





**Analiza efektywności klinicznej
belimumabu (Benlysta[®])
w porównaniu z placebo w leczeniu
pacjentów z toczeniem rumieniowatym
układowym otrzymujących terapię
standardową**





© 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 RAPORTU HTA	8
2. INDEKS SKRÓTÓW	9
3. STRESZCZENIE	13
4. METODYKA	19
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	19
4.2. Pytanie kliniczne	21
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	21
4.4. Metody identyfikacji badań	22
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	22
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	24
4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	26
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	27
4.6. Ocena jakości danych	28
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	28
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	30
4.7. Analiza ilościowa	30
4.7.1. Parametry efektywności klinicznej	30
4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	30
4.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (<i>time-to-event</i>)	31
4.7.4. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	31
5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM	33
5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji	33
5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej [1, 2, 8]	34
5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów	35
5.1. Charakterystyka interwencji	38
5.1.1. Terapia standardowa (SoC) [2]	39
5.2. Ocena heterogeniczności klinicznej	39
5.3. Skuteczność kliniczna	40
5.3.1. Odpowiedź na leczenie (SRI)	42
5.3.1.1. Komponenty odpowiedzi na leczenie SRI	44
5.3.2. Zaostrzenia choroby (<i>Disease flares</i>)	47
5.3.3. Jakość życia	49
5.3.3.1. Jakość życia (SF-36 PCS)	49
5.3.3.2. Jakość życia (EQ-5D)	52
5.3.3.3. Jakość życia (<i>FACIT-Fatigue</i>)	53
5.3.4. Redukcja dawki glikokortykosteroidów	54
5.3.5. Poziomy biomarkerów	56

5.4. Bezpieczeństwo	60
5.4.1. Bezpieczeństwo w 52 tygodniu obserwacji (<i>BLISS-52</i>)[1]	61
5.4.1.1. Zgony	61
5.4.1.2. Rezygnacje z badania	61
5.4.1.3. Utrata pacjentów z okresu obserwacji.....	62
5.4.1.4. Poważne oraz ciężkie działania niepożądane	63
5.4.1.5. Działania niepożądane ogółem.....	64
5.4.1.6. Infekcje	64
5.4.1.7. Reakcje w miejscu iniekcji.....	66
5.4.1.8. Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia.....	66
5.4.1.9. Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	67
5.4.2. Bezpieczeństwo w 76 tygodniu obserwacji (<i>BLISS-76</i>).....	69
5.4.2.1. Zgony	69
5.4.2.1. Rezygnacje z badania	69
5.4.2.2. Poważne oraz ciężkie działania niepożądane	70
5.4.2.3. Działania niepożądane ogółem.....	71
5.4.2.4. Infekcje	72
5.4.2.1. Reakcje w miejscu iniekcji.....	72
5.4.2.2. Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia.....	73
5.4.2.1. Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	75
6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU SLE W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO DSDNA, NISKIM POZIOMEM DOPEŁNIACZA I SELENA-SLEDAI ≥ 10	77
6.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	77
6.2. Skuteczność kliniczna.....	79
6.2.1. Odpowiedź na leczenie (SRI).....	79
6.2.1.1. Komponenty SRI	80
6.2.2. Redukcja dawki glikokortykosteroidów	82
7. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU SLE W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO DSDNA, NISKIM POZIOMEM DOPEŁNIACZA ORAZ KONIECZNOŚCIĄ STOSOWANIA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW	84
7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów.....	84
7.2. Skuteczność kliniczna.....	86
7.2.1. Odpowiedź na leczenie (SRI).....	86
7.2.1.1. Komponenty SRI	88
7.2.2. Zaostrzenia choroby (<i>Disease flares</i>)	90
7.2.3. Redukcja dawki glikokortykosteroidów	92
8. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU SLE (<i>POST HOC POOLED ANALYSIS</i>)	96

8.1.1.	Skuteczność kliniczna.....	101
8.1.2.	Bezpieczeństwo	107
9.	DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	109
9.1.	Cel	109
9.2.	Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy	109
9.2.1.	Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych..	110
9.2.2.	PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>) dla preparatu Benlysta® [10].....	112
9.3.	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań RCT.....	116
9.3.1.	Wallace 2009 [7].....	116
9.3.2.	Merrill 2012 [8].....	118
9.3.2.1.	Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	120
9.4.	Bezpieczeństwo belimumabu na podstawie prezentacji	122
9.4.1.	Prezentacja FDA [6]	122
10.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW	125
11.	OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE GRADE	142
11.1.	Skuteczność kliniczna	142
11.2.	Bezpieczeństwo	153
12.	WNIOSKI.....	158
12.1.	Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT	158
12.2.	Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa	160
13.	OGRANICZENIA	161
13.1.	Ograniczenia wyników	162
14.	DYSKUSJA	164
14.1.	Wyszukiwanie.....	164
14.2.	Wybór komparatora	165
14.1.	Subpopulacja	165
14.2.	Wiarygodność zewnętrzna	166
14.3.	Wiarygodność wewnętrzna	167
14.4.	Dyskusja z przeglądami	167
14.5.	Dodatkowe dane na temat skuteczności klinicznej belimumabu	169
14.5.1.	Wallace 2009 [6, 7].....	169
14.5.1.1.	Skuteczność kliniczna.....	171
15.	ZAŁĄCZNIKI	175
15.1.	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	175
15.2.	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	176
15.3.	Opis skal	177
15.3.1.	Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D (wersja polska) [1].....	177
15.3.2.	Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (wersja polska) [2].....	178
15.3.3.	Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-fatigue (wersja polska) [3]	180

15.3.4. Ocena aktywności choroby wg skali SLEDAI [4]	182
15.3.5. Klasyfikacja zaostrzeń SLE według SFI [7]	183
15.3.6. BILAG [5, 6]	183
15.3.7. PGA -ogólna ocena lekarska pacjentów (ang. <i>Physician Global Assessment</i>) [4, 5]	187
15.4. Diagram wyszukiwania publikacji	188
15.5. Opis skali <i>Jadad</i>	189
15.5.1. Ocena wiarygodności badań	190
15.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	191
15.7. Formularze ekstrakcji danych	200
16. PIŚMIENNICTWO	206
16.1. Metodyka	206
16.2. Badania włączone do analizy głównej	206
16.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	207
16.4. Ograniczenia i dyskusja	208
16.5. Opisy skal	209
16.6. Badania wyłączone z analizy na podstawie pełnych tekstów	209
16.6.1. Badania wtórne, poglądowe	209
16.6.2. Badania II fazy	210
16.6.3. Nieadekwatne punkty końcowe (biochemia, farmakokinetyka)	210
16.6.4. Abstrakty konferencyjne	211
17. SPIS TABEL	212
18. SPIS WYKRESÓW	217

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

		<ul style="list-style-type: none">■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]
		<ul style="list-style-type: none">■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]■ [redacted]
		<ul style="list-style-type: none">■ [redacted]■ [redacted]

Data zakończenia analizy: październik 2012

Dane kontaktowe:

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

2. INDEKS SKRÓTÓW

ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny (<i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors</i>)
aCL	przeciwciała antykardiolipinowe (ang. <i>anticardiolipin antibody</i>)
ACR	Amerkańskie Kolegium Reumatologiczne (ang. <i>American College of Rheumatology</i>)
AEs	działania niepożądane (<i>adverse events</i>)
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe (ang. <i>antinuclear antibody</i>)
Anty-Sm	przeciwciała przeciw antygenowi Smith'a (ang. <i>Anti-Smith Antibody</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	brak danych
BILAG	skala aktywności toczenia rumieniowatego układowego (ang. <i>The British Isles Lupus Assessment Group</i>)
BLyS	inhibitor czynnika wzrostu limfocytów B (ang. <i>B lymphocyte stimulator</i>)
BEL	belimumab
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CNS lupus	aktywna postać mózgową toczenia (ang. <i>Central nervous system lupus</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
CVA	incydent mózgowo-naczyniowy (ang. <i>cerebrovascular incident</i>)
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>evidence based medicine</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)

EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia
FACIT	Skala jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GKS	glikokortykosteroidy
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
HMG CoA	reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQR	rozstęp kwartylny (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
MedDRA	klasyfikacja układów i narządów
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MD	średnia zmiana (ang. <i>mean difference</i>)
mg	miligram
msc.	miesiące
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCCHTA	<i>The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>

NSLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, których leczenie doprowadza do wystąpienia 1 niekorzystnego punktu końcowego (<i>ang. number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu, aby zapobiec 1 dodatkowemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (<i>ang. number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (<i>ang. odds ratio</i>)
p	poziom istotności
PGA	ogólna ocena lekarza (<i>ang. Physician Global Assessment</i>)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania (<i>ang. population, intervention, comparator, outcomes, study design</i>)
PL	placebo
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (<i>ang. Periodic Safety Update Report</i>)
pts.	pacjenci
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	korzyść względna (<i>ang. relative benefit</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (<i>ang. randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (<i>ang. relative risk</i>)
SBU	<i>Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering</i>
SD	odchylenie standardowe (<i>ang. standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (<i>ang. standard error</i>)
SELENA-SLEDAI	zmodyfikowana skala SLEDAI (<i>ang. Safety of Estrogen in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index</i>)
SEM	błąd standardowy (<i>ang. standard error of the mean</i>)
SF-36-PCS	skala sprawności (<i>Short Form 36 Health Survey- physical health component scale</i>)
SFI	skala oceny zaostrzeń choroby (<i>ang. Systemic Lupus Erythematosus Flare Index</i>)
SLICC/ACR	wskaźnik uszkodzenia narządów i obecności powikłań w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego SLICC/ACR DI (<i>ang. Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index</i>)
SLE	toczeń rumieniowy układowy (<i>ang. Systemic Lupus Erythematosus</i>)

SOC	klasyfikacja działań niepożądanych (ang. <i>System Organ Class</i>)
SoC	terapia standardowa (ang. <i>standard of care</i>)
SRI	definicja odpowiedzi na leczenie (ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>)
TEAE	działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse event</i>)
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
TOXLINE	<i>Toxicology Literature Online</i>
tyg.	tygodnie
ww.	wyżej wymienione

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej belimumabu (BEL) w porównaniu z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym (SLE)

otrzymujących terapię standardową.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GSK Services Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wiarygodność badań klinicznych,

spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali *Jadad*. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego *StatsDirect*® 2.6.8.

Analiza porównawcza efektywności klinicznej belimumabu z placebo (obie interwencje podawane wraz z terapią standardową) w leczeniu pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 2 badania kliniczne (*podtyp IIA*) spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy: *BLISS-52 (Navarra 2011, materiały FDA, NICE)*, *BLISS-76 (Furie 2011, materiały FDA, NICE)*. Były to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie eksperymenty kliniczne bezpośrednio porównujące belimumab (BEL) z placebo (PL) w leczeniu pacjentów z SLE otrzymujących terapię standardową. Okres obserwacji wynosił 52- i 76- (jedynie *BLISS-76*) tygodnie.

Pacjenci włączeni do obu badań różnili się ciężkością choroby, jej przebiegiem i rokowaniem. Odzwierciedleniem tych różnic są odmienne wyniki obu badań w populacji ogólnej mogące powodować heterogeniczność obliczeń statystycznych. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić osobno wyniki dla obu analizowanych badań.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w analizie skuteczności klinicznej była odpowiedź na leczenie po 52- i 76- tyg. obserwacji wg. wskaźnika poprawy (SRI) definiowana jako punkt końcowy złożony z następujących komponentów: ≥ 4 -punktowa redukcja aktywności choroby w skali SELENA-SLEDAI

w stosunku do wartości wyjściowej, brak nowego stopnia zajęcia organów w skali BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w skali PGA (wzrost o nie więcej niż 0,3 punktu). Ponadto, analizowano następujące punkty końcowe: ocena poszczególnych ww. komponentów odpowiedzi na leczenie (24-, 52- i 76-tyg.), zaostrzenia choroby (łagodne lub umiarkowane zaostrzenie, poważne zaostrzenie) ocenione za pomocą skali SFI (*Systemic Lupus Erythematosus Flare Index*), jakość życia pacjentów, która została oceniona przy użyciu 3 kwestionariuszy: EQ-5D; SF-36 PCS oraz *FACIT-Fatigue* i redukcję dawki glikokortykosteroidów (redukcja o $\geq 25\%$ do $\leq 7,5$ mg/d podczas okresu od 40 do 52 tyg., redukcja o $\geq 50\%$ po 52 tyg., zwiększenie do $7,5$ mg/d z wartość początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d, utrzymująca się redukcja dawki z wartości początkowej $> 7,5$ mg/d).

Leczenie BEL wiązało się z większą częstością odpowiedzi na leczenie według SRI. Przeprowadzona ocena skuteczności klinicznej w horyzoncie czasowym (52 tyg.) dla obu analizowanych badań, potwierdziła wyższą skuteczność belimumabu w porównaniu z terapią standardową w szansie wystąpienia odpowiedzi na leczenie (SRI) **OR=1,76 (95% CI: 1,25; 2,48)** dla

BLISS-52 oraz **OR=1,51 (95%CI: 1,06; 2, 17)** dla *BLISS-76*.

Statystycznie znamienne wyniki na korzyść ocenianej interwencji uzyskano również dla poszczególnych komponentów odpowiedzi na leczenie: ≥ 4 -punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI **OR=1,64 (95% CI: 1,16; 2,31)**, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B **OR=1,60 (95% CI: 1,06; 2,43)**, brak pogorszenia w skali PGA **OR 1,73 (95% CI: 1,16; 2,58)** w badaniu *BLISS-52*.

Natomiast w próbie klinicznej *BLISS-76* poziom istotności statystycznej wyników uzyskano dla ≥ 4 -punktowej redukcji w skali SELENA-SLEDAI **OR=1,60 (95% CI: 1,12; 2,28)** po 52 tygodniach obserwacji.

Odsetek chorych u których uzyskano większą odpowiedź na leczenie w 76 tyg. okresu obserwacji był większy w grupie BEL niż PL (**38,5%** vs **32,4%**), jednak różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Dodatkowo, przedstawiono wyniki dla poszczególnych komponentów odpowiedzi na leczenie po 24 tyg. terapii. Wykazano zamienną statystyczną (*BLISS-52*) dla braku pogorszenia w skali PGA na korzyść BEL: **OR=1,69 (95% CI: 1,00; 2,91)**. W przypadku braku nowego zajęcia organów w skali PGA lepszą odpowiedź uzyskali pacjenci otrzymujący PL.

W badaniu *BLISS-52* wykazano także, iż terapia belimumabem zmniejsza częstość występowania zaostrzeń choroby: ogółem **OR=0,60 (95% CI: 0,40; 0,89)**, poważne **OR=0,54 (95% CI: 0,34; 0,84)** i wydłuża czas do jej wystąpienia **HR=0,76 (95% CI: 0,63; 0,91)**.

Ponadto, leczenie BEL pozwala na redukcję glikokortykosteroidów - potrzebnych do kontroli objawów choroby: redukcja GKS o ≥ 50 **OR=1,78 (95% CI: 1,11; 2,87)** oraz powoduje wzrost związanej ze stanem zdrowia jakości życia mierzonej kwestionariuszami SF-36-PCS oraz *FACIT-Fatigue* podczas 52 tygodni obserwacji (wszystkie wyniki znamienne statystycznie w badaniu *BLISS-52*).

Znamienne statystycznie różnice średnich zmian (na korzyść ocenianej interwencji), w obu badaniach, uzyskano dla poziomów biomarkerów.

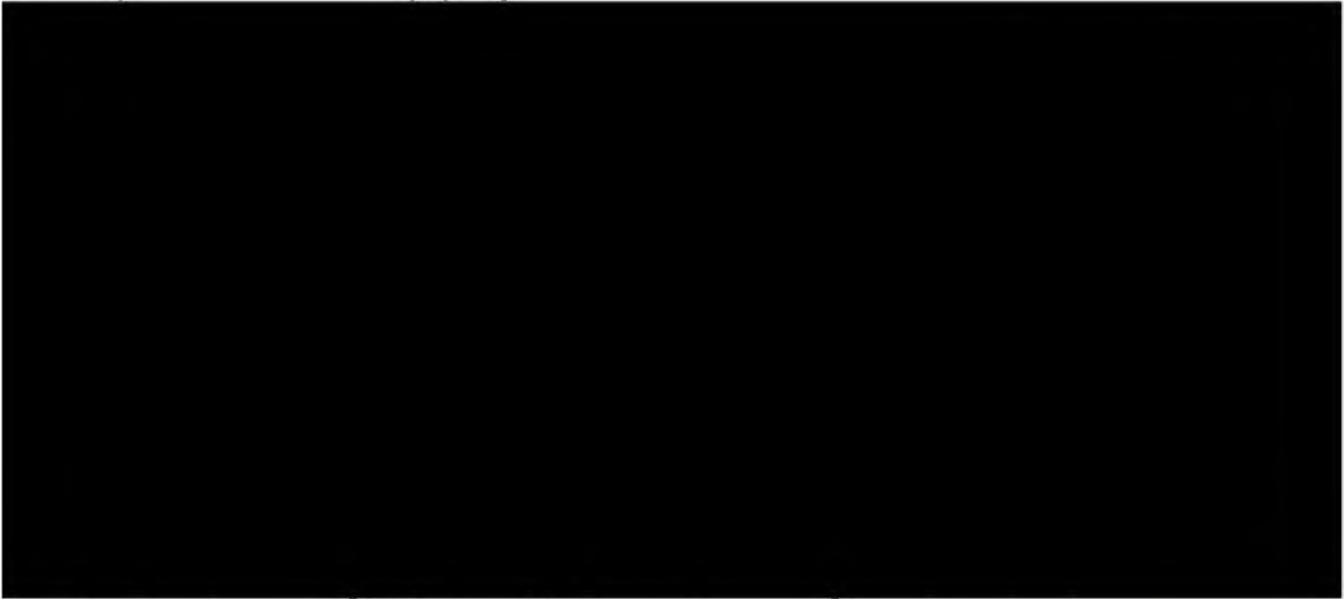
Analiza bezpieczeństwa wykazała, iż belimumab cechuje się podobnym do placebo profilem bezpieczeństwa. Jedyne nudności i zapalenie nosogardzieli występowały znamienne częściej wśród uczestników badania *BLISS-76* leczonych belimumabem.

Analiza skuteczności klinicznej belimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu SLE w subpopulacji pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10

[Redacted text block]

[Redacted text block]

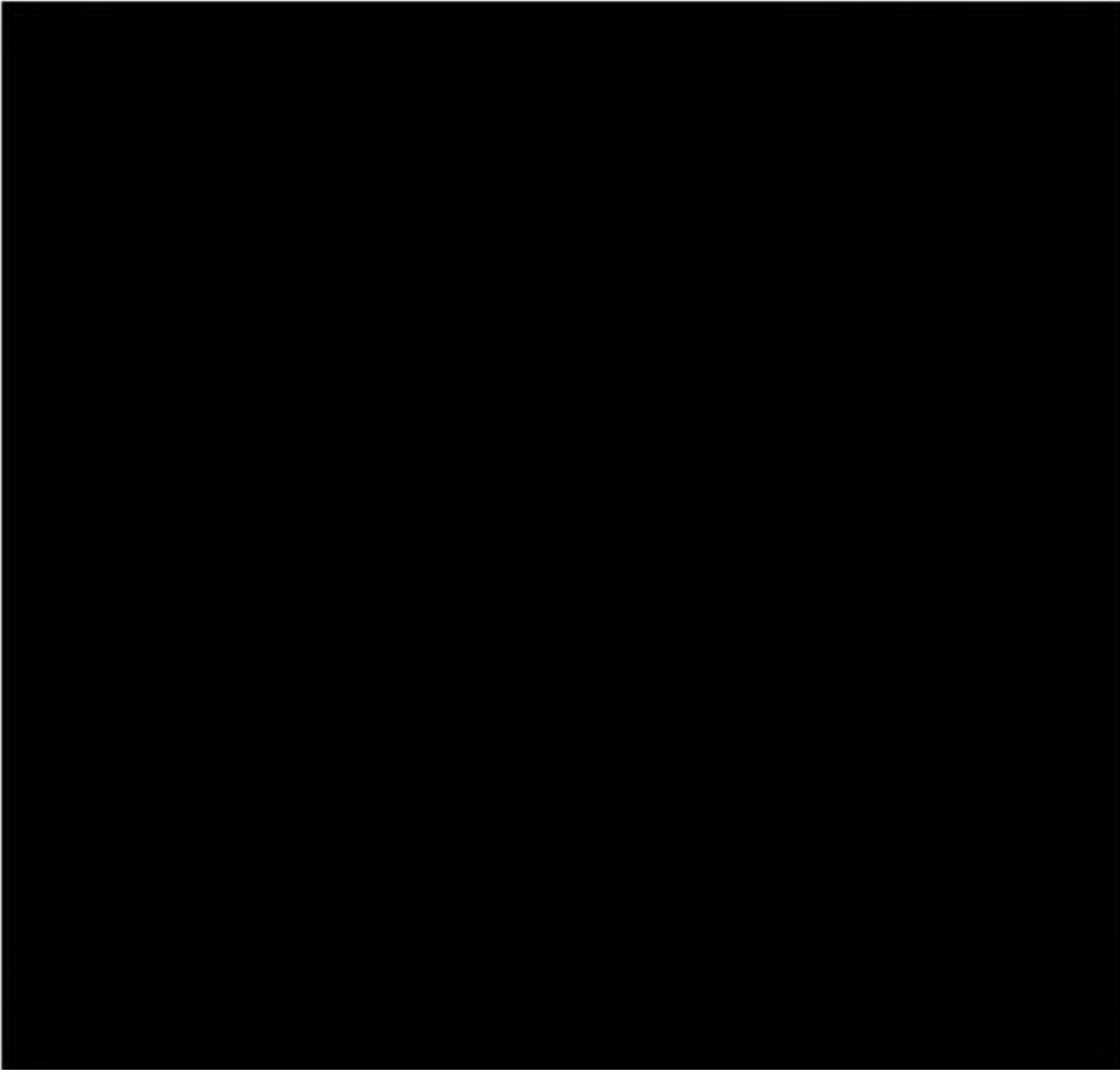
one poziomu znamienności statystycznej.



Analiza skuteczności klinicznej belimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu SLE w subpopulacji pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i koniecznością stosowania glikokortykosteroidów

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Dodatkowa analiza efektywności klinicznej belimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu SLE (*post hoc pooled analysis*)

[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]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że belimumab jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych jest niska.

W oparciu o badanie II fazy do najczęściej rejestrowanych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 15% pts. w grupie z aktywnym leczeniem zaliczono bóle stawów oraz bóle głowy.

W fazie *extension* do ww. badania (*Merrill 2012*) podczas 5-letniego okresu obserwacji ekspozycja na belimumab wyniosła 1165 pacjento-lat. Częstość występowania działań niepożądanych (w tym infekcji, nowotworów) w następujących po sobie interwałach czasowych nie zmieniała się lub ulegała zmniejszeniu.

Działaniem niepożądanym najczęściej pojawiającym się podczas terapii belimumabem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego była biegunka, nudności oraz gorączka. Dodatkowo, na stronie URL odnaleziono informacje, iż odnotowano pewną liczę zgłoszeń dotyczących ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, przesłanych w okresie porejestacyjnym. W związku, z czym przeprowadzono weryfikację ulotki w tym zakresie. Przedstawiony w ww. dokumencie profil bezpieczeństwa był zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Na podstawie raport PSUR można stwierdzić, że

żadne nowe trendy ani czynniki ryzyka, które zmieniałyby ogólny profil korzyści/ryzyka nie zostały zidentyfikowane. Autorzy bieżącego raportu PSUR nie odnotowali żadnych nowych kwestii z zakresu bezpieczeństwa, które należałoby włączyć do arkuszy CDS (ang. *Core Data Sheet*). Jednak należy zaznaczyć, iż arkusze CDS będą aktualizowane w celu włączenia dalszych informacji dotyczących reakcji nadwrażliwości związanych z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zgonów lub pojawieniem się opóźnionych reakcji. Dodatkowo, uaktualnienie informacji odnośnie potencjalnych działań niepożądanych w tym ryzyka rozwoju zakażeń oportunistycznych.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Benlysta® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą. Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku długiego okresu obserwacji (4 lata) terapia z udziałem belimumabu nie wpływa na wystąpienie dodatkowych działań niepożądanych. Ponadto, częstość odnotowywanych działań niepożądanych utrzymywała się na stałym poziomie lub zmniejszała się wraz z czasem trwania leczenia.

WNIOSKI

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej można wnioskować, iż zastosowanie belimumabu wraz ze standardową opieką w leczeniu pacjentów z SLE jest terapią skuteczniejszą oraz wykazuje podobny profil bezpieczeństwa w porównaniu do placebo podawanego wraz z terapią standardową.

Dodatkowo, analiza wykonana dla ogółu populacji z badań *BLISS-52, -76 (post hoc pooled analysis)* wykazała znamienność statystyczną wyników we wszystkich najważniejszych punktach końcowych (odpowiedź na leczenie i poszczególne jej komponenty, redukcja dawek prednizonu).

W analizie tej wykazano również korzyści w subpopulacjach pacjentów o wysokiej aktywności choroby (populacje zgodne z kryteriami refundacyjnymi wnioskowana do objęcia terapeutycznym programem lekowym).

Należy, także zwrócić uwagę, iż w obu badaniach analizowanych osobno belimumab okazał się znamienne skuteczniejszy od placebo w subpopulacji pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10 pkt oraz podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i koniecznością stosowania

glikokortkosteroidów (główny punkt końcowy: odpowiedź na leczenie SRI).

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia belimumabem skutecznie wpływa na ograniczenie manifestacji choroby (obniżenie punktacji w skali SELENA-SLEDAI, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w skali PGA). Pozwala również obniżyć dawki GKS, wymaganych do kontroli objawów choroby, jest to szczególnie ważne mając na względzie liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem tych preparatów. Skuteczność ta została wykazana w szczególności dla subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby.

Refundacja belimumabu umożliwi pacjentom dostęp do nowoczesnej i pierwszej od 50 lat terapii o udowodnionej skuteczności, skierowanej specyficznie na leczenie toczenia rumieniowatego układowego.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz aktualnym rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [6]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. *Raportom HTA – z ang. Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań pragmatycznych;
3. poszerzoną ocenę bezpieczeństwa.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - population) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - intervention) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - comparison) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - outcomes) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);

- (S – study design) typu badań, których metodyka umożliwia uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby, tj. warunki uzyskiwane w badaniach obserwacyjnych IV fazy oraz okresowym raporcie o bezpieczeństwie PSUR).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie.

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:

- sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
- konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
- przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
- systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.

4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.

5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.

6. Analiza jakościowa:

- narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).

7. Analiza ilościowa:

- ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;

- w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [3].
 9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
 10. Wnioski końcowe, z zastosowaniem oceny siły dowodów zgodnie z propozycją *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group* [4].

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

4.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie belimumabu wraz z terapią standardową w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego jest skuteczniejsze i posiada „zbliżony” profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo wraz z terapią standardową?

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

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w schemacie 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;
- **punkty końcowe:** odpowiedź na leczenie, redukcja przynajmniej o 4 punkty w skali SELENA-SLEDAI, brak zmian w organach według skali BILAG A, brak pogorszenia w punktacji PGA (<0,3), zaostrzenia choroby, jakość życia, redukcja dawki glikokorykosteroidów, poziomy biomarkerów, zgony, rezygnacje z badania, poważne działania niepożądane, działania niepożądane, infekcje.
- badania *head-to-head* typu RCT (BEL vs PL).

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: sposób podawania leku, dawka leku, współistniejące terapie (cyklofosfamid lub inne niż belimumab leki biologiczne);

- nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego (pacjenci cierpiący na aktywną ostrą postać SLE);
- brak adekwatnej grupy kontrolnej;
- brak RCT;
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne.

Do analizy głównej niniejszego raportu włączono tylko publikacje (w pełnej wersji tekstowej) oraz materiały nadesłane przez Firmę Zlecającą.

Mając na uwadze wytyczne AOTM do dodatkowej analizy bezpieczeństwa (Roz. 9) włączono prezentację konferencyjną, badania II fazy oraz fazę *extension* do tego badania.

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

Do dyskusji włączono badania wtórne będące przeglądami systematycznymi zdefiniowanymi w oparciu o kryteria *Cook'a*, które spełniają kryteria włączenia do analizowanego problemu decyzyjnego (PICOS).

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano belimumab podawany wraz z terapią standardową.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;

- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z:

DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*);

NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*);

Health Technology Assessment (HTA) Database;

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Dodatkowo, w celu identyfikacji istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego przeszukano także bazy: Medline (przez PubMed) oraz EMBASE.

Strategię wyszukiwania publikacji w bazie CRD przedstawiono w załączniku „Wyszukiwanie badań wtórnych”.

Strategię wyszukiwania w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w załączniku: „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach od 25.09.2012 r. do 26.09.2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły pogładowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (M.B., B.Ś.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (J.J.).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Kryteria włączenia przeglądów systematycznych do dyskusji były zbieżne z kryteriami sformułowanymi w oparciu o PICO.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 3 przeglądy systematyczne. Wnioski płynące z odszukanego przeglądu systematycznego przedstawiono w dyskusji.

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych oraz badań „w toku”.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- serwisy internetowe:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
 - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
 - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
 - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz ograniczeń językowych.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (M.B. oraz B.Ś.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – J.J.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniach od 25.09.2012 r. do 26.09.2012 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „*Wyszukiwanie badań pierwotnych*”.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (M.B. oraz B.Ś.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązałyby je z udziałem osoby trzeciej (J.J.) na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [3].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie 1157 publikacji (*Pubmed*: 346, *Embase*: 763, *Cochrane*: 13, *CRD*: 4, *clinicaltrials.gov*: 31), z których wyodrębniono 2 badania RCT (*BLISS-52* i *BLISS-76*) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej.

4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań niepublikowanych przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowe: oceniana interwencja terapeutyczna: „belimumab”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 31 badań, z czego: 9 zakończonych prób klinicznych (*completed*), 8 badania na etapie rekrutacji pacjentów (*recruiting*), 3 próby kliniczne aktywne z nie rozpoczętą fazą rekrutacji (*active, not recruiting*), 1 badanie niedostępne (*no longer available*), 1 próbę kliniczną na etapie rekrutacji za pomocą zaproszeń (*enrolling by invitation*), 6 badań jeszcze z nierozpoczętą fazą rekrutacji (*not yet recruiting*) oraz 3 próby kliniczne przerwane (*terminated*). Odnaleziono opublikowane 4 próby kliniczne (*NCT00424476*, *NCT00071487*, *NCT00410384*, *NCT00657007*) spełniające predefiniowane kryteria włączenia zostały uwzględnione w niniejszym przeglądzie.

Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Zestawienie odnalezionych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia zgodne ze schematem PICO

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00424476	<i>Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 52-Wk Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</i>	Pacjenci z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego	BEL + SoC vs PL + SoC	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy	zakończone

NCT00410384	<i>A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 76-Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Belimumab (HGS1006, LymphoStat-B™), a Fully Human Monoclonal Anti-BLyS Antibody, in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</i>	Pacjenci z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego	BEL + SoC vs PL + SoC	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy	zakończone
NCT00071487	<i>A Phase 2, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of LymphoStat-B™ Antibody (Monoclonal Anti-BLyS Antibody) in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</i>	Pacjenci z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego	BEL + SoC vs PL + SoC	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy	zakończone
NCT00657007	<i>Phase 1 Study of Belimumab in Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE)</i>	Pacjenci z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego	BEL + SoC vs PL + SoC	Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne I fazy	zakończone

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;

- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy;
 - zmienne ciągłe

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoczonych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji, co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze *standardami Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;

- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg. Jadad, natomiast badania obserwacyjne oceniono za pomocą skali NOS [5]. W przypadku braku adekwatnego narzędzia do oceny wiarygodności badań innych niż randomizowane włączonych do niniejszego przeglądu autorzy opracowanie zdecydowali się na opisowe przedstawienie oceny jakości danych.

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0 – 5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2008, rozdz. 8)* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

Ocenę jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzono zgodnie z systemem GRADE [4] i zamieszczono w podsumowaniu.

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych oceniono również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii w badaniach obserwacyjnych.

4.7. Analiza ilościowa

4.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Dla wartości każdego z ocenianych parametrów obliczono 95-procentowy przedział ufności (95% CI), pozwalający określić zakres, w jakim z 95% prawdopodobieństwem znajduje się w rzeczywistości szacowany parametr.

Obliczenia wykonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect®, wersja 2.6.8.

4.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. *odds ratio*). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [2], za wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również jako wartość ryzyka

względny (RR – *risk ratio, relative risk*; alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: RB – *relative benefit*), zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* (por. *Cochrane Handbook 2008*, rozdz. 9.4.4.4).

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [2].

W związku z tym, dla punktów końcowych, w przypadku których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT). W analizie bezpieczeństwa (tj. dla działań niepożądanych) dodatkowo obliczano tylko wartość NNT.

4.7.3. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) podano wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). Wartość HR jest wynikiem analizy krzywych przeżywalności (zazwyczaj w oparciu o test *logrank*) i określa względne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w badanych grupach przy założeniu, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Innymi słowy HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane „z poziomu pacjenta”, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach, zatem w przeglądzie prezentowane są wartości HR obliczone przez autorów badań. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p).

Dodatkowo wyniki przedstawiono w postaci mediany „czasu do wystąpienia” analizowanego punktu końcowego.

4.7.4. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych

zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (*MD – mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

5. ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU PACJENTÓW Z TOCZNIEM RUMIENIOWATYM UKŁADOWYM

5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne, eksperymentalne (*podtyp IIA*), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe próby kliniczne z randomizacją, spełniające kryteria włączenia: *BLISS-52* oraz *BLISS-76*. W badaniach tych porównywano bezpośrednio efektywność kliniczną belimumabu z placebo (obie interwencje podawane wraz z terapią standardową SoC) w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE).

Z odnalezionych badań klinicznych wyodrębniono następujące populacje:

- populacja pacjentów z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego (populacja pacjentów *BLISS*) – zgodna z kryteriami włączenia stosowanymi w programie badań klinicznych dla BEL;
- populacja zgodna z kryteriami rejestracyjnymi (populacja ChPL): pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza (*analiza post-hoc pooled analysis*);
- populacja zgodna z kryteriami refundacyjnymi (wnioskowana do objęcia terapeutycznym programem lekowym) [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] -hoc.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe informacje dotyczące badań włączonych do analizy:

Tabela 2.
Szczegóły dotyczące badań włączonych do analizy porównawczej (*BLISS-52*, *BLISS-76*)

Badanie	Publikacje	Liczba ośrodków	Randomizacja	Zaślepienie	Analiza ITT	Ocena w skali Jadad
<i>BLISS-52</i> (<i>IIA</i>)	<i>Navarra</i> 2011, data on file**	90 ośrodków w 13 krajach	+	podwójne	zachowana*	5 punktów
<i>BLISS-76</i> (<i>IIA</i>)	<i>Furie</i> 2011 Data on file**	136 ośrodków w 19 krajach	+	podwójne	zachowana	5 punktów

*Reguła ITT nie została zachowana dla punktów końcowych dotyczących jakości życia, biomarkerów, użycia GKS;

**Materiały FDA, NICE [2, 3, 4, 5, 6, 7, 12]

5.2. Opis heterogeniczności metodologicznej [1, 2, 8]

Włączone do analizy eksperymenty kliniczne *BLISS-52*, *BLISS-76* cechują się wysoką wiarygodnością i uzyskały 5 punktów w skali Jadad. W obu badaniach losowego przydziału do grup terapeutycznych (BEL vs PL) dokonano w stosunku 1:1 przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*). Proces losowej alokacji pacjentów do grup przeprowadzono ze stratyfikacją pacjentów ze względu na ocenę w skali SELENA-SLEDAI (6-9 vs ≥ 10 pkt.), proteinurię (<2 g/24h vs ≥ 2 g/24h) oraz pochodzenie etniczne (pochodzenie afrykańskie lub rdzenni mieszkańcy Alaski, Indianie z Ameryki Północnej, Południowej i Centralnej Ameryki vs inni).

W obu próbach klinicznych procedura dotycząca rodzaju interwencji wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy zarówno przed pacjentami uczestniczącymi w badaniu, personelem medycznym, badaczami (*investigator staff*) jak i sponsorem. Nieoznaczone woreczki z roztworem infuzyjnym były przygotowywane przez niezależnego farmaceutę.

Dla większości punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa zachowana została analiza ITT (wyniki przedstawione na wszystkich pacjentów podlegających procesowi randomizacji). Reguła ITT nie została zachowana dla punktów końcowych dotyczących jakości życia (wyniki zostały przedstawione w oparciu o zasadę LOCF - ang. *last observation carried forward*), biomarkerów oraz użycia GKS.

Wielkość próby wynosząca 270 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych została oszacowana przez autorów obu badań włączonych do analizy w celu wykrycia 14% zmiany na korzyść BEL w odpowiedzi na leczenie w stosunku do grupy PL po 52 tygodniach leczenia z 90% mocą statystyczną i 5% poziomem istotności. Wybór 14% zmiany został dokonany na podstawie wcześniejszych wyników pochodzących z badania II fazy (*Wallace 2009*).

Zaprezentowane w powyższych próbach klinicznych wyniki dotyczą okresu obserwacji wynoszącego 52 tygodni (*BLISS-52*, *BLISS-76*) oraz 76 tygodni (*BLISS-76*).

5.3. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z analizowanych prób klinicznych (*BLISS-52*, *BLISS-76*) przedstawiono poniżej [1, 2, 8].

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (*BLISS-52*, *BLISS-76*)

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wiek powyżej 18 lat; ➤ Zdiagnozowane aktywne SLE (zdefiniowane jako ≥ 6 pkt. w skali SELENA-SLEDAI) zgodnie z kryteriami ACR (<i>American College of Rheumatology</i>); ➤ Seropozytywność pod względem Hep-2 ANA ($\geq 1:80$ IU/MI)i/lub przeciwciał anti-dsDNA (≥ 30 IU/MI), gdzie ≥ 1 test był wykonany w trakcie okresu skreningowego; ➤ Stabilny schemat terapii SLE na 30 dni przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było stosowanie następujących leków (pojedynczo lub w kombinacjach): <ol style="list-style-type: none"> 1. Prednizon lub ekwiwalent (0-40 mg/dzień w kombinacji z innymi lekami stosowanymi w SLE lub 7,5-40 mg/dzień w monoterapii); 2. Leki antymalaryczne; 3. Niesteroidowe leki przeciw zapalne (NLPZ); 4. Inne terapie immunosupresyjne (methotrexat, azathiopryna, leflunomid, mykofenolan mofetylu, inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, doustny cyklofosfamid, 6-merkaptopuryna, talidomid).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciężka postać nerkowa tocznia (<i>Lupus nephritis</i>) zdefiniowana jako proteinuria $>6g/24$ h lub przez ekwiwalentny wskaźnik białka lub kreatyniny w moczu, lub stężenie kreatyniny we krwi równe 2,5 mg/dL. Aktywna postać nerkowa tocznia, potrzeba wykonywania hemodializ lub stosowania wysokich dawek prednizolonu (>100 mg/dzień w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania); ➤ Aktywna postać mózgową tocznia (<i>CNS lupus</i>) wymagająca specjalnego podejścia terapeutycznego w okresie 2 miesięcy przed początkiem badania; ➤ Ciąża; ➤ Stosowanie jakiegokolwiek terapii celowanej w komórki limfocytów B (rytuksymab, inne terapie anti-CD20, terapie anti-CD22 takie jak epratuzumab, terapie anti-CD52 takie jak alemtuzumab, białko fuzyjne receptora BlyS, TACI-Fc lub belimumab); ➤ Jakakolwiek oceniana w badaniach klinicznych interwencja niebiologiczna na 60 dni przed rozpoczęciem badania lub biologiczna na 1 rok przed rozpoczęciem badania; ➤ Dożylny cyklofosfamid; ➤ Terapia anti-TNF, anakinara, IV Ig, prednizon >100 mg/dzień lub plazmaforeza w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ➤ Żywa szczepionka otrzymana w ciągu 1 miesiąca trwania badania*.

