histopatologicznego biopsji nerek Światowa Organizacja Zdrowia ustaliła następującą klasyfikację toczniowego zapalenia nerek: klasa I - obraz prawidłowy lub zmiany minimalne; klasa II - mezangialne zapalenie kłębuszków nerkowych; klasa III - ogniskowe rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych; klasa IV - rozlane rozplemowe zapalenie kłębuszków nerkowych; klasa V - błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych
Objawy neuropsychiatryczne	-objawy uogólnione (zaburzenie funkcji poznawczych, psychozy, zaburzenia afektu); -objawy ogniskowe (drgawki, udary mózgu, poprzeczne zapalenie rdzenia, neuropatia nerwów czaszkowych); -polineuropatia obwodowa, zaburzenia ruchowe (płásawica, ataksja mózdkowa, atetoz, zespół parkinsoidalny)
Zaburzenia hematologiczne	-niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia
Objawy ze strony układu oddechowego	-zaburzenia połykania; -ból brzucha, czasem z nudnościami i wymiotami

Do nieprawidłowości laboratoryjnych możemy zaliczyć: wzrost OB, zwiększenie stężenia białka C reaktywnego (CRP), zmiany w morfologii krwi obwodowej (niedokrwistość normochromiczna, leukopenia, limfopenia, małopłytkowość), zwiększone stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy, hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, białkomocz, dodatkowo nieswoiste odczyny kiłowe, zmniejszone stężenia składowej C3v lub C4 układu APLA oraz autoprzeciwciała ANA i APLA. Ponadto, w badaniu immunofluorescencyjnym wycinka skóry ze zmian rumieniowych, a nawet skóry bez widocznych zmian chorobowych, wykazuje się złogi immunoglobulin i składowych dopełniacza w postaci pasma na granicy skórno-naskórkowej [4].

Rozpoznanie

Chorobę diagnozuje się na podstawie kryteriów rozpoznania toczenia rumieniowatego układowego ACR z 1997 r [10].

Tabela 2.
Kryteria rozpoznania SLE wg ACR [4, 10, 11]

Objaw	Szczegółowy opis
Rumień na twarzy	Stały rumień płaski lub lekko uniesiony, umiejscowiony na policzkach, nieprzekraczający bruzd nosowo-wargowych
Rumień krążkowy	Zmiany rumieniowate, lekko wzniesione, z przylegającym rogowaceniem, łuszczeniem i zaczerwienieniem mieszków; w starszych zmianach może się pojawić zanikowe bliznowacenie
Nadwrażliwość na światło słoneczne	Osutka w wyniku nietypowej reakcji na światło słoneczne, stwierdzana przez lekarza lub zgłaszana przez chorego
Owrzodzenia jamy ustnej	Owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej lub nosowo-gardłowej, zwykle niebolesne, stwierdzane przez lekarza
Zapalenie stawów	Dotyczące, co najmniej dwóch stawów obwodowych, charakteryzujące się bolesnością, obrzękiem lub wysiękiem, bez nadżerek w obrazie RTG
Zapalenie błon surowiczych	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Zapalenie opłucnej - ból opłucnowy w wywiadzie lub tarcie opłucnowe stwierdzone przez lekarza ➤ Zapalenie osierdzia - udokumentowane na podstawie zmian w EKG lub tarcia osierdziowego, lub obecności wysięku w jamie osierdzia
Zmiany w nerkach	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Utrzymujący się białkomocz powyżej 0,5 g/dobę lub, jeśli badania ilościowe nie są wykonywane, trzykrotne stwierdzenie obecności białka w moczu ➤ Obecność wałeczków komórkowych (erytrocytowych, z hemoglobiny, ziarnistych, cewkowych lub mieszanych)
Zaburzenia neurologiczne	Napady drgawkowe lub zaburzenia psychiczne - po wykluczeniu reakcji polekowych oraz zaburzeń metabolicznych (np. mocznica, ketokwasica) lub elektrolitowych
Zaburzenia hematologiczne	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anemia hemolityczna z retikulocytozą lub ➤ Leukopenia: < 4000 /μl stwierdzana co najmniej dwukrotnie, lub ➤ Limfopenia: < 1500 /μl stwierdzana co najmniej dwukrotnie, lub ➤ Trombocytopenia: < 100 000 /μl po wykluczeniu reakcji polekowych
Zaburzenia immunologiczne	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Obecność przeciwciał do nDNA lub ➤ Obecność przeciwciał do Sm, lub ➤ Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych stwierdzona na podstawie: obecności przeciwciał antykardiolipinowych w klasie IgG lub IgM w mianie uznanym za nieprawidłowe, obecności antykoagulantu toczniowego wykrywanego metodami standardowymi, obecności fałszywie dodatniego wyniku testu VDRL utrzymującego się, co najmniej 6 miesięcy i potwierdzonego ujemnym wynikiem testu immobilizacji <i>Treponema pallidum</i> (TPI) lub immunofluorescencyjnego testu na obecność przeciwciał przeciwkątekowych (FTA-ABS)
Przeciwciała przeciwjądrowe	Nieprawidłowe miano przeciwciał przeciwjądrowych w badaniu metodą immunofluorescencji pośredniej lub inną odpowiednią metodą w dowolnym czasie, gdy chory nie przyjmował leków mogących wywołać ich wytwarzanie

Stwierdzenie obecności 4 kryteriów w wywiadzie medycznym pozwala na rozpoznanie SLE z czułością 85% i swoistością 95%. W przypadku spełnienia mniej niż 4 kryteriów diagnoza jest prawdopodobna (np. młoda kobieta z niewydolnością nerek, obecnością przeciwciał przeciwjądrowych i przeciw DNA spełnia jedynie 3 kryteria, lecz z pewnością można stwierdzić u niej SLE) i zależy od osądu lekarza. Wiele schorzeń może zostać pomylnych z wczesnym SLE ze względu na podobne objawy, wśród nich można wymienić: mieszaną chorobę tkanki łącznej, zespół Sjögrena, wczesny okres RZS, fibromialgię z obecnością ANA, toczeń polekowy, idiopatyczną płamicę małopłytkową [11].

Zwiększony dostęp do badań serologicznych, oznaczania przeciwciał przeciwjądrowych często nie weryfikowanych metodami referencyjnymi (immunofluorescencja pośrednia jako metoda przesiewowa, następnie specyfikacja przeciwciał) generuje „nadrozpoznawalność” SLE w grupie młodych kobiet (25-45 lat) z niespecyficznymi dolegliwościami i dodatnim wynikiem badań serologicznych. Stąd wg opinii eksperta medycznego rozpoznanie choroby powinno być potwierdzone w ośrodkach referencyjnych, przez klinicystę doświadczonego w leczeniu SLE [3].

Ciężkość choroby zależy bezpośrednio od liczby zajętych narządów i stopnia uszkodzenia narządowego.

Tabela 3.
Ciężkość choroby w zależności od liczby zajętych narządów i stopnia uszkodzenia narządowego [3]

Postać choroby	Stopień uszkodzenia narządowego
Postać łagodna (szacunkowo 20% chorych)	<ul style="list-style-type: none">➤ Stabilny przebieg;➤ Prawidłowa funkcja w zakresie narządów i układów, które potencjalnie mogą być zajęte w przebiegu choroby (nerki, skóra, stawy, układ krwiotwórczy, płuca, serce, układ pokarmowy, ośrodkowy układ nerwowy);➤ Bez objawów działań niepożądanych związanych ze stosowanym leczeniem
Postać umiarkowana i ciężka – większość chorych	<ul style="list-style-type: none">➤ Zajęcie narządowe w stopniu bezpośrednio niezagrażającym życiu;➤ Konieczność stosowania przewlekłego GKS
Postać bardzo ciężka – zajęcie narządowe zagrażające życiu (10-15% chorych)	<ul style="list-style-type: none">➤ Niewydolność nerek;➤ Ciężki zespół nerczycowy;➤ Złośliwe nadciśnienie tętnicze;➤ Zajęcie OUN (psychoza, zaburzenia świadomości, porażenie poprzeczne rdzenia, ciężka polineuropatia, drgawki, udary, układowe zapalenie naczyń);➤ Uszkodzenie przewodu pokarmowego na tle zapalenia naczyń;➤ Nadciśnienie płucne;➤ Głębokie, objawowe cytopenie, pomimo leczenia glikokortykosteroidami;➤ Katastroficzny, wtórny do SLE zespół antyfosfolipidowy

Monitorowanie

Chorzy z ustalonym rozpoznaniem SLE wymagają monitorowania do końca życia. Jest to konieczne w trakcie aktywnego leczenia – szczególnie leki immunosupresyjne wymagają monitorowania z powodu toksyczności i ryzyka zakażeń. Zakażenia są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów.

Kontrola odbywa się u specjalisty reumatologa – ze względu na umiejętność zróznicowania objawów zależnych od aktywności choroby i od powikłań stosowanego leczenia. Np. cytopenie mogą być objawem zaostrzenia choroby jak i działaniem niepożądanym leków.

Kolejnym aspektem wymagającym monitorowania jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego – powikłania sercowo-naczyniowe są przyczyną 30% zgonów [3].

W celu ustalenia właściwej strategii postępowania terapeutycznego konieczna jest wstępna ocena aktywności procesu chorobowego i jego ciężkości. Aktywność choroby określa się za pomocą danych klinicznych i laboratoryjnych przy zastosowaniu różnych skal aktywności (SLEDAI, SLAM, BILAG). Za wysoką aktywnością SLE przemawia uzyskanie, co najmniej 25 punktów w skali SLEDAI [4, 9, 11].

Poniżej w tabeli przedstawiono charakterystykę skali SLEDAI (ang. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

Tabela 4.
Ocena aktywności SLE na podstawie skali SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) [10, 11]

Punkty	Aktywność choroby wg. skali SLEDAI
Po 8 pkt	Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń
Po 4 pkt	Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwiomocz; białkomocz
Po 2 pkt	Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA
Po 1 pkt	Gorączka; trombocytopenia; leukopenia

Szczegółowe informacje dotyczące skali SLEDAI zostały zawarte w załączniku nr. 6 niniejszego opracowania.

Ciężkość choroby ocenia się na podstawie wskaźników trwałego uszkodzenia narządów (np. SLICC/ACR – ang. *The Systematic Lupus International Collaborating Clinics Damage Index*), (załącznik 6) rzadko wykorzystuje się je w praktyce. Częstość wizyt kontrolnych zależy od aktywności i ciężkości choroby oraz zajętych narządów. W przypadku lekkiej i stabilnej postaci SLE zaleca się wizyty kontrolne co 3-6 msc., w pozostałych przypadkach znacznie częściej [4].

Rokowanie

Toczeń rumieniowaty układowy jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się okresami zaostrzenia i remisji. Rokowanie, nawet w przypadku bardzo ciężkich zaostrzeń, jest dobre. Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10-letnie przeżycie osiąga, według różnych źródeł, od 80% do 95% chorych [3, 4, 18]. Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania zgonów w zależności od przyczyny w trakcie 10 lat obserwacji wśród 1000 pacjentów z SLE w badaniu *EURO-LUPUS* [12].

Tabela 5.
Częstość występowania zgonów spowodowanych różnymi manifestacjami SLE w czasie 10-letniej obserwacji [12]

Przyczyna zgonu	Liczba zgonów wśród 1000 pacjentów w trakcie 10 lat obserwacji N = 68; n (%)
Aktywna forma SLE (zmiany narządowe)	18 (26,5)
Infekcje	17* (25)
Zakrzepica	18 (26,5)
Nowotwory	4 (5,9)
Inne	6** (8,8)
Nieznana	14 (20,6)

*W przypadku 7 pacjentów jako przyczynę zgonu podano infekcję plus inne czynniki (aktywna postać SLE u 6 pacjentów oraz zakrzepica u 1 pacjenta);

**W przypadku 2 pacjentów jako przyczynę zgonu podano krwawienie z przewodu pokarmowego plus inne czynniki (infekcja w przypadku 1 pacjenta oraz aktywna postać SLE u 1 pacjenta)

U pacjentów z SLE zgony najczęściej spowodowane są przez zakażenia lub ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia) [3, 12].

Oprócz tego, zwiększona śmiertelność u chorych na SLE związana jest z przewlekłym podawaniem toksycznych leków (np. infekcje spowodowane długotrwałą immunosupresją czy osteoporoza spowodowana przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów). Najczęstsze komplikacje związane z leczeniem SLE przedstawiono w tabeli poniżej (według badania *EURO-LUPUS*) [4, 8].

Tabela 6.
Komplikacje występujące w czasie 10-letniej obserwacji u 1000 pacjentów z SLE (*EURO-LUPUS*) [12]

Komplikacje	N = 1000; n (%)
Infekcje	360 (36,0)
Nadciśnienie	169 (16,9)

Komplikacje	N = 1000; n (%)
Osteoporoza	121 (12,1)
Polekowa cytopenia	81 (8,1)
Nowotwory	23 (2,3)

W wielu badaniach wykazano także, iż jakość życia związana ze stanem zdrowia HRQoL (*Health related quality of life*) jest znamienne niższa wśród chorych na SLE w porównaniu z ogółem populacji. W tym schorzeniu spadek jakości życia jest związany nie tylko z objawami, stopniem aktywności choroby czy szkodami przez nią dokonanyymi, ale także z poczuciem bezsilności i brakiem zdolności do radzenia sobie z chorobą [7].

3.1.1.2. Istniejąca praktyka kliniczna

Wybór metody leczenia toczenia rumieniowatego układowego jest uzależniony od aktywności choroby i obecności zmian narządowych. Do ogólnych zasad postępowania należy przekazanie informacji pacjentowi o przewlekłym charakterze jego choroby, skutkach leczenia immunosupresyjnego oraz przekazanie zaleceń dotyczących stylu życia czy konieczności unikania leków, które mogą nasilać objawy (estrogeny, izoniazyd, hydralazyna, fenotiazyna, prokainamid, chlorpromazyna, metylodopa, penicylamina, chinidyna, sulfonamidy, kaptopryl, acebutolol, metoprolol) [10, 13, 14].

W leczeniu SLE do głównych zaleceń ogólnych możemy zaliczyć:

- Wypoczynek oraz unikanie stresu;
- Unikanie ekspozycji na promieniowanie UV i stosowanie kremów o wysokim faktorze ochronnym (>15);
- Unikanie zakażeń;
- Szczepienia profilaktyczne (szczepienia przeciw grypie, zakażeniu pneumokokami);
- Dobór odpowiedniej metody antykoncepcji (leki zawierające wyłącznie pochodne progesteronu);
- Profilaktyka/leczenie osteoporozy;
- Profilaktyka choroby niedokrwiennej serca i miażdżycy;
- Regularne kontrole lekarskie [10, 13].

Oprócz powyższych zaleceń, w zależności od objawów i stopnia zaawansowania choroby stosowana jest odpowiednia farmakoterapia. Standardowy model postępowania w toczeniu układowym obejmuje 5 zasadniczych grup leków: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ),

glikokortykosteroidy, leki przeciwmalaryczne, leki immunosupresyjne, inne leki i metody leczenia. [15].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NSLPZ)

Jest to grupa leków o działaniu przeciwzapalnym, przeciwbólowym i przeciwgorączkowym [15]. Najszerszej stosowanym lekiem z tej grupy jest aspiryna wykorzystywana w łagodnych postaciach choroby. Oprócz zwalczania bólów stawowych, mięśniowych i stanów zapalnych stawów aspiryna jest przydatna u pacjentów ze skłonnościami do tworzenia się zakrzepów związanych z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych i u których nie wystąpił nigdy incydent zakrzepowy [8]. Jednakże konieczność stosowania dużych dawek aspiryny, często wraz z glikokortykosteroidami może prowadzić do uszkodzeń wątroby oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. W związku z tym zalecane jest stosowanie NSLPZ długo działających takich jak selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (ibuprofen, indometacyna, diklofenak, naproksen) [15].