*Wśród pacjentów próby klinicznej *BLISS-76* dodatkowo zbadano odpowiedź immunologiczną na szczepionki otrzymane przez pacjentów zgodnie z projektem badania.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy [1, 2, ██████████]

[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]	[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]
[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]	[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]
	[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]	[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

&Liczby pacjentów N: *BLISS-52*, BEL = 285, PL = 283; *BLISS-76*, BEL = 268, PL = 271;

^Dotyczy ocenianej w niniejszym raporcie dawki 10 mg/kg masy ciała;

@Rdzeni mieszkańcy Alaski lub Indianie z Ameryki Północnej/Centralnej/Południowej;

¥Pacjenci mogli być skategoryzowani do więcej niż 1 subgrupy rasowej;

**Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2];

±Wyłączając leki antymalaryczne (hydroksychlorochinę, chlorochinę, mepakrynę);

§W badaniu *BLISS-52* u jednego pacjenta z grupy otrzymującej BEL w dawce 10 mg zdiagnozowano w pomiarze początkowym hipogammaglobulinemię stopnia 2

Ogółem, charakterystyki wyjściowe zamieszczone w badaniach *BLISS-52*, *BLISS-76* nie różniły się pomiędzy grupami terapeutycznymi.

Odzwierciedleniem faktu, iż powyższe eksperymenty kliniczne przeprowadzono w odmiennych regionach geograficznych są różnice w charakterystyce rasowej uczestników.

Uczestnicy badania *BLISS-52* charakteryzowali się większą aktywnością choroby w porównaniu do pacjentów z eksperymentu klinicznego *BLISS-76*. Oprócz tego w próbie klinicznej *BLISS-76* pacjenci z grupy BEL charakteryzowali się nieznacznie niższą w porównaniu do grupy PL, aktywnością choroby i lepszym ogólnym stanem zdrowia.

Z informacji zamieszczonych w powyższej tabeli wynika także, iż uczestnicy badania *BLISS-52*, w porównaniu do tych z próby klinicznej *BLISS-76*, mieli wyższy poziom przeciwciał anty-dsDNA. Poziomy pozostałych biomarkerów były podobne.

Można także zauważyć różnice pomiędzy uczestnikami badań włączonych do analizy w odsetku pacjentów korzystających z glikokortykosteroidów (większy w próbie klinicznej *BLISS-52*), antymalaryków i leków immunosupresyjnych (większy w eksperymencie klinicznym *BLISS-76*).

5.1. Charakterystyka interwencji

W badaniach *BLISS-52* oraz *BLISS-76* pacjentów poddano procesowi losowej alokacji do 2 grup terapeutycznych: standardowa terapia plus belimumab (grupa BEL, dawka leku 10 mg/kg masy ciała) oraz standardowa terapia plus placebo. Dodatkowo oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dawki 1mg/kg, lecz niniejszy przegląd bierze pod uwagę jedynie dawkę 10 mg/kg (określoną w całym dokumencie jako BEL). Ze względu na to, iż dawka 1 mg/kg nie jest zgodna z rejestracją leku, nie uwzględniono jej w dalszej analizie.

Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Charakterystyka interwencji (*BLISS-52*, *BLISS-76*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Czas interwencji
<i>BLISS-52</i> (IIA)	BEL	Standardowa terapia + belimumab 10 mg/kg masy ciała	52 tygodnie
	PL	Standardowa terapia + placebo	
<i>BLISS-76</i> (IIA)	BEL	Standardowa terapia + belimumab 10 mg/kg masy ciała	76 tygodni
	PL	Standardowa terapia + placebo	

W obu badaniach włączonych do analizy belimumab i placebo były podawane w formie 1 godzinnej wlewu dożylnego. Po randomizacji uczestnicy otrzymywali badane preparaty dnia 0, 14 i 28, a następnie, co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek, *BLISS-52*) lub 72 tyg. (20 dawek, *BLISS-76*).

5.1.1. Terapia standardowa (SoC) [2]

Oprócz badanych interwencji pacjenci otrzymywali terapię standardową (SoC – ang. *standard of care*). Terapia standardowa jest ogólnym pojęciem obejmującym różne rodzaje leczenia stosowane w celu kontrolowania bardzo zróżnicowanych, heterogenicznych objawów SLE. Terapia SoC obejmuje takie leki jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), antymalaryki, kortykosteroidy, substancje cytotoksyczne oraz immunomodulatory. Wymagane było, aby uczestnicy badań *BLISS* korzystali przynajmniej z jednej z wymienionych powyżej terapii w momencie włączenia do eksperymentów (terapia powinna być stabilna na 30 dni przed włączeniem do badania). Szczegółowe informacje dotyczące stosowanych przez uczestników terapii standardowych znajdują się w rozdziale „Charakterystyka wyjściowa pacjentów”.

Autorzy badań *BLISS-52* i *BLISS-76* nałożyli następujące restrykcje, odnośnie terapii współistniejących:

- Po dniu 0, niedozwolone było dodawanie do schematu leczenia nowych leków immunosupresyjnych. Zwiększanie dawek było dozwolone jedynie w okresie pomiędzy początkiem badania, a wizytą w 16 tygodniu;
- Zmiany w dawce kortykosteroidów systemowych były dozwolone jedynie do czasu wizyty w 24 tygodniu. Zmienione dawki kortykosteroidów musiały ostatecznie mieścić się w przedziale od 25% wartości początkowej do 5 mg ponad wartość początkową;
- Nie było dozwolone używanie nowego NLPZ lub aspiryny przez ≥ 7 dni po wizycie w tygodniu 44;
- Nie było dozwolone dodawanie do schematu leczenia nowych inhibitorów ACE po wizycie w 16 tygodniu;
- Nie było dozwolone dodawanie do schematu leczenia nowych inhibitorów reduktazy HMG CoA po wizycie w 24 tygodniu.

Restrykcje odnoszące się w badaniu *BLISS-52* do okresu 24-44 oraz 44-52 tydzień odpowiadały okresom 52-68 oraz 68-76 tydzień dla próby klinicznej *BLISS-76*.

Pacjenci, którzy wymagali leczenia wykraczającego poza powyższe restrykcje byli klasyfikowani jako nie odpowiadający na leczenie (*treatment non-responders*) dla oceny głównych i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych. Terapia belimumabem u takich pacjentów była przerywana. Pacjenci, którzy otrzymywali niedozwolone preparaty i przez przypadek kontynuowali uczestnictwo byli także, liczeni jako nie odpowiadający na leczenie [2].

5.2. Ocena heterogeniczności klinicznej

Badania włączone do analizy (*BLISS-52*, *BLISS-76*) charakteryzowały się identycznymi kryteriami włączenia i wyłączenia.

Charakterystyki pacjentów uczestniczących w próbach klinicznych *BLISS-52* oraz *BLISS-76* różniły się (szczegółowe informacje w rozdziale „Charakterystyka wyjściowa pacjentów”):

- Pochodzeniem uczestników (rasa);
- Poziomem aktywności choroby;
- Poziomami przeciwciał anty-dsDNA;
- Odsetkami pacjentów korzystających z glikokortykosteroidów, antymalaryków i leków immunosupresyjnych.

Powyższe różnice oznaczają, iż pacjenci włączeni do obu badań różnili się stopniem ciężkości choroby, jej przebiegiem i rokowaniem.

Badania włączone do analizy cechowały się dużym podobieństwem charakterystyki interwencji, oceniano w nich skuteczność i bezpieczeństwa stosowania belimumabu w dawce 10 mg/kg wraz z terapią standardową w porównaniu z placebo wraz z terapią standardową.

Eksperymenty kliniczne różniły się analizowanymi okresami obserwacji, wynosiły one 52 tygodnie (*BLISS-52*, *BLISS-76*) oraz 76 tygodni (*BLISS-76*).

Ze względu na różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów oraz po konsultacji z ekspertem medycznym [REDACTED] dokumentu podjęli decyzję o odrębnej analizie obu badań.

Ze względu na duże podobieństwo metodologiczne obu badań analizę łączną (*post hoc pooled analysis*) przedstawiono w rozdziale (Roz. 7) „Dodatkowa analiza efektywności klinicznej”.

5.3. Skuteczność kliniczna

W badaniach *BLISS-52*, *BLISS-76* główne punkty końcowe dotyczyły odpowiedzi na leczenie SRI (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*). Pozostałe punkty końcowe dotyczyły aktywności choroby, zaostrzeń choroby, wskaźników uszkodzenia narządów, redukcji dawek glikokortykosteroidów oraz poziomów biomarkerów. Punkty końcowe oceniono dla 52 tyg. (*BLISS-52*, *BLISS-76*) oraz 76 tyg. (*BLISS-76*) okresu obserwacji.

Definicje analizowanych w badaniu punktów końcowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (BLISS-52, BLISS-76)

Punkt końcowy	Sposób oceny	Porównywane interwencje	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź na leczenie i poszczególne komponenty według SRI	<p>Liczba i odsetki pacjentów spełniających warunki odpowiedzi na leczenie SRI (złożony punkt końcowy):</p> <p>5. ≥ 4-punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej;</p> <p>6. Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B;</p> <p>7. Brak pogorszenia w PGA (wzrost o nie więcej niż 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej).</p> <p>Średnie zmiany w skali SELENA SLEDAI oraz PGA** w stosunku do wartości wyjściowej</p>		OR (95% CI) MD (95%CI)
Zaostrzenia choroby (Disease flares)*	<p>8. Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby (wg. SFI);</p> <p>9. Liczba pacjentów z zaostrzeniami (ogółem i ciężkimi);</p> <p>10. Liczba pacjentów z ciężkimi zaostrzeniami (SFI).</p>		OR (95%CI) HR (95%CI)
Jakość życia*	Średnia zmiana w liczbie punktów w skalach SF-36, FACIT.	BEL 10 mg/kg vs PL (obie interwencje wraz z terapią standardową)	MD, istotność statystyczna p
Redukcja dawki glikokortykosteroidów*	<p>11. liczba pacjentów u których nastąpiła redukcja dawki prednizonu o $\geq 25\%$ do wartości $\leq 7,5$ mg/d podczas okresu od 40 do 52 tygodnia;</p> <p>12. liczba pacjentów, u których nastąpiła redukcja dawki prednizonu o $\geq 50\%$ po 52 tygodniach;</p> <p>13. liczba pacjentów u których nastąpiło zwiększenie dawki prednizonu do $>7,5$ mg/d z wartości początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d po 52 tygodniach;</p> <p>14. liczba pacjentów z utrzymującą się redukcją dawki prednizonu (>12 tygodni) z wartości początkowej $>7,5$ mg/d.</p>		OR (95%CI)
Biomarkery*	<p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej:</p> <p>15. Poziomy autoprzeciwciał (anty-dsDNA, ANA, anty-Sm, aCL) oraz dopełniacza (C3, C4).</p>		MD, istotność statystyczna p

*Dla 52 tygodni w obu badaniach;

**Dla 24 i 52 tygodni obserwacji.

Wyniki dla punktów końcowych wyrażane jako różnice średnich zmian (m.in.: jakość życia, zmiany w liczbie punktów w skali SELENA-SLEDAI, PGA, poziomy biomarkerów) przedstawiane są wraz z wartościami p, jednakże bez przedziałów ufności. Dla każdego punktu końcowego i dla każdej z grup pacjentów podana jest średnia zmiana wraz z błędem standardowym (SE). Na podstawie tych danych można obliczyć odchylenia standardowe (SD) wewnątrz każdej z grup (stosując wzór: $SD = SE \sqrt{N}$). Następnie, używając oprogramowania *StatsDirect*, można wyznaczyć różnicę średnich zmian (między grupami pacjentów) wraz z przedziałami ufności. Otrzymane w ten sposób rezultaty nie są jednakże zgodne z raportowanymi przez autorów badań *BLISS-52*, *-76* wartościami p.

W związku z powyższym dla tych punktów końcowych przedstawiono wartości p (ignorując jednocześnie wyniki uzyskiwane poprzez przekształcenia SE w SD oraz analizę w *StatsDirect*). Brak przedziałów ufności nie powoduje jednak, iż nie można wnioskować na temat istotności statystycznej, którą wykazano na podstawie wartości p. Autorzy niniejszego raportu przyjęli, iż jeśli p nie przekracza 0,05 to wynik jest interpretowany jako istotny statystycznie, w przeciwnym razie – jako nieistotny.

Opisy skal oraz kwestionariuszy znajdują się w załącznikach niniejszego dokumentu (Roz. 15.3)

5.3.1. Odpowiedź na leczenie (SRI)

Odpowiedź na leczenie SRI to punkt końcowy złożony z następujących komponentów: ≥ 4 -punktowa redukcja w SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w PGA (wzrost o nie więcej niż 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej). Jest to główny punkt końcowy badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76*. Szczegółowe informacje dotyczące liczb i odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla 52 oraz 76 tygodni (dane jedynie z *BLISS-76*) obserwacji zamieszczono w poniższej tabeli [1, 8].

Tabela 7.
Liczy i odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS 52[^], BLISS 76[#])

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)	
Odpowiedź na leczenie (SRI)	BLISS-52 (IIA)	BEL	52 tyg.	290	167 (58,0)	1,76 (1,25; 2,48)	
		PL		287	125 (44,0)		
	BLISS-76 (IIA)	BEL	76 tyg.	273	118 (43,2)	1,51 (1,06; 2,17)	
		PL		275	93 (33,5)		
		BEL		273	105 (38,5)		1,31 (0,91; 1,88)
		PL		275	89 (32,4)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Dane z publikacji Navarra 2011 [1];

[#]Dane z publikacji Furie 2011 [8]

Odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie były wyższe w grupie belimumabu, jednakże poziom istotności statystycznej osiągnęły jedynie wyniki dla 52 tygodni leczenia (BLISS-52, -76). Obliczone ilorazy szans wynoszą: 1,76 (95% CI: 1,25; 2,48) oraz 1,51 (95% CI: 1,06; 2,17) i oznacza to, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego u osób leczonych BEL stanowi 176% oraz 151% tej szansy w grupie przyjmującej PL.

Dla istotnego statystycznie wyniku w tym punkcie końcowym obliczono parametry EBM.

Tabela 8.
Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (BLISS 52)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	RB* (95%CI)	NNT* (95%CI)
Odpowiedź na leczenie (SRI)	BLISS-52 (IIA)	52 tyg.	1,32 (1,12; 1,56)	8 (5; 18)
	BLISS-76 (IIA)	52 tyg.	1,29 (1,04; 1,60)	11 (6; 62)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona korzyść względna dla tego punktu końcowego wynosi odpowiednio 1,32 (95% CI: 1,12; 1,56) oraz 1,29 (95% CI: 1,04; 1,60). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie SRI w grupie pacjentów leczonych BEL jest 1,32 oraz 1,28 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Obliczony parametr NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 18) oraz 11 (95% CI: 6; 62). Zatem lecząc 8 lub 11 pacjentów belimumabem w dawce 10 mg/kg zamiast placebo przez okres 52 tyg., uzyska się 1 dodatkowy przypadek odpowiedzi na leczenie SRI.

5.3.1.1. Komponenty odpowiedzi na leczenie SRI

Poniżej, w tabeli, przedstawiono wyniki dla poszczególnych komponentów odpowiedzi na leczenie SRI.

Tabela 9.
Wyniki dla komponentów SRI z badań włączonych do analizy wraz z obliczonymi ilorazami szans; BEL vs PL (*BLISS-52*[^], *BLISS-76*^{*})

Komponent	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)		
IV			52 tyg.					
				52 tyg.				
					52 tyg.			
≥4-punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL	52 tyg.			290	169 (58,0)	1,64 (1,16; 2,31)
		PL				287	132 (46,0)	
	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL				273	127 (46,5)	1,60 (1,12; 2,28)
		PL				275	97 (35,3)	
Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL		52 tyg.		290	236 (81,0)	1,60 (1,06; 2,43)
		PL				287	210 (73,0)	
	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL				273	189 (69,2)	1,19 (0,82; 1,73)
		PL				275	180 (65,5)	
Brak pogorszenia w skali PGA	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL			52 tyg.	290	231 (80,0)	1,73 (1,16; 2,58)
		PL				287	199 (69,0)	
	<i>BLISS-</i>	BEL				273	190 (69,6)	1,35 (0,93; 1,96)

Komponent	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)
≥4-punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI	76 (IIA)	PL	76 tyg.	275	173 (62,9)	1,38 (0,96; 1,99)
		BEL		273	113 (41,4)	
		PL		275	93 (33,8)	
Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B	BLISS-76 (IIA)	BEL		273	173 (63,4)	1,21 (0,84; 1,73)
		PL		275	162 (58,9)	
Brak pogorszenia w skali PGA		BEL		273	172 (63,0)	1,22 (0,86; 1,75)
		PL	275	160 (58,2)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Dane z publikacji Navarra 2011 [1];

#Dane z publikacji Furie 2011 [8];

&Dane zaczerpnięte z materiałów [2]

badaniu BLISS-52 po 52 tyg. leczenia BEL znacznie lepsze wyniki dotyczące poszczególnych komponentów SRI osiągnęli pacjenci leczeni belimumabem. Natomiast w próbie klinicznej BLISS-76 wyniki były porównywalne pomiędzy grupami terapeutycznymi oprócz ≥4-punktowej redukcji w SELENA-SLEDAI po 52 tygodniach leczenia (większy odsetek w grupie belimumabu). Znamienne statystycznie ilorazy szans są równe: 1,64 (95% CI: 1,16; 2,31), 1,60 (95% CI: 1,12; 2,28), 1,60 (95% CI: 1,06; 2,43) oraz 1,73 (95% CI: 1,16; 2,58) (odpowiednio dla ≥4-punktowej redukcji w SELENA-SLEDAI (w obu analizowanych badaniach), braku nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B oraz braku pogorszenia w skali PGA. Oznacza to, iż szansa wystąpienia tych punktów końcowych u osób leczonych BEL stanowi odpowiednio 164%, 160%, 160% oraz 173% tej szansy w grupie przyjmującej PL.

Dla istotnych statystycznie wyników obliczono parametry EBM.

Tabela 10.
Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

Komponent	Badanie	Okres obserwacji	RB* (95%CI)	NNT* (95% CI)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
≥4-punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	52 tyg.	1,27 (1,08; 1,49)	9 (5; 25)
	<i>BLISS-76 (IIA)</i>		1,32 (1,08; 1,61)	9 (6; 34)
Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B	<i>BLISS-52 (IIA)</i>		1,11 (1,02; 1,22)	13 (7; 73)
Brak pogorszenia w skali PGA	<i>BLISS-52 (IIA)</i>		1,15 (1,04; 1,27)	10 (6; 32)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^NNH

[REDACTED]

Obliczona korzyść względna wynosi odpowiednio: 1,27 (95% CI: 1,08; 1,49), 1,32 (95% CI: 1,08; 1,61), 1,11 (95% CI: 1,02; 1,22) oraz 1,15 (95% CI: 1,04; 1,27). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia tych punktów końcowych w grupie pacjentów leczonych BEL jest odpowiednio: 1,27, 1,32, 1,11 oraz 1,15 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Obliczone parametry NNT wynoszą 9 (95% CI: 5; 25), 9 (95% CI: 6; 34), 13 (95% CI: 7; 73), oraz 10 (95% CI: 6; 32). Zatem lecząc odpowiednio 9, 9, 13 oraz 10 pacjentów belimumabem w dawce 10 mg/kg zamiast placebo przez okres 52 tyg., uzyska się 1 dodatkowy efekt pozytywny (≥4-punktowa redukcja w SELENA-SLEDAI, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w PGA).

Ponadto, autorzy badań *BLISS-52*, *BLISS-76* przedstawili informacje na temat średnich zmian w punktacji SELENA SLEDAI oraz PGA. Szczegółowe informacje znajdują się w poniższej tabeli [2].

Tabela 11.
Średnie zmiany w punktacji w skalach SELENA SLEDAI oraz PGA w stosunku do wartości wyjściowej podczas 52 tygodni obserwacji; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76) [2]

Skala	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej, (SE)	MD*, istotność statystyczna - p	
SELENA SLEDAI	BLISS-52 (IIA)	52 tyg.	BEL	290	-4,97 (0,27)	-1,4 p<0,0001	
			PL	287	-3,57 (0,24)		
	BLISS-76 (IIA)		BEL	273	-3,70 (0,27)	-0,93 p=0,0063	
			PL	275	-2,77 (0,25)		
PGA	BLISS-52 (IIA)	24 tyg.	BEL	290	-0,54 (0,03)	-0,16 p=0,0003	
			PL	287	-0,38 (0,03)		
	BLISS-76 (IIA)		BEL	273	-0,44 (0,03)	-0,05 p=0,7987	
			PL	275	-0,49 (0,04)		
	BLISS-52 (IIA)	52 tyg.	BEL	290	-0,67 (0,04)	-0,19 p=0,0001	
			PL	287	-0,48 (0,04)		
			BLISS-76 (IIA)	BEL	273	-0,49 (0,04)	-0,03 p=1159
				PL	275	-0,46 (0,04)	

*Różnica pomiędzy BEL a PL, istotność statystyczna p podana przez autorów badań BLISS-52, BLISS-76

Wszystkie wyniki oprócz różnicy średnich zmian punktacji w skali PGA zarówno dla 24 jak i 52 tygodniowego okresu obserwacji w badaniu BLISS-76 osiągnęły poziom istotności statystycznej na korzyść ocenianej interwencji.

5.3.2. Zaostrzenia choroby (*Disease flares*)

Autorzy badań BLISS-52 i BLISS-76 przedstawili informacje na temat mediany czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby, a także liczby i odsetki pacjentów, u których one wystąpiły (ogółem i poważne). Objawy choroby zostały ocenione za pomocą skali SFI (*Systemic Lupus Erythematosus Flare Index*) [15.3.5].

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat mediany czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby [4].

Tabela 12.
Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby (łagodne do umiarkowanego lub poważne) wraz z obliczonym przez autorów badań *BLISS-52* i *BLISS-76* parametrem HR [4]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	Mediana czasu do wystąpienia objawów choroby w dniach (zakres)	HR (95% CI)
Zaostrzenia choroby	<i>BLISS 52 (IIA)</i>	BEL	52 tyg.	119 (1-367)	0,76 (0,63; 0,91)
		PL		84 (1-368)	
	<i>BLISS 76 (IIA)</i>	BEL		84 (35-228)	0,93 (0,78; 1,13)
		PL		82 (34-195)	
		BEL	76 tyg.*	bd	0,77 (0,54; 1,09)
		PL		bd	

bd-brak danych; *Dane zaczerpnięte z publikacji *Furie 2011* [8], HR dla poważnego zaostrzenia choroby

Hazard względny był istotny statystycznie jedynie w badaniu *BLISS-52*, HR= 0,76 (95% CI: 0,63; 0,91), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń (łagodnych do umiarkowanych lub poważnych) w grupie BEL stanowiło 76% tego prawdopodobieństwa w grupie PL.

Poniżej zebrano informacje na temat liczby i odsetków pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia (ogółem i poważne) w badaniach *BLISS-52*, *BLISS-76* [4].

Tabela 13.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia choroby (ogółem i poważne) w trakcie 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-52*, *BLISS-76*)

Zaostrzenia choroby	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95% CI)	
Ogółem	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL	52 tyg.	290	205 (70,7)	0,60 (0,40; 0,89)	
		PL		287	230 (80,1)		
	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL		273	215 (78,8)	0,76 (0,49; 1,20)	
		PL		275	228 (82,9)		
Poważne	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL		76 tyg.^	290	40 (16,6)	0,54 (0,34; 0,84)
		PL			287	66 (23,3)	
	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL			273	48 (14,7)	0,66 (0,43; 1,02)
		PL			275	67 (24,0)	
		BEL	273		56 (20,5)	0,71 (0,47; 1,08)	
		PL	275		73 (26,5)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^Dane zaczerpnięte z publikacji *Furie 2011* [8]

Zaostrzenia obserwowano u większego odsetka pacjentów z grupy PL w obu włączonych do analizy badaniach. Znamienność statystyczną wyników wykazano dla próby klinicznej *BLISS-52* (zaostrzenia ogółem oraz poważne). Obliczone, znamienne statystycznie ilorazy szans są równe odpowiednio: 0,60 (95% CI: 0,40; 0,89) oraz 0,54 (95% CI: 0,34; 0,84) i oznacza to, iż szansa wystąpienia tych punktów końcowych u osób leczonych BEL stanowi 60% oraz 54% tej szansy w grupie przyjmującej PL.

Dla istotnych statystycznie wyników obliczono parametry EBM.

Tabela 14.
Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (*BLISS-52*)

Zaostrzenia choroby	Badanie	Okres obserwacji	RR* (95%CI)	NNT* (95% CI)
Ogółem	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	52 tyg.	0,88 (0,80; 0,97)	11 (7; 42)
Poważne			0,60 (0,42; 0,85)	11 (7; 35)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone ryzyko względne wynosi odpowiednio: 0,88 (95%CI: 0,80; 0,97), 0,60 (0,42; 0,85). Oznacza to, iż ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby (ogółem lub poważne) w grupie pacjentów leczonych belimumabem stanowi odpowiednio 88% lub 60% tego ryzyka w grupie PL. Obliczone parametry NNT wynoszą 11 (95% CI: 7; 42) oraz 11 (95% CI: 7; 35). Zatem lecząc 11 pacjentów belimumabem w dawce 10 mg/kg zamiast placebo przez okres 52 tyg., uniknie się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zaostrzeń choroby ogółem lub poważnych.

5.3.3. Jakość życia

Autorzy prób klinicznych *BLISS-52* i *BLISS-76* ocenili jakość życia pacjentów przy użyciu 3 kwestionariuszy: EQ-5D; SF-36 PCS (ang. *Short Form 36 Health Survey- physical health component scale*) oraz FACIT-Fatigue (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Szczegółowe opisy skal przedstawiono w załączniku (Roz. 15.3).

5.3.3.1. Jakość życia (SF-36 PCS)

W tabeli poniżej przedstawiono, ocenę jakości życia pacjentów mierzoną przy użyciu kwestionariusza *SF-36 PCS*. Wyniki były zbierane w 12, 24, 52 (*BLISS-52* i *BLISS-76*) oraz 76 tyg. (*BLISS-76*) leczenia.

Tabela 15.
Ocena jakości życia mierzona w skali SF-36 PCS; BEL vs PL (BLISS- 52, BLISS-76)

Skala	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	Srednia zmiana w liczbie punktów w skali SF-36 PCS w stosunku do wartości wyjściowej (SE)	MD* istotność statystyczna p			
SF-36 PCS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]			
			[redacted]	[redacted]	[redacted]				
			[redacted]	[redacted]	[redacted]				
			PL	275	2,48¥ (0,43)				
	BLISS-52 (IIA) ‡	24 tyg.	BEL	290	3,34^ (0,55)	0,08 p=0,8870			
			PL	287	3,26^ (0,54)				
			[redacted]	[redacted]	[redacted]				
			[redacted]	[redacted]	[redacted]				
			BLISS-52 (IIA) ‡	52 tyg.	BEL		290	4,19^ (0,60)	1,35 p=0,0247
					PL		287	2,84^ (0,60)	
[redacted]	[redacted]	[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]							

^Obliczono metodą najmniejszych kwadratów; *różnica pomiędzy BEL a PL; †dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]; ‡dane zaczerpnięte z publikacji Navarra 2011 [1]; ¥średnia zmiana w 12 tyg.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż średnia zmiana w liczbie punktów w skali SF-36 w stosunku do wartości wyjściowej w grupie otrzymującej BEL wzrastała wraz z czasem trwania leczenia, przy czym znamienność statystyczną uzyskano wyłącznie w przypadku zmiany po 52 tyg. leczenia (BLISS-52; p=0,0247). Dodatkowo w materiałach FDA zamieszczono informację, iż w badaniu BLISS-76 po 76 tyg. obserwacji odnotowano większą zmianę w liczbie punktów w skali SF 36-PCS w grupie BEL (4,0 pkt.) w porównaniu do grupy otrzymującej PL (3,4 pkt.). Uzyskany przez autorów badania wynik nie uzyskał znamienności statystycznej (p=0,4678). Uzyskana zmiana w obu analizowanych grupach terapeutycznych była istotna klinicznie (zmiana o $\geq 2,5$ punktu).

Dodatkowo, w obu badaniach oceniono poszczególne domeny skali SF-36 po 52 tyg. leczenia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Ocena jakości życia - poszczególne domeny skali SF-36; BEL vs PL (BLISS- 52, BLISS-76)

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Różnica pomiędzy BEL a PL; ^ dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

W próbie klinicznej *BLISS-52* odnotowano znamiennej statystycznie poprawę w punktacji w skali SF-36 w domenach: funkcjonowanie fizyczne ($p=0,010$), odczuwanie bólu ($p=0,012$), witalność ($p=0,024$) oraz funkcjonowanie emocjonalne ($p=0,045$). W przypadku eksperymentu *BLISS-76* leczenie BEL przez okres 52 tyg. nie wpłynęło znacząco na jakość życia ocenioną przy użyciu skali SF-36 w żadnej z analizowanych jej komponentów.

5.3.3.2. Jakość życia (EQ-5D)

Autorzy obu analizowanych prób klinicznych ocenili jakość życia wg. kwestionariusza EQ-5D po 12, 24 oraz 52 tyg. terapii. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17.
Ocena jakości życia mierzonej w skali EQ-5D; BEL vs PL (*BLISS- 52, BLISS-76*)

*Różnica pomiędzy BEL a PL; †Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

Nie wykazano znamienności statystycznej w średniej zmianie liczby punktów wg. kwestionariusza EQ-5D pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w żadnym z ocenianych okresów leczenia.

5.3.3.3. Jakość życia (*FACIT-Fatigue*)

Wynik ogólny skali *FACIT-F* i wyniki szczegółowe mają kierunek pozytywny, im większa wartość liczbowa tym wyższa jakość życia. Szczegółowe dane na temat analizowanego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Ocena jakości życia mierzona w skali *FACIT-Fatigue*; BEL vs PL (*BLISS- 52, BLISS-76*)

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

*Różnica pomiędzy BEL a PL;
†Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

Wartość liczbowa w skali *FACIT-Fatigue* wzrastała wraz z czasem trwania terapii BEL. Wynik istotny statystycznie odnotowano po 52 tyg. leczenia na korzyść ocenianej interwencji (*BLISS-52*; $p=0,0003$). W przypadku pozostałych wyników nie uzyskano znamienności statystycznej.

5.3.4. Redukcja dawki glikokortykosteroidów

W badaniach *BLISS-52* oraz *BLISS-76* przedstawiono informacje na temat redukcji niezbędnych do kontroli objawów choroby dawek glikokortykosteroidów (GKS) dla 52 tygodniowego okresu obserwacji. Szczegółowe informacje zebrano w poniższej tabeli [1, 2].

Tabela 19.
Liczy i odsetki pacjentów, u których obniżono dawki GKS w trakcie 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

Dawki GKS	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Redukcja o $\geq 25\%$ do $\leq 7,5$ mg/d podczas okresu od 40 do 52 tygodnia	BLISS-52 (IIA) #	BEL	204	38 (19,0)	1,68 (0,93; 3,09)
		PL	192	23 (12,0)	
	BLISS-76 (IIA)	BEL	120	21 (17,5)	1,46 (0,68; 3,17)
		PL	126	16 (12,7)	
Redukcja o $\geq 50\%$	BLISS-52 (IIA) #	BEL	231	64 (28,0)	1,78 (1,11; 2,87)
		PL	220	39 (18,0)	
Zwiększenie do $>7,5$ mg/d z wartości początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d	BLISS-52 (IIA) #	BEL	86	17 (20,0)	0,44 (0,21; 0,91)
		PL	95	34 (36,0)	
	BLISS-76 (IIA)	BEL	120	14* (11,8)	0,59 (0,27; 1,28)
		PL	126	23* (18,1)	
Utrzymująca się redukcja dawki z wartości początkowej $>7,5$ mg/d [^]	BLISS-52 (IIA) #	BEL	204	57 (28,0)	2,18 (1,29; 3,73)
		PL	192	29 (15,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]Utrzymująca się przez co najmniej 12 tyg. redukcja o 50% lub do dawki $\leq 7,5$ mg/d;

#Dane z publikacji Navarra 2011 [1]

W oparciu o dane zawarte w tabeli można zaobserwować, iż obniżenie wymaganych dla kontroli objawów choroby dawek GKS uzyskano u większego odsetka pacjentów z grupy BEL. Obliczenia statystyczne wykazały znamienność wszystkich wyników próby klinicznej BLISS-52 oprócz wyniku dla redukcji dawek GKS o $\geq 25\%$ do $\leq 7,5$ mg/d podczas okresu od 40 do 52 tygodnia. Istotnie statystycznie ilorazy szans są równe odpowiednio: 1,78 (95% CI: 1,11 2,87), 0,44 (95% CI: 0,21; 0,91) oraz 2,18 (95% CI: 1,29; 3,73) i oznacza to, iż szansa wystąpienia tych punktów końcowych (odpowiednio redukcja dawek prednizonu o $\geq 50\%$, zwiększenie do $>7,5$ mg/d z wartości początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d, utrzymująca się redukcja dawki z wartości początkowej $>7,5$ mg/d) u osób leczonych BEL stanowi odpowiednio: 178%, 44% oraz 218% tej szansy w grupie przyjmującej PL. Wszystkie wyniki są na korzyść ocenianej interwencji.

Dla znamiennych statystycznie wyników obliczono dodatkowo parametry EBM.

Tabela 20.
Parametry NNT dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (BLISS-52)

Dawki GKS	Badanie	Okres obserwacji	RB *(95% CI)	NNT* (95% CI)
Redukcja o $\geq 50\%$	BLISS-52 (IIA)	52 tyg.	1,56 (1,10; 2,23)	11 (6; 45)
Zwiększenie do $>7,5$ mg/d z wartości początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d			0,55 (0,33; 0,90) [^]	7 (4; 35)
Utrzymująca się redukcja dawki z wartości początkowej $>7,5$ mg/d			1,85 (1,25; 2,77)	8 (5; 21)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]RR

Obliczona korzyść względna wynosi odpowiednio: 1,56 (95% CI: 1,10; 2,23) oraz 1,85 (95% CI: 1,25; 2,77). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia redukcji dawki GKS o $\geq 50\%$ oraz utrzymującej się redukcji dawki GKS z wartości początkowej $>7,5$ mg/d w grupie pacjentów leczonych BEL jest 1,56 oraz 1,85 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Ponadto, ryzyko wystąpienia zwiększenia dawki GKS do $>7,5$ mg/d z wartości początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d w grupie pacjentów leczonych belimumabem stanowi 55% tego ryzyka w grupie PL (ryzyko względne równe jest 0,55 [95% CI: 0,33; 0,90]). Obliczone na podstawie wyników z badań *BLISS-52* wartości NNT dla porównania BEL vs PL wynoszą 11 (95% CI: 6; 45), 7 (95% CI: 4; 35) oraz 8 (95% CI: 5; 21). Zatem, lecząc 15 oraz 8 pacjentów belimumabem zamiast placebo przez okres 52 tygodni, uzyska się 1 dodatkowy przypadek redukcji dawki GKS o $\geq 50\%$ oraz utrzymującej się redukcji dawki GKS z wartości początkowej $>7,5$ mg/d. Dodatkowo lecząc 7 (*BLISS-52*) pacjentów belimumabem zamiast placebo uniknie się 1 przypadku zwiększenia dawki GKS do $>7,5$ mg/d z wartości początkowej wynoszącej $\leq 7,5$ mg/d.

5.3.5. Poziomy biomarkerów

W próbach klinicznych *BLISS-52*, *BLISS-76* obserwowano poziomy biomarkerów: anty-dsDNA, ANA, anty-Sm, aCL oraz dopełniacza (C3, C4) [1, 2, 5].

Tabela 21.
Średnie zmiany poziomów biomarkerów (anty-dsDNA, ANA, anty-Sm, aCL oraz dopełniacz C3 i C4) w stosunku do wartości wyjściowej podczas 52 tygodni obserwacji; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76) [2]

Biomarkery	Badanie	Interwencja	N	Średnia procentowa zmiana w stosunku do wartości wyjściowej [†] (SE)	MD [*] , istotność statystyczna p
[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]	[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]
	[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]	[Redacted]	[Redacted]

*Różnica pomiędzy BEL a PL;

^Pacjenci seropozytywni w momencie randomizacji;

#Średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS mean).

Wszystkie powyższe różnice średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Autorzy badań BLISS-52 i BLISS-76 przedstawili także liczby i odsetki pacjentów którzy w trakcie 52 i 76 tygodniowego okresu obserwacji osiągnęli normalny poziom dopełniacza C3 (z poziomu

niskiego czyli mniej niż 0,90 g/L) oraz C4 (z poziomu niskiego czyli mniej niż 0,16 g/L), gammaglobulin lub zmienili status Anty-dsDNA pozytywny na negatywny.

Tabela 22.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy osiągnęli normalny poziom gammaglobulin, dopełniacza C3 (mniej niż 0,90 g/L) oraz C4 lub zmienili status Anty-dsDNA pozytywny na negatywny podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76) [1, ██████████]

Biomarkery	Badanie	Okres obserwacji	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	██████████	██████████	
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████		██████████	██████████	██████████	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *BLISS-52* omawiane punkty końcowe występowały znacznie częściej w grupie BEL w porównaniu z PL. Wszystkie wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczone ilorazy szans są równe odpowiednio: 3,15 (95% CI: 1,53; 6,75), 3,13 (95% CI: 1,73; 5,75), 4,04 (95% CI: 2,19; 7,56) oraz 3,42 (95% CI: 1,52; 8,43). Oznacza to, iż szansa wystąpienia tych punktów końcowych u osób leczonych BEL stanowi 315%, 313%, 404% oraz 342% tej szansy w grupie przyjmującej PL. Znamienność statystyczną dla ww. punktów końcowych na korzyść ocenianej interwencji uzyskano również w badaniu *BLISS-76* dla obu analizowanych okresów obserwacji: 52 i 76 tyg.

Dodatkowo obliczono parametry EBM.