Glikokortykosteroidy

Są to leki przeciwzapalne o bardzo silnym działaniu wskazane zarówno w łagodnych jak i w ostrych postaciach SLE [15]. W zmianach skórnych stosuje się maści i kremy zawierające GKS, jednakże długotrwałe ich stosowanie (szczególnie pochodnych fluorowych) powoduje zanik skóry. GKS (np. doustny prednizon) stosowane są także w leczeniu bólów stawowych i mięśniowych oraz stanów zapalnych błon surowiczych. W ciężkich postaciach choroby lub ciężkich zaostrzeniach stosuje się duże dawki GSK doustnie lub w pulsach dożylnych [4, 15]. Należy zaznaczyć, iż długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi i dawki podawane pacjentom powinny być minimalizowane [3, 16].

Leki antymalaryczne

Grupa leków wykorzystywanych w zakażeniach pasożytniczych. Preparaty te (np. chlorochina) charakteryzują się również aktywnością przeciwzapalną. W toczniu stosowane są podobnie do NSLPZ, w zmianach skórnych oraz bólach stawów i mięśni. Podczas stosowania leków przeciwmalarycznych konieczne jest wykonywanie badań okulistycznych co 6 miesięcy ze względu na ich toksyczny wpływ na siatkówkę oka [4, 8, 15].

Leki immunosupresyjne

Grupa leków o różnym mechanizmie działania, które powodują zahamowanie reakcji immunologicznych [8]. Immunosupresanty (cyklofosfamid, azatiopryna doustnie lub inne) zalecane są u pacjentów z masywnym zajęciem narządów wewnętrznych [8, 14]. Natomiast, gdy proces chorobowy dotyka nerek skuteczny jest cyklofosfamid w przerywanych pulsach dożylnych [8].

Leczenie biologiczne

Nową grupą preparatów stosowanych w toczniu są leki biologiczne, z bardziej specyficznym (w określonych miejscach kaskady immunologicznej) w porównaniu ze standardowymi metodami mechanizmem działania [13, 16]. Dodatkową korzyścią płynącą z takiej formy terapii jest możliwość ograniczenia dawek glikokortykosteroidów [16]. Wśród leków biologicznych wymienić można:

- Belimumab – inhibitor czynnika wzrostu limfocytów B (BLyS), wskazany w toczniu rumieniowym układowym [1];
- Abetimus sodu – powoduje apoptozę limfocytów B lub ich niewrażliwość na immunogen. Preparat ten jest wskazany w toczniowym zapaleniu nerek (TZN) [13, 16];
- Rytuksymab – przeciwciało przeciwko antygenowi powierzchniowemu CD20 na limfocytach B biorącemu udział w aktywacji, proliferacji i różnicowaniu tych komórek. Lek jest wskazany w chłoniaku nieziarnicznym, przewlekłej białaczkowej limfocytowej oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów. Trwają badania nad wykorzystaniem rytuksymabu w ciężkich odmianach tocznia [1, 16].

Polskie wytyczne [10]

Wg zaleceń Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) leczenie SLE jest uzależnione od aktywności choroby, która jest oceniana na podstawie skali SLEDAI. Postępowanie terapeutyczne w zależności od objawów choroby obejmuje:

- Zapalenie stawów: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki antymalaryczne, w przypadku braku poprawy podawane są glikokortykosteroidy (np. prednizon) oraz leki immunosupresyjne (azatiopryna lub metotreksat);
- Zmiany skórne: glikokortykosteroidy miejscowo, leki antymalaryczne, kremy z filtrem anty-UVA/UVB > SF30;
- Zapalenie błon surowiczych: niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy (prednizon), leki antymalaryczne, w przypadku braku poprawy: metylprednizolon, prednizon oraz leki immunosupresyjne (azatiopryna);
- Choroba śródmiąższowa płuc: glikokortykosteroidy (np. metylprednizolon, prednizon), leki immunosupresyjne (azatiopryna lub cyklofosfamid), w przypadku wystąpienia nadciśnienia płucnego dodawane są blokery kanału wapniowego, antykoagulanty, prostacyklina;
- Zapalenie nerek: przy prawidłowych wartościach wskaźnika wydolności nerek stosowane są glikokortykosteroidy (metylprednizolon oraz prednizon), przy braku poprawy: leki immunosupresyjne (azatiopryna lub cyklofosfamid), przy podwyższonych wskaźnikach wydolności nerek również podawane są glikokortykosteroidy (metylprednizolon, prednizon) oraz leki immunosupresyjne (cyklofosfamid), w razie przeciwwskazań do stosowania cyklofosfamidu podawana jest azatiopryna. W przypadku braku poprawy podawane są dożylnie preparaty immunoglobulin;
- Objawy neuropsychiatryczne: glikokortykosteroidy (prednizon) oraz leczenie objawowe (leki przeciwdrgawkowe oraz leki psychotropowe), przy braku poprawy podawane są immunosupresanty (cyklofosfamid lub azatiopryna). Przy kolejnym braku odpowiedzi na leczenie dodawane są dożylnie preparaty immunoglobulin;
- Zaburzenia hematologiczne: przy anemii hemolitycznej podawane są glikokortykosteroidy, w przypadku braku poprawy preparaty immunoglobulin oraz leki

immunosupresyjne (azatiopryna). Trombocytopenia i leukopenia: glikokorykosteroidy, leki antymalaryczne, w przypadku braku poprawy podawane są dożylnie preparaty immunoglobulin;

- Cięża: glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (poza aspiryną), leki antymalaryczne oraz leki immunosupresyjne (stosować wyłącznie w przypadku poważnych powikłań narządowych);
- Zespół antyfosfolipidowy: aspiryna, heparyna, doustne antykoagulanty, leki antymalaryczne, glikokortykosteroidy, immunosupresanty.

Zagraniczne wytyczne

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi przygotowanymi przez *American College of Rheumatology* (ACR) leczenie stabilnego SLE o przebiegu łagodnym należy rozpocząć od edukacji pacjenta, czyli od poinformowania go o przewlekłym charakterze choroby i jakie niesie to za sobą konsekwencje. Wg zaleceń należy stosować następujące grupy leków: niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokorykosteroidy miejscowo (w razie wystąpienia wysypki), kremy z filtrem, leki antymalaryczne (hydroksychlorochina) oraz terapię niskimi dawkami glikokorykosteroidów. Dodatkowo, wdrożenie leków przeciwbólowych, jeśli są konieczne. W przypadku cięższej postaci SLE (w zależności od obecności zmian narządowych) należy rozważyć stosowanie wysokich dawek glikokorykosteroidów [11].

W 2008 EULAR (ang. *The European League Against Rheumatism*) opracowało zalecenia dotyczące postępowania w toczeniu rumieniowatym układowym. Grupa ekspertów w dziedzinie SLE opierając się na danych naukowych sformułowała 12 zaleceń dotyczących rokowania, rozpoznania, monitorowania oraz leczenia. W łagodnej postaci SLE (bez zajęcia narządów) zalecane jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, leków antymalarycznych. Dodatkowo, dodawane są immunosupresanty u opornych na leczenie pacjentów. W leczeniu uzupełniającym powinno się rozważyć stosowanie niskich dawek aspiryny u pacjentów leczonych glikokorykosteroidami. U chorych leczonych przez długi okres glikokorykosteroidami zaleca się podawanie wapnia oraz witaminy D w celu zapobiegania ubytkowi masy kostnej. Ponadto, wskazana jest kontrola wagi, aktywność fizyczna oraz zaprzestanie palenia tytoniu w szczególności w grupie pacjentów ze zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia. Podawanie statyn i leków przeciwnadciśnieniowych powinno być uwzględnione u wybranej grupy pacjentów [17].

Podobne stanowisko reprezentuje *Finnish Medical Society*, w którym stwierdzono, iż postępowanie terapeutyczne w SLE powinno być dopasowywane indywidualnie w zależności od aktywności choroby. Do ogólnych zaleceń zaliczono przestrzeganie przed opalaniem oraz używanie kremów z filtrem. Do najważniejszych leków stosowanych w SLE zaliczono: niesteroidowe leki przeciwzapalne, hydroksychlorochinę, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne. Hydroksychlorochina i niesteroidowe leki przeciwzapalne, stosowane są w leczeniu łagodnych objawów, takich jak objawy skórne i bóle stawów. Gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub gdy u pacjenta występuje zmęczenie lub gorączka podawane są niskie dawki kortykosteroidów. W leczeniu zapalenia opłucnej lub osierdzia powinno podawać się większe dawki kortykosteroidów. U pacjentów z ciężkimi objawami neuropsychiatrycznymi i z objawami kłębuszkowego zapalenia

nerek, trombocytopenii i anemii hemolitycznej, zaleca się stosowane dużych dawek kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych [18].

Autorzy fińskich wytycznych posłużyli się klasyfikacją wiarygodności dowodów naukowych i określili siłę rekomendacji. Szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Klasyfikacja wiarygodności dowodów naukowych

Wytyczne fińskie	
	Poziom dowodów naukowych:
<u>Wysoki</u>	<ul style="list-style-type: none">➤ Przynajmniej kilka wysokiej wiarygodności badań ze spójnymi wynikami,➤ W szczególnych przypadkach: jedno duże wielośrodkowe badanie RCT wysokiej jakości;
<u>Średni:</u>	<ul style="list-style-type: none">➤ 1 wysokiej jakości badanie;➤ Kilka badań z ograniczeniami
<u>Niski:</u>	<ul style="list-style-type: none">➤ 1 lub więcej badań z poważnymi ograniczeniami
<u>Bardzo niski:</u>	<ul style="list-style-type: none">➤ Opinia eksperta;➤ Brak bezpośrednich dowodów z badań klinicznych;➤ 1 lub więcej badań z bardzo poważnymi ograniczeniami.

3.1.1.3. Rekomendacje refundacyjne

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – belimumabu; biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu ją zawierającą. Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTM (*Agencja Oceny Technologii Medycznych*) [19], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [20], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [21], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [22], HAS (*Haute Autorité de Santé*), [23] PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [24] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [25], CBG MEB (*College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Medicines Evaluation Board*) [26], IQWiG (*Institute of Quality and Efficiency in Health Care*) [53].

Jak dotąd Rada Konsultacyjna AOTM nie wydała rekomendacji dotyczącej stosowania belimumabu w analizowanym wskazaniu. Podobną sytuację zaobserwowano: w Nowej Zelandii, Australii oraz Holandii. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacje, szczegółowe informacje zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8.
Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące preparatu Benlysta® w leczeniu pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczniami rumieniowatym układowym

				
---	---	---	--	---

Nazwa				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] pacjentów z SLE.

*wstępna rekomendacja

Dodatkowo przeszukano rządową stronę departamentu zdrowia Health Canada na której odnaleziono dokument *Summary Basis of Decision (SBD) for Benlysta®* w której zamieszczono informacje iż belimumab w leczeniu SLE, wpływa korzystnie na zmieszenie aktywności choroby [29].

3.1.1.1. Decyzje refundacyjne

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [30], *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [21], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [31], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [32], Szwedzkiego TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [33], *Danish Medicines Agency* (Dania) [34], *College voor*

zorgverzekeringen - CVZ (Holandia) [35], *Medical Product Database (Kela)* (Finlandia) [36], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [37], *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgia) [38], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [39] oraz *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [40].

Preparat Benlysta® jest refundowany we Francji i został on wpisany na listę leków dostosowania w szpitalach [55]. W chwili obecnej preparat Benlysta® jest nierefundowany w Holandii, Finlandii, Danii, Francji oraz Włoszech. W przypadku pozostałych ww. krajów nie odnaleziono żadnych decyzji refundacyjnych dla belimumabu. W dniu 10 marca 2011 roku lek Benlysta® został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przed FDA w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego [41]. Preparat Benlysta® jest stosunkowo nowym lekiem w związku z czym, w najbliższym czasie należy spodziewać się nowych informacji na temat sytuacji refundacyjnej leku.

3.1.2. Interwencja oceniana [1]

Ocenianą interwencją stanowi belimumab - lek wykorzystywany w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego.

Belimumab - jest ludzkim przeciwciałem monoklonarnym IgG1A, swoistym dla rozpuszczalnego ludzkiego białka stymulującego limfocyty B (BLyS). Belimumab blokuje wiązania rozpuszczalnego BLyS, czynnika przeżywalności limfocytów B, z jego receptorami na tych limfocytach. Benlysta nie wiąże się bezpośrednio z limfocytami B, lecz przyłączając się do BLyS uniemożliwia przeżycie limfocytom B, w tym także limfocytom B autoreaktywnym. Ponadto, redukuje różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne wytwarzające immunoglobuliny.

3.1.2.1. Wskazania

Preparat Benlysta® (belimumab) jest wskazany jako terapia uzupełniająca u dorosłych pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza) pomimo stosowania standardowego leczenia.

Brak wystarczających danych na temat działań leku Benlysta® u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek lub ciężkim czynnym toczniem ośrodkowego układu nerwowego. Dlatego, też nie zaleca się stosowania leku w tych przypadkach.

3.1.2.2. Dawkowanie

Rekomendowana dawka leku wynosi 10 mg/kg w 2 dniach 0, 14, i 28, a następnie, co 4 tygodnie. Przed wlewem leku Benlysta® można stosować premedykację obejmującą lek przeciwhistaminowy z lekiem przeciwgorączkowym lub bez.

Należy stale monitorować stan pacjenta. Jeżeli po 6 msc. leczenia lekiem nie zaobserwuje się poprawy kontroli choroby, wówczas należy rozważyć przerwanie stosowania preparatu.

3.1.2.3. Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Ponadto, nie zaleca się stosowania leku w tych przypadkach:

- > ciężki czynny toczeń ośrodkowego układu nerwowego;
- > ciężkie toczniowe zapalenie nerek;
- > zakażenie wirusem HIV;
- > wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C w wywiadzie lub obecnie;
- > hipogammaglobulinemia (IgG<400 mg/dl) lub niedobór IgA (IgA<10 mg/dl);
- > stan po przeszczepieniu ważnego narządu lub komórek pnia układu; krwiotwórczego/szpiku kostnego, bądź po przeszczepieniu nerki.

3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Benlysta®

W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Benlysta® na podstawie charakterystyki produktu leczniczego.

Tabela 9.

Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Benlysta® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Benlysta®
Postać farmaceutyczna	Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Biały lub prawie biały proszek
Zawartość opakowania	120 oraz 400 mg belimumabu w fiolce. Po rekonstytucji roztwór zawiera 80 mg belimumabu na ml.
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/11/700/001 oraz EU/1/11/700/002
Kod ATC	L04AA26

Dnia 13 lipca 2011 r. preparat Benlysta® otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej. Ponadto, W dniu 10 marca 2011 roku lek Benlysta® został zatwierdzony w Stanach Zjednoczonych przed FDA w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego [1, 41].