Tabela 23.
Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

Biomarkery	Badanie	Okres obserwacji	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)
Powrót poziomu dopełniacza C3 do poziomu normalnego	BLISS-52 (IIA)	52 tyg.	2,42 (1,43; 4,19)	5 (4; 12)
	BLISS-76 (IIA)	76 tyg.	2,09 (1,29; 3,48)	5 (3; 12)
Powrót poziomu dopełniacza C4 do poziomu normalnego	BLISS-52 (IIA)	52 tyg.	2,76 (1,66; 4,77)	4 (3; 6)
	BLISS-76 (IIA)	76 tyg.	2,22 (1,49; 3,37)	5 (3; 9)
Hipergammaglobulinemia do poziomu normalnego	BLISS-52 (IIA)	52 tyg.	2,70 (1,71; 4,38)	4 (3; 6)
Zmiana z Anty-dsDNA pozytywnego na wynik negatywny	BLISS-52 (IIA)	76 tyg.	2,79 (1,78; 4,50)	4 (3; 6)
			2,55 (1,71; 3,89)	4 (3; 6)
		52 tyg.	3,01 (1,51; 6,07)	9 (6; 21)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Obliczona korzyść względna dla wyników z badania *BLISS-52* wynosi odpowiednio: 2,42 (95% CI: 1,43; 4,19), 2,22 (95% CI: 1,49; 3,37), 2,55 (95% CI: 1,71; 3,89) oraz 3,01 (95% CI: 1,51; 6,07). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych punktów końcowych w grupie pacjentów leczonych BEL jest 2,42, 2,22, 2,55 oraz 3,01 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Obliczone na podstawie wyników z badania *BLISS-52* wartości NNT dla porównania BEL vs PL wynoszą: 5 (95% CI: 4; 12), 5 (95% CI: 3; 9), 4 (95% CI: 3; 6), 9 (95% CI: 6; 21). Zatem, lecząc 5, 5, 4 oraz 9 pacjentów belimumabem zamiast placebo przez okres 52 tygodni, uzyska się 1 dodatkowy przypadek powrotu poziomu dopełniacza C3 oraz C4 do poziomu normalnego, hipergammaglobulinemii do poziomu normalnego i zmiany z wyniku pozytywnego Anty-dsDNA na negatywny.

Obliczona korzyść względna dla wyników z badania *BLISS-76* wynosi odpowiednio: 2,09 (95% CI: 1,29; 3,48), 2,76 (95% CI: 1,66; 4,7), 2,70 (95% CI: 1,71; 4,38), 2,79 (95% CI: 1,78; 4,50).

Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych punktów końcowych w grupie pacjentów leczonych BEL jest 2,09, 2,76, 2,70 oraz 2,79 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Obliczone na podstawie wyników z badania *BLISS-76* wartości NNT dla porównania BEL vs PL wynoszą: 5 (95% CI: 3; 12), 4 (95% CI: 3; 6), 4 (95% CI: 3; 6), 4 (95% CI: 3; 6). Zatem, lecząc 5, 4, 4 oraz 4 pacjentów belimumabem zamiast placebo przez okres 52 tygodni lub 76 tyg., uzyska się 1 dodatkowy przypadek powrotu poziomu dopełniacza C3 oraz C4 do poziomu normalnego.

W przypadku zmiany z wyniku pozytywnego Anty-dsDNA na negatywny w badaniu *BLISS-76* odnotowano większy odsetek pacjentów w grupie leczonej BEL w porównaniu do grupy otrzymującej PL dla obu okresów obserwacji (14,5% vs 8,3%- 52 tyg.) oraz 19,2% vs. 9,8% dla 76 tyg). Wyniki znamienne statystycznie wykazano wyłącznie po 76 tyg. leczenia ($p < 0,05$). Wśród pacjentów, u których w pomiarze początkowym Anty-dsDNA wynosił 30-99 IU/L odsetek powrotów do poziomu normalnego po 52 tyg. leczenia był wyższy w grupie BEL (40%) w porównaniu do grupy otrzymującej PL (26%).

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące biomarkerów dla 52 tygodniowego okresu obserwacji podane przez autorów próby klinicznej *BLISS-76* [5]:

- Większa ilość pacjentów z grupy BEL zmieniła status seropozytywny dla ANA na seronegatywny w porównaniu do PL (4,5% vs 3,9%);
- Większy odsetek pacjentów zmieniających status seropozytywny dla anty-Sm, aCL oraz anty-rybosomalne białko P na seronegatywny odnotowano w grupie BEL;
- U mniejszego odsetka pacjentów z wysokim/normalnym stężeniem dopełniacza C3 oraz C4 w momencie początkowym z grupy BEL zauważono zmianę stężenia na niskie (7% vs 19%, $p = 0,0097$ oraz 6% vs 17%, $p = 0,0259$).

5.4. Bezpieczeństwo

Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona dla dwóch okresów obserwacji: 52 tygodni (*BLISS-52*) oraz 76 tygodni (*BLISS-76*). Działania były kodowane zgodnie z *Medical Dictionary for Regulatory Activities (version 12.0)* i pogrupowane według klasyfikacji układów.

Profil bezpieczeństwa został oparty o następujące punkty końcowe:

- Zgony;
- Rezygnacje z badania;
- Działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE);
- Infekcje;
- Reakcje w miejscu infuzji;
- Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych;
- Zaburzenia serologiczne (IgG, IgA, IgM).

5.4.1. Bezpieczeństwo w 52 tygodniu obserwacji (*BLISS-52*)[1]

5.4.1.1. Zgony

W próbie klinicznej *BLISS-52* jako punkt końcowy oceniano częstość występowania zgonów trakcie 52-tygodniowego okresu leczenia. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans – okres obserwacji 52 tyg.; BEL vs PL (*BLISS-52*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95%CI)
Zgony	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL	52 tyg.	290	4 (1,0)	1,32 (0,22; 9,12)
		PL		287	3 (1,0)	











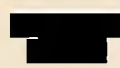








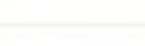
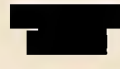








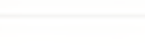

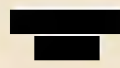








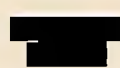




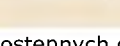




*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość występowania zgonów podczas 52-tyg. leczenia była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Głównymi przyczynami zgonów w grupie otrzymującej BEL była: sepsa bakteryjna - 1 pts., biegunka infekcyjna - 1 pts., niewydolność oddechowa - 1 pts. oraz samobójstwo - 1 pts. Natomiast, w grupie chorych otrzymujących placebo zarejestrowano po 1 przypadku zgonu z powodu: zatrzymania akcji serca poprzedzonego sepsą, z powodu zawału serca oraz 1 zgon z przyczyn nieznanych. Trzy przypadki zgonów (2 w grupie BEL i 1 w grupie PL) były najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.4.1.2. Rezygnacje z badania

W obu analizowanych badaniach *BLISS-52* i *BLISS-76* zamieszczono informacje na temat liczby i odsetka pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w eksperymencie podczas 52-tyg. okresu leczenia. Ze względu na różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów autorzy niniejszego dokumentu podjęli decyzję o odrębnej analizie obu badań pomimo ich dużego podobieństwa metodologicznego. Szczegółowe informacje na temat omawianego punktu zamieszczono poniżej.

Tabela 25.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w ciągu 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

Rezygnacje	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ogółem	BLISS-52 (IIA)	BEL	290	49 (16,9)	0,75 (0,48; 1,17)
		PL	287	61 (21,3)	
					
					
Działania niepożądane	BLISS-52 (IIA)	BEL	290	15 (5,2)	0,77 (0,36; 1,64)
		PL	287	19 (6,6)	
					
					
Brak skuteczności	BLISS-52 (IIA)	BEL	290	12 (4,1)	0,73 (0,31; 1,68)
		PL	287	16 (5,6)	
					
					
					
					
					
					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą Peto;

† Wyniki zaczerpnięte z materiałów FDA [5]

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania rezygnacji z badań niezależnie od przyczyny była nieznacznie niższa w grupie leczonej BEL. Najczęstszym powodem rezygnacji w obu analizowanych grupach terapeutycznych było wystąpienie działań niepożądanych. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej wyników.

5.4.1.3. Utrata pacjentów z okresu obserwacji

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji.

Tabela 26.

Liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Częstość utrat pacjentów z okresu obserwacji była nieznacznie wyższa w badaniu *BLISS-76* w grupie BEL w porównaniu do grupy otrzymującej PL. W przypadku próby klinicznej *BLISS-52* częstość występowania utrat pacjentów z badania była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

5.4.1.4. Poważne oraz ciężkie działania niepożądane

Autorzy badania *BLISS-52* analizowali wystąpienie poważnych i ciężkich działań niepożądanych podczas 52-tygodniowego leczenia. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 27.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne i ciężkie działania niepożądane w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Przynajmniej 1 ciężkie działanie niepożądane	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL	290	41 (14)	1,15 (0,69; 1,92)
		PL	287	36 (13)	
Przynajmniej 1 poważne działanie niepożądane		BEL	290	33 (11)	0,96 (0,55; 1,64)
		PL	287	34 (12)	
Przynajmniej 1 [redacted]	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

W obu analizowanych grupach terapeutycznych, (BEL vs. PL) odnotowano porównywalny odsetek pacjentów, u których wystąpiły ww. punkty końcowe. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

5.4.1.5. Działania niepożądane ogółem

W badaniu *BLISS-52* oceniono działania niepożądane ogółem. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-52*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Przynajmniej 1 działanie niepożądane	<i>BLISS-52 (IIA)</i>	BEL	290	266 (92)	1,01 (0,54; 1,91)
		PL	287	263 (93)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania działań niepożądanych ogółem była zbliżona pomiędzy grupami terapeutycznymi. Obliczone ilorazy szans nie są istotny statystycznie.

5.4.1.6. Infekcje

W próbie klinicznej *BLISS-52* analizowano częstość występowania infekcji podczas 52-tyg. okresu leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił w/w punkt końcowy.

Tabela 29.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)

Infekcje	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ogółem	BLISS-52 (IIA)	BEL	290	194 (67,0)	1,15 (0,80; 1,64)
		PL	287	183 (64,0)	
Ciężkie infekcje^		BEL	290	13 (4,0)	0,75 (0,33; 1,67)
		PL	287	17 (6,0)	
Poważne infekcje^		BEL	290	7 (2,0)	0,76 (0,24; 2,34)
		PL	287	9 (3,0)	
Przyjęcie do szpitala z powodu infekcji		BEL	290	11 (4,0)	0,63 (0,26; 1,45)
		PL	287	17 (6,0)	
Infekcje oportunistyczne		BEL	290	1 (<1)#	7,31 (0,15; 368,57)&
		PL	287	0 (0,0)	

*Obliczone na podstawie dostępnych danych;

^Występujące u przynajmniej 1 pacjenta;

&Obliczone metodą Peto;

#Sepsa spowodowana przez *Acinetobacter baumannii* wystąpiła w dniu 16 i została uznana za zakażenie oportunistyczne.

W analizie nie odnotowano znaczących różnic w występowaniu ww. punktów końcowych między badanymi grupami. Częstość występowania infekcji ogółem oscylowała na poziomie od 64% do 67%. Obliczone ilorazy szans są niezamienne statystycznie.

5.4.1.7. Reakcje w miejscu iniekcji

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji.

Tabela 30.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji w miejscu w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)

Reakcje					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^Przerwanie leczenia lub rezygnacja; &Włączając nadwrażliwość; †Reakcje związane z wstrzyknięciem występowały w dniu wlewu i ustępowały w ciągu 7 dni; wszystkie nadwrażliwości miały miejsce w dniu infuzji i obejmowały 3 przypadki reakcji anafilaktycznej (2 poważne i 1 łagodny), przy czym wszystkie ustępowały w dniu wstrzyknięcia.

Częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji była porównywalna pomiędzy grupami terapeutycznymi i wynosiła 17%. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

5.4.1.8. Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia

W badaniu BLISS-52 oceniono częstość występowania działań niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia (ang. *treatment - emergent adverse events-TEAE*) u przynajmniej 10% pacjentów w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia u przynajmniej 10% pacjentów w ciągu 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)

Działanie niepożądane	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ból głowy	BLISS-52 (IIA)	BEL	290	66 (23,0)	0,82 (0,55; 1,21)
		PL	287	76 (26,0)	
Infekcje górnych dróg oddechowych		BEL	290	36 (12,0)	0,72 (0,44; 1,19)
		PL	287	47 (16,0)	

Działanie niepożądane	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ból stawów		BEL	290	33 (11,0)	0,96 (0,55; 1,64)
		PL	287	34 (12,0)	
Infekcje dróg moczowych		BEL	290	26 (9,0)	1,03 (0,56; 1,92)
		PL	287	25 (9,0)	
Grypa		BEL	290	33 (11,0)	1,35 (0,75; 2,43)
		PL	287	25 (9,0)	
Biegunka		BEL	290	30 (10,0)	1,54 (0,82; 2,94)
		PL	287	20 (7,0)	
Zapalenie nosogardzieli		BEL	290	20 (7,0)	0,85 (0,43; 1,66)
		PL	287	23 (8,0)	
Nadciśnienie tętnicze		BEL	290	17 (6,0)	0,53 (0,27; 1,03)
		PL	287	30 (10,0)	
Nudności		BEL	290	23 (8,0)	0,71 (0,39; 1,30)
		PL	287	31 (11,0)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż odsetki pacjentów, u których wystąpiły ww. działania niepożądane były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w grupie BEL były bóle głowy (23%), infekcje górnych dróg oddechowych (12%) oraz ból stawów i grypa (11%). Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

5.4.1.9. Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

W tabeli poniżej przedstawiono nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych w stopniu 3 lub 4 występujące u przynajmniej 2% pacjentów w grupie BEL w dawce 10 mg/kg.

Tabela 32.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
[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]	[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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczone metodą Peto;

#19 (58%) z 33 pts. otrzymujących BEL i 10 (83%) z 12 pts. z grupy PL z czasem protrombinowym stopnia 3 lub 4 otrzymywało warfarynę;

&Oceniono przy użyciu wskaźnika: stosunek białka do kreatyniny w moczu;

†hipogammaglobulinemia stopnia 3: IgG <4g/l, stopnia 4: <2,5g/l; ‡ pacjent miał hipogammaglobulinemię stopnia 2 w wartościach początkowych.

Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Najczęściej odnotowywano proteinurię oraz poziom limfocytów $<5 \times 10^8$ L. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

Dodatkowo w badaniu BLISS-52 oceniono zmianę stężeń immunoglobulin (Ig) w surowicy krwi po 52 tyg. leczenia względem wartości początkowych. Pomiar IgG był wykonywany odpowiednio w 8, 24, 40 i 52 tyg., natomiast pomiar IgA i IgM w 52 tyg. trwania leczenia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Zmiana w stężeniach immunoglobulin po 52 tyg. leczenia względem wartości początkowych; BEL vs PL (BLISS-52)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	% zmiana Ig względem wartości początkowej, mediana (IQR)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	% zmiana Ig względem wartości początkowej, mediana (IQR)
		■	■	■
		■	■	■
		■	■	■
		■	■	■

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odnotowano większą redukcję stężenia IgG, IgA oraz IgM w grupie pacjentów otrzymujących BEL w porównaniu do chorych z grupy PL. Uzyskane przez autorów badania *BLISS-52* wyniki dla BEL są znamienne statystycznie.

5.4.2. Bezpieczeństwo w 76 tygodniu obserwacji (*BLISS-76*)

5.4.2.1. Zgony

Poniżej w tabeli zaprezentowano częstość występowania zgonów trakcie 76-tygodniowego okresu leczenia. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans– okres obserwacji 76 tyg.; BEL vs PL (*BLISS-76*)[^]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	OR* (95%CI)
Zgony	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL	76 tyg.	273	1 (0,4)	7,44 (0,15; 375,13)
		PL		275	0 (0,0)	

*Obliczono metodą Peto;

[^]Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

W trakcie 76-tyg. okresu leczenia odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie BEL. Główną przyczyną zgonu było zatrzymanie akcji serca. Przy czym autorzy badania zaznaczają, iż nie był on związany z zastosowanym lekiem. Obliczony iloraz szans nie wykazuje znamienności statystycznej.

5.4.2.1. Rezygnacje z badania

Informacje na temat rezygnacji z uczestnictwa w badaniu podczas 76 tygodni terapii w badaniu *BLISS-76* zamieszczono poniżej.

Tabela 35.
Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w ciągu 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-76*) [8]

Rezygnacje	Badanie	Interwencja	N	n (%)*	OR* (95% CI)
Ogółem	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL	273	82 (30,0)	0,90 (0,61; 1,31)
		PL	275	89 (32,4)	
Działania niepożądane		BEL	273	23 (8,4)	1,01 (0,53 1,93)
		PL	275	23 (8,4)	
Brak skuteczności		BEL	273	17 (6,2)	0,85 (0,41; 1,75)
		PL	275	20 (7,3)	
Brak przestrzegania zaleceń (<i>compliance</i>)	BEL	273	2 (0,7)	1,01^ (0,14; 7,19)	
	PL	275	2 (0,7)		

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczono metodą Peto

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania rezygnacji była podobna w obu grupach terapeutycznych bez względu na przyczynę. Obliczone ilorazy szans nie wykazują istotności statystycznej wyników.

5.4.2.2. Poważne oraz ciężkie działania niepożądane

W próbie klinicznej *BLISS-76* analizowano częstość występowania poważnych i ciężkich działań niepożądanych podczas 76 tyg. okresu terapii. Szczegółowe dane zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne i ciężkie działania niepożądane w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-76*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Przynajmniej 1 ciężkie działanie niepożądane	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL	273	61 (22,3)	1,18 (0,76; 1,82)
		PL	275	54 (19,6)	
Przynajmniej 1 poważne działanie niepożądane		BEL	273	54 (19,8)	1,06 (0,68; 1,65)
		PL	275	52 (18,9)	
Przynajmniej 1					

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
zwiazane z [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;
^Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

Na podstawie danych z powyższej tabeli można stwierdzić, iż częstość występowania ww. punktów końcowych była zbliżona pomiędzy badanymi grupami. Odsetek pacjentów u których odnotowano przynajmniej 1 poważne działanie niepożądane kształtował się na poziomie od 19,6% do 22,3%. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

5.4.2.3. Działania niepożądane ogółem

W badaniu *BLISS-76* oceniono działania niepożądane ogółem. Szczegółowe informacje zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Liczy i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-76*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Przynajmniej 1 działanie niepożądane	[REDACTED]	BEL	273	253 (92,7)	1,1 (0,56; 2,18)
		PL	275	253 (92,0)	
[REDACTED]	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych
^Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

Odnotowano nieznacznie mniejszy odsetek pacjentów w grupie BEL (38,1%) u których wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane związane z zastosowanym leczeniem w porównaniu do grupy otrzymującej PL (44,7%). Obliczone ilorazy szans są niezamienne statystycznie.

5.4.2.4. Infekcje

W próbie klinicznej *BLISS-76* analizowano częstość występowania infekcji podczas 76-tyg. okresu leczenia. W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił w/w punkt końcowy.

Tabela 38.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-76*)

Infekcje	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ogółem	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL	273	202 (74,0)	1,27 (0,86; 1,88)
		PL	275	190 (69,1)	
Poważne i/lub ciężkie infekcje		BEL	273	22 (8,1)	0,96 (0,50; 1,85)
		PL	275	23 (8,4)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

W obu analizowanych grupach terapeutycznych u około 70% pacjentów zarejestrowano występowanie infekcji. Obliczone ilorazy szans nie wykazują znamienności statystycznej.

5.4.2.1. Reakcje w miejscu iniekcji

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji.

Tabela 39.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-76*)

Reakcje w miejscu iniekcji	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Ogółem ^{&*}	<i>BLISS-76 (IIA)</i> [^]	BEL	273	37 (13,6)	1,44 (0,82; 2,54)
		PL	275	27 (9,8)	
Poważne/ciężkie		BEL	273	4 (1,5)	2,00 (0,28; 22,26)
		PL	275	2 (0,7)	
Wymagające interwencji medycznej*		BEL	273	17 (6,2)	1,96 (0,81; 5,09)
		PL	275	9 (3,3)	
Nadwrażliwość		BEL	273	7 (2,6)	1,42 (0,38; 5,75)
		PL	275	5 (1,8)	

[&]Włączając nadwrażliwość;

[^]Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2];

^{*}Dane zaczerpnięte z publikacji *Furie 2011* [8]

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odnotowano zbliżony odsetek przypadków wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji w obu badanych grupach. Odsetek wystąpienia poważnych/ciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia kształtował się na poziomie od 0,7% do 1,5%. Obliczone ilorazy szans są nieistotne statystycznie.

5.4.2.2. Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia

W badaniu *BLISS-76* analizowano częstość działań niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia, które wystąpiły u przynajmniej 10% pacjentów w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40.

Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, występujące u przynajmniej 10% pacjentów, w ciągu 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-76*)

Działanie niepożądane	Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR* (95% CI)
Ból głowy	<i>BLISS-76 (IIA)</i>	BEL	273	44 (16,1)	1,20 (0,73; 1,98)
		PL	275	38 (13,8)	
Infekcje górnych dróg oddechowych		BEL	273	54 (19,8)	1,01 (0,65; 1,57)
		PL	275	54 (21,1)	
Ból stawów		BEL	273	41 (15,0)	0,95 (0,58; 1,56)
		PL	275	43 (15,6)	
Infekcje dróg moczowych		BEL	273	44 (16,1)	1,04 (0,64; 1,68)
		PL	275	43 (15,6)	
Zapalenie zatok		BEL	273	31 (11,4)	1,13 (0,63; 2,02)
		PL	275	28 (10,2)	
Biegunka	BEL	273	33 (12,1)	1,21 (0,69; 2,15)	
	PL	275	28 (10,2)		
Zapalenie nosogardzieli	BEL	273	43 (15,8)	1,96 (1,12; 3,48)	
	PL	275	24 (8,7)		
Zmęczenie	BEL	273	21 (7,7)	0,83 (0,43; 1,60)	
	PL	275	25 (9,1)		

Działanie niepożądane	Badanie	Interwencja	N	n* (%)	OR* (95% CI)
Nudności		BEL	273	46 (16,8)	1,86 (1,09; 3,22)
		PL	275	27 (9,8)	
Gorączka		BEL	273	29 (10,6)	1,44 (0,77; 2,73)
		PL	275	21 (7,6)	
Zapalenie oskrzeli		BEL	273	32 (11,7)	1,61 (0,87; 3,02)
		PL	275	21 (7,6)	
Bezsenność		BEL	273	17 (6,2)	1,34 (0,60; 3,06)
		PL	275	13 (4,7)	
Nowotwór złośliwy		BEL	273	2 (0,7)	2,02 (0,10; 119,73)
		PL	275	1 (0,4)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2]

Wśród pacjentów leczonych BEL odnotowywano znacznie częstsze, w porównaniu z grupą PL, występowanie zapalenia nosogardzieli oraz nudności. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych są znamienne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej wyników. Najczęstszym rejestrowanym działaniem niepożądanym w grupie otrzymującej BEL były infekcje górnych dróg oddechowych.

Dodatkowo dla znamienych statystycznie wyników obliczono parametr NNH.

Tabela 41.
Parametr NNH; BEL vs PL (BLISS-76)

Działanie niepożądane	NNH (95% CI)
Zapalenie nosogardzieli	15 (8; 64)
Nudności	15 (8; 74)

Obliczony parametr NNH wynosi odpowiednio: 15 (95% CI: 8; 64) dla zapalenia nosogardzieli oraz 15 (95% CI: 8; 74) dla nudności, a zatem lecząc 15 pacjentów belimumabem zamiast placebo przez okres 76 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia odpowiednio: zapalenia nosogardzieli oraz nudności. Wysoka górna wartość przedziału ufności sugeruje brak istotności klinicznej wyników.

5.4.2.1. Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

W tabeli poniżej przedstawiono nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych w stopniu 3 lub 4 występujące u przynajmniej 2% pacjentów w grupie BEL w dawce 10 mg/kg.

Tabela 42.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76) [8]

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR* (95% CI)
Poziom leukocytów <math><2 \times 10^9/L</math>	BLISS-76 (IIA)	BEL	273	11 (4,1)	0,92 (0,36; 2,32)
		PL	275	12 (4,4)	
Poziom neutrofilii <math><1 \times 10^9/L</math>		BEL	273	16 (5,9)	0,79 (0,38; 1,65)
		PL	275	20 (7,3)	
Poziom limfocytów <math><5 \times 10^8/L</math>		BEL	273	76 (27,9)	0,94 (0,64; 1,39)
		PL	275	80 (29,1)	
Poziom hemoglobiny $\leq 80 \text{ g/L}$		BEL	273	5 (1,8)	0,32 (0,09; 0,95)
		PL	275	15 (5,5)	
Czas protrombinowy 17-25 s#		BEL	273	30 (11,2)	0,97 (0,55; 1,72)
		PL	275	31 (11,6)	
Proteinuria >2g/24h&	BEL	273	28 (10,4)	1,38 (0,73; 2,63)	
	PL	275	21 (7,7)		
Hipogammaglobulinemia <math><4 \text{g/L}^\dagger</math>	BEL	273	1 (0,4)	1,01^ (0,06; 16,15)	
	PL	275	1 (0,4)		

* Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Obliczone metodą Peto;

#81% otrzymujących BEL oraz 87% z 12 z grupy PL z czasem protrombinowym stopnia 3 lub 4 otrzymywało warfarynę lub inne leki będące antagonistami witaminy K; &Oceniono przy użyciu wskaźnika: stosunek białka do kreatyniny w moczu; †hipogammaglobulinemia stopnia 3: IgG <math><4 \text{g/L}</math>, stopnia 4: <math><2,5 \text{g/L}</math>; ‡ pacjent miał hipogammaglobulinemię stopnia 2 w wartościach początkowych.

Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi oprócz poziomu hemoglobiny $\leq 80 \text{ g/L}$, ten punkt końcowy występował częściej w grupie PL. Obliczony iloraz szans wykazuje znamienność statystyczną jedynie w przypadku występowania poziomu hemoglobiny $\leq 80 \text{ g/L}$ i jest równy 0,32 (95% CI: 0,09; 0,95).

Dla znamiennego statystycznie wyniku obliczono parametr NNT.

Tabela 43.
Parametr NNT; BEL vs PL (BLISS-76)

Działanie niepożądane	NNT* (95% CI)
Poziom hemoglobiny ≤ 80 g/L	28 (14; 190)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

Obliczona na podstawie wyników z badania *BLISS-76* wartość parametru NNT dla porównania BEL vs PL wynosi 28 (95% CI: 14; 190). Zatem, lecząc 28 pacjentów belimumabem zamiast placebo uniknie się 1 przypadku wystąpienia poziomu hemoglobiny ≤ 80 g/L. Wysoka granica przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej wyników.

6. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU SLE W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO dsDNA, NISKIM POZIOMEM DOPEŁNIACZA I SELENA-SLEDAI ≥ 10

W materiałach NICE znalazły się także informacje dotyczące skuteczności belimumabu wśród pacjentów z chorobą o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10). Populacja ta jest zgodna z kryteriami refundacyjnymi (populacja TPL I- wnioskowana do objęcia terapeutycznym programem lekowym).

Należy zaznaczyć, iż wyodrębnienie subpopulacji może spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu systematycznego. Z kolei otrzymane wyniki mogą charakteryzować się ograniczoną wiarygodnością.

Metodyka badań *BLISS-52* i *BLISS-76* została opisana w rozdziale 5.

6.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do analizy włączono tych uczestników eksperymentów klinicznych *BLISS-52* i *BLISS-76*, którzy w momencie randomizacji charakteryzowali się wysoką aktywnością choroby, czyli spełniający poniższe warunki:

- Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA;
- Niski poziom dopełniacza;
- SELENA-SLEDAI ≥ 10 .

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy [6].

Tabela 44.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76* [6]

		[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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

		Belimumab	Placebo	Belimumab	Placebo
[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]	[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]	[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*Rdzenni mieszkańcy Alaski lub Indianie z Ameryki Północnej/Centralnej/ Południowej; ^Wielorasowi

Ze względu na to, iż z badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76* wyodrębniono subpopulacje pacjentów z wysoką aktywnością choroby, randomizacja została zaburzona i grupy terapeutyczne różniły się między sobą charakterystyką wyjściową pacjentów.

Odzwierciedleniem tego, iż powyższe eksperymenty kliniczne przeprowadzono w odmiennych regionach geograficznych są różnice w charakterystyce rasowej uczestników.

6.2. Skuteczność kliniczna

W subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby z prób klinicznych *BLISS-52*, *BLISS-76* główny punkt końcowy dotyczył odpowiedzi na leczenie (SRI) i poszczególnych jej komponentów.

Wyniki dla tych punktów końcowych przedstawiono wraz z wartością p. Przyjęto, iż jeśli p nie przekracza 0,05 to wynik interpretowany jest jako istotny statystycznie, w przeciwnym razie – jako nieistotny.

Opisy skal oraz kwestionariuszy znajdują się w załącznikach do niniejszego dokumentu (Roz. 15.3).

6.2.1. Odpowiedź na leczenie (SRI)

Głównym punktem końcowym w badaniach *BLISS-52*, *BLISS-76* w subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby była odpowiedź na leczenie SRI (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*).

Szczegółowe informacje dotyczące liczb i odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla 52 oraz 76 tygodni (jedynie z *BLISS-76*) obserwacji zamieszczono w poniższej tabeli [6].

Tabela 45.
Liczby i odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie wraz z obliczonym ilorazem szans – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (*BLISS-52*, *BLISS-76*)

Punkt						

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

[Redacted text block]

Tabela 46.

Parametr RB i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

Punkt				
T				

[Redacted text block]

6.2.1.1. Komponenty SRI

Poniżej, w tabeli, przedstawiono wyniki dla poszczególnych komponentów SRI: ≥ 4 -punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w PGA (wzrost o nie więcej niż 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej) [6].

T						

[REDACTED]

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono średnie zmiany w skali SELENA-SLEDAI po 52 tygodniach leczenia [6].

Tabela 49.
Średnie zmiany punktacji w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej podczas 52 tygodni obserwacji – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76) [6]

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

*Różnica między BEL a PL, współczynnik p podany przez autorów badań BLISS-52, BLISS-76

Poziom istotności statystycznej osiągnęły wyniki jedynie z eksperymentu klinicznego BLISS-52.

6.2.2. Redukcja dawki glikokortykosteroidów

Szczegółowe informacje na temat redukcji niezbędnych do kontroli objawów choroby dawek glikokortykosteroidów (GKS) dla 52-tygodniowego okresu obserwacji zebrano w poniższej tabeli. [6].

Tabela 50.
Liczby i odsetki pacjentów, u których obniżono dawki GKS w trakcie 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (*BLISS-52, BLISS-76*)[6]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczenia statystyczne wykazały znamienność statystyczną wyników jedynie w badaniu *BLISS-52*. Iloraz szans jest równy 4,09 (95% CI: 1,21; 17,65) i oznacza to, iż szansa wystąpienia tego punktu końcowego u osób leczonych BEL stanowi 409% tej szansy w grupie przyjmującej PL (wynik na korzyść ocenianej interwencji).

Dla znamiennych statystycznie wyników obliczono dodatkowo parametry RB oraz NNT.

Tabela 51.
Parametr RB i NNT dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (*BLISS-52, BLISS-76*)

Dawki GKS	Badanie	Okres obserwacji	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona korzyść względna wynosi 3,52 (95% CI: 1,30; 9,79). Oznacza to, iż prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie pacjentów leczonych BEL jest 3,52 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie PL. Obliczona na podstawie wyników z badania *BLISS-52* wartość parametru NNT dla porównania BEL vs PL wynosi 8 (95% CI: 5; 31). Zatem, lecząc 8 pacjentów belimumabem zamiast placebo przez okres 52 tygodni, uzyska się 1 dodatkowy przypadek redukcji dawki GKS o $\geq 25\%$ do $\leq 7,5$ mg/d. podczas okresu od 40 do 52 tygodnia.

7. ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU SLE W SUBPOPULACJI PACJENTÓW Z PODWYŻSZONYM STĘŻENIEM PRZECIWCIAŁ PRZECIWKO DSDNA, NISKIM POZIOMEM DOPEŁNIACZA ORAZ KONIECZNOŚCIĄ STOSOWANIA GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW

W materiałach dotyczących badań *BLISS-52* i *BLISS-76* dostarczonych przez Firmę Zlecającą znalazły się także informacje dotyczące skuteczności belimumabu wśród pacjentów z wysoką aktywnością choroby (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i konieczność stosowania glikokortykosteroidów). Populacja ta jest zgodna z kryteriami refundacyjnymi (populacja TPL II- wnioskowana do objęcia terapeutycznym programem lekowym).

Należy zaznaczyć, iż wyodrębnienie subpopulacji może spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu systematycznego. Z kolei otrzymane wyniki mogą charakteryzować się ograniczoną wiarygodnością.

Metodyka badań *BLISS-52* i *BLISS-76* została opisana w rozdziale 5.

7.1. Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Do analizy włączono pacjentów z prób klinicznych *BLISS-52* i *BLISS-76*, którzy w momencie randomizacji charakteryzowali się wysoką aktywnością choroby, czyli spełniający poniższe warunki:

- Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA;
- Niski poziom dopełniacza;
- Konieczność stosowania glikokortykosteroidów.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanych badań *BLISS-52* i *BLISS-76* przedstawiono poniżej

Kryterium		BLISS-52		BLISS-76	
Włączenie	Wyłączenie	Włączenie	Wyłączenie	Włączenie	Wyłączenie
Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA	Niski poziom przeciwciał przeciwko dsDNA	Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA	Niski poziom przeciwciał przeciwko dsDNA	Podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA	Niski poziom przeciwciał przeciwko dsDNA
Niski poziom dopełniacza	Wysoki poziom dopełniacza	Niski poziom dopełniacza	Wysoki poziom dopełniacza	Niski poziom dopełniacza	Wysoki poziom dopełniacza
Konieczność stosowania glikokortykosteroidów	Nie konieczność stosowania glikokortykosteroidów	Konieczność stosowania glikokortykosteroidów	Nie konieczność stosowania glikokortykosteroidów	Konieczność stosowania glikokortykosteroidów	Nie konieczność stosowania glikokortykosteroidów

[Redacted]					
[Redacted]					



† Rasa czarna lub Afroamerykanie *Rdzeni mieszkańcy Alaski lub Indianie z Ameryki Północnej/Centralnej/Południowej; ^Wielorasowi

Ze względu na to, iż z badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76* wyodrębniono subpopulacje pacjentów z wysoką aktywnością choroby, randomizacja została zaburzona i grupy terapeutyczne różniły się między sobą charakterystyką wyjściową pacjentów.

Odzwierciedleniem tego, iż powyższe eksperymenty kliniczne przeprowadzono w odmiennych regionach geograficznych są różnice w charakterystyce rasowej uczestników.

7.2. Skuteczność kliniczna

W subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby z prób klinicznych *BLISS-52*, *BLISS-76* główny punkt końcowy dotyczył odpowiedzi na leczenie (SRI) i poszczególnych jej komponentów. W niniejszej analizie przedstawiono również wyniki dla zaostrzeń choroby oraz redukcji glikokortykosteroidów.

Opisy skal oraz kwestionariuszy znajdują się w załącznikach do niniejszego dokumentu (Roz. 15.3).

7.2.1. Odpowiedź na leczenie (SRI)

W badaniach *BLISS-52* oraz *BLISS-76* ocenianym punktem końcowym był odsetek pacjentów z wysoką aktywnością choroby, u których uzyskano odpowiedź na leczenie SRI (*Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*).

Szczegółowe informacje dotyczące liczb i odsetków pacjentów z odpowiedzią na leczenie dla 52 oraz 76 tygodni (jedynie z *BLISS-76*) obserwacji zamieszczono w poniższej tabeli [12].

Tabela 53.
Liczby i odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie wraz z obliczonym ilorazem szans – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Sex	Wzrost	Sex	Wzrost
T +	[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]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie były wyższe w grupie belimumabu zarówno po 52 jak i 76 tygodniach leczenia. [redacted]

[redacted]

Dodatkowo obliczono parametry RB oraz NNT.

Tabela 54.

Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Sex	Wzrost
T +	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

7.2.1.1. Komponenty SRI

Dokonano również oceny poszczególnych komponentów SRI: ≥ 4 -punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B oraz brak pogorszenia w PGA (wzrost o nie więcej niż 0,3 punktu w stosunku do wartości wyjściowej). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.[12].

Tabela 55.
Wyniki dla komponentów SRI z badań włączonych do analizy wraz z obliczonymi ilorazami szans – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (*BLISS-52, BLISS-76*) [12]

Component	BLISS-52	BLISS-76	OR	95% CI	P-value
SELENA-SLEDAI ≥ 4 -point reduction	100%	100%	0.0001	0.0001	<0.001
BILAG 1A/2B	100%	100%	0.0001	0.0001	<0.001
PGA	100%	100%	0.0001	0.0001	<0.001

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W obu analizowanych próbach klinicznych *BLISS-52* i *BLISS-76* znacznie lepsze wyniki dotyczące poszczególnych komponentów SRI osiągnęli pacjenci leczeni belimumabem niż otrzymujący placebo. Znamienne statystycznie ilorazy szans uzyskano dla wszystkich komponentów SRI

niezależnie od okresu obserwacji i wynoszą odpowiednio: [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla ≥ 4 -punktowej redukcji w skali SELENA-SLEDAI braku nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B oraz braku pogorszenia w PGA (w obu analizowanych badaniach). Oznacza to, iż szansa wystąpienia tych punktów końcowych u osób leczonych BEL stanowi odpowiednio: [REDACTED] [REDACTED] tej szansy w grupie przyjmującej PL. Wyniki są znamienne statystycznie na korzyść belimumabu.

Dla istotnych statystycznie wyników w tym punkcie końcowym obliczono parametry RB oraz NNT.

Tabela 56.
Parametr RB i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL
(BLISS-52, BLISS-76)

[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]
[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]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

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

Dodatkowo, w poniższej tabeli przedstawiono średnie zmiany w skali SELENA-SLEDAI po 24, -52 i 76-tygodniach leczenia [12].

Tabela 57.
Średnie zmiany punktacji w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24-, 52 i 76- tygodniowego okresu obserwacji – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż większą średnią zmianę punktacji w skali SELENA-SLEDAI uzyskano w grupie otrzymującej BEL niezależnie od okresu obserwacji. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami są statystycznie istotne dla okresu obserwacji 52 i 76 tygodni.

7.2.2. Zaostrzenia choroby (*Disease flares*)

W obserwacji BLISS-52 i BLISS-76 oceniano mediany czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby oraz liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia choroby po 52 i 76 tygodniach leczenia [12].

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58.
Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby wraz z obliczonym przez autorów badań BLISS-52 i BLISS-76 parametrem HR

Punkt					

*HR skorygowany o wartość początkową: SELENA SLED.AI (≤ 9 vs ≥ 10), proteinurii (g/24h) oraz rasę (pochodzenie afrykańskie lub rdzenni Amerykanie vs inni)

Poniżej zebrano informacje na temat liczby i odsetków pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia choroby w badaniach BLISS-52, BLISS-76

Tabela 59.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia choroby w trakcie 52- i 76-tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)

Punkt					

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż większy odsetek pacjentów u których wystąpiły zaostrzenia choroby odnotowano w grupie otrzymującej placebo w porównaniu do grupy leczonej belimumabem ([REDACTED]

Dodatkowo obliczono parametry RR oraz NNT.

Tabela 60.
Parametr RR i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (BLISS-52)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	RR* (95% CI)	NNT* (95%CI)
Zaostrzenia choroby	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone ryzyko względne wynosi: [REDACTED] oznacza to, iż ryzyko wystąpienia zaostrzenia choroby w grupie pacjentów leczonych belimumabem stanowi 87% tego ryzyka w grupie PL. [REDACTED]

7.2.3. Redukcja dawki glikokortykosteroidów

W badaniach *BLISS-52* i *BLISS-76* poddano ocenie redukcję niezbędnych do kontroli objawów choroby dawek glikokortykosteroidów (GKS) dla 52- i 76-tygodniowego okresu obserwacji [12].

Wyniki zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 61.