Dodatkowo, na stronie internetowej Firmy Zlecającej zamieszczono informacje, iż 14 lipca 2011 r. Komisja Europejska przyznała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu preparatu Benlysta® jako terapii dla dorosłych pacjentów z seropozytywnym SLE o wysokim stopniu aktywności choroby (np. z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i z niskim poziomem dopełniacza). Lek został również dopuszczony do obrotu w Kanadzie przez *Health Canada* (12 lipiec 2011 r.). Odpowiednie wnioski zostały przedłożone i są rozpatrywane w następujących krajach: w Australii, w Szwajcarii, w Rosji, w Brazylii, na Filipinach, w Izraelu, w Singapurze, na Tajwanie oraz w Kolumbii [42].

3.1.3. Interwencja alternatywna (komparator)

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [43].

Strategie terapeutyczne SLE są złożone i uzależnione od aktywności choroby i obecności zmian narządowych. Standardowy schemat leczenia może zawierać:

- Glikokortykosteroidy;
- Leki antymalaryczne;
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne;
- Leki immunosupresyjne [10, 13, 56].

Jednakże, leczenie standardowe jest niezadowolające, ze względu na to, iż: [3, 44]:

- U ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządowego zależnego od przebiegu choroby lub stosowanego leczenia;
- Remisje bez leków są rzadkością;
- U ponad połowy chorych występuje przewlekłe utrzymująca się aktywność choroby (ang. *Persistently active disease* - PAD).

Według dokumentu rejestracyjnego FDA, belimumab powinien być podawany łącznie z terapią standardową w leczeniu SLE (wyłączając pacjentów cierpiących na aktywną ostrą neuropatię toczniową oraz aktywne ostre zajęcie ośrodkowego układu nerwowego). W celu udowodnienia jego efektywności klinicznej powinien być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w wyżej wymienionym wskazaniu oraz zgodne z wytycznymi AOTM [1, 41, 43].

Aktualnie obowiązujące i stosowane w codziennej praktyce klinicznej w Polsce standardy leczenia chorych na SLE [56] są zgodne z zaleceniami Amerykańskiego Kolegium Reumatologów (ACR) i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR). Obejmują one: właściwe ustalenie rozpoznania, kwalifikację stopnia ciężkości choroby, leczenie adekwatne do stopnia zajęcia narządów wewnętrznych oraz monitorowanie skutków odległych wynikających zarówno z choroby jak i stosowanego leczenia [3].

W dokumencie przygotowanym przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) dla belimumabu wśród potencjalnych komparatorów dla ocenianego leku wymienia się: standardową terapię oraz w niektórych populacjach pacjentów: rytuksymab i cyklofosfamid (w połączeniu ze standardową terapią) [45]. Jednak w chwili obecnej w Polsce rytuksymab jest niezarejestrowany w leczeniu SLE (dodatkowo, brak badań *head to head*

bezpośrednio porównujących belimumab z rytuksymabem), natomiast cyklofosfamid powinien być stosowany u pacjentów z ciężką postacią SLE lub toczniowym zapaleniem nerek. [9, 13, 16].

[REDACTED]

3.1.3.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [51] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej zostały zawarte informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w ramach terapii standardowej (na podstawie "Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r): chlorochina, azatriopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, metotreksat [52].

Tabela 10.

Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (chlorochina, azatriopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, metotreksat) zaczerpnięte z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r [52]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa -nia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Refundowane preparaty zawierające chlorochinę									
Chloroquinum	Arrechin, tabl. , 250 mg	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	14,58	20,21	20,21	WZW	Choroby autoimmunizacyjne	30%	6,06
Refundowane preparaty zawierające metyloprednizon									
Metyloprednisolonum	Depo-Medrol, zawiesina do wstrzykiwań, 40 mg/ml	82.2, Kortykosteroidy do stosowania pozajelitowego - glukokortykoidy - metyloprednisolon - postaci o przedłużonym uwalnianiu	5,51	8,17	8,17	WZW	-	50%	4,09
Metyloprednisolonum	Medrol, tabl. , 4 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	7,30	10,28	8,17	WZW	-	ryczałt	5,31
Metyloprednisolonum	Medrol, tabl. , 16 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	51,68	64,17	54,45	WZW	-	ryczałt	21,1
Metyloprednisolonum	Meprelon, tabl., 4 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	5,51	8,36	8,17	WZW	-	ryczałt	3,39
Metyloprednisolonum	Meprelon, tabl., 16 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	22,03	30,00	30,00	WZW	-	ryczałt	6,83
Metyloprednisolonum	Metypred, tabl., 4 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	6,46	9,38	8,17	WZW	-	ryczałt	4,41

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa -nia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Methylprednisolonum	Metypred, tabl. , 16 mg	82.3, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - metyloprednisolon	24,51	32,67	32,67	WZW	-	ryczałt	6,83
Refundowane preparaty zawierające prednizolon									
Prednisolonum	Encortolon, tabl. , 5 mg	82.4, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednisolon	3,93	5,9	5,9	WZW	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Refundowane preparaty zawierające prednizon									
Prednisonum	Encorton, tabl. , 1 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	3,24	3,68	0,71	WZW	Autoimmunizacyjne zapalenie wątroby lub trzustki, eozynofilowe zapalenie jelit, stan po przeszczepie nerki - u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,68
Prednisonum	Encorton, tabl. , 5 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	4,15	5,49	3,54	WZW		ryczałt	5,15
Prednisonum	Encorton, tabl. , 5 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	13,5	18,59	17,71	WZW		ryczałt	6,21
Prednisonum	Encorton, tabl. , 10 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	7,33	9,93	7,09	WZW		ryczałt	6,04
Prednisonum	Encorton, tabl. , 20 mg	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,87	14,17	14,17	WZW		ryczałt	4,27
Refundowane preparaty zawierające azatioprynę									
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,68	30,41	30,41	WZW	Nieswoiste zapalenie jelit, nefropatia IgA, plamica Henoch-Schoenleina, nefropatia toczniowa oraz zapalenie naczyń	ryczałt	3,20
Azathioprinum	Azathioprine VIS, tabl. , 50 mg	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	17,28	22,90	18,25	WZW		ryczałt	7,85

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa - nia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycznych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 25 mg	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	31,21	39,53	30,41	WZW	- u dzieci do 18 roku życia; Choroby autoimmunizacyjne inne niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego	ryczałt	12,32
Azathioprinum	Imuran, tabl. powł., 50 mg	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	50,22	63,09	60,82	WZW		ryczałt	5,83
Refundowane preparaty zawierające mykofenolan mofetylu									
Mycophenolas mofetil	CellCept, tabl. , 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	326,39	370,47	370,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń, nefropatia IgA oraz stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Steroidzależny i cyklosporynozależny zespół nerczycowy, nefropatia toczniowa, zapalenie naczyń - u dorosłych; Leczenie tocznia rumieniowatego układowego oraz twardziny układowej	ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	326,39	370,47	370,47			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5ml	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	291,60	336,74	336,74			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	115,16	144,45	144,45			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Limfocept, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	259,33	316,18	316,18			ryczałt	4
Mycophenolas mofetil	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	178,20	211,9	211,90			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Limfocept, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	534,60	610,71	610,71			ryczałt	4

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa -nia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Mofimutral, tabl. powl., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	167,40	200,35	200,35			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	278,10	318,80	318,80			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powl., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	278,10	318,80	318,80			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 250, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	114,48	143,72	143,72			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powl., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	140,40	171,46	171,46			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	162,00	194,57	194,57			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powl., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	162,00	194,57	194,57			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	326,16	370,22	370,22			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Myfenax, tabl. powl., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	326,16	370,22	370,22			ryczałt	3,2

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa -nia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Mycophenolas mofetil	Nolfemic, tabl. powł., 250 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	297,00	339,02	339,02			ryczałt	3,2
Mycophenolas mofetil	Nolfemic, tabl. powł., 500 mg	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	297,00	339,02	339,02			ryczałt	3,2
Refundowane preparaty zawierające metotreksat									
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,76	11,15	WZW	Choroby autoimmunizacyjne	ryczałt	5,94
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	22,27	21,16	WZW		ryczałt	11,78
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	42,32	42,32	WZW		ryczałt	21,33
Methotrexatum	Trexan, tabl. , 2,5 mg	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	22,29	21,16	WZW		ryczałt	11,80
Methotrexatum	Trexan, tabl. , 10 mg	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,80	80,76	80,76	WZW		ryczałt	42,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa -nia	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Refundowane preparaty zawierające cyklofosfamid									
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki alkilujące - cyklofosfamid	41,81	53,72	53,72	WZW	Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne odporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS	ryczałt	3,2

WZW-we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji

3.1.4. Wyniki zdrowotne

Analiza HTA powinna dążyć do przedstawienia wyników zdrowotnych stanowiących istotne klinicznie punkty końcowe z perspektywy pacjenta, które ściśle wiążą się z omawianą sytuacją kliniczną i umożliwiają wykazanie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami.