Liczby i odsetki pacjentów, u których obniżono dawki GKS w trakcie 52- i 76- tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorzem szans; BEL vs PL (*BLISS-52, BLISS-76*)

Wykres	Próg zmian	Wzrost	Spadek	Brak zmian	Wzrost
Wykres 1	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%
Wykres 2	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%
Wykres 3	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%
Wykres 4	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%
Wykres 5	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%
Wykres 6	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%
Wykres 7	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%
Wykres 8	≥25%	100%	100%	100%	100%
	≥50%	100%	100%	100%	100%

zwiększenie dawki GKS na początku badania wynosiło > 7,5 mg

Większą redukcję dawek glikokortykosteroidów ($\geq 25\%$ oraz $\geq 50\%$) u pacjentów z wysoką aktywnością choroby i wartością wyjściową GKS $> 7,5$ mg odnotowano w grupie BEL. Ponadto, zwiększenie dawki GKS $> 7,5$ mg/d po 52- i 76-tygodniach leczenia zaobserwowano w grupie otrzymującej placebo. Znamienne statystycznie wyniki uzyskano dla następujących punktów końcowych: redukcja o $\geq 25\%$ do $\leq 7,5$ mg/d podczas okresu od 40 do 52 tygodnia:

[Redacted text block]

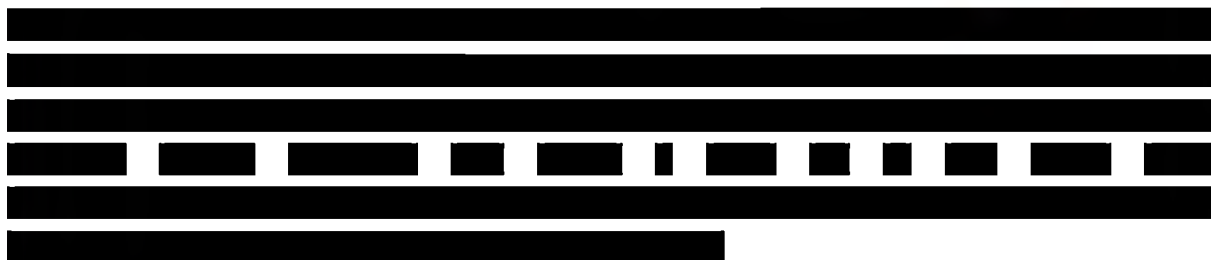
Dla znamienych statystycznie wyników obliczono dodatkowo parametry EBM.

Tabela 62.
Parametry RB i NNT dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL
(BLISS-52, BLISS-76)

Dawki GKS	Badanie	Okres obserwacji	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)
Redukcja				
o [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^RR

[Redacted text block]



8. DODATKOWA ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ BELIMUMABU W PORÓWNANIU Z PLACEBO W LECZENIU SLE (POST HOC POOLED ANALYSIS)

Włączone do analizy próby kliniczne (*BLISS-52* i *BLISS-76*) oparte są na identycznym protokole, kryteriach włączenia i wyłączenia pacjentów z badania oraz zostały przeprowadzone w tym samym czasie w różnych geograficznych lokalizacjach, co powoduje, iż wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach można traktować jako części wielośrodkowego badania klinicznego i przedstawiać rezultaty jako łączne [7]. Wobec powyższego ze względu na duże podobieństwo metodologiczne obu badań oraz w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej belimumabu, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki obu badań łącznie (*pooled analysis*). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zostały przedstawione wyłącznie dla subpopulacji I (publikacja *van Vollenhoven 2012*).


W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do analizy populacja pacjentów z badania *BLISS-52* i *BLISS-76* łącznie, pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza (populacja ChPL), 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 (populacja TPL I) oraz pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i stosujących glikokortykosteroidy (populacja TPL II). Metodyka obu eksperymentów klinicznych *BLISS-52* i *-76* znajduje się w rozdziale 5.

Tabela 63.

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]
[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Ogółem- populacja pacjentów z SLE; populacja ChPL - pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10); populacja TPL I - pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10), populacja TPL II - pacjenci z chorobą o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie GKS); †Dane pochodzą z materiałów FDA [2]; ‡ dane pochodzą z materiałów NICE [6]; #Rdzeni mieszkańcy Alaski lub Indianie z Ameryki z Północnej/Centralnej/Południowej Ameryki;



8.1.1. Skuteczność kliniczna

W tabeli poniżej zebrano wyniki oceniające skuteczność kliniczną belimumabu w porównaniu z placebo (*pooled analysis*).

Tabela 64.

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]

[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]	[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]	[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]	[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]	[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]

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w grupie BEL odnotowano większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w porównaniu do chorych otrzymujących PL. Wyniki były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji niezależnie od stopnia aktywności choroby. W przypadku poszczególnych komponentów SRI wyniki również były znamienne statystycznie na korzyść belimumabu. Ponadto, odnotowano większą redukcję dawki glikokorykosteroidów w grupie BEL. Dodatkowo w publikacji *van Vollenhoven 2012* podano odsetki pacjentów z populacji ChPL u których zaobserwowano redukcję/wzrost dawki prednizonu o przynajmniej 7,5 mg/d lub mniej u pts. u których wartość wyjściowa wynosiła przynajmniej 7,5 mg/d. Większą redukcję dawki GKS odnotowano w grupie BEL w porównaniu do grupy otrzymującej PL (24,6% vs 15%; $p=0,035$). Natomiast więcej pts. z grupy PL musiało zwiększyć dawkę GKS w porównaniu do grupy stosującej BEL (41,2% vs 29,1; $p=0,08$). Zaostrzenia choroby po 52 tygodniach leczenia odnotowywano znacznie częściej w grupie placebo niż belimumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach. Przeprowadzona analiza statystyczna przez autorów badań *BLISS-52* i *BLISS-76* wykazała znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Autorzy badań *BLISS-52* i *76* przedstawili również średnie zmiany dla ww. punktów końcowych oraz parametrów dotyczących jakości życia. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 65.
Ocena skuteczności klinicznej; BEL vs PL (pooled analysis)

Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Ogółem [^]		Populacja ChPL ^{†^^}	
			N	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości początkowej (SE)
Skala SELENA-SLEDAI ∞	BEL	52 tyg.	563	-4,36 (0,19)	305	-
	PL		562	-3,18 (0,18)	287	-
Istotność statystyczna p			p<0,0001		-	
Skala PGA	BEL	52 tyg.	563	-0,58 (0,03)	305	-
	PL		562	-0,47 (0,03)	287	-
Istotność statystyczna p			p<0,0001		-	
Kwestionariusz SF-36 PCS	BEL	52 tyg.	553	3,80 (0,34)	297	4,76* (0,59)
	PL		560	2,91 (0,34)	287	3,19* (0,61)
Istotność statystyczna p			p=0,0374		p=0,01	
Kwestionariusz EQ-5D	BEL	52 tyg.	563	-	230	0,09 (bd)
	PL		562	-	202	0,07 (bd)
Istotność statystyczna p			-		p=0,0985	
Kwestionariusz FACIT -Fatigue	BEL	52 tyg.	324	4,7* (0,4)	297	4,07 (0,75)
	PL		318	2,5*(0,4)	287	1,80 (0,77)

Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	Ogółem [^]		Populacja ChPL ^{†^^}		Populacja TPL I [‡]		Populacja TPL II [‡]	
			N	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości początkowej (SE)	N	Średnia zmiana liczby punktów względem wartości początkowej (SE)
Istotność statystyczna p			p<0,001		p=0,004		-			

*Obliczono metodą najmniejszych kwadratów; [^]materiały FDA, NICE [2, 3];[†] [2]; [‡][3, 6]; ∞ wyniki z publikacji *Manzi 2012 [10]*-średnia zmiana w skali SELENA-SLEDAI skorygowana z obszarem pod krzywą SELENA-SLEDAI w czasie podzielona przez interwał czasowy [BEL=-3,27 (0,14) oraz PL=-2,57 (0,12)]; ^{^^}wyniki z publikacji *van Vollenhoven 2012 [9]*; [‡]dane pochodzą z materiałów nadesłanych przez Firmę Zlecającą [12]

Wykazano znamienność statystyczną na korzyść belimumabu: w średniej zmianie w liczbie punktów w skali SELENA-SLEDAI i PGA po 52 tyg. leczenia w populacji pacjentów ogółem oraz dla populacji zgodnych z kryteriami refundacyjnymi (TPL I i TPL II). W przypadku oceny jakości życia wg. skali SF-36 PCS, EQ-5D oraz FACIT - *Fatigue* wyniki nie były znamienne statystycznie wyłącznie dla populacji TPL I (skala SF-36) i populacji ChPL (skala EQ-5D).

W tabeli poniżej przedstawiono obliczone przez autorów badań *BLISS-52* i *BLISS-76* hazardy względne wystąpienia zaostrzenia choroby.

Tabela 66.
Hazard względny wystąpienia zaostrzenia choroby; BEL vs PL (*pooled analysis*)

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

z materiałów nadesłanych przez Firmę Zlecającą [12]

Obliczone hazardy względne przez autorów badań dla ww. punktów końcowych osiągnęły znamienność statystyczną na korzyść belimumabu niezależnie od stopnia aktywności choroby.

W publikacji *Stohl 2012* [11] dokonano oceny poziomów biomarkerów po 52 tygodniu leczenia BEL u pacjentów z SLE z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza (*pooled analysis*). Oceny przeciwciał Anti-dsDNA oraz przeciwciał Anti-Smith dokonano odpowiednio u 907 pts oraz 386 pts (wszyscy pacjenci w momencie randomizacji ze statusem seropozytywnym). Po 52 tyg. okresie obserwacji zaobserwowano większą procentową zmianę tych parametrów w grupie leczonej BEL w porównaniu do chorych otrzymujących PL (Anti-dsDNA: -40,8 vs -10,8; $p < 0,001$ oraz Anty-Sm: -51,2 vs -28,8; $p < 0,001$).

8.1.2. Bezpieczeństwo

W publikacji *van Vollenhoven 2012* [9] dokonano oceny działań niepożądanych występujących po 52 tygodniach leczenia u pacjentów z SLE z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza. Szczegółowe dane zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 67.
Liczby i odsetki pacjentów (populacja ChPL), u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (pooled analysis)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n† (%)	OR* (95% CI)
Przynajmniej 1 AE	BEL	305	284 (93)	1,18 (0,61; 2,30)
	PL	287	264 (92)	
Przynajmniej 1 ciężkie AE	BEL	305	61 (20)	1,38 (0,88; 2,17)
	PL	287	44 (15)	
Przynajmniej 1 poważna infekcja	BEL	305	16 (5)	0,70 (0,33; 1,45)
	PL	287	21 (7)	
Przynajmniej 1 poważne AE*	BEL	305	52 (17)	1,23 (0,77; 2,00)
	PL	287	41 (14)	
Przynajmniej 1 ciężkie i/lub poważne AE	BEL	305	80 (26)	1,40 (0,94; 2,11)
	PL	287	58 (20)	
Przynajmniej 1 AE prowadzące do rezygnacji z badania	BEL	305	25 (8)	0,90 (0,48; 1,66)
	PL	287	26 (9)	

*poważne AE - odnoszą się do 3 stopnia nasilenia (spowodowane niemożnością wykonywania zwykłych czynności) oraz 4 stopnia nasilenia (zagrożające życiu: potencjalne zagrożające życiu lub powodujący inwalidztwo, wymagające interwencji medycznej); †obliczono na podstawie dostępnych danych

Zaprezentowane dane w powyższej tabeli wskazują, iż częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu analizowanych grupach terapeutycznych (BEL vs PL). Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych są nieistotne statystycznie. W trakcie trwania badań zarejestrowano 3 zgony w grupie BEL (zatrzymanie akcji serca, ostra biegunka infekcyjna oraz niewydolność oddechowa). W grupie PL odnotowano 1 przypadek zgonu z nieznanymi przyczynami.

Reasumując, można stwierdzić, iż belimumab w połączeniu ze standardową terapią może stanowić nową wartość w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (niezależnie od stopnia aktywności choroby).

9. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

9.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest belimumab stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywnym toczeniem rumieniowatym układowym, poprzez zidentyfikowanie działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Benlysta®.

9.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres analizy

W celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z zastosowaniem belimumabu w leczeniu pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym, autorzy niniejszej analizy dokonali szczegółowego przeszukania dostępnych materiałów.

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych zarówno przez firmy farmaceutyczne w postaci PSUR (*Periodic Safety Update Reports*) [10] jak i urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* [2], *Food and Drug Administration* [3] oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [4].

Należy zaznaczyć, iż wszystkie działania niepożądane, które można odnaleźć w internetowych bazach danych, powinny również zostać uwzględnione w okresowym raporcie o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

Mając na uwadze wytyczne AOTM, w celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej rozszerzono kryteria włączenia o badania bez randomizacji oraz badania obserwacyjne.

Przeszukiwanie internetowych baz danych, jak i doniesień ze stron: *EMA* i *FDA* nie przyniosło rezultatu w postaci odnalezienia danych dotyczących oceny bezpieczeństwa badanego leku. Na stronie *FDA* zidentyfikowano jedynie prezentację *FDA*, którą włączono do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [6].

Włączenie do przeglądu badań innych niż randomizowane próby kliniczne, ma na celu zidentyfikowanie działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT, w tym również zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta.

Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości (niezawężoną na rodzaj komparatora) w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa belimumabu w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego. W celu identyfikacji badań klinicznych przeszukano następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania niezawężoną na rodzaj komparatora.

9.2.1. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie działań niepożądanych

W oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) preparatu Benlysta® dokonano zestawienia działań niepożądanych, które pogrupowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz w zależności od częstości ich występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

W poniższej tabeli zaprezentowano najczęściej występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem belimumabu zarejestrowane w badaniach klinicznych.

Tabela 68.
Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem belimumabu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [5]

Układ/Narząd	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia bakteryjne i pasożytnicze	Często	Zapalenie oskrzeli, wirusowe zapalenie żołądka i jelit, zapalenie pęcherza moczowego, zapalenie gardła, zapalenie jamy nosowej i gardła
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje nadwrażliwości
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Migrena
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka, wysypka

Układ/Narząd	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje na wlew dożylny*, gorączka

*Reakcje nadwrażliwości obejmują grupę zaburzeń, w tym anafilaksję, i mogą objawiać się szeregiem różnych objawów: spadek ciśnienia tętniczego, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka lub inna forma wysypki, świąd lub duszność. „Reakcje na wlew dożylny” obejmują grupę zaburzeń, które mogą objawiać się szeregiem różnych objawów, takich jak bradykardia, bóle mięśni, bóle głowy, wysypka pokrzywka, gorączka, spadek ciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy i bóle stawów. Ze względu na nakładanie się objawów i dolegliwości nie zawsze możliwe jest dokonanie rozróżnienia pomiędzy reakcjami nadwrażliwości i reakcjami na wlew.

Działaniami niepożądanymi najczęściej pojawiającymi się podczas terapii belimumabem zgodnie z ChPL były gorączka, nudności oraz biegunka. W badaniach klinicznych obserwowano, także zwiększenie kwasu moczowego w surowicy krwi. W ChPL przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych zarejestrowanych w trakcie trwania badań klinicznych. Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej.

- Reakcje na wlew dożylny i reakcje nadwrażliwości: częstość występowania ocenianych działań niepożądanych wynosiła 17% w grupie pacjentów otrzymujących BEL oraz 15% w grupie PL, natomiast odsetki pacjentów, u których konieczne było całkowite przerwanie leczenia, wynosiły odpowiednio: 1% i 0,3%. Dodatkowo, na stronie URL odnaleziono informacje, iż odnotowano pewną liczbę zgłoszeń dotyczących ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, przesłanych w okresie porejstracyjnym. W związku, z czym przeprowadzono weryfikację ulotki w tym zakresie [11].” Podanie leku Benlysta® może powodować reakcje nadwrażliwości i reakcje na wlew dożylny, które mogą być ciężkie i śmiertelne. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji należy przerwać podawanie leku i zastosować odpowiednie leczenie. Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest największe podczas dwóch pierwszych wlewów; jednak należy mieć je na uwadze przy każdym podaniu leku. U pacjentów z historią alergii wielolekowej lub znaczną nadwrażliwością ryzyko może być większe. Pacjenci powinni zostać poinformowani o ryzyku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji nadwrażliwości w dniu podania wlewu lub następnego dnia, a także otrzymać informację o możliwych objawach oraz możliwości wystąpienia nawrotu. Należy poinstruować pacjentów, aby w przypadku wystąpienia takich objawów natychmiast zwrócili się po pomoc medyczną”[5].

- Zakażenia: częstość występowania zakażeń w grupie BEL wynosiła 70%, natomiast w grupie PL-67%. Zakażeniami, które występowały $\geq 3\%$ pacjentów otrzymujących BEL oraz z częstością o co najmniej 1% większą niż w przypadku pacjentów otrzymujących PL były: zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie pęcherza moczowego oraz wirusowe zapalenie żołądka i jelit. Ciężkie zakażenia odnotowywano u 5% pacjentów w obu grupach terapeutycznych (BEL vs PL). Zakażenia wymagające przerwania leczenia występowały u 0,6% pts. w grupie BEL i 1% pts. w grupie PL. Zarejestrowano wystąpienie zakażeń oportunistycznych u 3 pts. z grupy BEL, jednakże najprawdopodobniej, nie były one związane zastosowanym leczeniem;
- Leukopenia: częstość występowania leukopenii wynosiła 4% w grupie BEL oraz 2% w grupie PL;
- Zaburzenia psychiczne: bezsenność występowała u 7% pts. w grupie BEL oraz u 5% w grupie PL. Depresje odnotowano u 5% i 4% pts. odpowiednio w grupie BEL i PL;
- Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego: u pacjentów ze wskaźnikiem BMI $>30\text{kg/m}^2$.

W celu ukazania pełnego zakresu bezpieczeństwa stosowania analizowanego preparatu autorzy niniejszego raportu postanowili poszerzyć dodatkową analizę bezpieczeństwa poprzez włączenie do niej danych pochodzących z:

- Badania II fazy (*Wallace 2009*);
- Faza extension do badania II fazy-*Wallace 2009 (Merrill 2012)*;
- Prezentacji FDA.

9.2.2. PSUR (*Periodic Safety Update Report*) dla preparatu Benlysta® [10]

Dodatkową analizę bezpieczeństwa belimumabu przeprowadzono w oparciu o Okresowy Raport o Bezpieczeństwie - PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report*) udostępniony przez firmę GlaxoSmithKline®. Umieszczono w nim opis działań niepożądanych, które wystąpiły w trakcie leczenia preparatem Benlysta®

Przez okres czasu, który obejmuje analizowany raport PSUR na działanie leku w badaniach klinicznych (trwających oraz zakończonych) zostało wystawionych 1112 pacjentów.

Na podstawie danych dotyczących sprzedaży i dystrybucji analizowanego preparatu Benlysta® (dane postmarketingowe) liczba pacjentów, którzy stosowali oceniany lek od 09 marca 2011 do 08 września 2012 roku wyniosła około 2 687 pacjentów.

W analizowanym rejestrze działań niepożądanych zamieszczono informacje odnośnie częstości występowania poważnych lub innych niż poważne działań niepożądanych oraz ujętych lub nieujętych w karcie charakterystyki leku (*listed/unlisted*).

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące poważnych oraz innych niż poważne działań niepożądanych potwierdzonych medycznie. W omawianym raporcie PSUR działania niepożądane sklasyfikowane zgodnie z systemem *MedDRA System Organ Class* (MedDRA SOC).

Tabela 69.
Potwierdzone medycznie działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA SOC

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

W aktualnym raporcie PSUR zarejestrowano 305 przypadków działań niepożądanych (w tym 88 poważnych AEs oraz 217 działań niepożądanych innych niż poważne). Z tabeli powyżej wynika, iż do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należą zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną oraz infekcje i zakażenia.

W oparciu o przedstawiony raport można stwierdzić, że żadne nowe trendy ani czynniki ryzyka, które zmieniałyby ogólny profil korzyści/ryzyka nie zostały zidentyfikowane. Autorzy bieżącego raportu PSUR nie odnotowali żadnych nowych kwestii z zakresu bezpieczeństwa, które należałoby włączyć do arkuszy CDS (ang. *Core Data Sheet*). Jednak należy zaznaczyć, iż arkusze CDS będą aktualizowane w celu włączenia dalszych informacji dotyczących reakcji nadwrażliwości związanych z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zgonów lub pojawieniem się opóźnionych reakcji. Dodatkowo, uaktualnienie informacji odnośnie potencjalnych działań niepożądanych w tym ryzyka rozwoju zakażeń oportunistycznych.

9.3. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

9.3.1. Wallace 2009 [7]

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 1 badanie II fazy (*Wallace 2009*) analizujące bezpieczeństwo stosowania belimumabu w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. Szczegółowe dane na temat charakterystyki pacjentów oraz ocenianej interwencji zamieszczono w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny skuteczności belimumabu.

Profil bezpieczeństwa belimumabu został oceniony podczas 52 tygodni leczenia oraz 8 tyg. okresu *follow up*. W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia belimumabem.

Tabela 70.
Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zarejestrowane w trakcie leczenia BEL (Wallace 2009)

Działania niepożądane		BEL 10 mg/kg	PL
		N=111 n (%)	N=113 n (%)
Przynajmniej 1 działanie niepożądane		108 (97,3)	110 (97,3)
Przynajmniej 1 poważne działanie niepożądane		18 (16,2)	22 (19,5)
Infekcje i zakażenia	Ogółem	81 (73,0)	82 (72,6)
	≥1 poważna infekcja[^]	3 (2,7)	4 (3,5)
	≥ ciężka infekcja[^]	4 (3,6)	3 (2,7)
Zaburzenia ze strony układu ruchu i tkanki łącznej[#]		76 (68,5)	80 (70,8)
Zaburzenia skórne oraz związane z tkanką podskórną[#]		55 (49,6)	57 (50,4)
Zaburzenia żołądkowo – jelitowe[#]		64 (57,7)	63 (55,8)
Zaburzenia związane z układem nerwowym[#]		60 (54,1)	53 (46,9)
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem iniekcji[#]		54 (48,7)	62 (54,9)
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony śródpiersia i klatki piersiowej[#]		49 (44,1)	52 (46,0)
AEs ≥ 15% pts^{**}	Bóle stawu	41 (36,9)	42 (37,2)
	Infekcje górnych dróg oddechowych	29 (26,1)	33 (29,2)
	Ból głowy	35 (31,5)	27 (23,9)
	Zmęczenie	27 (24,3)	35 (31,0)
	Nudności	33 (29,7)	27 (23,9)
	Biegunka	17 (15,3)	19 (16,8)
	Zapalenie stawów	18 (16,2)	19 (16,8)
	Infekcje dróg moczowych	20 (18,0)	18 (15,9)
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych		111 (100)	112 (90,3)

^{**}Działania niepożądane występujące w grupach z aktywnym leczeniem;

[^]włączając działania niepożądane zagrażające życiu;

[#]działania niepożądane sklasyfikowane wg MedDRA występujące u przynajmniej 40% pts. w grupach z aktywnym leczeniem.

Do najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 15% pts. w grupie z aktywnym leczeniem zaliczono bóle stawów oraz bóle głowy.

9.3.2. Merrill 2012 [8]

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono publikację do badania *Wallace 2009* którego analiza dostarczyła dodatkowych danych na temat profilu bezpieczeństwa belimumabu w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. W badaniu zawarto informacje dotyczące dodatkowej, fazy *extension* do badania klinicznego fazy II (*Wallace 2009*).

449 pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym z aktywnością choroby ≥ 4 punktów w skali SELENA-SLEDAI zostało włączonych do 52-tygodniowego badania II fazy porównującego skuteczność i bezpieczeństwo belimumabu (1, 4 lub 10 mg/kg + terapia standardowa) z placebo (wraz z terapią standardową). W 56-tym tygodniu pacjentom przyjmującym placebo zmieniono terapię na belimumab 10 mg/kg, natomiast pacjenci przyjmujący belimumab zostawali przy swojej dawce lub zmieniano ją na 10 mg/kg. W 80-tym tygodniu, 296 pacjentów włączono do długoterminowego okresu obserwacji, w którym wszyscy pacjenci otrzymywali belimumab w dawce 10 mg/kg. Charakterystyki pacjentów rezygnujących z uczestnictwa w fazie *extension* oraz kontynuujących przyjmowanie belimumabu nie różniły się. Łączny okres obserwacji wynoszący 5 lat został podzielony na 5 rocznych okresów, w których obserwowano częstość występowania działań niepożądanych w odniesieniu do 100 pacjento-lat. Skumulowana liczba pacjentów wystawionych na działanie ocenianego leku w okresie od października 2003 roku do sierpnia 2009 wynosiła 1165 pacjento-lat.

Rezygnacje

Wskaźnik rezygnacji z badania po 1 roku stosowania belimumabu wynosił 16%, następnie spadał on pomiędzy 2-4 rokiem fazy *extension*: 9%-14%. W 1 oraz 2 roku trwania badania najczęstszymi zaobserwowanymi przyczynami rezygnacji było: żądanie pacjenta (6%) oraz z powodu działań niepożądanych (5%), jednak należy zaznaczyć, iż wskaźniki te malały w czasie.

Zgony

Odnotowano 5 przypadków zgonu podczas 4-letniego okresu leczenia belimumabem. Współczynnik śmiertelności wyniósł 0,4/100 pacjento-lat. 2 zgony zarejestrowano w fazie *double-blind*: 1 przypadek samobójstwa u pacjenta otrzymującego BEL w dawce 1 mg/kg, gdzie w historii choroby odnotowano depresję oraz zgon u pacjenta przyjmującego BEL w dawce 10 mg/kg z aspiracyjnym zapaleniem płuc prowadzącym do sepsy i niewydolności oddechowej. 3 zgony w fazie *extension* z powodu: 1 zgon w drugim roku z powodu zaawansowanej miażdżycy pochodnej choroby wieńcowej, gdzie w historii choroby odnotowano nadciśnienie, 1 samobójstwo z powodu zażycia oksydycyny i zatrucia alkoholem w 3 roku badania oraz 1 zgon z powodu zapalenia płuc wywołanego wirusem cytomegalii w 4 roku. Według badaczy tylko ten ostatni przypadek zgonu jest najprawdopodobniej związany z zastosowanym lekiem. Pacjent zmarł z powodu niewydolności oddechowej uważanej za wtórne zapalenie płuc. Dodatkowo zaznaczono, iż belimumab był

podawany pacjentowi jednocześnie z lekami immunosupresyjnymi włączając kortykosteroidy, metotretksat oraz lefludomid.

Nowotwory

Wskaźnik częstości występowania nowotworów (wyłączając nieczerniakowego raka skóry) wynosił 0,34/100 pacjento-rok (95% CI: 0,09; 0,88) w czasie 4-letniego okresu ekspozycji na badany lek. 2 nowotwory lite narządów (rak płuc z przerzutami do kości i szpiku kostnego w 2 roku, oraz raka piersi w 3 roku) oraz 2 hematologiczne nowotwory (komórek β w 2 roku i szpiczaka mnogiego w 4 roku) odnotowano u 4 chorych. 7 nieczerniakowych nowotworów skóry było zgłaszanych w trakcie 4-letniego okresu ekspozycji na BEL: 3 przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (1 pt w 1 roku i 2 pts w 4 roku) i 4 przypadki raka podstawnokomórkowego (2 pts. w 2 roku, 1 pt w 3 roku, oraz 1 pt. w 4 roku). Średni wiek tych pacjentów wynosił 61,7 lat.

Działania niepożądane (ogółem, poważne)

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę działań niepożądanych (ogółem, poważnych, ciężkich oraz rezygnacje z powodu działań niepożądanych) zaobserwowanych w fazie *extension* (4 lata).

Tabela 71.
Częstość występowania działań niepożądanych (*Merrill 2012*)

Interwał czasowy, rok	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
	N=424	N=339	N=274	N=248
Liczba pacjento-lat	374,0	299,1	258,1	234,2
Działania niepożądane, n (n/100pacjento-lat)	413 (110,4)	322 (107,7)	260 (100,8)	237 (101,2)
Poważne działania niepożądane, n (n/100pacjento-lat)	70 (18,7)	52 (17,4)	49 (19,0)	31 (13,2)
Ciężkie działania niepożądane, n (n/100pacjento-lat)	81 (21,7)	43 (14,4)	38 (14,7)	23 (9,8)
Poważne i/lub ciężkie działania niepożądane, n (n/100pacjento-lat)	112 (29,9)	70 (23,4)	55 (21,3)	40 (17,1)
Rezygnacje z powodu działań niepożądanych, n (n/100pacjento-lat)	24 (6,4)	8 (2,7)	5 (1,9)	8 (3,4)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna we wszystkich analizowanych interwałach czasowych. W przypadku poważnych lub ciężkich działań niepożądanych ich liczba zmniejszała się w czasie.

Inne działania niepożądane

W publikacji *Merrill 2012* przedstawiono 6 najczęściej występujących działań niepożądanych w trakcie długookresowej fazy obserwacji. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 72.
Częstość występowania najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych (*Merrill 2012*)

Interwał czasowy, lata		1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
		N=424	N=339	N=274	N=248
Bóle stawów*		128 (34,2)	97 (32,4)	63 (24,4)	53 (22,6)
Bóle głowy*		103 (27,5)	52 (17,4)	32 (12,4)	28 (12,0)
Zmęczenie*		94 (25,1)	56 (18,7)	22 (8,5)	17 (7,3)
Nudności*		95 (25,4)	46 (15,4)	29 (11,2)	22 (9,4)
Biegunka*		67 (17,9)	32 (10,7)	29 (11,2)	11 (4,7)
Zapalenie stawów*		65 (17,4)	34 (11,4)	11 (4,3)	14 (6,0)
Reakcje w miejscu iniekcji *^	Ogółem	87 (23,3)	32 (10,7)	14 (5,4)	14 (6,0)
	Poważne i/lub ciężkie	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Rezygnacje	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Infekcje	Poważne i/lub ciężkie*	31 (8,3)	18 (6,0)	10 (3,9)	11 (4,7)
	Rezygnacje*	3 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
	Górnym dróg oddechowych&	118 (31,6)	78 (26,1)	65 (25,2)	67 (28,6)
	Dróg moczowych&	62 (16,6)	44 (14,7)	37 (14,3)	26 (11,1)
	Zapalenie zatok&	52 (13,9)	48 (16,1)	56 (21,7)	28 (12,0)
	Zapalenie oskrzeli&	37 (9,9)	29 (9,7)	35 (13,6)	25 (10,7)

* n (n/100 pacjento-lat); ^włączając nadwrażliwość;& wskaźnik częstości występowania $\geq 10/100$ pacjento-lat w fazie *double-blind*

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym po zastosowaniu belimumabu były bóle stawów oraz bóle głowy. Częstość ich występowania zmniejszała się wraz z czasem leczenia odpowiednio: z 34,2 do 22,6/100 pacjento-lat oraz z 27,5 do 12,0/100 pacjento-lat. Ponadto, reakcje w miejscu iniekcji również malały wraz z czasem. Odnotowywane infekcje najczęściej dotyczyły infekcji górnych dróg oddechowych, infekcji dróg moczowych, zapalenia zatok oraz oskrzeli.

9.3.2.1. Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych

W tabeli poniżej przedstawiono nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych w stopniu 3 lub 4 występujące u pacjentów w grupie BEL w dawce 10 mg/kg.

Tabela 73.
Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych* (Merrill 2012)

Punkt końcowy	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
	N=424, %	N=339, %	N=274, %	N=248, %
Poziom leukocytów <2000/mm ³	3,3	4,2	2,6	2,0
Poziom neutrofilii <1000/mm ³	6,4	5,6	4,4	4,9
Poziom limfocytów <500/mm ³	22,0	19,3	14,3	13,4
Poziom hemoglobiny ≤8,0 g/dl	2,6	1,5	0,4	1,3
Czas protrombinowy >1,5 górnej granicy normy#	N=421	N=274	N=37	N=39
	14,3	12,0	24,3	17,9
Proteinuria >2g/24h&	6,9	3,6	1,5	1,2
Hipogammaglobulinemia <399mg/L†	N=418	N=337	N=272	N=247
	1,9	1,2	1,1	1,2

*>2%/100 pacjento-lat

Częstość występowania poziomu leukocytów <2000/mm³ w 1 roku wynosiła 3,3%, w 2 roku wzrosła do 4,2%, a następnie malała wraz z czasem. Częstość występowania hipogammaglobulinemii <399mg/L wynosiła 1,9% w 1 roku, natomiast pomiędzy 2 a 4 rokiem jej częstość występowania nie ulegała zmianie. W przypadku pozostałych analizowanych nieprawidłowości laboratoryjnych ich częstość ich zmniejszała się wraz z czasem leczenia.

Dodatkowo oceniono zmianę stężeń immunoglobulin (Ig) w surowicy krwi względem wartości początkowych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 74.
Mediana procentowej zmiany w stężeniach immunoglobulin względem wartości początkowych (Merrill 2012)

Punkt końcowy	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Immunoglobulina G	-9,1	-10,9	-10,2	-12,9
Immunoglobulina A	-11,9	-14,2	-15,4	-17,9

Punkt końcowy	1 rok	2 rok	3 rok	4 rok
Immunoglobulina M	-25,9	-35,6	-41,2	-46,6
Immunoglobulina E	-28,9	-35,7	-40,0	-45,5

Podczas 4-letniej obserwacji mediany procentowej zmiany poziomu stężenia IgA i IgG spadły po 1 roku względem wartości początkowych ich poziom stabilizował się po 3 latach. Mediany poziomu stężenia IgM i IgE spadały już po 1 roku leczenia belimumabem.

Belimumab dodawany do standardowej terapii był dobrze tolerowany podczas 4-letniego okresu leczenia pacjentów z SLE, sugerując, że może być podawany przez długi okres czasu przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

9.4. Bezpieczeństwo belimumabu na podstawie prezentacji

9.4.1. Prezentacja FDA [6]

W wyniku wyszukiwania dodatkowych informacji na stronie FDA odnaleziono prezentację „*Belimumab (Benlysta®) for reducing disease activity in adult patients with, active, autoantibody-positive, SLE on standard therapy-FDA perspective*”, w której przedstawiono podsumowanie informacji na temat leczenia belimumabem pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym.

Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa belimumabu zostały oparte na danych zebranych z 3 badań klinicznych przedstawionych w niniejszym raporcie. W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane podczas trwania badań klinicznych zgony z podziałem na przyczynę oraz współczynnik śmiertelności/100 osobolat u pacjentów przyjmujących belimumab (*BLISS-52, BLISS-76 oraz Wallace 2009*).

Tabela 75.
Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon podczas trwania badań klinicznych [6]

Przyczyny zgonu		BEL 10 mg/kg	PL
		N=674 n (%)	N=675 n (%)
Zgon	Ogółem	6 (0,9)	3 (0,4)
	Z przyczyn sercowo-naczyniowych	1 (0,1)	1 (0,1)
	Z powodu infekcji	3 (0,4)	1 (0,1)
	Z powodu samobójstwa	1 (0,1)	0 (0,0)
	Z nieznanых przyczyn	0 (0,0)	1 (0,1)
	Związany z komplikacjami SLE	1 (0,1)	0 (0,0)
Liczba pacjento-lat		1516	692
Współczynnik śmiertelności/100 osobolat (95%CI)		0,73 (0,41; 1,29)	0,43 (0,15; 1,27)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż najczęstszą przyczyną zgonów w grupie pacjentów leczonych belimumabem w dawce 10 mg/kg były infekcje.

W tabeli poniżej przedstawiono zaburzenia neuropsychiatryczne związane z leczeniem belimumabem.

Tabela 76.
Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neuropsychiatryczne [6]

Zaburzenia neuropsychiatryczne	BEL 10 mg/kg	PL
	N=674 n (%)	N=675 n (%)
Zaburzenia centralnego układu nerwowego	249 (37,0)	241 (36,0)
Toczeń neuropsychiatryczny	2 (0,3)	0 (0,0)
Zaburzenia psychiczne	100 (15,0)	82 (12,0)
Bezsенność/zaburzenia snu	46 (7,0)	36 (5,0)
Depresja/nastój depresyjny	36 (5,0)	30 (4,0)
Niepokój	17 (3,0)	21 (3,0)
Atak paniki	2 (0,3)	1 (0,1)
Zmienne nastroje	3 (0,4)	0 (0,0)
Samobójstwa	1 (0,1)	0 (0,0)
Celowe samookaleczenie	1 (0,1)	1 (0,1)
Zmniejszone libido	1 (0,1)	0 (0,0)
Mania	1 (0,1)	0 (0,0)
Zmiany nastrojów	3 (0,4)	0 (0,0)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż częstość występowania zaburzeń neuropsychiatrycznych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (BEL vs PL). Zaburzenia centralnego układu nerwowego obserwowano u 37% pacjentów leczonych BEL w dawce 10 mg/kg.

10. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Analiza porównawcza efektywności klinicznej belimumabu w porównaniu z placebo (obie interwencje wraz z terapią standardową) w leczeniu pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 pierwotne prospektywne badania kliniczne z randomizacją (*podtyp II A*), spełniające kryteria włączenia *BLISS-52*, *BLISS-76* z okresem obserwacji wynoszącym odpowiednio 52 i 76 tygodni. Eksperyment bezpośrednio porównuje efektywność

kliniczną belimumabu z placebo (obie interwencje wraz z terapią standardową) w leczeniu pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym.

W analizie zostały uwzględnione wyniki dla 1116 pacjentów: 563 w grupie BEL oraz 553 w grupie PL.

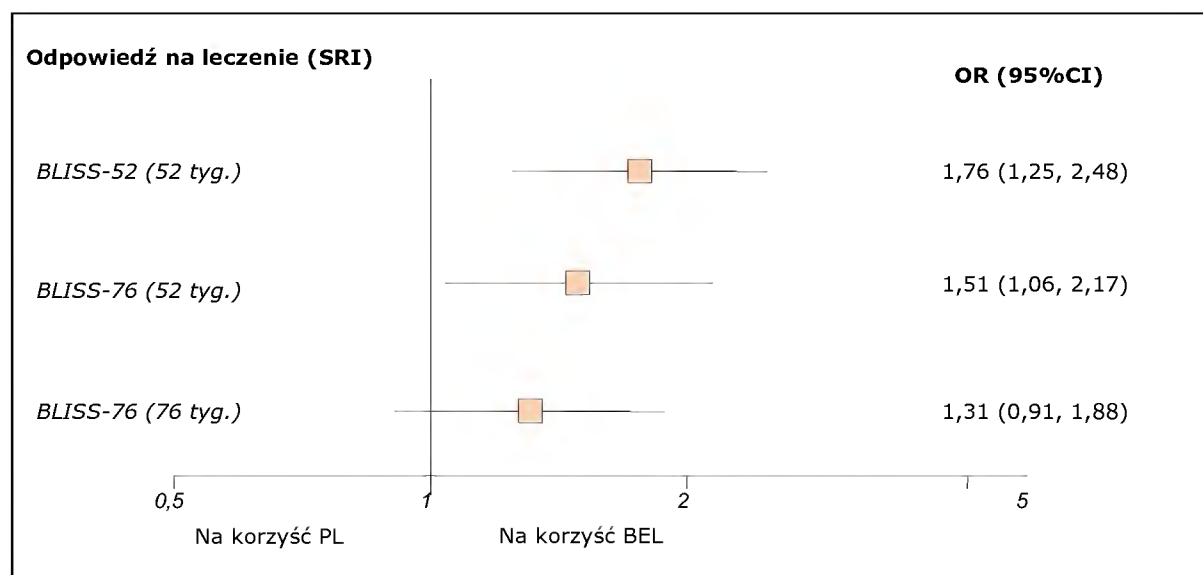
Analiza skuteczności klinicznej

Odpowiedź na leczenie (SRI)

W obu analizowanych badaniach (*BLISS-52* i *BLISS-76*) dla 52 tygodniowego okresu obserwacji uzyskano

znamiennie statystycznie wyniki.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.