W oparciu o wytyczne EMA: *Concept paper on the Need for a guideline on the clinical investigation of medical products intended for treatment of systemic and cutaneous lupus erythematosus* (EMA/CHMP/EWP/604040/2009) efektywność danej interwencji w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego powinna być oceniana w oparciu o następujące punkty końcowe: poprawa objawów choroby, zapobieganie kolejnym zaostrzeniom objawów choroby, zmniejszenie całkowitej dawki glikokortykosteroidów, zapobieganie długotrwałym nawrotom choroby i szkodom związanym z chorobą lub leczeniem. Ponadto, wg wytycznych FDA „*Guidance for industry systemic lupus erythematosus-developing medical products for treatment*” (czerwiec 2010) ocena efektywności ocenianej interwencji powinna opierać się na następujących punktach końcowych: odpowiedź na leczenie wyrażona jako zmniejszenie aktywności choroby (oceniona za pomocą skal: DAI, SELENA - SLEDAI, BILAG), zapobieganie objawom choroby/wydłużenie czasu do wystąpienia objawów choroby, zmniejszenie współistniejącej terapii steroidami, uszkodzenia narządów mierzone za pomocą skali SLICC/ACR, biomarkery (np. stężenie dopełniacza, C3, C4, poziom przeciwciał anty- ds DNA) oraz działania niepożądane. [46, 47].

Autorzy niniejszego opracowania uwzględnili powyższe wytyczne i zdecydowali się na ocenę następujących punktów końcowych:

- Odpowiedź na leczenie;
- Zaostrzenia choroby;
- Jakość życia;
- Poziomy biomarkerów;
- Redukcja dawki glikokortykosteroidów;
- Zgony;
- Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych;
- Działania niepożądane;
- Infekcje

3.1.5. Typ badania

Do analizy głównej zdecydowano się włączyć badania z losowym przydziałem pacjentów do grup (badania typu RCT), które cechują się najwyższą wiarygodnością.

Dane odnośnie bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej przedstawiono w oparciu o badania II fazy oraz abstrakty i postery konferencyjne.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Objawy kliniczne SLE [4, 10].....	12
Tabela 2. Kryteria rozpoznania SLE wg ACR [4, 10, 11].....	13
Tabela 3. Ciężkość choroby w zależności od liczby zajętych narządów i stopnia uszkodzenia narządowego [3]	14
Tabela 4. Ocena aktywności SLE na podstawie skali SLEDAI (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>) [10, 11]	15
Tabela 5. Częstość występowania zgonów spowodowanych różnymi manifestacjami SLE w czasie 10-letniej obserwacji [12]	16
Tabela 6. Komplikacje występujące w czasie 10-letniej obserwacji u 1000 pacjentów z SLE (<i>EURO-LUPUS</i>) [12]	16
Tabela 7. Klasyfikacja wiarygodności dowodów naukowych.....	21
Tabela 8. Zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące preparatu Benlysta® w leczeniu pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym	21
Tabela 9. Podstawowe informacje rejestracyjne dla produktu leczniczego Benlysta® [1]	24
Tabela 10. Podstawowe informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych (chlorochina, azatriopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, prednizon, prednizolon, metyloprednizolon, metotreksat) zaczerpnięte z obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r [52]	27
Tabela 11. Podsumowanie - schemat PICOS.....	39
Tabela 12. Ocena aktywności choroby wg. skali SLEDAI (<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>) [48]	40
Tabela 13. Wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego SLICC/ACR DI (<i>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>) [7]	42
Tabela 14. Przykładowy kwestionariusz skali BILAG [49, 50]	44

5. PIŚMIENICTWO

1. Charakterystyka produktu leczniczego Benlysta® ·13.06.2012
2. Projekt programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) belimumabem”.
- 3| [REDACTED]
- [REDACTED] Stan wiedzy na rok 2011, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011
5. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów prowadzona przez Narodowy Fundusz Zdrowia (2010 r.). <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Grupa.aspx?id=kwIVJzuG000%3d>
6. D’Cruz David P, Munther A Khamashta, Graham R V Hughes. Systemic lupus erythematosus. Lancet 2007; 369: 587–96
7. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010 February ; 39(4): 257
8. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwitz M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki I terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s.340-345
9. Wieliczko M. Toczeń rumieniowaty układowy. Terapia, 2009, (218) str. 41-45
10. Chwalińska-Sadowska H, Olesińska M. Toczeń rumieniowaty układowy (Standardy PTR). Reumatologia, 2004, T. 42, Suplement 1
11. Guidelines for referral and management of systemic lupus erythematosus in adults. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Guidelines. Arthritis Rheum. 1999 Sep;42(9):1785-96
12. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):299-308.
13. Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Nowe trendy w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. "Terapia" nr 2 (175), Luty 2006, Str: 18-21.
14. Białyński-Birula R., Kołodziej T. Leczenie toczenia rumieniowatego. Terapia, 2005 (163), Str: 37-40.
15. Samborski W. Farmakoterapia toczenia rumieniowatego układowego – nowe kierunki i metody eksperymentalne. Postępy Dermatologii i Alergologii XXI; 2004/1
16. Dziewit T., Kucharz E., Leczenie toczenia rumieniowatego układowego - współczesne możliwości i perspektywy. Terapia, 2009, (203) , Str: 15-19
17. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):195-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Isenberg%20D%22%5BAuthor%5D>

18. Systemic lupus erythematosus (SLE). Finnish Medical Society Duodecim. Systemic lupus erythematosus (SLE). In: EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine
19. AOTM (Agencji Oceny Technologii Medycznych): <http://www.aotm.gov.pl>
20. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/index.php/>
21. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
22. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
23. HAS (Commission de la Transparence): <http://www.has-sante.fr>
24. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
25. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
26. CBG MEB (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Medicines Evaluation Board) <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl>
27. Rekomendacja NICE
28. Rekomendacja SMC
29. Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) for Benlysta®
30. <http://www.bil.aptek.pl>
31. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
32. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
33. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
34. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
35. <http://www.medicijnkosten.nl/>
36. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
37. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
38. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
39. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
40. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
41. Ulotka rejestracyjna FDA dla preparatu Benlysta®
42. <http://www.gsk.com.pl/glowna/Aktualnosc.html?aid=369>
43. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009.
44. Gladmann DD, Urowitz MB, Goldsmith CH et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American Collage of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;4:;809-813
45. Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. NICE. Final scope. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13307/53177/53177.pdf>

46. Concept paper on the Need for a guideline on the clinical investigation of medical products intended for treatment of systemic and cutaneous lupus erythematosus (EMA/CHMP/EWP/604040/2009)
47. Guidance for industry Systemic lupus erythematosus-developing medical products for treatment” (czerwiec 2010)
48. Systemic Lupus Erythematosus disease activity index SLEDAI modification. <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/indexes/sledai.pdf>.
49. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major features in SLE clinical trials. *Lupus* 1999; 8: 685-691
50. Yee C-S, Farewell V, Isenberg DA, Griffiths B, Teh L-S, Bruce IN, Ahmad Y, Rahman A, Prabu A, Akil M, McHugh N, Edwards C, D’Cruz D, Khamashta MA, Maddison P and Gordon C. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology* 2009;48:691–695.
51. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
52. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r., Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r., <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30664>.
53. <https://www.iqwig.de/institute-for-quality-and-efficiency-in-health.2.en.html?random=207bb1>
54. Rekomendacja CADTH
55. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/benlysta_29022012_avis_ct11779.pdf
56. Majdan Maria, Toczeń rumieniowaty układowy, *Reumatologia* 2012; 50, 2: 103 – 110.