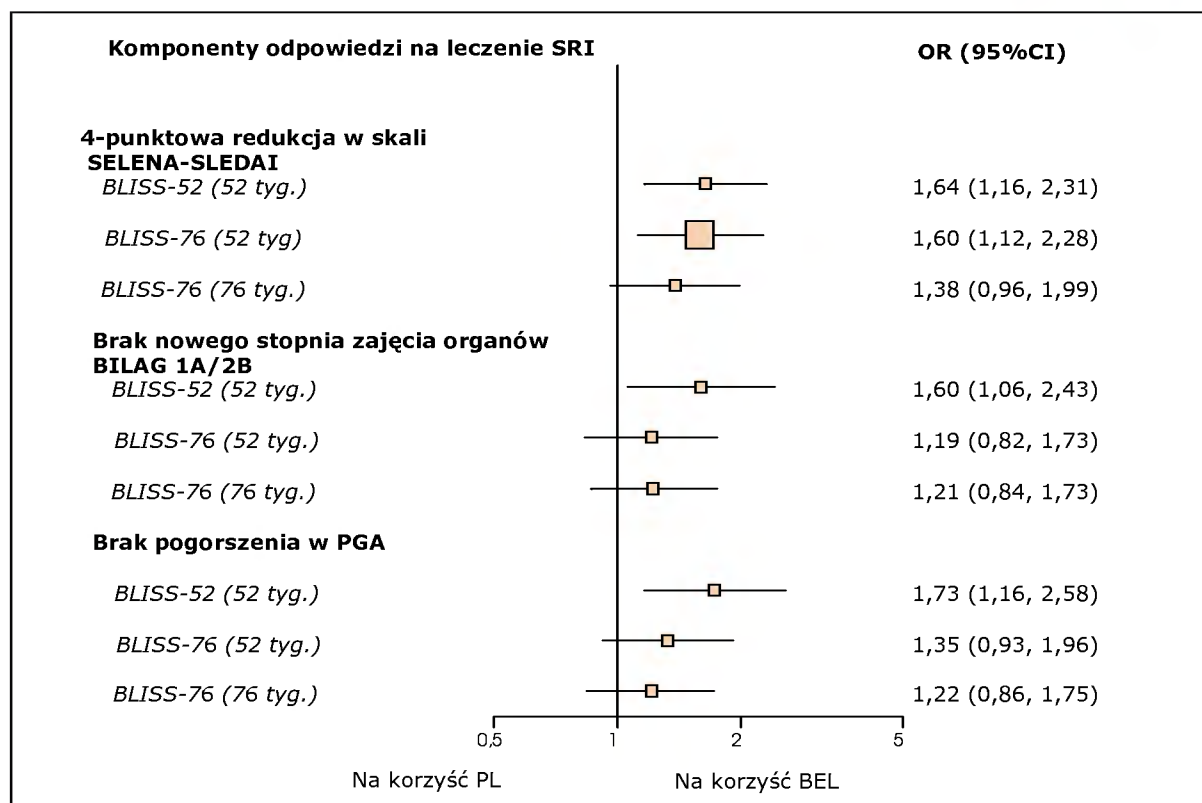
Komponenty odpowiedzi na leczenie SRI

Podczas 24 tyg. okresu leczenia uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść BEL wyłącznie w badaniu *BLISS-52* dla braku pogorszenia w skali PGA. Natomiast lepszą odpowiedź na leczenie (24 tyg.) dla braku nowego zajęcia nowych organów w skali BILAG 1A/2B uzyskali pacjenci otrzymujący PL (wynik znamieny statystycznie). Po 52 i 76 tyg. leczenia w badaniu *BLISS-52* wszystkie wyniki uzyskały znamienność statystyczną (na korzyść ocenianej interwencji) dla tych punktów końcowych. Natomiast w próbie klinicznej *BLISS-76* istotność statystyczną wyników wykazano jedynie dla ≥ 4 -punktowej redukcji w skali SELENA-SLEDAI po 52

tygodniach obserwacji.

Obliczone różnice średnich zmian są znamienne statystycznie dla punktów końcowych: punktacja SELENA-SLEDAI (w obu analizowanych próbach klinicznych, *BLISS-52*: MD = -1,4 p <0,0001; *BLISS-76*: -0,93 p =0,0063) oraz punktacja PGA (jedynie w *BLISS-52*, 24 tygodnie: MD = -0,16 p =0,0003; 52 tygodnie: MD = -0,19 p =0,0001).

Szczegółowe informacje zebrano poniżej w formie wykresu.



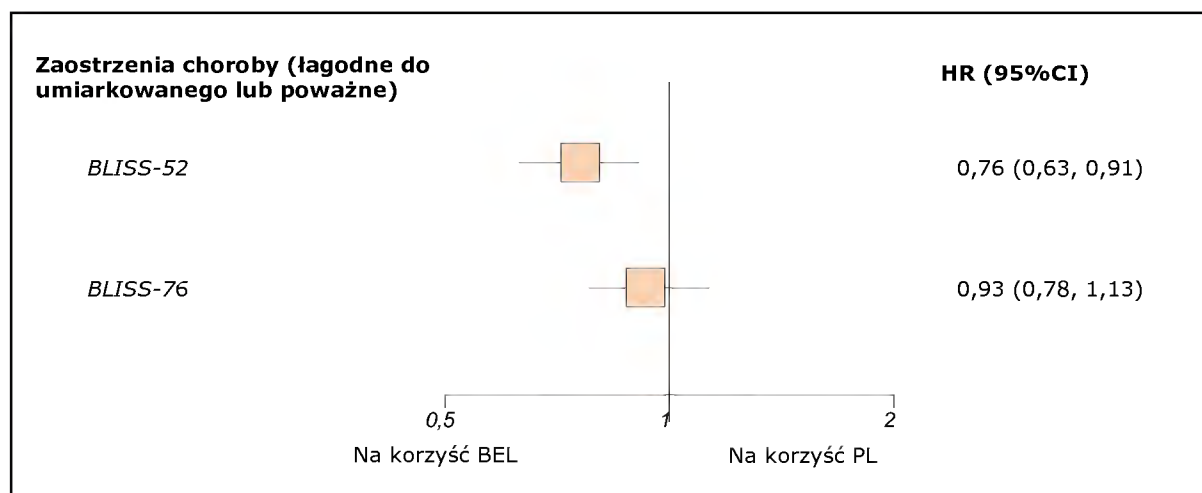
Zaostrzenia choroby (*Disease flares*)

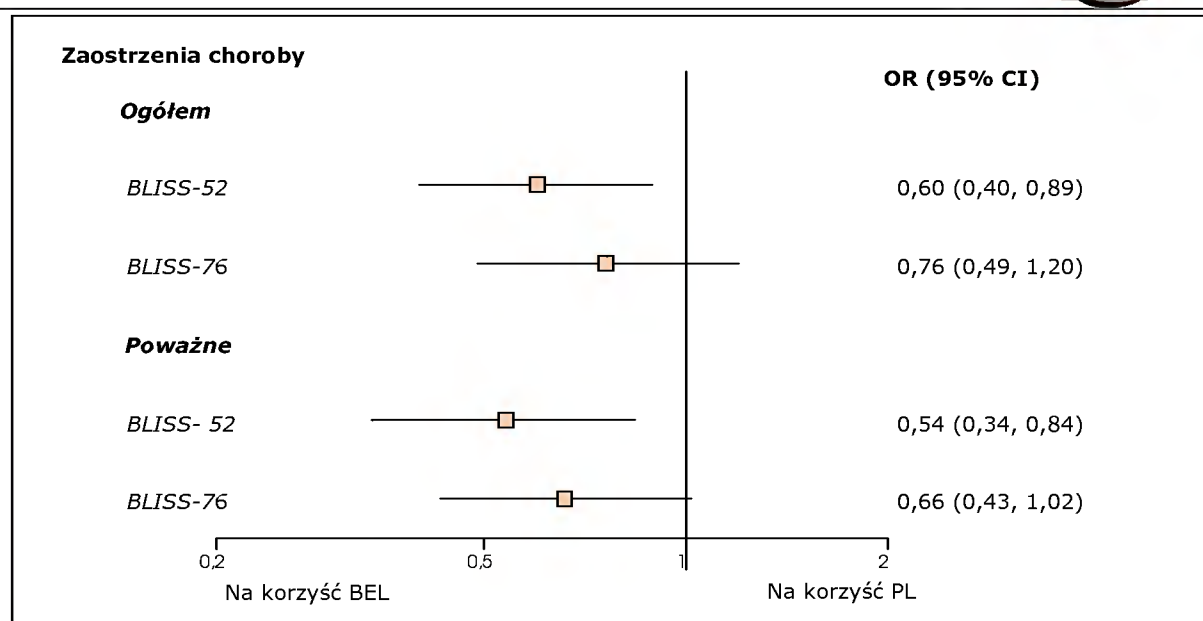
Hazard względny (podany przez autorów prób klinicznych włączonych do analizy) dla mediany czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby (łagodne do umiarkowanego lub poważne, ocenione według skali SFI) osiągnął istotność statystyczną jedynie w badaniu *BLISS-52*.

Obliczone ilorazy szans (wystąpienie zaostrzeń ogółem lub ciężkich podczas 52 tygodniowego okresu

obserwacji) są znamienne statystycznie w próbie klinicznej *BLISS-52*. Dodatkowo, w publikacji *Furie 2011* do badania *BLISS-76* przedstawiono wyniki dla 76 tyg. okresu obserwacji. Jednak przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej wyników.

Poniższe wykresy zawierają szczegółowe informacje.





Jakość życia (*SF-36*, *EQ-5D*, *FACIT-Fatigue*)

W obu analizowanych próbach klinicznych (*BLISS-52* i *BLISS-76*) dokonano oceny jakości życia przy użyciu 3 kwestionariuszy: *SF-36-PCS*, *EQ-5D* oraz *FACIT-Fatigue* w 3 punktach czasowych: w 12-, 24- i 52- tyg. leczenia. Średnia zmiana w liczbie punktów w analizowanych skalach w grupie BEL wzrastała wraz z czasem trwania terapii. Wyniki znamienne statystycznie odnotowano wyłącznie w badaniu *BLISS-52* dla 52 tyg. okresu leczenia (*SF-36-PCS*, $p=0,0247$ oraz *FACIT-Fatigue*, $p=0,0003$).

Należy nadmienić, iż uzyskana zmiana w liczbie punktów w skali *SF-36* w obu grupach

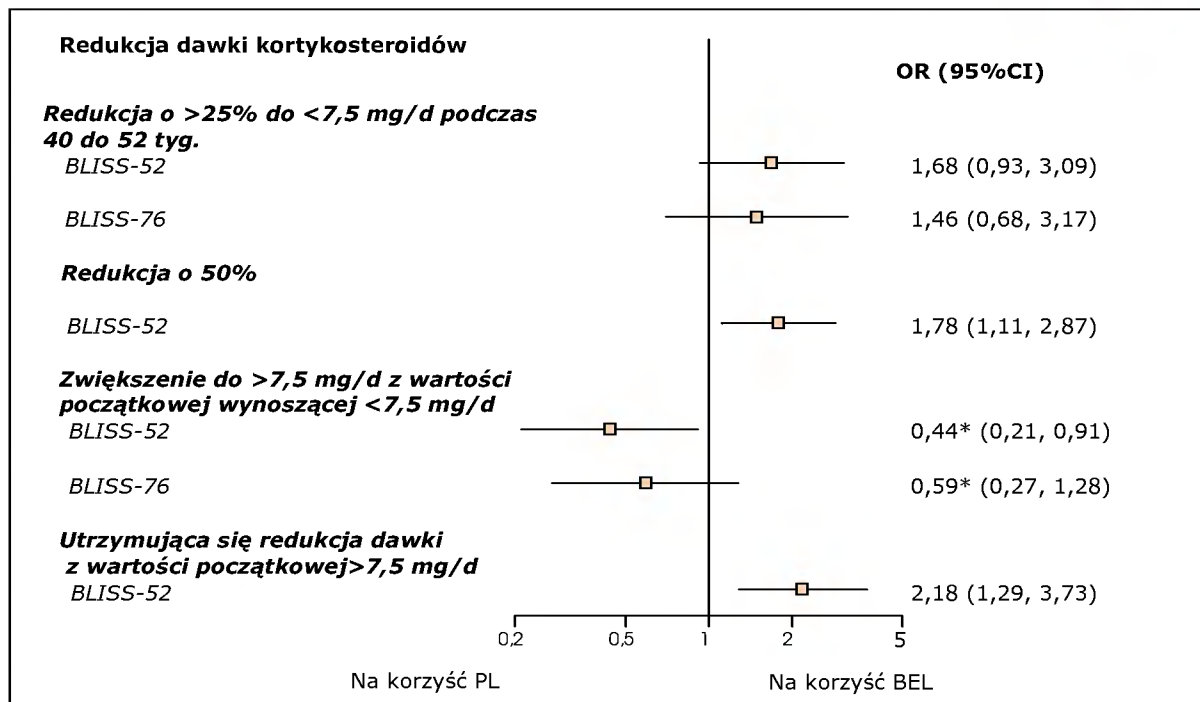
Redukcja dawki glikokortykosteroidów

Obliczenia statystyczne wykazały znamienność statystyczną wszystkich wyników z badania *BLISS-52* (na korzyść ocenianej interwencji) oprócz wyniku dla redukcji dawek GKS o $\geq 25\%$ do $\leq 7,5$ mg/d podczas okresu od 40 do 52 tygodnia. Wyniki eksperymentu

terapeutycznych była istotna klinicznie (zmiana o $\geq 2,5$ pkt.). W próbie klinicznej *BLISS-52* odnotowano znamienne statystycznie poprawę w punktacji w skali *SF-36* w domenach: funkcjonowanie fizyczne, odczuwanie bólu, witalność oraz funkcjonowanie emocjonalne. W przypadku eksperymentu *BLISS-76* leczenie BEL przez okres 52 tyg. nie wpłynęło znacząco na jakość życia ocenioną przy użyciu skali *SF-36* w żadnej z analizowanych jej komponentów.

klinicznego *BLISS-76* nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Szczegółowe informacje przedstawiono na wykresie poniżej.



*Na korzyść ocenianej interwencji, BEL

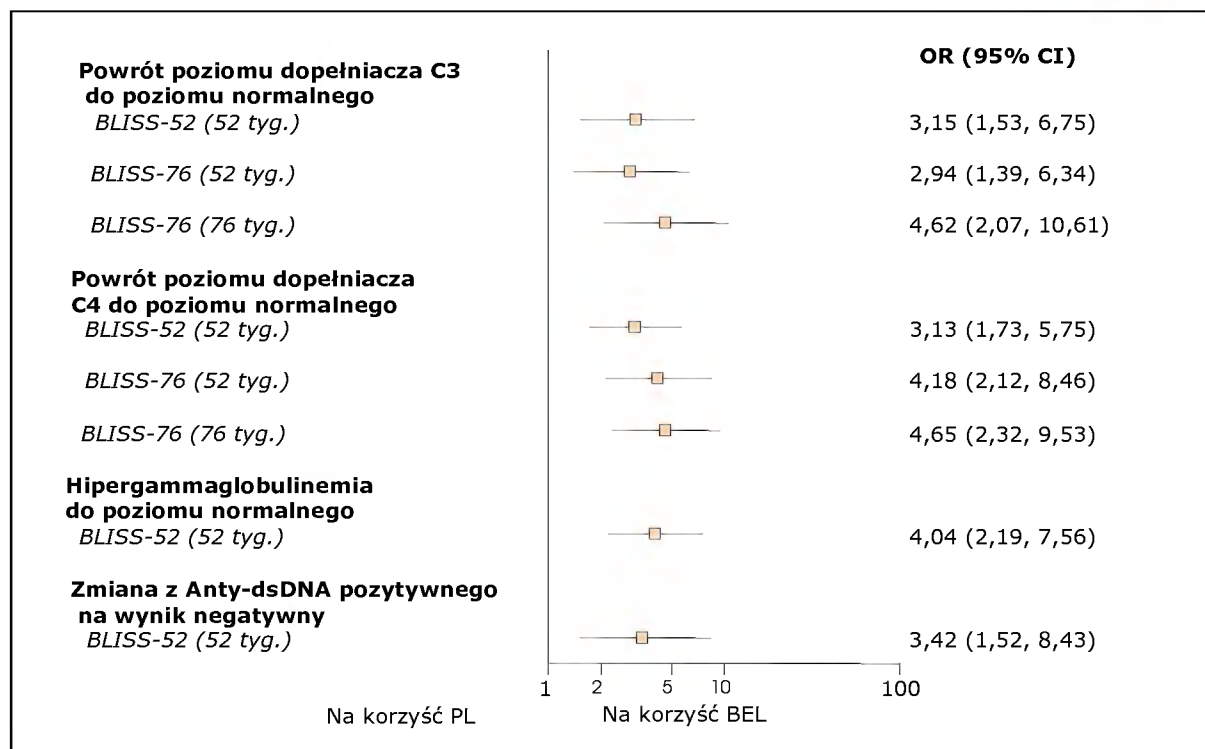
Poziomy biomarkerów

W próbach klinicznych *BLISS-52*, *BLISS-76* obserwowano poziomy biomarkerów: anty-dsDNA, ANA, anty-Sm, aCL oraz dopełniacz (C3, C4). Wszystkie obliczone różnice średnich zmian w stosunku do wartości wyjściowej są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,05$).

W badaniu *BLISS-52* poziom istotności

statystycznej osiągnęły ilorazy szans dla powrotu poziomu dopełniacza C3 oraz C4 do poziomu normalnego, hipergammaglobulinemii do poziomu normalnego i zmiany z wyniku pozytywnego Anty-dsDNA na negatywny. Podobne wyniki uzyskali autorzy badania *BLISS-76*.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.



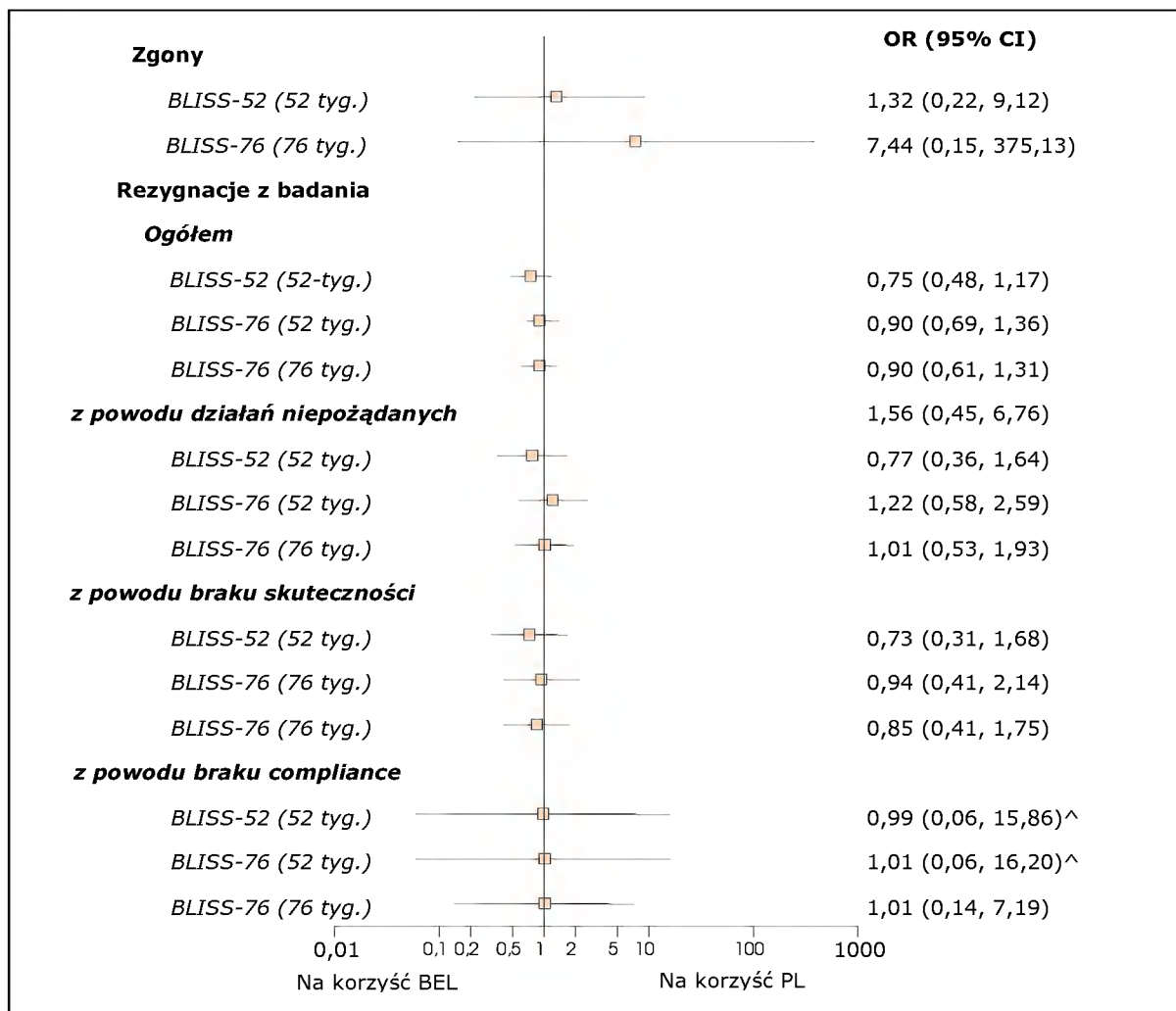
Analiza bezpieczeństwa dla 52tyg. (BLISS-52) i 76 tyg. (BLISS-76) okresu obserwacji

Zgony, rezygnacje z badania ogółem, rezygnacje z powodu działań niepożądanych, z powodu braku skuteczności leczenia, braku compliance oraz utrata pacjentów z okresu obserwacji

Wśród pacjentów leczonych belimumabem obserwowano nieznacznie niższą częstość rezygnacji z badania (niezależnie od przyczyny) w porównaniu do grupy otrzymującej placebo po 52 i 76 tyg. okresie obserwacji. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów

końcowych nie wykazują znamienności statystycznej. Ponadto, częstość występowania zgonów była niska i porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Szczegółowe dane zamieszczono poniżej.

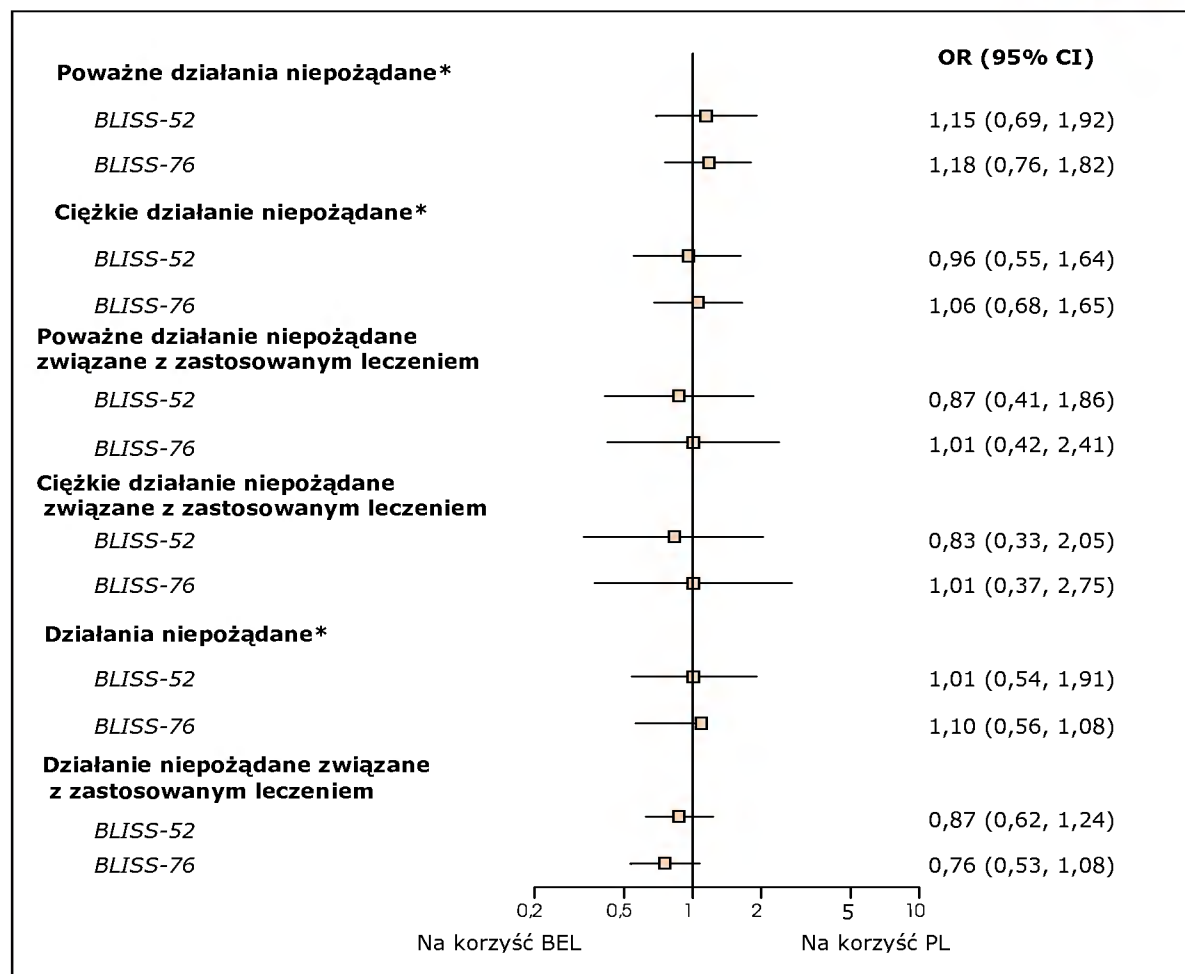


[^]Obliczone metodą Peto

Poważne działania niepożądane ogółem, działania niepożądane ogółem

Autorzy badań BLISS-52 i -76 analizowali poważne/ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane oraz działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem. Zarówno po 52- jak i -76 tyg. leczenia rejestrowano zbliżoną częstość

występowania ww. punktów końcowych w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Obliczone ilorazy szans nie są znamienne statystycznie. Szczegółowe dane zamieszczono na wykresie poniżej.

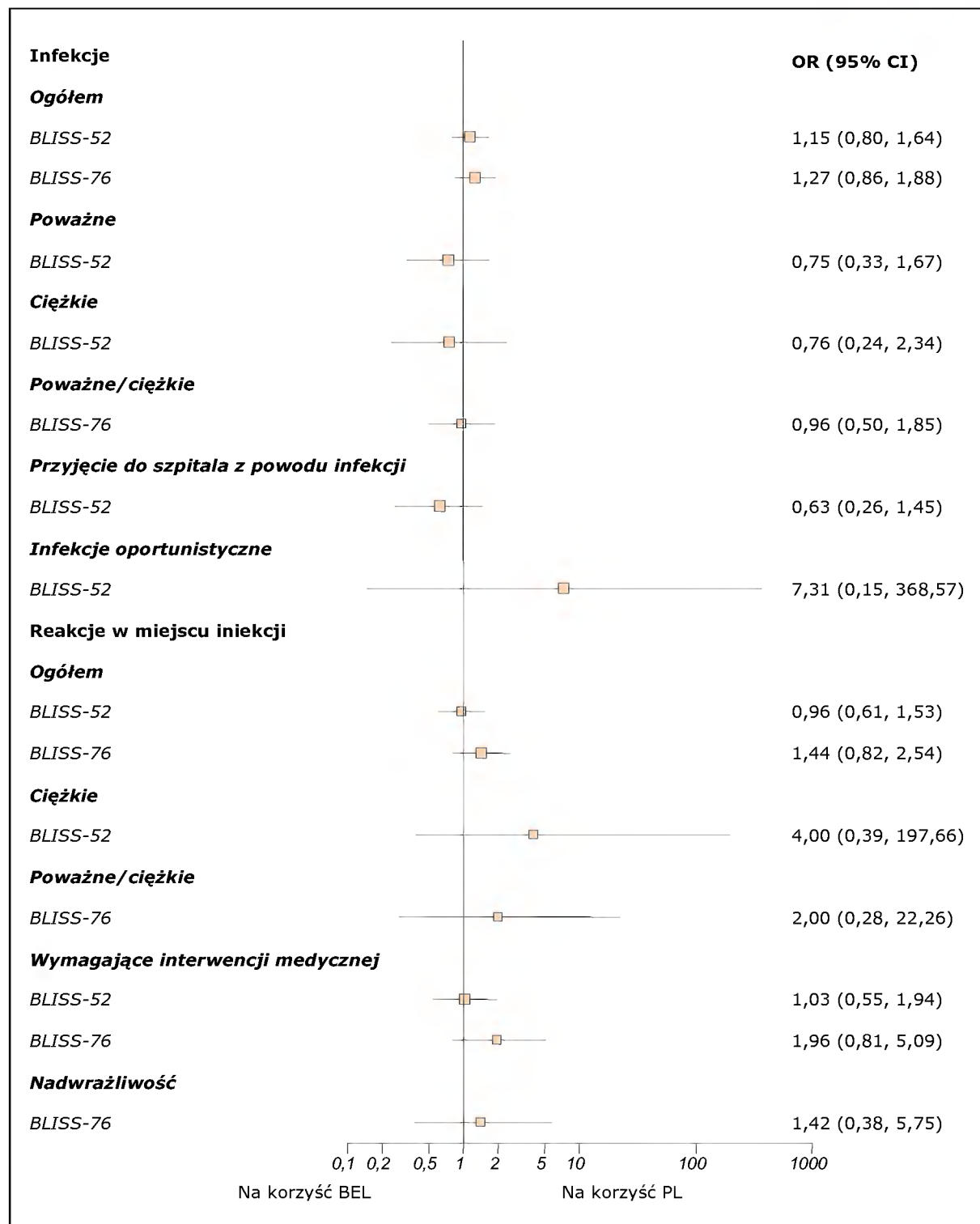


* ≥ 1 poważne/ciężkie/działanie niepożądane

Infekcje, reakcje w miejscu iniekcji

Częstość występowania infekcji ogółem kształtowała się na poziomie około 70% w okresie od 52 do 76 tyg. leczenia. W tym poważne lub ciężkie infekcje obejmowały około 10% wszystkich przypadków. Odnotowano zbliżony odsetek pacjentów, u których stwierdzono reakcje w miejscu

iniekcji w obu analizowanych grupach terapeutycznych. Odsetek wystąpienia poważnych/ciężkich reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił około 1%. Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych nie są znamienne statystycznie.



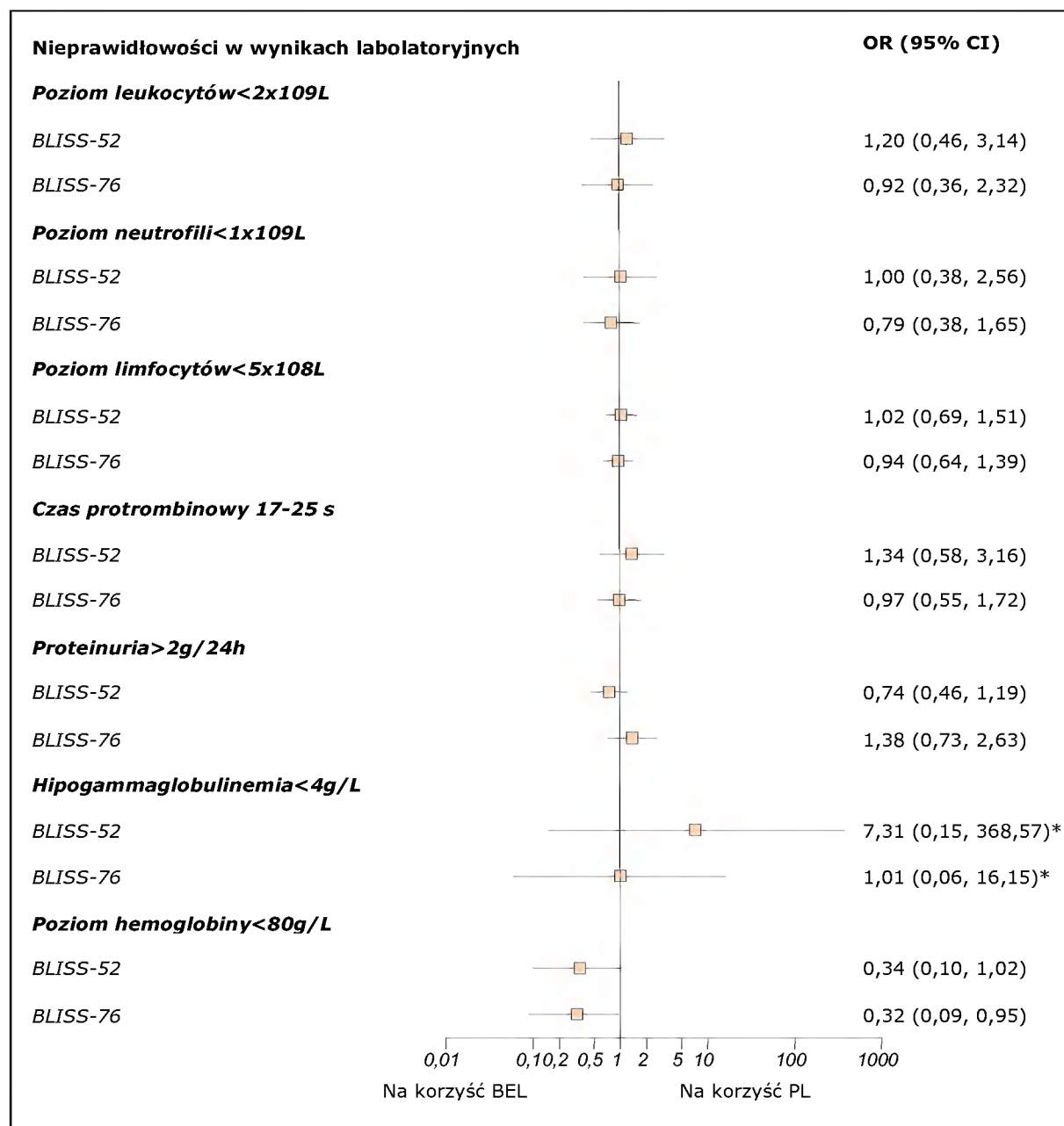
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych oraz zmiany stężeń immunoglobulin po 52 tyg. leczenia (BLISS-52) oraz 76 tyg. leczenia (BLISS-76)

Częstość występowania nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych była porównywalna pomiędzy badanymi grupami terapeutycznymi dla obu okresów obserwacji. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienność statystyczną

wyników jedynie dla punktu końcowego: poziom hemoglobiny < 80g/L w badaniu BLISS-76.

W badaniu BLISS-52 odnotowano większą redukcję stężenia IgG, IgA oraz IgM w grupie BEL w porównaniu do PL. Uzyskane przez autorów badania

wyniki dla porównania BEL vs PL są istotne statystycznie.



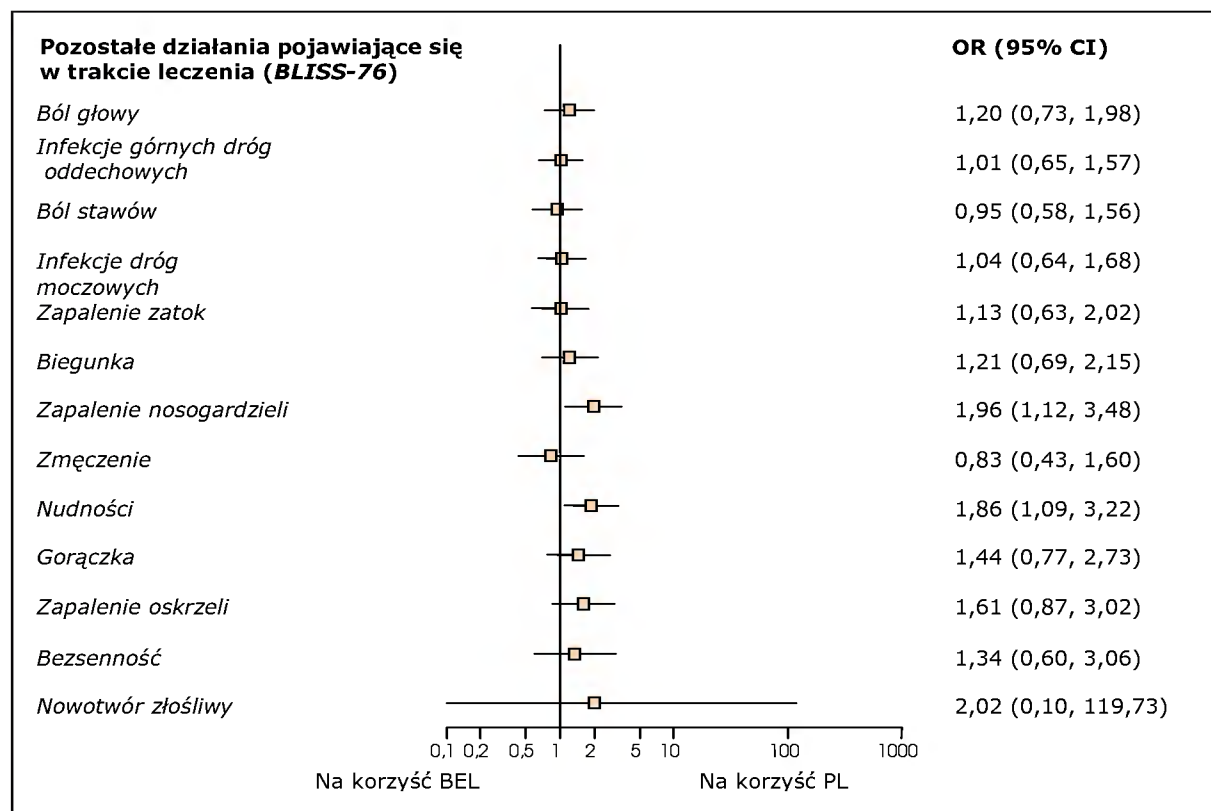
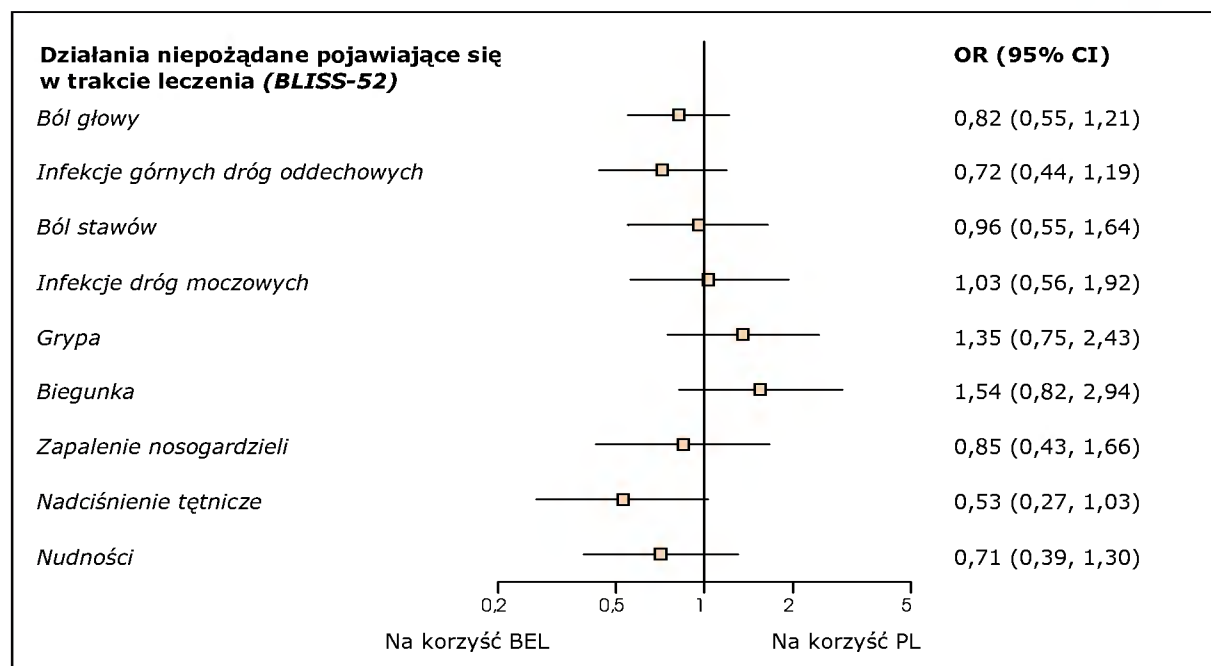
*Obliczone metodą Peto

Działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia po 52 tyg.(BLISS-52) i po 76 tyg. terapii (BLISS-76)

Autorzy eksperymentu klinicznego BLISS-52 analizowali działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia u przynajmniej 10% pacjentów w obu grupach terapeutycznych. Odsetki chorych, u których występowały analizowane działania niepożądane były zbliżone pomiędzy badanymi grupami. U pacjentów otrzymujących BEL najczęściej rejestrowano bóle głowy (23%), infekcje górnych dróg oddechowych (12%) oraz bóle stawów i grype (11%). Obliczone ilorazy szans nie wykazują

znamienności statystycznej. W trakcie 76 tyg. okresu obserwacji (BLISS-76) wśród pacjentów z grupy BEL odnotowywano znacznie częściej występowanie zapalenia nosogardzieli oraz nudności. Obliczone ilorazy szans dla tych punktów końcowych są istotne statystycznie na korzyść grupy kontrolnej. Jednak wysoka górna wartość przedziału ufności sugeruje brak istotności klinicznej wyników.

W przypadku pozostałych parametrów nie wykazano znamienności statystycznej wyników. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.



Analiza skuteczności belimumabu w porównaniu ze standardową terapią w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego w subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

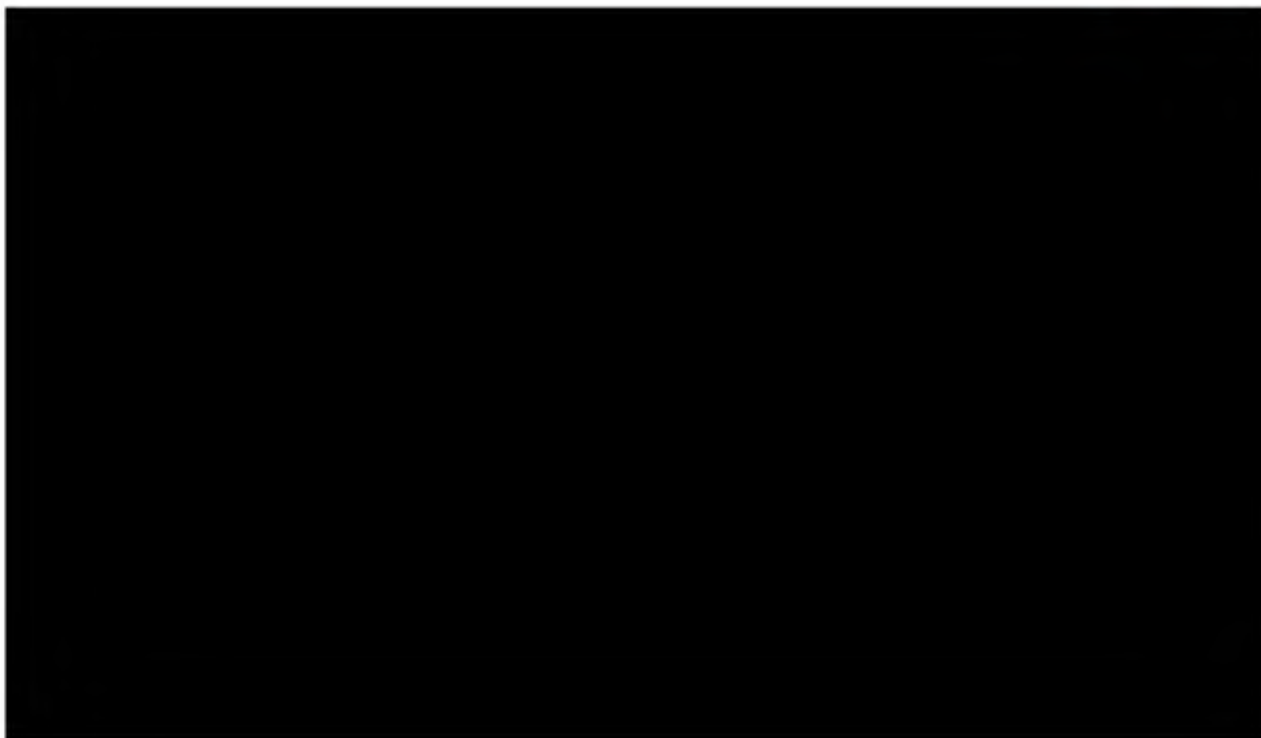
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Redukcja dawki glikokortykosteroidów

W trakcie trwania obu badań odnotowano większą redukcję dawki glikokortykosteroidów. Obliczenia statystyczne wykazały znamienność statystyczną

wyników jedynie w badaniu *BLISS-52*.

Szczegółowe informacje przedstawiono poniżej w formie wykresu.



Analiza skuteczności belimumabu w porównaniu ze standardową terapią w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego w subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i konieczność stosowania glikokortykosteroidów)

W badaniach *BLISS-52*, *BLISS-76* poddano analizie skuteczność stosowania belimumabu wśród pacjentów z chorobą o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom

dopełniacza i stosowanie glikokortykosteroidów). Zaprezentowana populacja jest zgodna z kryteriami refundacyjnymi (populacja TPL II- wnioskowana do objęcia terapeutycznym programem lekowym).

Analiza skuteczności klinicznej

Odpowiedź na leczenie (SRI)

Belimumab wykazał istotną przewagę nad placebo zarówno po 52 jak i 75 tyg. leczenia w odpowiedzi na leczenie wyrażonej indeksem SRI u pacjentów z wysoką aktywnością choroby (podwyższone stężenie

przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie glikokortykosteroidów).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.



Komponenty odpowiedzi na leczenie SRI

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała znamienne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji we wszystkich komponentach odpowiedzi na leczenie. Ponadto, większą średnią zmianę punktacji w skali SELENA-SLEDAI uzyskano w grupie

otrzymującej BEL niezależnie od okresu obserwacji. Różnice pomiędzy analizowanymi grupami są statystycznie znamienne

Szczegółowe informacje zebrano poniżej w formie wykresu.

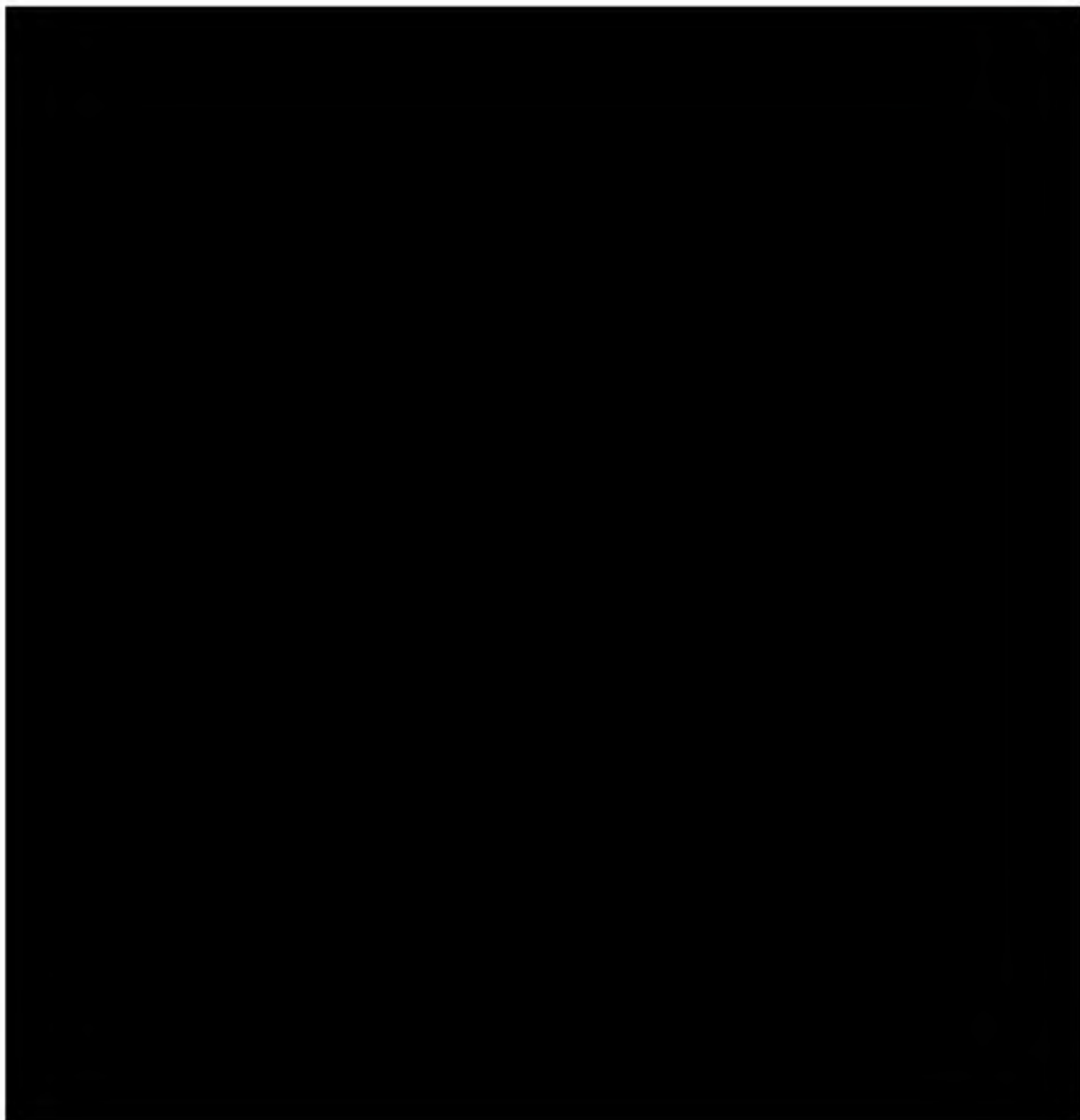
Zaostrzenia choroby i redukcja dawki glikokortykosteroidów (Disease flares)

Podane przez autorów prób klinicznych włączonych do analizy hazardy względne dla mediany czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby osiągnęły istotność statystyczną w obu analizowanych badaniach (*BLISS-52* i *BLISS-76*).

Odnotowano zmniejszenie częstości zaostrzeń choroby po 52 i 76 tyg. Obliczone ilorazy szans są znamienne statystycznie w obu próbach klinicznych. Większą redukcję dawek glikokortykosteroidów ($\geq 25\%$ oraz $\geq 50\%$) u pacjentów z wysoką aktywnością choroby i wartością wyjściową GKS $> 7,5$ mg odnotowano w grupie BEL. Ponadto, zwiększenie

dawki GKS $> 7,5$ mg/d po 52- i 76-tygodniach leczenia zaobserwowano w grupie otrzymującej placebo. Wyłącznie dla badania *BLISS-52* znamienne wyniki uzyskano dla redukcji dawki GKS o 25% i 50% po 52 tygodniach leczenia oraz dla utrzymania redukcji dawki (>12 tyg do 52 tyg.).

Poniższe wykresy zawierają szczegółowe informacje.



Dodatkowa analiza efektywności klinicznej belimumabu w porównaniu z placebo w leczeniu SLE (*post hoc pooled analysis*)

Ze względu, iż obie włączone do analizy próby kliniczne (*BLISS-52* i *BLISS-76*) charakteryzują się podobną metodologią (oparte są na identycznym protokole, kryteriach włączenia i wyłączenia pacjentów z badania oraz zostały przeprowadzone w tym samym czasie w różnych geograficznych lokalizacjach), co powoduje, że wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach można traktować, jako części wieloośrodkowego badania klinicznego i przedstawiać rezultaty, jako łączne. Wobec powyższego ze względu na duże podobieństwo metodologiczne obu badań oraz w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej belimumabu, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki obu badań łącznie (*pooled analysis*). Wyniki przedstawiono dla 4 grup:

Analiza skuteczności klinicznej

Odpowiedź na leczenie wraz z poszczególnymi komponentami (SRI)

Przeprowadzona przez autorów badań analiza statystyczna wykazała znamienne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji w odpowiedzi na leczenie (SRI). Wyniki były istotne statystycznie niezależnie od aktywności choroby. Odnotowano znacznie wyższy odsetek pacjentów

ogółem-populacja pacjentów z badania *BLISS-52* i *BLISS-76* łącznie, pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza (populacja ChPL), pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza i aktywności choroby wg skali SELENA-SLEDAI ≥ 10 (populacja TPL I) oraz pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza i konieczności stosowania glikokortykosteroidów (populacja TPL II)

leczonych belimumabem z ≥ 4 punktową redukcją w skali SELENA-SLEDAI, z brakiem pogorszenia w skali BILAG 1A/2B oraz w skali PGA (o ≥ 3 punkty). Wyniki były znamienne statystycznie na korzyść BEL we wszystkich 4 analizowanych grupach pacjentów.

Zaostrzenia choroby i redukcja dawki glikokortykosteroidów (*Disease flares*)

We włączonych do analizy próbach klinicznych oceniono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano występowanie poważnych zaostrzeń choroby. U chorych z SLE z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza i aktywności choroby wg skali SELENA-SLEDAI ≥ 10 oraz u pacjentów podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza oraz stosujących GKS

zarejestrowano mniej przypadków zaostrzeń choroby w grupie leczonej BEL w porównaniu do grupy otrzymującej PL. Wyniki były istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji ($p=0,0038$ oraz $p=0,0013$). Obliczone hazardy względne dla zaostrzeń choroby osiągnęły znamienność statystyczną na korzyść belimumabu niezależnie od stopnia aktywności choroby. Ponadto, odnotowano większą redukcję dawki glikokortykosteroidów w grupie BEL.

Jakość życia (SF-36, EQ-5D, FACIT-Fatigue) oraz poziomy biomarkerów

Wykazano znamienność statystyczną na korzyść belimumabu: w średniej zmianie liczby punktów w skali SELENA-SLEDAI i PGA po 52 tyg. leczenia w populacji pacjentów ogółem i subpopulacji z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza i aktywnością choroby ≥ 10 pkt. wg skali SELENA-SLEDAI. W przypadku oceny jakości życia wg. skali SF-36 PCS,

EQ-5D oraz FACIT - Fatigue wyniki nie były istotne statystycznie wyłącznie dla populacji TPL II (skala SF-36). Ponadto, po 52 tyg. okresie obserwacji zaobserwowano większą procentową zmianę poziomów biomarkerów w grupie leczonej BEL w porównaniu do chorych otrzymujących PL ($p<0,001$).

Bezpieczeństwo

W publikacji *van Vollenhoven 2012* dokonano oceny działań niepożądanych występujących po 52 tygodniach leczenia u pacjentów z SLE z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza. Częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu

analizowanych grupach terapeutycznych (BEL vs PL). Obliczone ilorazy szans dla ww. punktów końcowych są nieistotne statystycznie. W trakcie trwania badań zarejestrowano 3 zgony w grupie BEL (zatrzymanie akcji serca, ostra biegunka infekcyjna oraz niewydolność oddechowa). W grupie PL odnotowano 1 przypadek zgonu z nieznanymi przyczynami.

11. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE GRADE

11.1. Skuteczność kliniczna

Tabela 77.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL vs PL w leczeniu pacjentów z SLE otrzymujących terapię standardową; 52 tyg. (*BLISS-52* i *BLISS-76*) i 76 tyg. (*BLISS-76*) okres obserwacji

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (SRI)								
<i>BLISS-52</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	RB = 1,32 (1,12; 1,56) NNT = 8 (5; 18)	wysoka	krytyczna
<i>BLISS-76</i>						52 tyg. RB=1,29 (1,04; 1,60); NNT=11 (6; 62)		
punkt końcowy: komponenty odpowiedzi na leczenie SRI								
<i>BLISS-52</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	24 tygodnie Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B RB=0,92 (0,86; 0,99) NNT=15 (8; 110) Brak pogorszenia w PGA RB=1,07 (1,00; 1,14) NNT=18 (19; 354) 52 tygodnie ≥4-punktowa redukcja w SELENA-SLEDAI	wysoka	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
BLISS-76						RB=1,27 (1,08; 1,49) NNT=9 (5; 25) Brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B RB=1,11 (1,02; 1,22) NNT=13 (7; 73) Brak pogorszenia w PGA RB=1,15 (1,04; 1,27) NNT=10 (6; 32)		
						≥4-punktowa redukcja w SELENA-SLEDAI RB=1,32 (1,08; 1,61) NNT=9 (6; 34)		
punkt końcowy: średnie zmiany w punktacji w skalach SELENA SLEDAI oraz PGA w stosunku do wartości wyjściowej								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1*	SELENA SLEDAI 52 tygodnie MD=-1,4; p <0,0001 PGA 24 tygodnie MD=-0,16; p =0,0003 PGA 52 tygodnie MD=-0,19; p =0,0001	wysoka*	ważna
BLISS-76						SELENA SLEDAI 52 tygodnie MD=-0,93; p =0,0063		
punkt końcowy: zaostrzenia choroby (Disease flares)								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby	wysoka	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
		ograniczeń				HR=0,76 (0,63; 0,91) Zaostrzenia choroby (ogółem) RR=0,88 (0,80; 0,97) NNT=11 (7; 42) Zaostrzenia choroby (poważne) RR=0,60 (0,42; 0,85) NNT=11 (7; 35)		
BLISS-76						-		
punkt końcowy: jakość życia (średnie zmiany w punktacji SF-36 PCS, EQ-5D, FACIT-Fatigue)								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1*	SF-36 PCS - 52 tyg. MD=1,35; p=0,0247; SF-36 (funk. fizyczne): MD=4,3; p=0,010; SF-36 (odczuwanie bólu): MD=4,5; p=0,012; SF-36 (witalność): MD=4,2; p=0,024; SF-36 (funk. emocjonalne): MD=3,2; p=0,045; FACIT-Fatigue - 52 tyg. MD=2,7; p=0,0003	średnia**	ważna
BLISS-76						-		
punkt końcowy: redukcja dawki glikokortykosteroidów								
BLISS-52	z randomizacją	bez	nie dotyczy	tak	-	Redukcja o ≥50%	średnia**	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
	(II A)	poważnych ograniczeń				RB=1,56 (1,10; 2,23) NNT=11 (6; 45) Zwiększenie do >7,5 mg/d z wartości początkowej wynoszącej ≤7,5 mg/d RR=0,55 (0,33; 0,90) NNT=11 (7; 35) Utrzymująca się redukcja dawki z wartości początkowej >7,5 mg/d RB=1,85 (1,25; 2,77) NNT=8 (5; 21)		
BLISS-76						-		
punkt końcowy: średnie zmiany poziomów biomarkerów								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1*	Poziom anty-dsDNA MD=-19,33; p <0,0001 Poziom ANA MD=-33,20; p =0,0016 Poziom Anty-Sm MD=-49,83; p =0,0001 Poziom dopełniacza C3 MD=11,81; p <0,0001 Poziom dopełniacza C4 MD=40, 52; p <0,0001	średnia**	ważna
BLISS-76						Poziom anty-dsDNA MD=-20,60; p <0,0001 Poziom ANA		


Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
						MD=-19,49; p =0,0202 Poziom Anty-Sm MD=-24,79; p =0,0454 Poziom dopełniacza C3 MD=9,87; p <0,0001 Poziom dopełniacza C4 MD=40, 24,48; p <0,0001		
punkt końcowy: biomarkery								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	Powrót poziomu dopełniacza C3 do poziomu normalnego RB=2,42 (1,43; 4,19) NNT=5 (4; 12) Powrót poziomu dopełniacza C4 do poziomu normalnego RB=2,22 (1,49; 3,37) NNT=5 (3; 9) Hipergammaglobulinemia do poziomu normalnego RB=2,55 (1,71; 3,89) NNT=4 (3; 6)	średnia**	ważna
BLISS-76						Powrót poziomu dopełniacza C3 do poziomu normalnego (52 tyg.) RB=2,09 (1,29; 3,48) NNT=5 (3; 12) Powrót poziomu dopełniacza C3 do poziomu normalnego (76 tyg.) RB=2,76 (1,66; 4,77) NNT=4 (3; 6) Powrót poziomu dopełniacza C4 do		

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
						<p>poziomu normalnego (52 tyg.)</p> <p>RB=2,70 (1,71; 4,38) NNT=4 (3; 6)</p> <p>Powrót poziomu dopęlniacza C4 do poziomu normalnego (76 tyg.)</p> <p>RB=2,79 (1,78; 4,50) NNT=5 (3; 6)</p>		

- 1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych
 2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym
 3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana
 4 Wykazanie zależności efektu od dawki
 *Podano wyniki zamieszczone przez autorów badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76*
 ** Analiza ITT niezachowana

Tabela 78.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL vs PL w leczeniu pacjentów z SLE o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopęlniacza i SELENA-SLEDAI \geq 10) otrzymujących terapię standardową; 52 tyg. (*BLISS-52* i *BLISS-76*) i 76 tyg. (*BLISS-76*) okres obserwacji

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (SRI)								
<i>BLISS-52</i> <i>BLISS-76</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		niska^	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
						NNT=6 (4; 28)		
punkt końcowy: komponenty odpowiedzi								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		niska^	krytyczna
BLISS-76								
punkt końcowy: średnie zmiany w punktacji w skali SELENA SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	1*		niska^	ważna
BLISS-76								
punkt końcowy: redukcja dawki gliko								
BLISS-52	z randomizacją	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2		niska^	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
	(II A)	ograniczeń						
BLISS-76								

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

^Wyniki dla subpopulacji pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i SELNA-SLEDAI > 10

*Podano wyniki zamieszczone przez autorów badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76*

** Analiza ITT niezachowana

Tabela 79.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL vs PL w leczeniu pacjentów z SLE o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie glikokortykosteroidów) otrzymujących terapię standardową; 52 tyg. (*BLISS-52* i *BLISS-76*) i 76 tyg. (*BLISS-76*) okres obserwacji

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: odpowiedź na leczenie (SRI)								
BLISS-52								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		niska [^]	krytyczna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: komponenty odpowiedzi na leczenie SRI								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		niska^	krytyczna
BLISS-76								

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
						76 tygodni RB=1,34 (1,07; 1,70) NNT=6 (4; 27)		
punkt końcowy: średnie zmiany w punktacji w skali SELENA SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		niska^	ważna
BLISS-76								
punkt końcowy: zaostrzenia choroby								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-		niska^	krytyczna
BLISS-76								
punkt końcowy: redukcja dawki gliko								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-2		niska^	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki MD/OR/RR/NNT/HR (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
BLISS-76								

- 1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych
 - 2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym
 - 3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana
 - 4 Wykazanie zależności efektu od dawki
- ^ Wyniki dla subpopulacji pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i stosujących glikokortykosteroidy
- * Podano wyniki zamieszczone przez autorów badań *BLISS-52* oraz *BLISS-76*
- ** Analiza ITT niezachowana

11.2. Bezpieczeństwo

Tabela 80.
Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL z PL w leczeniu pacjentów z SLE -52 tyg. (*BLISS-52*) oraz 76 tyg. (*BLISS-76*)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki RR/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
52 tyg. leczenia								
punkt końcowy: zgony								
<i>BLISS-52</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z badania								
<i>BLISS-52</i> <i>BLISS-76</i>	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: utrata pacjentów z okresu obserwacji								
<i>BLISS-52</i>	z randomizacją	bez poważnych	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki RR/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
BLISS-76	(II A)	ograniczeń						
punkt końcowy: poważne działania niepożądane								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: infekcje								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: reakcje w miejscu podania								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia								

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki RR/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych								
BLISS-52	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
76 tyg. leczenia								
punkt końcowy: zgony								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: rezygnacje z badania								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: poważne działania niepożądane								

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki RR/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	krytyczna
punkt końcowy: działania niepożądane ogółem								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: infekcje								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: reakcje w miejscu iniekcji								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	-	wysoka	ważna
punkt końcowy: działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	1,80 (1,13; 2,88)/5 (8; 64)* 1,72 (1,11; 2,67)/15 (8; 74)^	wysoka	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki ^{1,2,3}	Wyniki RR/NNH (95 %CI)	Jakość wyników	Waga
punkt końcowy: nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych								
BLISS-76	z randomizacją (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	2	0,34 (0,13; 0,87)/28 (14; 190)**	wysoka	ważna

1 Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

2 Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

3 Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

4 Wykazanie zależności efektu od dawki

*Dla punktu końcowego zapalenie nosogardzieli;

^Dla punktu końcowego nudności;

**Dla punktu końcowego: poziom hemoglobiny ≤ 80 g/L

12. WNIOSKI

12.1. Wnioski z analizy efektywności klinicznej w oparciu o badania RCT

Celem przeglądu była odpowiedź na pytanie: czy zastosowanie belimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z tocznem rumieniowatym układowym jest skuteczniejsze i posiada zbliżony profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo (obie interwencje stosowane wraz z terapią standardową)?

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono dwa randomizowane badania kliniczne (*podtyp II A*) spełniające kryteria włączenia do analizy: *BLISS-52* oraz *BLISS-76*.

Włączone do analizy badania cechowały się wysoką wiarygodnością i dużą liczebnością próby. Łącznie analizą objęto 1116 pacjentów: 563 w grupie BEL oraz 553 w grupie PL.

Bezpośrednie porównanie belimumabu z placebo w badaniach *BLISS-52*, *BLISS-76* wykazało, iż belimumab jest lekiem o lepszej skuteczności w porównaniu z kontrolą w przypadku odpowiedzi na leczenie SRI (w próbie klinicznej *BLISS-76* jedynie po 52 tygodniach obserwacji). Po 24 tyg. okresie leczenia uzyskano znamienność statystyczną wyłącznie w badaniu *BLISS-52* dla braku nowego stopnia zajęcia organów w skali BILAG 1A/2B oraz braku pogorszenia w skali PGA. W przypadku długiego okresu leczenia (52 i 76 tyg.) wyniki dla poszczególnych komponentów odpowiedzi na leczenie (≥ 4 -punktowa redukcja w skali SELENA-SLEDAI, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w skali PGA) osiągnęły poziom istotności statystycznej w badaniu *BLISS-52*. Natomiast wyniki próby klinicznej *BLISS-76* są istotne statystycznie dla ≥ 4 -punktowej redukcji w skali SELENA-SLEDAI po 52 tygodniach obserwacji. Ponadto, w badaniu *BLISS 52* znamienne statystycznie wyniki na korzyść ocenianej interwencji uzyskano także dla zaostrzeń choroby, jakości życia (w skali SF-36-PCS oraz FACIT-Fatigue po 52 tygodniach obserwacji), redukcji dawek GKS i poziomów biomarkerów. Pomimo tego, iż w eksperymencie klinicznym *BLISS-76* lepsze wyniki uzyskiwali pacjenci leczeni belimumabem, istotność statystyczną wykazano tylko dla poziomów biomarkerów.

Rozbieżności w wynikach obu włączonych do analizy badań mogły wynikać z różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, przede wszystkim: w stopniu aktywności choroby, w przynależności rasowej, w schematach terapii standardowej i regionach świata, z którego pochodzili uczestnicy.

Analiza wykonana dla ogółu populacji z badań *BLISS-52*, *-76* (*post hoc pooled analysis*) wykazała znamienność statystyczną wyników we wszystkich najważniejszych punktach końcowych (odpowiedź na leczenie i poszczególne jej komponenty, redukcja dawek prednizonu). W analizie tej wykazano również korzyści w subpopulacjach pacjentów o wysokiej aktywności choroby.

Należy także zwrócić uwagę, iż w obu badaniach analizowanych osobno belimumab okazał się znamienne skuteczniejszy od placebo (główny punkt końcowy: odpowiedź na leczenie SRI oraz jego poszczególne komponenty) w subpopulacjach pacjentów z aktywną postacią choroby

(podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10 oraz podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA, niskim poziomem dopełniacza i stosujących glikokortkosteroidy).

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa wykazała, iż belimumab stanowi bezpieczną terapię oraz charakteryzuje się porównywalnym profilem bezpieczeństwa (wyniki nieistotne statystycznie) w porównaniu z placebo w trakcie 52 (*BLISS-52*) i 76 tygodniowego (*BLISS-76*) okresu obserwacji. Jedynie w próbie klinicznej *BLISS-76* w przypadku zapalenia nosogardzieli, nudności oraz poziomu hemoglobiny uzyskano wyniki znamienne statystycznie na korzyść komparatora.

Reasumując, można stwierdzić, iż terapia belimumabem skutecznie wpływa na ograniczenie manifestacji choroby (obniżenie punktacji w skali SELENA-SLEDAI, brak nowego stopnia zajęcia organów BILAG 1A/2B, brak pogorszenia w PGA). Pozwala również obniżyć dawki wymaganych do kontroli objawów choroby GKS, jest to szczególnie ważne mając na względzie liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem tych preparatów. Skuteczność ta została wykazana w szczególności dla subpopulacji pacjentów z wysoką aktywnością choroby.

Refundacja belimumabu umożliwi pacjentom dostęp do nowoczesnej i pierwszej od 50 lat terapii o udowodnionej skuteczności, skierowanej specyficznie na leczenie tocznia rumieniowatego układowego.

12.2. Wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że belimumab jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych jest niska.

W oparciu o badanie II fazy do najczęściej rejestrowanych działań niepożądanych występujących u przynajmniej 15% pts. w grupie z aktywnym leczeniem zaliczono bóle stawów oraz bóle głowy.

W fazie *extension* do ww. badania (*Merrill 2012*) podczas 5-letniego okresu obserwacji ekspozycja na belimumab wyniosła 1165 pacjento-lat. Częstość występowania działań niepożądanych (w tym infekcji, nowotworów) w następujących po sobie interwałach czasowych nie zmieniała się lub ulegała zmniejszeniu.

Działaniem niepożądanym najczęściej pojawiającym się podczas terapii belimumabem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego była biegunka, nudności oraz gorączka. Dodatkowo, na stronie URL odnaleziono informacje, iż odnotowano pewną liczbę zgłoszeń dotyczących ciężkich ostrych reakcji nadwrażliwości, przesłanych w okresie porejestacyjnym. W związku, z czym przeprowadzono weryfikację ulotki w tym zakresie. Przedstawiony w ww. dokumencie profil bezpieczeństwa był zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

Na podstawie raport PSUR można stwierdzić, że żadne nowe trendy ani czynniki ryzyka, które zmieniałyby ogólny profil korzyści/ryzyka nie zostały zidentyfikowane. Autorzy bieżącego raportu PSUR nie odnotowali żadnych nowych kwestii z zakresu bezpieczeństwa, które należałoby włączyć do arkuszy CDS (ang. *Core Data Sheet*). Jednak należy zaznaczyć, iż arkusze CDS będą aktualizowane w celu włączenia dalszych informacji dotyczących reakcji nadwrażliwości związanych z potencjalnym ryzykiem wystąpienia zgonów lub pojawieniem się opóźnionych reakcji. Dodatkowo, uaktualnienie informacji odnośnie potencjalnych działań niepożądanych w tym ryzyka rozwoju zakażeń oportunistycznych.

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Benlysta® można uznać za bezpieczną, dobrze tolerowaną terapię, a częstość oraz nasilenie pojawiających się działań niepożądanych za niską, łagodną oraz przemijającą. Na uwagę zasługuje fakt, iż w przypadku długiego okresu obserwacji (4 lata) terapia z udziałem belimumabu nie wpływa na wystąpienie dodatkowych działań niepożądanych. Ponadto, częstość odnotowywanych działań niepożądanych utrzymywała się na stałym poziomie lub zmniejszała się wraz z czasem trwania leczenia.

13. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wyłączenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy.

Autorzy raportu zdecydowali, iż badania *BLISS-52* i *BLISS-76* będą analizowane osobno ze względu na zbyt dużą heterogeniczność w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badań:

- Pochodzenie uczestników (rasa);
- Poziom aktywności choroby;
- Poziom przeciwciał anty-dsDNA;
- Odsetki pacjentów korzystających z glikokortykosteroidów, antymalaryków i leków immunosupresyjnych (schemat terapii standardowej).

Pacjenci włączeni do obu badań różnili się stopniem ciężkości choroby, jej przebiegiem i rokowaniem. Odzwierciedleniem tych różnic są odmienne wyniki obu badań w populacji ogólnej mogące powodować heterogeniczność obliczeń statystycznych, która obniży jakość analizy.

██
██
██

„W mojej opinii badania te lepiej analizować oddzielnie z powodu:

- różnic populacji badanych;
- wyboru ośrodków europejskich (*BLISS 52: Rosja, Rumunia, 76: Europa centralna i zachodnia*);
- złożonego indeksu (*SRI*) użytego, jako pierwotny punkt końcowy”.

Obydwe włączone do analizy próby kliniczne (*BLISS-52* i *BLISS-76*) oparte są na identycznym protokole, kryteriach włączenia i wyłączenia pacjentów z badania oraz zostały przeprowadzone w tym samym czasie w różnych geograficznych lokalizacjach, co powoduje, że wyniki uzyskiwane w różnych ośrodkach można traktować jako części wieloośrodkowego badania klinicznego i przedstawiać rezultaty jako łączne. Wobec powyższego ze względu na duże podobieństwo metodologiczne obu badań oraz w celu przedstawienia pełnego profilu skuteczności klinicznej belimumabu, autorzy niniejszego raportu postanowili przedstawić dodatkowo wyniki obu badań łącznie (*pooled analysis*).

We włączonych do analizy badaniach występują różnice w długości terapii, jakiej poddano pacjentów. Mając na uwadze możliwość wystąpienia różnic w uzyskanych efektach terapeutycznych uwarunkowanych różnym okresem terapii podjęto decyzję o sporządzeniu dwóch odrębnych analiz dotyczących oceny bezpieczeństwa w następujących okresach: 52 i 76 tygodni. Zastosowana

w poszczególnych próbach metodologia pozwala wnioskować o braku istotnej heterogeniczności między badaniami, która mogłaby się przełożyć na różnice w efektach.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa uwzględniono, próby kliniczne II fazy oraz poza badaniami RCT, badania obserwacyjne, abstrakty i prezentacje z konferencji. Wiarygodność wewnętrzna tego rodzaju doniesień jest znacząco niższa niż w przypadku randomizowanych prób klinicznych. Z drugiej jednak strony obserwacje te dają pełniejszy obraz populacji w rzeczywistej praktyce klinicznej, a zatem ich wiarygodność zewnętrzna jest wyższa niż w randomizowanych próbach klinicznych.

Ponadto, do niniejszego opracowania włączono subpopulację pacjentów z chorobą o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10 oraz podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie glikokortykosteroidów). Ponieważ istota randomizacji nie została zachowana (możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających) należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność uzyskanych wyników.

13.1. Ograniczenia wyników

Punktami końcowymi ocenianymi w raporcie powinny być klinicznie istotne efekty zdrowotne. Za główne punkty końcowe na poszczególnych etapach prowadzonej analizy uznano odpowiedź na leczenie i poszczególne komponenty według SRI, zaostrzenia choroby, redukcja dawki glikokortykosteroidów, jakość życia oceniona wg skal: *SF-36*, *FACIT-Fatigue*, *EQ-5D*. Decyzję o uznaniu w/w parametrów za punkty końcowe podjęto w oparciu o doniesienia literaturowe, oraz w związku z faktem, że w badaniach włączonych do niniejszego opracowania wszystkie one stanowiły kluczowe punkty oceny zaostrzenia choroby i obrazowały skuteczność terapii zastosowanej w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Dodatkowo, wybór punktów końcowych został potwierdzony przez [REDACTED]

Wyniki dotyczące oceny jakości mierzonego w skali SF-36 zostały przedstawione w oparciu o zasadę LOCF (ang. *last observation carried forward*). Należy zauważyć, iż metoda LOCF może prowadzić do niedoszacowania wyników.

Ponadto, w analizowanych próbach klinicznych *BLISS-52* i *BLISS-76* reguła ITT nie została zachowana dla punktów końcowych dotyczących biomarkerów oraz redukcji dawki GKS.

Wyniki dla punktów końcowych wyrażane jako różnice średnich zmian (m.in.: jakość życia, zmiany w liczbie punktów w skali SELENA - SLEDAI, PGA, poziomy biomarkerów) przedstawiane są wraz z wartościami p, jednakże bez przedziałów ufności. Dla każdego punktu końcowego i dla każdej z grup pacjentów podana jest średnia zmiana wraz z błędem standardowym (SE). Na podstawie tych danych można obliczyć odchylenia standardowe (SD) wewnątrz każdej z grup (stosując wzór: $SD = SE\sqrt{N}$). Następnie, używając oprogramowania *StatsDirect*, jesteśmy w stanie wyznaczyć różnicę średnich zmian (między grupami pacjentów) wraz z przedziałami ufności. Otrzymane w ten sposób rezultaty nie są jednakże zgodne z raportowanymi przez autorów wartościami p.

W związku z powyższym dla tych punktów końcowych przedstawiono wartości p (ignorując jednocześnie wyniki uzyskiwane poprzez przekształcenia SE w SD oraz analizę w *StatsDirect*). Brak przedziałów ufności nie powoduje jednak, iż nie można wnioskować na temat istotności statystycznej, którą wykazano na podstawie wartości p . Autorzy niniejszego przeglądu przyjęli, iż jeśli p nie przekracza 0,05 to wynik interpretujemy jako istotny statystycznie, w przeciwnym razie – jako nieistotny.

Kolejnym ograniczeniem w badaniach jest przedstawienie wyników jako średnie obliczone metodą najmniejszych kwadratów (jakość życia, poziomy biomarkerów). Metoda najmniejszych kwadratów zawsze daje błąd o najmniejszej sumie kwadratów. W szczególności, jeśli w danych występuje dużo elementów odstających, rezultaty mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej linii trendu.

14. DYSKUSJA

14.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla belimumabu nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.). W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov).

W wyniku systematycznego wyszukiwania niezależnie przez 2 osoby odnaleziono 2 próby kliniczne (*BLISS-52* i *BLISS 76*) spełniające kryteria włączenia. Badania porównywały bezpośrednio belimumab z placebo (obie interwencje podawane wraz z terapią standardową SoC) w leczeniu pacjentów SLE.

Wyniki dotyczące analizowanych badań klinicznych zostały zaczerpnięte z materiałów nadesłanych przez Firmę Zlecającą (*BLISS-52*, *BLISS-76*) oraz z publikacji *Navarra 2011* (*BLISS-52*) i *Furie 2011* (*BLISS-76*).