6. ZAŁĄCZNIKI

6.1. Podsumowanie

Tabela 11.
Podsumowanie - schemat PICOS

Populacja	Pacjenci z aktywnym autoimmunologicznym toczeniem rumieniowatym układowym
Interwencja	Belimumab 10 mg/kg w 2 tygodniowych interwałach przez pierwsze 3 dawki, a następnie co 4 tygodnie + terapia standardowa
Komparator	Terapia standardowa + placebo
Efekty zdrowotne	Skuteczność <ul style="list-style-type: none">• Odpowiedź na leczenie;• Zaostrzenia choroby• Jakość życia• Poziomy biomarkerów;• Redukcja dawki glikokortykosteroidów
	Bezpieczeństwo <ul style="list-style-type: none">• Zgony,• Rezygnacje z badania,• Poważne działania niepożądane,• Działania niepożądane,• Reakcje w miejscu iniekcji;• Infekcje.
Typ badania	Randomizowane badania kliniczne z aktywnym komparatorem

6.2. Skala SLEDAI

Tabela 12.
Ocena aktywności choroby wg. skali SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) [48]

Punkty	Objaw	Definicja
8	Drgawki	Nowy epizod; z wyjątkiem przyczyn metabolicznych, zakaźnych, polekowych
8	Psychozy	Zaburzenia normalnego funkcjonowania z powodu poważnego zakłócenia w odbieraniu rzeczywistości. Zaburzenia te obejmują: halucynacje, niespójność mowy, zaznaczone luźne asocjacje, zubożałą zawartość myśli, nielogiczne myślenie, dziwne, zdezorganizowane albo katatoniczne zachowanie. Z wyjątkiem przyczyn mocznicowych i polekowych
8	Organiczny zespół mózgowy	Zaburzenia świadomości z zaburzeniami funkcji orientacji. Objawy kliniczne obejmują także utraty świadomości i ograniczoną zdolność postrzegania, oraz przynajmniej dwie z wymienionych: zakłócenia percepcji, chaotyczna mowa, bezsenność albo senność w ciągu dnia, albo większa lub mniejsza aktywność psychomotoryczna (wzmocnienie lub obniżenie aktywności psychomotorycznej). z wykluczeniem przyczyn metabolicznych, zakaźnych, polekowych
8	Zaburzenia widzenia	Zmiany w siatkówce (wylewy, wysięki, zapalenie nerwu wzrokowego), z wykluczeniem nadciśnienia, zakażenia, wpływu leków
8	Zajęcie nerwów czaszkowych	Nowopowstałe uszkodzenie czuciowe lub ruchowe nerwów czaszkowych
8	Bóle głowy	Ciężki uporczywy ból głowy: może być migrenowy (niereagujący na narkotyczne leki przeciwbólowe)
8	CVA (incydent naczyniowo-mózgowy)	Wystąpienie incydentów naczyniowo-mózgowych. Wykluczając miażdżycę
8	Zapalenie naczyń	Owrzodzenia, martwica, zawały okołopapnowkiowe, wynik biopsji lub angiografii potwierdzający zapalenie naczyń
4	Zapalenie stawów	≥ 2 stawów bolesnych, z objawami zapalenia (bolesność, obrzęk, wysięk)
4	Zapalenie mięśni	Oslabienie lub ból mięśni proksymalnych, z towarzyszącym podwyższeniem aktywności enzymów mięśniowych, zmianami EMG lub zmianami zapalnymi w badaniu histopatologicznym
4	Osad moczu	Obecność wałeczków ziarnistych lub erytrocytowych
4	Krwimocz (hematuria)	Obecność pięciu erytrocytów w polu widzenia, wykluczając kamienie nerkowe, zakażenia i inne przyczyny
4	Białkomocz (proteinuria)	>0,5 g/24h, nowopowstały lub wzrost o 0,5 g/24h
4	Pyuria (ropomocz)	Obecność powyżej 5 białych krwinek w polu widzenia, wykluczając zakażenia
2	Zmiany skórne	Nowy początek lub nawrót wysypek typu zapalnego
2	Łysienie	Nowy początek lub nawrót miejscowej lub uogólnionej utraty włosów

Punkty	Objaw	Definicja
2	Owrzodzenie błony śluzowej	Nowy początek lub nawrót owrzodzeń jamy nosowej lub jamy ustnej
2	Zapalenie opłucnej	Ból w klatce piersiowej z tarcieniem opłucnej lub wysiękiem do opłucnej lub pogrubieniem opłucnej
2	Zapalenie osierdzia	Ból w klatce piersiowej w okolicy serca, z co najmniej 1 z objawów: tarcie osierdzia, wysięk, typowe zmiany w EKG lub echokardiografii
2	Zmniejszona aktywność komplementu	Zmniejszenie aktywności hemolitycznej komplementu CH50, lub stężenia składowych C3 lub C4, poniżej normy laboratoryjnej
2	Zwiększenie ilości anty-nDNA	Podwyższenie stężenia przeciwciał przeciwko dsDNA >25% normy laboratoryjnej
1	Gorączka	Powyżej 38 stopni, z wyjątkiem przyczyn zakaźnych
1	Trombocytopenia (małopłytkowość)	poniżej 100,000 płytek krwi/mm ³ , z wyjątkiem przyczyn lekowych
1	Leukopenia	poniżej 3,000 białych płytek krwi/mm ³ ; z wyjątkiem przyczyn lekowych

Zaznacz punktację zgodnie ze skalą, jeśli objaw wystąpił w czasie wizyty lub poprzedzających 10 dni.

6.3. Skala SLICC/ACR

Tabela 13.
Wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu toczenia rumieniowatego układuowego SLICC/ACR DI (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index)i [7]

Objawy	Definicja	Max. punktacja
Objawy oczne	Zaćma	1
	Zmiany na siatkówce lub zanik nerwu wzrokowego	1
Neuropsychiatryczne	Zaburzenia funkcji poznawczych	1
	Psychozy	1
	Drgawki wymagające leczenia > 6 miesięcy	1
	Udar mózgu lub częściowa resekcja z przyczyn nienowotworowych (2)	1-2 ¹
	Neuropatia obwodowa lub nerwów czaszkowych z wyjątkiem nerwu wzrokowego	1
	Poprzeczne zapalenie rdzenia	1
Nerkowe	Szacunkowe GFR < 50%	1
	Białkomocz ≥ 3,5g/24h	1
	Schyłkowa niewydolność nerek (leczenie nerkozastępcze lub stan po przeszczepieniu nerki)	3
Płucne	Nadciśnienie płucne	1
	Włóknienie płuc	1
	Zespół „skurczonego płuca”	1
	Zwłóknienie opłucnej	1
	Zawał płuca lub resekcja z przyczyn nienowotworowych	1
Sercowo-naczyniowe	Dusznicza bolesna/Pomostowanie aortalno-wieńcowe	1
	Zawał mięśnia serca (2)	1-2 ¹
	Kardiomiopatia	2
	Dysfunkcja zastawek serca (szmer > 3/6)	1
	Przewlekłe zapalenie osierdzia > 6 miesięcy lub perikardiektomia	1
Nieprawidłowości naczyń obwodowych	Chromanie przestankowe > 6 miesięcy	1
	Zanik opuszek	1
	Martwica lub amputacja (np. palców, kończyny) (2)	1-2 ¹
	Zakrzepica żylna z zespołem pozakrzepowym, owrzodzenie, lub zastój żylny	1
Żołądkowo-jelitowe	Martwica/resekcja: jelit, poniżej dwunastnicy, śledziony, wątroby, pęcherzyka żółciowego, niezależnie od przyczyny	1
	Niewydolność naczyń kręgowych	1
	Przewlekłe zapalenie otrzewnej	1
	Zwężenie/operacja górnego odcinka p. pokarmowego	1
	Niewydolność trzustki, która wymaga suplementacji enzymów trzustkowych	1
Mięśniowo-szkieletowe	Zanik/osłabienie mięśni	1
	Deformujące/nadżerkowe zapalenie stawów (z wyłączeniem martwicy aseptycznej)	1
	Osteoporoza ze złamaniami kości lub kompresyjnymi złamaniami kręgów	1
	Martwica aseptyczna (2)	1-2 ¹
	Zapalenie kości i szpiku	1
	Zerwanie ścięgna	1
Skórne	Łysienie z bliznowaceniem	1
	Bliznowacenie	1
	Owrzodzenia skóry > 6 miesięcy, z wyłączeniem zakrzepicy	1
Endokrynologiczne	Przedwczesna niewydolność gonad (brak miesiączki przed 40 rż.)	1
Metaboliczne	Cukrzyca (niezależnie od sposobu leczenia)	1
Nowotwory	Nowotwory (nie dysplazja) (2)	1-2 ¹

Zaznacz punktację, jeśli objaw wystąpił w czasie choroby, utrzymywał się 6 miesięcy lub dłużej.
¹Jeśli epizod powtórzył się w odstępie 6 miesięcy zaznacz 2 punkty

6.1. Skala BILAG

Skala aktywności pozwala na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie trwania. Skala aktywności choroby BILAG (ang. *The British Isles Lupus Assessment Group*) została sklasyfikowana wg. 9 systemów. Aktywność choroby jest podzielona na pięć poziomów: Grade A-bardzo aktywna, Grade B - umiarkowana, Grade C - łagodne działanie, Grade D - stabilna oraz Grade E - nie występuje. Normalnie całkowity wynik nie jest liczony. Jednak skala BILAG może być przekształcona na skalę aktywności choroby przez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A= 9, B=3, C= 1, D=0, E= 0, co w sumie daje wynik 72. Poniżej przedstawiono przykładowy kwestionariusz BILAG.

Tabela 14.
Przykładowy kwestionariusz skali BILAG [49, 50]

	Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
1.	OGÓLNOUSTROJOWE	Gorączka: udokumentowana > 37.5°C	
		Utrata wagi - niekontrolowana > 5%	
		Powiększenie węzłów chłonnych/ powiększenie śledziony	
		Anoreksja	
2.	SKÓRNO-ŚLIZOWE	Wykwity skórne - ciężkie	
		Wykwity skórne - łagodne	
		Obrzęk naczynioruchowy - ciężki	
		Obrzęk naczynioruchowy - łagodny	
		Owrzodzenie jamy ustnej - ciężkie	
		Owrzodzenie jamy ustnej - łagodne	
		Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej/postać pęcherzowa tocznia rumieniowatego układowego - ciężkie	
		Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej/postać pęcherzowa tocznia rumieniowatego układowego - łagodne	
		Zapalenie naczyń skórnych/zakrzepica	
		Guzowate zapalenie naczyń	
		Łysienie - ciężkie	
		Łysienie - łagodne	
		Rumień okołopaznokciowy/odmrożenie	
		Wylewy krwawe	
3.	NEUROPSYCHIATRYCZNE	Jałowe zapalenie opon mózgowych	
		Zapalenie naczyń mózgowych	
		Zespół demielinizacyjny	
		Mielopatia	
		Ostry zespół splątaniowy	
		Psychoza	
		Ostra zapalna demielinizacyjna polineuropatia	
		Mononeuropatia (<i>single/multiplex</i>)	
		Neuropatia nerwu czaszkowego	
		Uszkodzenie splotu	
		Polineuropatia	
		Napady drgawkowe	
		Stan padaczkowy	
		Zaburzenia funkcji poznawczych	
		Zaburzenia czynności ruchowych	
		Zaburzenia czynnościowe układu autonomicznego	
		Ataksja mózdkowa (<i>isolated</i>)	
Bóle głowy - ciężki, nieustający			
Bóle głowy z powodu nadciśnienia			
4.	MIEŚNIOWO-SZKIELETOWE	Zapalenie mięśni - ciężkie	
		Zapalenie mięśni - łagodne	

	Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
		Zapalenie stawów (ciężkie)	
		Zapalenie stawów(umiarkowane)/zapalenie ścięgna/zapalenie pochewki ścięgna	
		Zapalenie stawów (łagodne)/artralgia/ból mięśni	
5.	SERCOWO-ODDECHOWE	Zapalenie mięśnia sercowego- łagodne	
		Zapalenie mięśnia sercowego/zapalenie wsierdzia + niewydolność serca	
		Nowa dysfunkcja zastawek	
		Arytmia	
		Zapalenie opłucnej/zapalenie wsierdzia	
		Tamponada serca	
		Wysięk opłucnowy z dusznościami	
		Krwotok płucny/zapalenie naczyń krwionośnych	
		Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc	
		Zespół kurczącego się płuca	
		Zapalenie aorty	
		Zapalenie tętnic wieńcowych	
6.	ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE	<i>Lupus peritonitis</i>	
		Wodobrzusze	
		<i>Lupus enteritis/colitis</i>	
		Nieprawidłowe wchłanianie	
		Enteropatia z utratą białka	
		Rzekoma niedrożność jelit	
		<i>Lupus hepatitis</i>	
7.	OCZNE	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	
		Zapalenie oczodołów/zapalenie mięśni/ wytrzeszcz oczu	
		Zapalenie rogówki -ciężkie	
		Zapalenie rogówki - łagodne	
		Zapalenie tęczęwki	
		Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie naczyń siatkówki -ciężkie	
		Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej/zapalenie naczyń siatkówki- łagodne	
		Zapalenie nadtwardówki	
		Zapalenie odcinka twardówki - ciężkie	
		Zapalenie odcinka twardówki -łagodne	
		Ang. <i>retinal/choroidal vaso-occlusive disease</i>	
		Ang. <i>Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies)</i>	
Zapalenie nerwu wzrokowego			
Niedokrwienna przednia neuropatia nerwu ocznego			
8.	NERKOWE	Ciśnienie skurczowe krwi (mm Hg)	Ocena []
		Ciśnienie rozkurczowe krwi (mm Hg)	Ocena []
		Nadciśnienie	Tak/Nie
		Bagnet analizy chemicznej moczu (+=1, ++=2, +++=3)	[]
		Wydalenie albumin w moczu mg/mmol	[]
		Wydalenie białka z moczem mg/mmol	[]
		Wydalenie białka z moczem 24 h (g) ocena	[]
		Zespół nerczycowy	Tak/Nie
		Poziom kreatyniny (osocze/surowica) μmol/l	[]
		GFR (calculated) ml/min/1.73 m ²	
Aktywny osad moczu	Tak/Nie		

	Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
		Aktywne zapalenie nerek	Tak/Nie
		Hemoglobina (g/dl) ocena	Ocena []
		Poziom białych krwinek (x 109/l) ocena	Ocena []
9.	HEMATOLOGICZNE	Poziom neutrofilii (x 109/l) ocena	Ocena []
		Poziom limfocytów (x 109/l) ocena	Ocena []
		Poziom płytek krwi (x 109/l) ocena	Ocena []
		TTP	
		Udokumentowana aktywna hemoliza	Tak/Nie
		Odczyn antyglobulinowy Coombsa (<i>isolated</i>)	Tak/Nie

Punktacja: BR - Brak; 1 - Wzrost; 2 - Taki sam; 3 - Pogorszenie; 4 - Nowe; Tak/Nie lub ocena