Ponadto, w procesie wyszukiwania publikacji odnaleziono 2 opracowania do badania II fazy (*Wallace 2009*, *Merrill 2012*), które zostały przedstawione w dodatkowej analizie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa belimumabu.

W materiałach FDA, NICE oraz publikacjach *Manzi 2012*, *Sohl 2012* i *Van Vollenhoven 2012* zaprezentowano dane łączne dla obu badań (*post-hoc pooled analysis*) oraz dane dla subpopulacji pacjentów w wysokim stopniu aktywności choroby (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10 oraz podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i konieczność stosowania glikokortykosteroidów). Wyniki dla *post-hoc pooled analysis* zostały opisane w dodatkowej analizie dotyczącej efektywności klinicznej belimumabu.

14.2. Wybór komparatora

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 [1].

Strategie terapeutyczne SLE są złożone i uzależnione od aktywności choroby i obecności zmian narządowych.

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, 2, 9].

Aktualnie obowiązujące i stosowane w codziennej praktyce klinicznej w Polsce standardy leczenia chorych na SLE [12] 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 [2, 4].

W oparciu o informacje na temat polskich i europejskich standardów leczenia SLE, wytycznych AOTM oraz po uwzględnieniu opinii eksperta medycznego [redacted] adekwatny komparator uznano terapię z wykorzystaniem placebo podawanym w połączeniu ze standardową terapią.

14.1. Subpopulacja

Z odnalezionych badań klinicznych wyodrębniono następujące populacje:

- populacja pacjentów z aktywną postacią toczenia rumieniowatego układowego (populacja pacjentów *BLISS*) – zgodna z kryteriami włączenia stosowanymi w programie badań klinicznych dla BEL;
- populacja zgodna z kryteriami rejestracyjnymi (populacja ChPL): pacjenci chorzy na toczeń rumieniowaty układowy, z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza (*analiza post-hoc pooled analysis*);

➤ [redacted]
[redacted]

Należy zaznaczyć, iż wyodrębnienie subpopulacji dokonane na podstawie grup o złym rokowaniu może spowodować zaburzenie istoty randomizacji, a zatem wystąpienie błędu systematycznego. Z kolei otrzymane wyniki mogą charakteryzować się ograniczoną wiarygodnością.

14.2. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

W analizie uwzględniono subpopulację pacjentów w wysokim stopniu aktywności choroby (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI ≥ 10) oraz populację z koniecznością długotrwałego stosowania glikokortykoidów. Obie przedstawione populacje są zgodne z projektem programu lekowego *Leczenie aktywnej postaci tocznia rumieniowatego układuowego (SLE) belimumabem* [12].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [2] belimumab wskazany jest w leczeniu pacjentów z aktywnym seropozytywnym toczniem rumieniowatym układowym np. o wysokim stopniu aktywności choroby z obecnością przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza.

Populacja pacjentów włączonych do opracowania jest również zgodna z populacją zdefiniowaną ww. dokumencie.

Zarejestrowany okres obserwacji w analizowanych badaniach wynosił: 52 tygodnie (*BLISS-52*) oraz 76 tyg. (*BLISS-76*). Okresy obserwacji w analizowanych eksperymentach klinicznych uznano za wystarczające do oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa badanego leku.

We włączonych do analizy eksperymentach klinicznych pacjentów przydzielono do 2 grup terapeutycznych: standardowa terapia plus belimumab (grupa BEL, dawka leku 10 mg/kg masy ciała) oraz standardowa terapia plus placebo. Zastosowane dawki oraz długość stosowania ocenianych interwencji były zgodny z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych.

Należy jednak zaznaczyć, iż niektóre działania niepożądane mogą ujawniać się w dłuższym okresie czasu. W związku, z czym w niniejszym przeglądzie przeprowadzono dodatkową ocenę bezpieczeństwa.

14.3. Wiarygodność wewnętrzna

Włączonym do analizy publikacjom przyporządkowano odpowiednie współczynniki wiarygodności wykorzystując skalę Jadad (zgodnie z zasadami EBM). Badania bezpośrednio porównujące BEL vs PL w leczeniu pacjentów z SLE cechują się wysoką wiarygodnością i uzyskały maksymalną ilość punktów w skali Jadad.

Oba włączone eksperymenty kliniczne były wielośrodkowymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi podwójnie zaślepienymi (*double-blind*).

We włączonych do analizy badaniach losowego przydziału do grup terapeutycznych (BEL vs PL) dokonano przy użyciu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (*interactive voice response system*), co może sugerować utajenie kodu randomizacji (*allocation concealment*). Proces losowej alokacji pacjentów do grup przeprowadzono ze stratyfikacją pacjentów ze względu na ocenę w skali SELENA-SLEDAI (6-9 vs ≥ 10 pkt.), proteinurię (<2 g/24h vs ≥ 2 g/24h) oraz pochodzenie etniczne (pochodzenie afrykańskie lub rdzenni mieszkańcy Alaski, Indianie z Ameryki Północnej, Południowej i Centralnej Ameryki vs inni).

Reguła ITT została zachowana dla większości punktów końcowych dotyczących zarówno skuteczności klinicznej jak i bezpieczeństwa. Wyjątek stanowią parametry dotyczące jakości życia (wyniki przedstawione w oparciu o zasadę LOCF - ang. *last observation carried forward*), biomarkerów oraz użycia GKS.

Siła dowodów dla istotnych klinicznie efektów zdrowotnych mających szczególne znaczenie dla pacjenta w oparciu o analizowane w przeglądzie badania kliniczne jest wysoka.

14.4. Dyskusja z przeglądami

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library (*The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*);
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
- NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
- INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- CRD (*Center for Reviews and Dissemination*).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono 3 przeglądy systematyczne *Wiglesworth 2010*, *NICE 2011* oraz *Boyce 2012* spełniający kryteria włączenia do analizy [8, 10, 11].

W przeglądzie systematycznym *Wiglesworth 2010* oceniono skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo belimumabu w leczeniu SLE. Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazie medycznej MEDLINE (od 1966 r. do sierpnia 2010 r.), gdzie do okna dialogowego wpisano następujące słowa kluczowe: *belimumab*, *benlysta*, *b-lymphocyte stimulators*, *BlyS-specific inhibitor* oraz *systemic lupus erythematosus*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 badanie I fazy (farmakokinetyczne) oceniające dawkowanie belimumabu, 1 randomizowane badanie kliniczne fazy II (*Wallace 2009*) oraz 2 próby kliniczne fazy III (*BLISS-52* oraz *BLISS-76*). Wszystkie eksperymenty kliniczne II i III fazy zostały włączone do niniejszego raportu. Wyniki przedstawione przez autorów przeglądu *Wiglesworth 2010* są zbieżne z przedstawionymi w niniejszym raporcie.

Ponadto, wyniku przeglądu literatury zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne *NICE 2011* i *Boyce 2012* oceniające efektywność kliniczną belimumabu w leczeniu SLE. Wyniki i wnioski płynące z odnalezionych przeglądów są następujące:

- do przeglądów systematycznych włączono 2 RCT (*BLISS-52* i *BLISS-76*) uwzględnione w niniejszym raporcie. Dodatkowo w przeglądzie *Boyce 2012* przedstawiono wyniki dla badania II fazy (uwzględnione w dodatkowej ocenie skuteczności klinicznej belimumabu oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa);
- w przeglądzie *NICE 2011* przedstawiono również wyniki dla subpopulacji o wysokim stopniu aktywności: pacjenci z SLE z zawężeniem do pacjentów z podwyższonym stężeniem przeciwciał przeciwko dsDNA i niskim poziomem dopełniacza oraz wyniki łącznie z obu analizowanych badań (*pooled analysis*);
- we włączonych przeglądach przedstawiono wyniki dla analizowanych punktów końcowych, które są zbieżne z wynikami w niniejszej analizie;
- profil działań niepożądanych przedstawiony w analizowanych badaniach wtórnych jest zbieżny z wynikami niniejszej analizy i został określony, jako bezpieczny;
- w przeglądzie *Boyce 2012* zaznaczają, iż potrzeba jest przeprowadzenia więcej badań klinicznych w celu wyznaczenia miejsca belimumabu w leczeniu SLE. Wyniki z badań *BLISS-52* i *76* zostały przedstawione oddzielnie;
- autorzy przeglądu *NICE 2011* rozpatrują jako potencjalny komparator również rytuksymab, przy czym zaznaczają, iż nie ma bezpośrednich badań porównujących belimumab z rytuksymabem w leczeniu SLE. Podkreślają równocześnie, że rytuksymab jest stosowany zazwyczaj w cięższych postaciach SLE.

14.5. Dodatkowe dane na temat skuteczności klinicznej belimumabu

Dodatkowe informacje na temat skuteczności terapii belimumabem przedstawiono opierając się na danych zamieszczonych w publikacji *Wallace 2009*.

14.5.1. Wallace 2009 [6, 7]

Badanie *Wallace 2009* stanowi wieloośrodkową próbę kliniczną II fazy, której głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa belimumabu w połączeniu z terapią standardową w porównaniu z placebo. Łącznie 449 pacjentów z aktywnym SLE przydzielono losowo do otrzymywania jednej z trzech różnych dawek belimumabu (1, 4 lub 10 mg/kg) lub placebo. Dawki 1 mg oraz 4 mg nie zostały uwzględnione w dalszej części analizy. Obie oceniane interwencje podawano łącznie z terapią standardową przez okres 52 tygodni. Szczegółowe informacje dotyczące bezpieczeństwa opisano w rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny bezpieczeństwa.

Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z analizowanej próby klinicznej *Wallace 2009* przedstawiono poniżej.

Tabela 81.
Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (Wallace 2009)

Badanie	Wallace 2009 (IIA)
Kryteria włączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci ≥ 18 r.ż. z SLE (zgodnie z kryterii ACR); 2. Pacjenci z aktywną postacią choroby (≥ 4 punktów w skali SELENA-SLEDAI) podczas screeningu; 3. Obecność autoprzeciwciał w historii choroby, nawet jeżeli nie zostały wykryte w trakcie screeningu (włączając: przeciwciała: przeciwjądrowe (ANA), anty-dsDNA, anty-Sm, anty-RNP, anty-Ro, anty-La lub antykardiolipinowe); 4. Pacjenci przyjmujący prednizon (5-40 mg/d), leki antymalaryczne lub immunosupresanty przynajmniej 60 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki belimumabu; 5. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ol style="list-style-type: none"> 6. Aktywna neuropatia toczniowa lub aktywne ostre zajęcie ośrodkowego układu nerwowego; 7. Cięża; 8. Stosowanie cyklosporyny, immunoglobulin podawanych dożylnie, leków biologicznych, cyklofosfamidów lub prednizonu > 100 mg/d. w ciągu ostatnich 6 ms.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę wyjściową pacjentów włączonych do analizy.

Tabela 82.
Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do analizy (Wallace 2009)

Parametr	Wallace 2009 (II A)	
	BEL	PL
Liczebność populacji, N	111	113
Średni wiek w latach, (SD)	41,8 (11,7)	42,2 (10,9)
Rasa lub pochodzenie etniczne, n* (%)	Biała	78 (70,3)
	Afroamerykanie	28 (25,2)
	Hiszpańska	21 (18,9)
Średni czas trwania choroby, (SD)	8,5 (8,0)	8,1 (7,4)
Średnia liczba punktów w skali SELENA-SLEDAI, (SEM)	9,5 (0,4)	9,5 (0,5)

Parametr	Wallace 2009 (II A)		
	BEL	PL	
Liczba pacjentów, którzy uzyskali ≥ 1 pkt. w skali BILAG A lub B, (%)	108 (97,5)	102 (90,3)	
Średnia ocena w skali PGA, (SEM)	1,5 (0,05)	1,4 (0,05)	
Liczba pacjentów stosujących prednizon, n (%)	74* (66,7)	82* (72,6)	
Liczba pacjentów stosujących immunosupresanty, (%)	58* (52,3)	55* (48,7)	
Liczba pacjentów stosujących leki antymalaryczne, (%)	77* (69,4)	84* (74,3)	
Liczba pacjentów aktywnych serologicznie [^] , (%)	78* (70,3)	86* (76,1)	
Objawy SLE w historii choroby sklasyfikowane wg ACR, n* (%)	Zapalenie stawów	104 (93,7)	105 (92,9)
	Zmiany w nerkach	39 (35,1)	25 (22,1)
	Zaburzenia neurologiczne	8 (7,2)	9 (8,0)
	Zaburzenia hematologiczne	65 (58,6)	50 (44,2)
	Zaburzenia immunologiczne	80 (72,1)	81 (71,7)
	Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	107 (96,4)	111 (98,2)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^]ANA miano $\geq 1:80$ i/lub przeciwciała przeciwko ds. DNA w pomiarze początkowym (*screening*)

14.5.1.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Wallace 2009* jako główne punkty końcowe analizowano procentową zmianę w liczbie punktów w skali SLEDAI-SELENA po 24 tyg. leczenia względem wartości początkowej (*baseline*) oraz czas do wystąpienia pierwszego łagodnego/umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby ocenionej wg skali SFI po 52 tyg. leczenia. Pozostałymi punktami ocenianymi w próbie klinicznej były m.in.: zmiany w liczbie punktów w skali SELENA - SLEDAI i BILAG po 52 tyg. względem wartości początkowych, czas do wystąpienia pierwszych zaostrzeń choroby (oceniane w skali SFI i BILAG) w trakcie i po pierwszych 24 tyg. leczenia oraz liczba i odsetki pacjentów, u których zredukowano dawki kortykosteroidów. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 83.
Ocena skuteczności klinicznej (Wallace 2009)

Parametr		Wallace 2009(II A)		
		BEL N=111	PL N=113	Poziom istotności statystycznej, p
Wskaźniki aktywności choroby	Średnia % zmiana w liczbie punktów w skali SELENA - SLEDAI po 24 tyg., (SEM)	-23,7 (4,2)	-17,2 (5,1)	-
	Średnia % zmiana w liczbie punktów w skali SELENA - SLEDAI po 52 tyg., (SEM)	-27,9 (5,5)	-20,6 (5,2)	-
	Średnia zmiana liczby punktów w ocenie aktywności choroby w skali PGA po 52 tyg., (SEM)	-33,0 (3,8)	-13,8 (6,8)	p<0,05
	Średnia zmiana w liczbie punktów w skali SF-36 po 52 tyg., (SEM)	3,4 (0,8)	1,4 (0,7)	p<0,05
Redukcja dawki prednizonu, n* (%)		50 (44,7)	31 (27,1)	-
Zwiększenie dawki prednizonu >7,5 mg/d., n* (%)		3 (2,7)	14 (12,3)	p<0,05
Leki immunosupresyjne	Usunięcie ≥1 leku immunosupresyjnego, n* (%)	3 (2,7)	6 (5,3)	-
	Brak zmian, n* (%)	104 (91,9)	92 (83,2)	p<0,05
	Dodatknie ≥ 1 leku immunosupresyjnego, n* (%)	6 (5,4)	13 (11,5)	-
Zaostrzenia choroby	Nowe zaostrzenia wg skali BILAG 1A lub 1B, n* (%)	29 (26,1)	40 (35,4)	-
	Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zaostrzeń choroby podczas 52 tyg. (IQR), w dniach	70 (29; 154)	83 (42; 140)	-
	Mediana czasu do wystąpienia pierwszych zaostrzeń choroby pomiędzy 24-52 tyg. (IQR), w dniach**	152 (59; -)	108 (56; 203)	-

Parametr		Wallace 2009(II A)		
		BEL N=111	PL N=113	Poziom istotności statystycznej, p
	Zaostrzenia SLE pomiędzy 24-52 tyg., n* (%)	71 (63,9)	82 (72,8)	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^Pacjenci ze średnim zwiększeniem dawki prednizonu do poziomu >7,5 mg/d. podczas ostatnich 4 msc. terapii przed 52 tyg. wizyty, (u pacjentów u których dawka prednizonu w pomiarze wyjściowym (*baseline*) wynosiła ≤ 7,5 mg/d.); **Objawy choroby (łagodne/umiarkowane) ocenione wg. skali SELENA-SLEDAI.

Z powyższej tabeli wynika, iż odnotowano większą procentową zmianę w średniej liczbie punktów w skali SELENA-SLEDAI w grupie BEL w porównaniu do grupy PL zarówno po 24 jak i 52 tygodniach leczenia. Jednak, autorzy badania *Wallace 2009* nie wykazali różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w ocenianym punkcie końcowym. W przypadku średniej procentowej zmiany w liczbie punktów w skali PGA oraz SF-36 wykazano znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. W grupie pacjentów otrzymujących placebo odnotowano istotnie więcej przypadków zwiększenia dawki prednizonu do poziomu >7,5 mg/d. w porównaniu do grupy leczonej BEL ($p < 0,05$). Ponadto, nowe objawy choroby wg skali BILAG 1A lub 1B znacznie częściej występowały w grupie leczonej PL niż BEL. Mediana czasu wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby pomiędzy 24 a 52 tyg. leczenia była istotnie dłuższa w grupie BEL (niezależnie od zastosowanej dawki leku) w porównaniu do grupy PL (154 dni vs 108 dni; $p = 0,0361$). Dodatkowo, autorzy analizowanej próby klinicznej wyodrębnili subpopulację pacjentów z seropozytywną postacią SLE (ANA $\geq 1:80$ i/lub przeciwciała przeciwko dsDNA ≥ 30 IU/mL) w której chorzy leczeni BEL uzyskali znacząco lepszą odpowiedź na leczenie w porównaniu z grupą otrzymującą PL w: procentowej zmianie w średniej liczbie punktów w skali SELENA-SLEDAI po 52 tyg. (-28,8% vs -14,2%; $p = 0,0435$; w średniej procentowej zmianie w liczbie punktów w skali PGA (-32,7% vs -10,7%; $p = 0,0011$) oraz w skali SF-36 (+3,0 vs +1,2 punktów; $p = 0,0410$).

W publikacji *Furie 2009* dodatkowo przeanalizowano odpowiedź na leczenie wg kryteriów SRI (SRI - *systemic lupus erythematosus responder index*) złożonej z następujących komponentów: 1) redukcja o przynajmniej 4 punkty w skali SELENA-SLEDAI, 2) brak zmian w organach według skali BILAG A, nie więcej niż jedna zmiana w organach według skali BILAG B, 3) brak pogorszenia w punktacji PGA ($< 0,3$) po 52 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej. Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla ww. punktu końcowego dla subpopulacji pacjentów aktywnych serologicznie [7].

Tabela 84.
Odpowiedź na leczenie (Furie 2009)

Parametr	Wallace 2009 (IIA)		
	BEL N=78	PL N=86	Istotność statystyczna p
Odpowiedź na leczenia wg kryteriów SRI, n* (%)	36 (46,2)	25 (29,1)	0,006
Redukcja o ≥ 4 punkty w skali SELENA - SLEDAI, n* (%)	37 (47,4)	34 (39,5)	0,117
Brak pogorszenia choroby w skali BILAG, n* (%)	71 (91,0)	70 (81,4)	0,015
Brak pogorszenia choroby w skali PGA, n* (%)	72 (92,3)	66 (76,7)	0,003

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Powyższe wyniki wykazują, iż w analizowanej subpopulacji pacjentów leczenie BEL w połączeniu z standardową terapią związane jest z wyższymi niż w grupie kontrolnej odsetkami pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie. Uzyskane przez autorów badania wyniki wykazują znamienność statystyczną dla punktów końcowych: odpowiedź na leczenie oraz brak pogorszenia choroby w skalach BILAG i PGA.

15. ZAŁĄCZNIKI

15.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 85
Strategia wyszukiwania w bazie CRD

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	belimumab	4

Data wyszukiwania 26.09.2012r.

15.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 86.
Strategia wyszukiwania w bazie PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	belimumab	154
2.	belimumab [Supplementary Concept]	83
3.	anti-blys human monoclonal antibody	14
4.	benlysta	17
5.	anti blys human monoclonal antibody	106
6.	anti-blys monoclonal antibody	15
7.	anti blys monoclonal antibody	127
8.	bmab	15
9.	human monoclonal antibody to b-lymphocyte stimulator	197
10.	hgs1006	0
11.	lymphostat-b	157
12.	lymphostat b	157
13.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12)	346

Data wyszukiwania 25.09.2012 r.

Tabela 87.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(belimumab):ti,ab,kw	9
2.	belimumab [Mesh]	0
3.	(anti-blys human monoclonal antibody):ti,ab,kw	0
4.	(benlysta):ti,ab,kw	1
5.	(anti blys human monoclonal antibody):ti,ab,kw	1
6.	(anti-blys monoclonal antibody):ti,ab,kw	0
7.	(anti blys monoclonal antibody):ti,ab,kw	1
8.	(bmab):ti,ab,kw	5

Lp.	Słowa kluczowe	
9.	(human monoclonal antibody to b-lymphocyte stimulator):ti,ab,kw	3
10.	(hgs1006):ti,ab,kw	0
11.	(lymphostat-b):ti,ab,kw	0
12.	(lymphostat b):ti,ab,kw	0
13.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12)	13

Data wyszukiwania 23.05.2012 r.

Tabela 88.
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	belimumab	730
2.	belimumab [Mesh]	730
3.	anti-blys human monoclonal antibody	2
4.	benlysta	100
5.	anti blys human monoclonal antibody	2
6.	anti-blys monoclonal antibody	9
7.	anti blys monoclonal antibody	9
8.	bmab	2
9.	human monoclonal antibody to b-lymphocyte stimulator	29
10.	hgs1006	2
11.	lymphostat-b	98
12.	lymphostat b	98
13.	(#1) OR (#2) OR (#3) OR (#4) OR (#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12)	763

Data wyszukiwania 25.09.2012 r.

15.3. Opis skal

15.3.1. Kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D (wersja polska) [1]

Formularz EQ-5D jest wystandaryzowanym narzędziem służącym do pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia, który obejmuje pięć wymiarów funkcjonowania człowieka: zdolność poruszania się, samoopiekę, zwykłą działalność, ból i dyskomfort oraz niepokój i przygnębienie. Drugą komponentą kwestionariusza EQ-5D jest wizualna skala analogowa (EQ-VAS), której granice

odpowiadają: 0-najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 100-najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.
Im wyższy wynik na skali, tym wyższy wskaźnik poczucia jakości życia.

Inicjały uczestnika:
Data oceny:
ID badania:
Badacz:

Zaznaczając jedno pole w każdej grupie poniżej, proszę wskazać, które stwierdzenie najlepiej opisuje Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia.

Zdolność poruszania się

1. Nie ma problemów z chodzeniem
 Ma trochę problemów z chodzeniem
 Jest zmuszony pozostawać w łóżku

Samoopieka

2. Nie ma żadnych problemów z samoopieką
 Ma trochę problemów z samoopieką
 Nie może sam się umyć ani ubrać

Zwykła działalność (np. praca, nauka, zajęcia domowe, aktywność rodzinna, zajęcia w czasie wolnym)

3. Nie ma problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności
 Ma trochę problemów z wykonaniem swoich zwykłych czynności
 Nie może wykonywać swoich zwykłych czynności

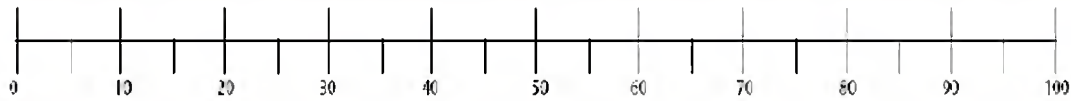
Ból/dyskomfort

4. Nie odczuwa bólu ani dyskomfortu
 Odczuwa umiarkowany ból lub dyskomfort
 Odczuwa krańcowy ból lub dyskomfort

Niepokój/przygnębienie

5. Nie jest niespokojny ani przygnębiony
 Jest umiarkowanie niespokojny lub przygnębiony
 Jest krańcowo niespokojny lub przygnębiony

VAS-Ocena obecnego stanu zdrowia
Biorąc pod uwagę, że 0 na skali oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100- najlepszy wyobraźalny stan zdrowia proszę zaznaczyć na poniższej skali Pana/Pani dzisiejszy stan zdrowia



A horizontal scale from 0 to 100 with major tick marks every 10 units and minor tick marks every 2 units.

15.3.2. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 (wersja polska) [2]

Kwestionariusz jest przeznaczony do subiektywnej oceny stanu zdrowia. Składa się z 11 pytań zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają określić 8 elementów tj. funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, funkcjonowanie emocjonalne i zdrowie psychiczne. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia, natomiast najniższa wartość punktowa oznacza najwyższy poziom jakości życia.

1. Generalnie możesz powiedzieć, że stan twojego zdrowia jest:
 Doskonały

- Dobry
- Niezadowolający
- Bardzo dobry
- Zadowolający

2. Jak oceniasz stan swojego zdrowia w porównaniu z analogicznym okresem ubiegłego roku?

- Dużo lepiej niż rok temu
- Bardzo podobnie jak rok temu
- Dużo gorzej niż rok temu
- Trochę lepiej teraz niż rok temu
- Trochę gorzej niż rok temu

3. Poniżej wymieniono w punktach czynności wykonywane zazwyczaj w ciągu dnia. Czy aktualnie Twoje zdrowie ogranicza Twoje możliwości ich wykonania? Jeżeli tak, to jak bardzo?

Czynności	Bardzo ogranicza	Trochę ogranicza	Nie ogranicza wcale
czynności wymagające energii, takie jak: bieganie, podnoszenie ciężarów, uczestniczenie w sportach wymagających dużego zaangażowania			
czynności o umiarkowanej trudności, takie jak: przesuwanie stołu, odkurzanie, gra w kręgle lub golfa			
podnoszenie lub dźwiganie zakupów			
pokonywanie kilku pięter schodów			
pokonywanie jednego piętra schodów			
schylanie się lub przyklęknięcie			
spacer dłuższy niż 1 km			
spacer ok. 500 m			
spacer ok. 100 m			
kąpiel lub ubieranie się			

4. Czy w ostatnim miesiącu miałeś(-aś) problemy z pracą lub codzienną aktywnością, które wynikały ze stanu zdrowia i powodowały:

	Tak	Nie
konieczność skrócenia czasu pracy lub innych czynności		
gorsze samopoczucie niż oczekiwałeś(-aś)		
ograniczenie w rodzaju pracy lub innych czynności		
wystąpienie utrudnień w wykonywanej pracy lub innych czynności		

5. Czy w ciągu ostatniego miesiąca miałeś(-aś) problemy związane z wykonywaną pracą lub codziennymi czynnościami wynikające z problemów emocjonalnych (np. poczucie depresji, zdenerwowanie)?

	Tak	Nie
skrócenie czasu wykonywanej pracy lub innej aktywności		
osiągnięcia (rezultaty) mniejsze, niż oczekiwałeś(-abyś)		
niemożność wykonywania pracy lub innej czynności tak starannie jak zwykle		

6. Czy w ciągu ostatniego miesiąca twoje problemy zdrowotne lub emocjonalne miały wpływ na zwyczajne czynności, kontakty z rodziną, przyjaciółmi, sąsiadami lub innymi grupami?

- Nie, wcale
- Czasami
- Bardzo duży
- Rzadko
- Nawet bardzo

7. Ile razy odczuwałeś(-aś) ból w ciągu ostatniego miesiąca?

- Nigdy
- Bardzo rzadko
- Rzadko
- Wyjątkowo
- Często
- Bardzo często

8. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca ból zakłócał Twoją normalną pracę (zawodową i domową)?

- Wcale
 Średnio
 Bardzo
 Trochę
 Nawet bardzo

9. Poniższe pytania dotyczą Twojego samopoczucia w ciągu ostatniego miesiąca. Na każde pytanie proszę udzielić jednej odpowiedzi najbardziej zbliżonej do stanu faktycznego. Ile razy wystąpił dany objaw w ciągu ostatniego miesiąca?

	Cały czas	Dużo czasu	Większość czasu	Mało czasu	Jakiś czas	Wcale
a) byłeś(-aś) pełen(-na) animuszu						
b) byłeś(-aś) bardzo zdenerwowany						
c) czułeś(-aś) się nic nie wart(-a) i nic nie było w stanie cię pocieszyć						
d) byłeś(-aś) wyciszony(-a) i spokojny(-a)						
e) byłeś(-aś) pełen(-na) energii						
f) byłeś(-aś) załamany(-a) i smutny(-a)						
g) czułeś(-aś) się zmarnowany(-a)						

10. Jak często w ciągu ostatniego miesiąca Twoje zdrowie fizyczne lub stan emocjonalny wpływały na kontakty towarzyskie (spotkania z rodziną i przyjaciółmi)?

- Cały czas
 Część czasu
 Wcale
 Większość czasu
 Mało czasu

11. Jak bardzo prawdziwe lub fałszywe są według Ciebie poniższe stwierdzenia?

	Szczególnie prawdziwe	Czasami prawdziwe	Nie wiem	Czasami fałszywe	Szczególnie fałszywe
a) uważam, że stan mojego zdrowia jest lepszy niż innych osób, które znam					
b) jestem zdrowszy od innych osób, które znam					
c) przypuszczam, że stan mojego zdrowia ulegnie pogorszeniu					
d) stan mojego zdrowia jest doskonały					

15.3.3. Kwestionariusz oceny jakości życia FACIT-fatigue (wersja polska) [3]

Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Chronicznych (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*) jest narzędziem służącym do mierzenia jakości życia związanej ze zmęczeniem. FACIT-F zawiera miarę subiektywnego wpływu zmęczenia na codzienne życie pacjenta. Narzędzie składa się z 13 pytań. Każde z nich oceniane jest na 5- stopniowej skali od 0 do 4. Wyższe wyniki wskazują większe zmęczenie.

FACIT-F

W każdej linii proszę zaznaczyć odpowiednią odpowiedź, która najlepiej odzwierciedla Pana/Pani stan w ciągu ostatnich 7 dni.

	ZMĘCZENIE	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
1.	Czuję się przemęczony	0	1	2	3	4
2.	Cały czas czuję się osłabiony	0	1	2	3	4
3.	Czuję się wyprany, bez żadnych sił	0	1	2	3	4
4.	Łatwo się męczę	0	1	2	3	4
5.	Ciężko mi cokolwiek zacząć, taki jestem zmęczony	0	1	2	3	4
6.	Ciężko mi cokolwiek skończyć, taki jestem zmęczony	0	1	2	3	4
7.	Jestem pełen energii	0	1	2	3	4
8.	Z łatwością wykonuje moje codzienne czynności	0	1	2	3	4
9.	W ciągu dnia potrzebuje zdrzemnąć się	0	1	2	3	4
10.	Jestem zbyt zmęczony by jeść	0	1	2	3	4
11.	Potrzebuję pomocy w moich codziennych czynnościach	0	1	2	3	4
12.	Czuje się sfrustrowany tym, że jestem zbyt osłabiony by robić rzeczy, na które mam ochotę	0	1	2	3	4
13.	Moje życie towarzyskie jest ubogie, bo jestem ciągle przemęczony	0	1	2	3	4

15.3.4. Ocena aktywności choroby wg skali SLEDAI [4]

Tabela 89.
Ocena aktywności choroby wg. skali SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*)

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, bezsensowność albo senność w ciągu dnia, albo większa lub mniejsza aktywność psychomotoryczna (wzmożenie 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 okołopaznokciowe, wynik biopsji lub angiografii potwierdzający zapalenie naczyń
4	Zapalenie stawów	≥ 2 stawów bolesnych, bolesnych 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.

15.3.5. Klasyfikacja zaostrzeń SLE według SFI [7]

Tabela 90.
Klasyfikacja zaostrzeń SLE według SFI (*SELENA flare index*)

Łagodnie lub umiarkowane zaostrzenie	Poważne zaostrzenie
Zmiana punktacji SELENA-SLEDAI >3	Zmiana punktacji SELENA-SLEDAI >12
Nowe/pogarszające się objawy: liszaj rumieniowaty przewlekły, nadwrażliwość na światło słoneczne, liszaj zanikowy, zapalenie małych naczyń skóry, pęcherzowe oddzielanie się naskórka, owrzodzenia jamy nosowej lub jamy ustnej, zapalenie opłucnej, zapalenie osierdzia, zapalenie stawów, gorączka	Nowe/pogarszające się objawy: mózgową postać tocznia (CNS lupus), zapalenie naczyń, zapalenie nerek, zapalenie mięśni, płytki krwi <60 000, anemia (Hb <7% lub spadek Hb > 3%), wymagające podwojenia dawki prednizonu, hospitalizacja, dawki
Zwiększenie dziennej dawki prednizonu ale nie do wartości >0,5 mg/kg	Dzienna dawka prednizonu >0,5 mg/kg
Dodanie do schematu leczenia niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub Plaquenil	Dodanie do schematu leczenia cyklofosfamidu, azatiopryny, metotreksatu, hospitalizacja
≥1,0 wzrost w skali PGA, ale nie do wartości większej niż 2,5	Wzrost w skali PGA do wartości > 2,5

15.3.6. BILAG [5, 6]

Skala aktywności pozwalają 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 91.
Ocena aktywności choroby wg. skali BILAG (ang. The British Isles Lupus Assessment Group)

	Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
1.	OGÓLNOUSTROJOWE	Gorączka: udokumentowana > 37.5°C Utrata wagi - niekontrolowana > 5% Powiększenie węzłów chłonnych/ powiększenie śledziona Anoreksja	
2.	SKÓRNO-ŚLUZOWE	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.	MIĘŚNIOWO-SZKIELETOWE	Zapalenie mięśni - ciężkie Zapalenie mięśni - łagodne 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	

	Uszkodzenie	Definicja	Punktacja
6.	ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE	Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych/zapalenie płuc	
		Zespół kurczącego się płuca	
		Zapalenie aorty	
		Zapalenie tętnic wieńcowych	
		<i>Lupus peritonitis</i>	
		Wodobrzusze	
		<i>Lupus enteritis/colitis</i>	
		Nieprawidłowe wchłanianie	
		Enteropatia z utratą białka	
		Rzekoma niedrożność jelit	
7.	OCZNE	Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	
		Zapalenie oczodołów/zapalenie mięśni/wytrzeszcz oczu	
		Zapalenie rogówki -ciężkie	
		Zapalenie rogówki - łagodne	
		Zapalenie tęczówki	
		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	
8.	NERKOWE	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	
		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	[]
9.	HEMATOLOGICZNE	Wydalenie białka z moczem 24 h (g) ocena	[]
		Zespół nerczycowy	Tak/Nie
		Poziom kreatyniny (osocze/surowica) $\mu\text{mol/l}$	[]
		GFR (calculated) ml/min/1.73 m ²	
		Aktywny osad moczu	Tak/Nie
		Aktywne zapalenie nerek	Tak/Nie
		Hemoglobina (g/dl) ocena	Ocena []
		Poziom białych krwinek (x 10 ⁹ /l) ocena	Ocena []
		Poziom neutrofilii (x 10 ⁹ /l) ocena	Ocena []
		Poziom limfocytów (x 10 ⁹ /l) ocena	Ocena []
Poziom płytek krwi (x 10 ⁹ /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

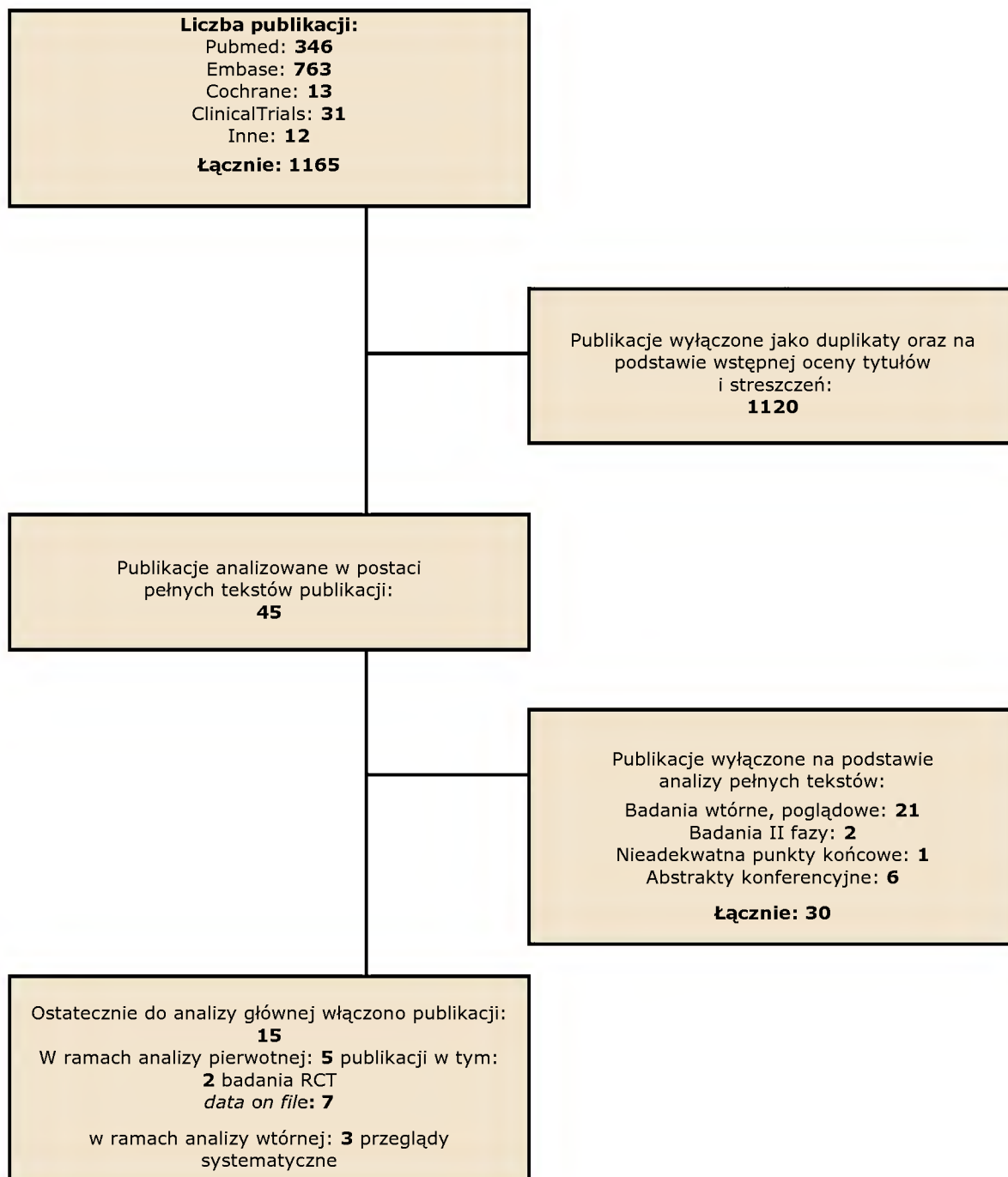
15.3.7. PGA -ogólna ocena lekarska pacjentów (ang. *Physician Global Assessment*) [4, 5]

Ogólna ocena lekarza (ang. *Physician Global Assessment* – PGA) opiera się na trójstopniowej skali mierzącej stopień nasilenia choroby. W skali stosuje się punkty od 0 do 3, gdzie 0 oznacza brak objawów choroby, 1 - łagodne objawy choroby, 2 - umiarkowane objawy choroby oraz 3 – ciężkie objawy choroby.

Physicians Global Assessment _____			
0	1	2	3
None	Mild	Med	Severe

15.4. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



15.5. Opis skali *Jadad*

Tabela 92.
Opis skali *Jadad*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

15.5.1. Ocena wiarygodności badań

Tabela 93.
Ocena wiarygodności badania *BLISS-52*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	5

Tabela 94.
Ocena wiarygodności badania *BLISS-76*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	5

15.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

Tabela 95.
Charakterystyka badania BLISS-52

Kryteria		Oceniane interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wiek powyżej 18 lat; ➤ Zdiagnozowane aktywne SLE (zdefiniowane jako ≥ 6 pkt. w skali SELENA-SLEDAI) zgodnie z kryteriami ACR (<i>American College of Rheumatology</i>); ➤ Seropozytywność pod względem Hep-2 ANA ($\geq 1:80$ IU/MI) i/lub przeciwciał anty-dsDNA (≥ 30 IU/MI), gdzie ≥ 1 test był wykonany w trakcie okresu skreeningowego; ➤ Stabilny schemat terapii SLE na 30 dni przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było stosowanie następujących leków (pojedynczo lub w kombinacjach): <ul style="list-style-type: none"> 9. Prednizon lub ekwiwalent (0-40 mg/dzień w kombinacji z innymi lekami stosowanymi w SLE lub 7,5-40 mg/dzień w monoterapii); 10. Leki antymalaryczne; 11. Niesteroidowe leki przeciw zapalne (NLPZ); Inne terapie immunosupresyjne (methotrexat, azathiopryna, leflunomid, mykofenolan mofetylu, inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, doustny cyklofosfamid, 6-merkaptopuryna, talidomid). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciężka postać nerkowa toczenia (<i>Lupus nephritis</i>) zdefiniowana jako proteinuria $>6g/24$ h lub przez ekwiwalentny wskaźnik białka lub kreatyniny w moczu, lub stężenie kreatyniny we krwi równe 2,5 mg/dL. Aktywna postać nerkowa toczenia, potrzeba wykonywania hemodializ lub stosowania wysokich dawek prednizonu (>100 mg/dzień w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania); ➤ Aktywna postać mózgowia toczenia (<i>CNS lupus</i>) wymagająca specjalnego podejścia terapeutycznego w okresie 2 miesięcy przed początkiem badania; ➤ Ciąża; ➤ Stosowanie jakiegokolwiek terapii celowanej w komórki limfocytów B (rytuksymab, inne terapie anti-CD20, terapie anti-CD22 takie jak epratuzumab, terapie anti-CD52 takie jak alemtuzumab, białko fuzyjne receptora BLyS, TACI-Fc lub belimumab); ➤ Jakakolwiek oceniana w badaniach klinicznych interwencja niebiologiczna 	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano do jednej z grup otrzymującej:</p> <p>1) Standardowa terapia + belimumab 10 mg/kg masy ciała podawane w 1 godzinnym wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek) lub</p> <p>2) Standardowa terapia + placebo podawane w 1 godzinnym wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek)</p> <p>Okres trwania leczenia: 52 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie SRI (ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>); • Aktywność choroby; • Zaostrzenia choroby; • Wskaźniki uszkodzenia narządów; • Redukcja dawek glikokortykosteroidów; • Jakość życia; • Poziomy biomarkerów; • Zgony; • Rezygnacje z badania; • Działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia (TEAE); • Infekcje; • Reakcje w miejscu infuzji; • Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; • Zaburzenia serologiczne (IgG, IgA, IgM) 	5

Kryteria		Oceniane interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
	<p>na 60 dni przed rozpoczęciem badania lub biologiczna na 1 rok przed rozpoczęciem badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dożylny cyklofosfamid; ➤ Terapia anty-TNF, anakinara, IV Ig, prednizolon >100 mg/dzień lub plazmaforeza w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania 			
Parametr		BEL	PL	
Liczba pacjentów, N		290	287	
Płeć (kobiety), n (%)		280 (97,0)	270 (94,0)	
Rasa[†], n (%)	Kaukaska	71 (24,0)	82 (29,0)	
	Azjatycka	116 (40,0)	105 (37,0)	
	Czarna	11 (4,0)	11 (4,0)	
	Latynosi	136 (47,0)	143 (50,0)	
Wiek	Inni[@]	92 (32,0)	89 (31,0)	
	Średni w latach, (SD)	35,4 (10,8)	36,2 (11,8)	
	≤45 lat, n (%)**	236 (81,4)	225 (78,4)	
Średni czas trwania SLE, (SD)		5,0 (5,1)	5,9 (6,2)	
Punktacja w skali SELENA-SLEDAI	Średnia, (SD)	10,0 (3,9)	9,7 (3,6)	
	≥10, n (%)	160 (55,0)	158 (55,0)	
Punktacja w skali PGA, n (%)	Średnia, (SD)	1,4 (0,5)	1,4 (0,5)	
	<1**	32 (11,0)	43 (15,0)	
	1 do <2*	212 (73,1)	195 (67,9)	

Kryteria		Oceniane interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
	≥2**	46 (15,9)	49 (17,1)	
Stopień zajęcia organów BILAG	Przynajmniej 1A lub 2B	172 (59,0)	166 (58,0)	
	Przynajmniej 1A**	54 (18,6)	52 (18,1)	
Wskaźnik trwałego uszkodzenia narządów SLICC	Średnia, (SD)	0,55 (1,00)**	0,55 (0,93)**	
	= 0, n (%)**	193 (66,6)	182 (63,4)	
	= 1, n (%)**	60 (20,7)	70 (24,4)	
Proteinuria (g/24h)	≥2**	37 (12,8)	35 (12,2)	
	≥2, n (%)	19 (7,0)	21 (7,0)	
	Średnia, (SD)	0,5 (0,9)	0,6 (1,2)	
Anty dsDNA pozytywni (>30IU/mL), n (%)		218 (75,0)	205 (71,0)	
Niski poziom dopełniacza C3 (<900 mg/L), n (%)		147 (51,0)	132 (46,0)	
Niski poziom dopełniacza C4 (<16 mg/dL), n (%)		180 (62,0)	160 (56,0)	
BLyS ALOD, n (%)		281 (97,0)	273 (95,0)	
Średnie stężenie immunoglobuliny G γ , (SD), [g/L]		15 (6)	16 (6)	
Średnie stężenie immunoglobuliny A (SD), [g/L]		3,15 (1,38)	3,12 (1,33)	
Średnie stężenie immunoglobuliny M, (SD), [g/L]		1,16 (0,71)	1,17 (0,83)	
Użycie GKS, prednizon lub ekwiwalent, n (%)	Średnia, (SD)	13,2 (9,5)	11,9 (7,9)	
	Dzienne	278 (96,0)	276 (96,0)	
	≥7,5 mg względem wartości początkowej	204 (70,0)	192 (67,0)	
	>0 do ≤7,5**	74 (25,5)	84 (29,3)	
	>7,5 do <20 mg/dzień**	131 (45,2)	136 (47,4)	
	>20 mg/dzień**	73 (25,2)	56 (19,5)	

Kryteria		Oceniane interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
	Leki antymalaryczne, n (%)	185 (63,8)	201 (70,0)	
	Ogółem	123 (42,0)	122 (43,0)	
	Azatiopryna	84 (29,0)	68 (24,0)	
Leki immunosupresyjne ±, n (%)	Cyklosporyna&**	2 (0,7)	6 (2,1)	
	Cyklofosfamid&**	1 (0,3)	2 (0,7)	
	Leflunomid&**	3 (1,0)	2 (0,7)	
	Metotreksat	20 (7,0)	35 (12,0)	
	Mykofenolan	17 (6,0)	19 (7,0)	
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**	58 (20,9)	59 (20,6)	
	Ogólnoustrojowe, n (%)	26 (9,0)	28 (10,0)	
	Skórno-skurczowe, n (%)	174 (60,0)	172 (60,0)	
	Neuropsychiatryczne, n (%)	0	0	
Stopień zajęcia organów w skali BILAG A lub B	Mięśniowo-szkieletowe, n (%)	160 (55,0)	147 (51,0)	
	Sercowo-oddechowe, n (%)	6 (2,0)	12 (4,0)	
	Zapalenie naczyń krwionośnych, n (%)	33 (11,0)	22 (8,0)	
	Nerkowe, n (%)	34 (12,0)	38 (13,0)	
	Hematologiczne, n (%)	53 (18,0)	52 (18,0)	

&Liczby pacjentów N: BLISS-52, BEL = 285, PL = 283; BLISS-76, BEL = 268, PL = 271;

@Rdzenni mieszkańcy Alaski lub Indianie z Ameryki Północnej/Centralnej/Południowej;

‡Pacjenci mogli być skategoryzowani do więcej niż 1 subgrupy rasowej;

**Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2];

±Wyłączając leki antymalaryczne (hydroksychlorochinę, chlorochinę, mepakrynę);

\$W badaniu *BLISS-52* u jednego pacjenta z grupy otrzymującej BEL w dawce 10 mg zdiagnozowano w pomiarze początkowym hipogammaglobulinemię stopnia 2

Uwagi dotyczące badania:

Hipoteza badawcza: badanie zaprojektowane w metodyce *superiority*

Podtyp badania: II A

Ilość ośrodków: 90 ośrodków w 13 krajach

Kryteria włączenia i wykluczenia: określono precyzyjne,

Kryteria		Oceniane interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
<p>Sposób określenia wielkości próby: Wielkość próby wynosząca 270 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych została oszacowana przez autorów obu badań włączonych do analizy by wykryć 14% zmianę na korzyść BEL w odpowiedzi na leczenie w stosunku do grupy PL po 52 tygodniach leczenia z 90% mocą statystyczną i 5% poziomem istotności. Wybór 14% zmiany został dokonany na podstawie wcześniejszych wyników pochodzących z badania II fazy (Wallace 2009)</p> <p>Opis metody randomizacji: randomizacja przy użyciu systemu IVRS (<i>interactive voice-response</i>); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na ocenę w skali SELENA-SLEDAI (6-9 vs ≥ 10 pkt.), proteinurię (<2 g/24h vs ≥ 2 g/24h) oraz pochodzenie etniczne (pochodzenie afrykańskie lub rdzenni mieszkańcy Alaski, Indianie z Ameryki Północnej, Południowej i Centralnej Ameryki vs inni).</p> <p>Ukrycie kodu randomizacji: brak danych</p> <p>Zaślepienie badania klinicznego: metoda podwójnego zaślepienia (<i>double-blind</i>);</p> <p>Analiza „intention-to-treat”: Dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zachowana została analiza ITT (nie zachowana dla punktów końcowych dotyczących jakości życia, biomarkerów oraz użycia GKS)</p> <p>Utrata pacjentów z badania: W trakcie 52 tyg. leczenia utracono z badania 6 pacjentów z grupy BEL oraz 3 chorych z grupy PL.</p> <p>Sponsorzy: GlaxoSmithKline, Human Genome Sciences</p> <p>Stan upublicznienia: Lancet. 2011 Feb 26;377(9767):721-31</p>				

Tabela 96.
Charakterystyka badania BLISS 76

Kryteria		Oceniana interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Wiek powyżej 18 lat; ➤ Zdiagnozowane aktywne SLE (zdefiniowane jako ≥ 6 pkt. w skali SELENA-SLEDAI) zgodnie z kryteriami ACR (<i>American College of Rheumatology</i>); ➤ Seropozytywność pod względem Hep-2 ANA ($\geq 1:80$ IU/MI) i/lub przeciwciał anti-dsDNA (≥ 30 IU/MI), gdzie ≥ 1 test był wykonany w trakcie okresu skreeningowego; ➤ Stabilny schemat terapii SLE na 30 dni przed rozpoczęciem badania. Dozwolone było stosowanie następujących leków (pojedynczo lub w kombinacjach): 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ciężka postać nerkowa tocznia (<i>Lupus nephritis</i>) zdefiniowana jako proteinuria >6g/24 h lub przez ekwiwalentny wskaźnik białka lub kreatyniny w moczu, lub stężenie kreatyniny we krwi równe 2,5 mg/dL. Aktywna postać nerkowa tocznia, potrzeba wykonywania hemodializ lub stosowania wysokich dawek prednizolonu (>100 mg/dzień w ciągu 90 dni przed rozpoczęciem badania; ➤ Aktywna postać mózgowia tocznia (<i>CNS lupus</i>) wymagająca specjalnego podejścia terapeutycznego w okresie 2 miesięcy przed początkiem badania; ➤ Ciąża; 	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano do jednej z grup otrzymującej:</p> <p>1) Standardowa terapia + belimumab 10 mg/kg masy ciała podawane w 1 godzinnym wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek) oraz (20 dawek) do 76 tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie SRI (ang. <i>Systemic Lupus Erythematosus Responder Index</i>); • Aktywność choroby; • Zaostrzenia choroby; • Wskaźniki uszkodzenia narządów; • Redukcja dawek glikokortykosteroidów; • Poziomy biomarkerów; • Jakość życia; • Zgony; 	5

Kryteria		Oceniana interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
<p>12. Prednizon lub ekwiwalent (0-40 mg/dzień w kombinacji z innymi lekami stosowanymi w SLE lub 7,5-40 mg/dzień w monoterapii);</p> <p>13. Leki antymalaryczne;</p> <p>14. Niesteroidowe leki przeciw zapalne (NLPZ);</p> <p>Inne terapie immunosupresyjne (methotrexat, azathiopryna, leflunomid, mykofenolan mofetylu, inhibitory kalcyneuryny, sirolimus, doustny cyklofosfamid, 6-merkaptopuryna, talidomid).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Stosowanie jakiegokolwiek terapii celowanej w komórki limfocytów B (rytuksymab, inne terapie anti-CD20, terapie anti-CD22 takie jak epratuzumab, terapie anti-CD52 takie jak alemtuzumab, białko fuzyjne receptora BlyS, TACI-Fc lub belimumab); ➤ Jakakolwiek oceniana w badaniach klinicznych interwencja niebiologiczna na 60 dni przed rozpoczęciem badania lub biologiczna na 1 rok przed rozpoczęciem badania; ➤ Dożylny cyklofosfamid; ➤ Terapia anti-TNF, anakinara, IV Ig, prednizolon >100 mg/dzień lub plazmaforeza w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania; ➤ Żywa szczepionka otrzymana w ciągu 1 miesiąca trwania badania 	<p>lub</p> <p>2) Standardowa terapia + placebo podawane w 1 godzinnym wlewie dożylnym dnia 0, 14 i 28, a następnie co 28 dni aż do 48 tyg. (14 dawek) oraz (20 dawek) do 76 tyg.</p> <p>Okres trwania leczenia: 52 i 76 tyg</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Rezygnacje z badania; • Działania niepożądane powstałe w trakcie leczenia (TEAE); • Infekcje; • Reakcje w miejscu infuzji; • Nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych; • Zaburzenia serologiczne (IgG, IgA, IgM) 	
Parametr		BEL	PL	
Liczba pacjentów, N		273	275	
Płeć (kobiety), n (%)		259 (94,9)	252 (91,6)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	189 (69,2)	188 (68,4)	
	Azjatycka	11 (4,0)	11 (4,0)	
	Czarna	39 (14,3)	39 (14,2)	
	Latynosi	56 (20,5)	55 (20,0)	
	Inni®	34 (12,5)	36 (13,1)	
Wiek	Średni w latach, (SD)	40,5 (11,1)	40,0 (11,9)	
	≤45 lat, n (%)**	178 (65,2)	189 (68,7)	

Kryteria		Oceniana interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
Średni czas trwania SLE, (SD)		7,2 (7,5)	7,4 (6,7)	
Punktacja w skali SELENA-SLEDAI	Średnia, (SD)	9,5 (3,6)	9,8 (4,0)	
	≥10, n (%)	136 (49,8)	140 (50,9)	
Punktacja w skali PGA, n (%)	Średnia, (SD)	1,4 (0,5)	1,5 (0,5)	
	<1**	51 (18,7)	33 (12,0)	
	1 do <2*	175 (64,1)	196 (71,3)	
Stopień zajęcia organów BILAG	≥2**	47 (17,2)	46 (16,7)	
	Przynajmniej 1A lub 2B	160 (58,6)	187 (68,0)	
Wskaźnik trwałego uszkodzenia narządów SLICC	Przynajmniej 1A**	24 (8,8)	37 (13,5)	
	Średnia, (SD)	1,0 (1,4)	1,0 (1,5)	
	= 0, n (%)**	145 (53,1)	145 (52,7)	
	= 1, n (%)**	62 (22,7)	66 (24,0)	
Proteinuria (g/24h)	≥2**	66 (24,2)	64 (23,3)	
	≥2, n (%)	15 (5,5)	11 (4,0)	
Średnia, (SD)		0,4 (0,7)	0,4 (0,8)	
Anty dsDNA pozytywni (>30IU/mL), n (%)		179 (65,6)	174 (63,3)	
Niski poziom dopełniacza C3 (<900 mg/L), n (%)		115 (42,0)	116 (42,0)	
Niski poziom dopełniacza C4 (<16 mg/dL), n (%)		147 (54,0)	143 (52,0)	
BLYS ALOD, n (%)		263 (98,1)	268 (98,9)	
Średnie stężenie immunoglobuliny G γ , (SD), [g/L]		17,21 (5,57)	17,16 (5,99)	
Średnie stężenie immunoglobuliny A (SD), [g/L]		3,0 (1,5)	3,0 (1,5)	
Średnie stężenie immunoglobuliny M, (SD), [g/L]		1,2 (0,9)	1,1 (0,7)	
Użycie GKS, prednizon lub ekwiwalent, n (%)	Średnia, (SD)	8,4 (7,9)	9,4 (8,9)	
	Dziennie	200 (73,3)	212 (77,1)	
	≥7,5 mg względem wartości początkowej	120 (44,0)	126 (45,8)	
	>0 do ≤7,5**	80 (29,3)	86 (31,3)	
	>7,5 do <20 mg/dzień**	81 (29,7)	76 (27,8)	
>20 mg/dzień**		39 (14,3)	50 (18,2)	

Kryteria		Oceniana interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
	Leki antymalaryczne, n (%)	168 (61,5)	180 (65,5)	
	Ogółem	148 (54,2)	154 (56,0)	
	Azatiopryna	58 (21,2)	57 (20,7)	
	Cyklosporyna&**	5 (1,8)	5 (1,8)	
Leki immunosupresyjne ±, n (%)	Cyklofosfamid&**	2 (0,7)	2 (0,7)	
	Leflunomid&**	1 (0,4)	3 (1,1)	
	Metotreksat	39 (14,3)	60 (21,9)	
	Mykofenolan	50 (18,3)	42 (15,2)	
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)**	101 (37,0)	119 (43,3)	
	Ogólnoustrojowe, n (%)	38 (13,9)	38 (13,8)	
	Skórno-skurczowe, n (%)	141 (51,6)	178 (64,7)	
	Neuropsychiatryczne, n (%)	7 (2,6)	6 (2,2)	
Stopień zajęcia organów w skali BILAG A lub B	Mięśniowo-szkieletowe, n (%)	179 (65,6)	195 (70,9)	
	Sercowo-oddechowe, n (%)	15 (5,5)	9 (3,3)	
	Zapalenie naczyń krwionośnych, n (%)	18 (6,6)	30 (10,9)	
	Nerkowe, n (%)	24 (8,8)	21 (7,6)	
	Hematologiczne, n (%)	35 (12,8)	35 (12,7)	

&Liczby pacjentów N: BLISS-52, BEL = 285, PL = 283; BLISS-76, BEL = 268, PL = 271;

@Rdzenni mieszkańcy Alaski lub Indianie z Ameryki Północnej/Centralnej/Południowej;

¥Pacjenci mogli być skategoryzowani do więcej niż 1 subgrupy rasowej;

**Dane zaczerpnięte z materiałów FDA [2];

±Wyłączając leki antymalaryczne (hydroksychlorochinę, chlorochinę, mepakrynę)

Uwagi dotyczące badania:

Hipoteza badawcza: badanie zaprojektowane w metodyce *superiority*

Podtyp badania: II A

Ilość ośrodków: 136 ośrodków w 19 krajach

Kryteria włączenia i wykluczenia: określono precyzyjne,

Sposób określenia wielkości próby: Wielkość próby wynosząca 270 pacjentów w każdej z grup terapeutycznych została oszacowana przez autorów obu badań włączonych do analizy by wykryć 14% zmianę na korzyść BEL w odpowiedzi na leczenie w stosunku do grupy PL po 52 tygodniach leczenia z 90% mocą statystyczną i 5% poziomem istotności. Wybór 14% zmiany został dokonany na podstawie wcześniejszych wyników pochodzących z badania II fazy (Wallace 2009)

Opis metody randomizacji: randomizacja przy użyciu systemu IVRS (*interactive voice-response*); randomizację przeprowadzono po stratyfikacji ze względu na ocenę w skali SELENA-SLEDAI (6-9 vs ≥ 10 pkt.), proteinurię (<2 g/24h vs ≥ 2 g/24h) oraz pochodzenie etniczne (pochodzenie afrykańskie lub rdzenni mieszkańcy Alaski, Indianie z Ameryki Północnej, Południowej i Centralnej Ameryki vs inni).

Ukrycie kodu randomizacji: brak danych

Zaślepienie badania klinicznego: metoda podwójnego zaślepienia (*double-blind*);

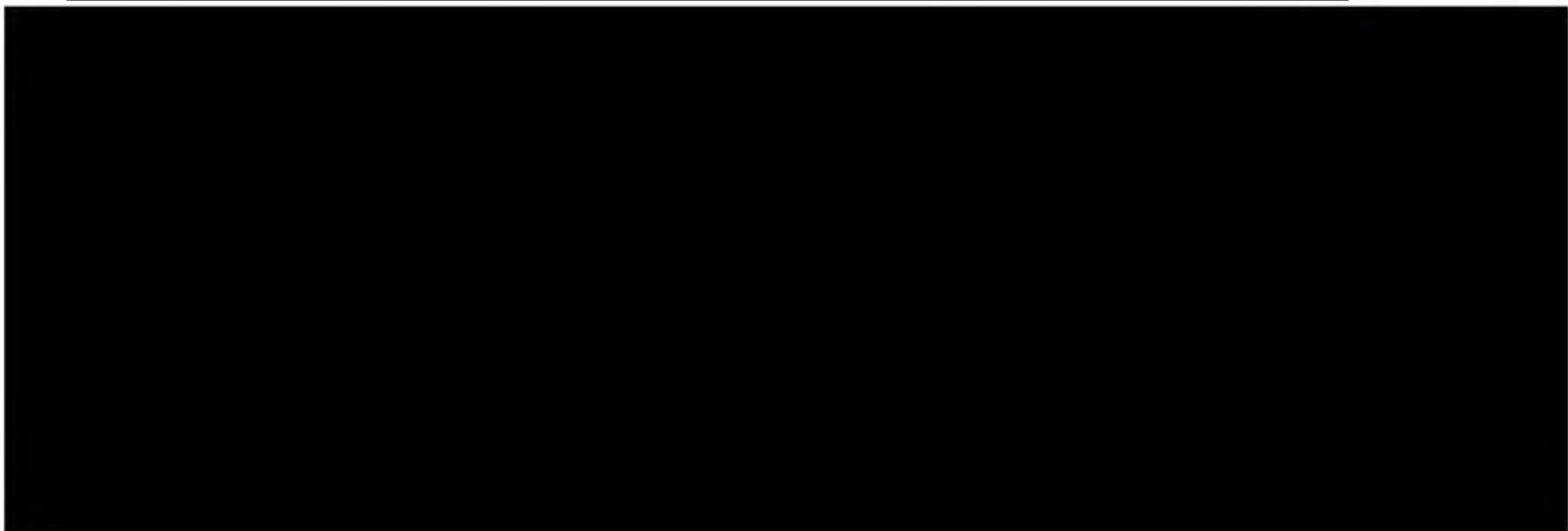
Analiza „intention-to-treat”: Dla większości punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa zachowana została analiza ITT (nie zachowana dla punktów końcowych dotyczących jakości życia, biomarkerów oraz użycia GKS)

Utrata pacjentów z badania: W trakcie 52 tyg. leczenia utracono z badania 3 pacjentów z grupy BEL oraz 4 chorych z grupy PL.

Sponsorzy: GlaxoSmithKline, Human Genome Sciences

Kryteria		Oceniana interwencje	Oceniane punkty końcowe	Jadad
Włączenia	Wykluczenia			
Stan upublicznienia: <i>Arthritis & Rheumatism 2011</i>				

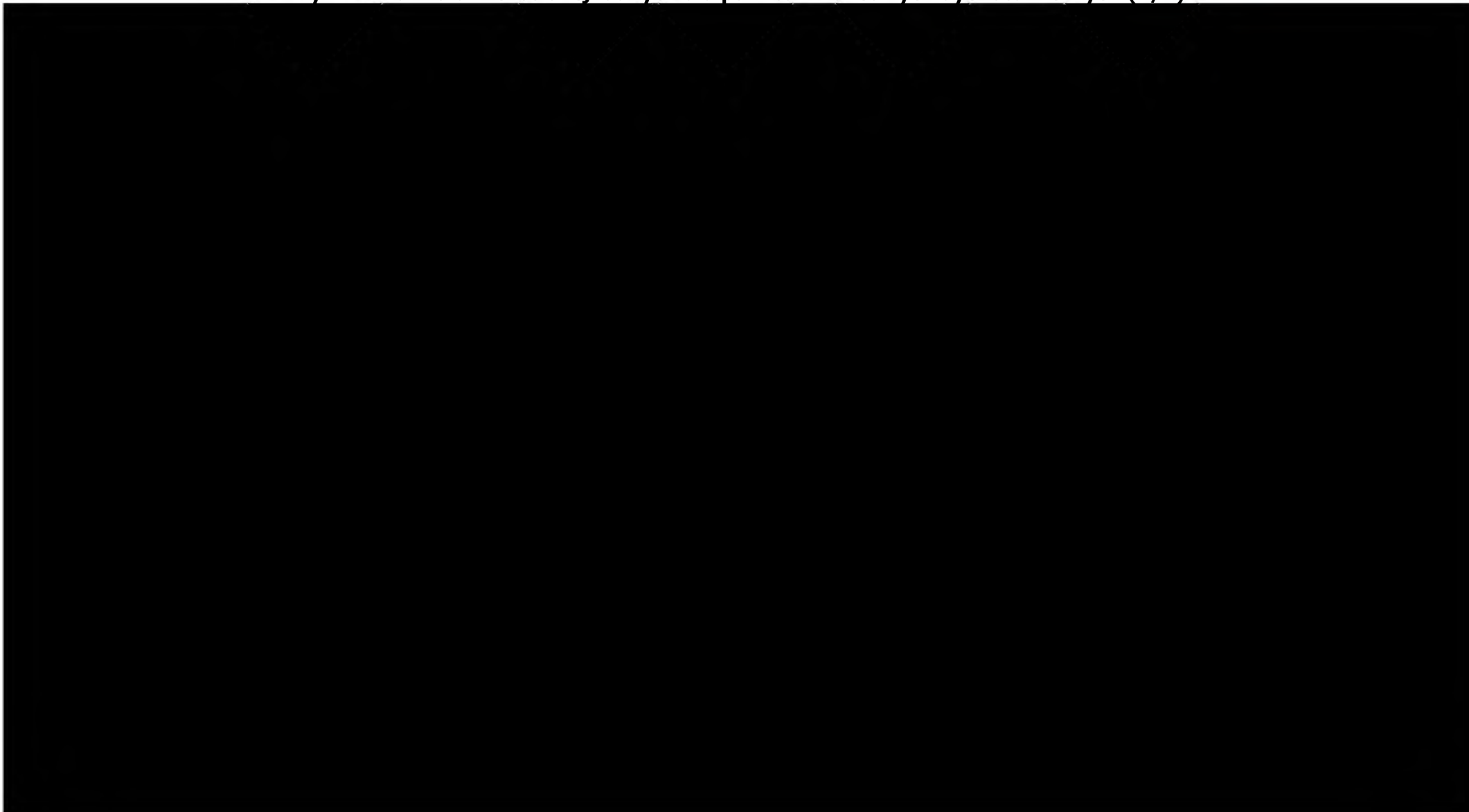




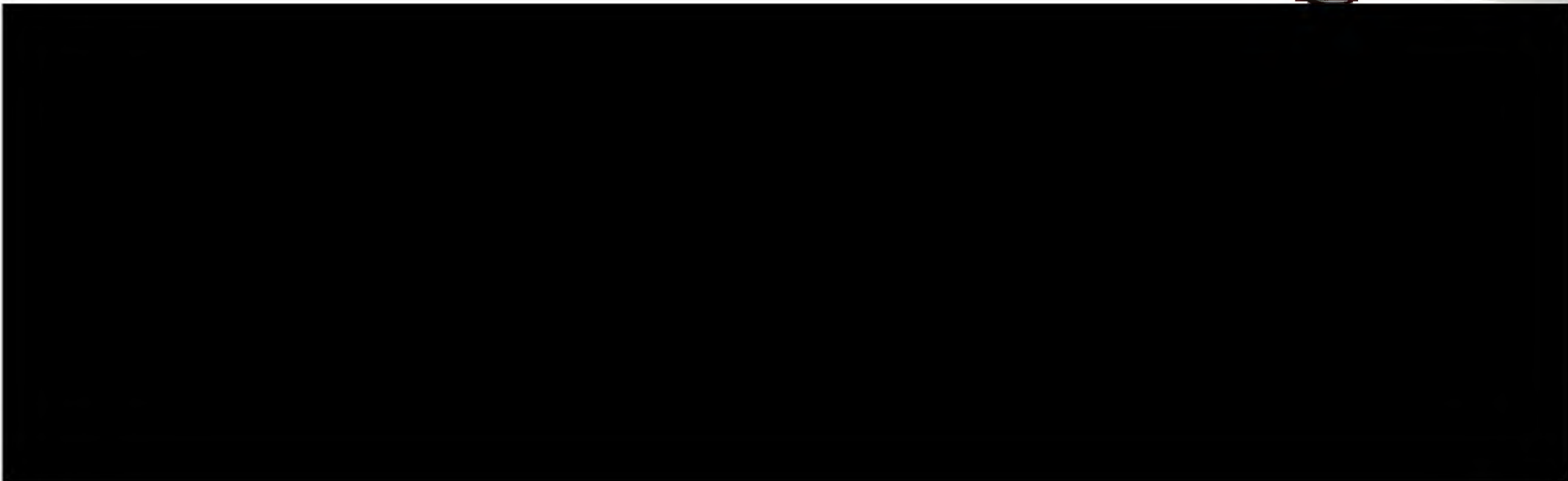
Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)



Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)



Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)



16. PIŚMIENICTWO

16.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 [updated September 2008]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org, 2008.
3. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
4. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. British Medical Journal 2004;328:1490-1494.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Controlled Clin Trials 1996; 17: 1–12.
6. 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.

16.2. Badania włączone do analizy głównej

1. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE., Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, Leon MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, and Petri MA. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011 377:721-731.
2. Benlysta Clinical Data (data on file)
3. National Institute For Health and Clinical Excellence Single Technology Appraisal (STA). Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus GlaxoSmithKline Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence. 13 April 2011 (data on file)
4. FDA Briefing Package (data on file).
5. Center For Drug Evaluation and Research, application number: 125370. Medical review(s) (data on file).
6. Benlysta_NICE_GSK_Clarification Letter 2011.06.02 (data on file).
7. NICE_Pooling_rationales – (data on file).

8. Furie R., Petri M., Zamani O., Cervera R., Wallace D. A phase 3 randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits BlyS, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. Accepted: Aug 09 2011 (publikacja nadesłana przez Firmę Zlecającą).
9. Van Vollenhoven Ronald F, Michelle A Petri, Ricard Cervera, David A Roth, Beulah N Ji, Christi S Kleoudis, Z John Zhong, William Freimuth. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012 Apr 5.
10. Manzi Susan, Sánchez-Guerrero Jorge, T Merrill Joan, Furie Richard. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012 May 11.
11. Stohl William, Hiepe Falk, Latinis Kevin M., Thomas Mathew, Scheinberg Morton A, Clarke Ann, Aranow Cynthia, Wellborne Frank R. Belimumab Reduces Autoantibodies, Normalizes Low Complement, and Reduces Select BCellPopulations in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan 24.
12. Materiały nadesłane przez Firmę Zlecającą (populacja z wysoką aktywnością choroby-podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie glikokortykosteroidów)- data on file.

16.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. <http://www.ema.europa.eu>
3. <http://www.fda.gov>
4. <http://www.urpl.gov.pl/>
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Benlysta®
6. Neuner R. Belimumab (Benlysta®) for reducing disease activity in adult patients with active, autoantibody-positive, SLE on standard therapy; FDA perspective. Materiały FDA – www.fda.gov
7. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ and Freimuth WW. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009 61:1168-1178.
8. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, Wellborne FR, Burnette M, Condemni J, Zhong ZJ, Pineda L, Klein J, Freimuth WW; on Behalf of the LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun 5.
9. <http://www.gsk.com.pl/glowna/Aktualnosc.html?aid=369>.
10. Okresowy rejestr działań niepożądanych PSUR dla preparatu Benlysta® udostępniony przez Firmę Zlecającą.

11. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego Benlysta (belimumab) a reakcjami nadwrażliwości oraz reakcjami związanymi z podaniem dożylnym leku. GSK 27 lutego 2012 r. Warszawa.

16.4. Ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Benlysta®
3. 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.
4. 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. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Ann *Rheum Dis.* 2008 Feb; 67(2): 195-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Isenberg%20D%22%5BAuthor%5D>
5. Informacja prasowa <http://www.gsk.com.pl>
6. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ and Freimuth WW. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1168-1178.
7. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ and Freimuth W. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009 61:1143-1151.
8. Wigglesworth AK, Ennis KM and Kockler DR. Belimumab: a BLYS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1955-1961.
9. Ulotka rejestracyjna FDA dla preparatu Benlysta®
10. Belimumab for the treatment of active autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. Evidence Review Group Report commissioned by the National Health Service Research & Development Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Evidence. Martin Connock, Senior Research Fellow, Warwick Evidence Ewen Cummins, Health Economist, McMDC Ltd. This report was commissioned by the National Institute for Health Research Health Technology Assessment Programme as project number: 10/73/01
11. Boyce E., Bryan E, Cusco E. Belimumab: review of use in systemic lupus erythematosus. *Clinical Therapeutics* 2012
12. Projekt programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układowego (SLE) belimumabem”.
13. Majdan Maria, Toczeń rumieniowaty układowy, *Reumatologia* 2012; 50, 2: 103 – 110.

16.5. Opisy skal

1. Informacje ze strony internetowej <http://www.farmakoekonomika.org/files/pomiar%20uzytecznosci%20-%20dr%20Dominik%20Golicki.pdf>
2. Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. *Kardiol Pol* 2009; 67: 1165-1169.
3. Informacje ze strony internetowej http://chirurgia-pomorska.edu.pl/testy_psychologiczne_ad1.php
4. Systemic Lupus Erythematosus disease activity index Sclera modification. <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/indexes/sledai.pdf>.
5. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major fares in SLE clinical trials. *Lupus* 1999; 8: 685-691
6. 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
7. Petri M, Kim MY, Kalunian KC. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2005;353:2550-8.

16.6. Badania wyłączone z analizy na podstawie pełnych tekstów

16.6.1. Badania wtórne, poglądowe

1. Thanou-Stavraki A, Sawalha AH. An update on belimumab for the treatment of lupus. *Biologics* 2011; 5:33-43.
2. Belimumab: anti-BLyS human monoclonal antibody, anti-BLyS monoclonal antibody, BmAb, human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator. *Drugs R D* 2008; 9:197-202.
3. Dörner T, Kinnman N, Tak PP. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther* 2010; 125:464-475.
4. Bruce IN. Re-evaluation of biologic therapies in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:273-277
5. Hahn BH. Targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes, failures and future. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: Suppl 1:i64-i66.
6. Looney RJ. B cell-Targeted therapies for systemic lupus erythematosus: An update on clinical trial data. *Drugs* 2010; 70:529-540.
7. Wiglesworth AK, Ennis KM and Kockler DR. Belimumab: a BLyS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1955-1961.
8. Beers M H, Porter R S, Jones T V, Kplan J L, Berkwits M. The Merck manual – podręcznik diagnostyki i terapii. Elsevier Urban & Partner Wrocław. Wydanie trzecie polskie 2008: s.340-345.

9. 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.
10. Wieliczko M. Toczeń rumieniowaty układowy. *Terapia*, 2009, (218) str. 41-45.
11. Chwalińska-Sadowska H, Olesińska M. Toczeń rumieniowaty układowy (Standardy PTR). *Reumatologia*, 2004, T. 42, Suplement 1.
12. Olesińska M., Chwalińska-Sadowska H. Nowe trendy w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego. "Terapia" nr 2 (175), Luty 2006, Str: 18-21.
13. Białynicki-Birula R., Kołodziej T. Leczenie toczenia rumieniowatego. *Terapia*, 2005 (163), Str: 37-40.
14. Dziewit T., Kucharz E., Leczenie toczenia rumieniowatego układowego - współczesne możliwości i perspektywy. *Terapia*, 2009, (203) , Str: 15-19.
15. Samborski W. Farmakoterapia toczenia rumieniowatego układowego – nowe kierunki i metody eksperymentalne. *Postępy Dermatologii i Alergologii XXI*; 2004/1.
16. 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.
17. 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.
18. 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
19. Nicpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Galdman DD. Frequency and determinants of flare and persistently active diseases in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009, 9, 1152-1158.
20. Więsik-Szewczyk E, Lacki JK, Feleszko W, Olesińska M. Target Therapies in Systemic Lupus Erythematosus: Current State of the Art. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 2010, 10.
21. Thumboo J, Strand V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Acad Med Singapore* 2007 36:115-122.

16.6.2. Badania II fazy

1. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, Petri MA, Ginzler EM, Chatham WW, McCune WJ, Fernandez V, Chevrier MR, Zhong ZJ and Freimuth WW. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1168-1178.
2. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W, Chatham WW, Strand V, Weinstein A, Chevrier MR, Zhong ZJ and Freimuth W. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum* 2009 61:1143-1151.

16.6.3. Nieadekwatne punkty końcowe (biochemia, farmakokinetyka)

1. Jacobi AM, Huang W, Wang T, Freimuth W, Sanz I, Furie R, Mackay M, Aranow C, Diamond B and Davidson A. Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010; 62:201-210.

16.6.4. Abstrakty konferencyjne

1. Petri M, Mccune J, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Ginzler EM, Stohl W, Chatham W, Weinstein A, Pineda L, Zhong ZJ, Klein J, Hough D and Freimuth W. Five-years of treatment with belimumab, a BLYS-specific inhibitor, in patients with systemic Lupus Erythematosus (SLE): Long-term safety and efficacy analyses. *Int J Rheum Dis* 2010; 13:110
2. Navarra S, Thomas M, Kim HY, Lan JL, Hall S, Li EK, Levy RA, Gallacher A, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W and Petri M. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduced disease activity, flares, and steroid use in patients with seropositive systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-52 study. *Int J Rheum Dis* 2010; 13:112.
3. Kang YM, Lee KW, Ramiterre EB, Chen YC, Kim SI, Tarey S, Gallacher A, Pineda L, Zhong ZJ, Hough D and Freimuth W. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, significantly improved physical functioning, fatigue, and other health-related quality of life (HRQoL) measures in patients with seropositive. *Int J Rheum Dis* 2010; 13:110-111.
4. Petri M, Van Vollenhoven RF, Zamani O, Furie RA, Tegzova D, Clarke AE, Houssiau F, Mckay J, Pasquali JL, Alten R, Armengol HA, Fiechtner J, Hough D, Zhong ZJ, Freimuth W and Cervera R. Belimumab, a BLYS-specific inhibitor, reduces disease activity and severe flares in seropositive systemic lupus erythematosus (SLE) patients: BLISS-76 study. *Int J Rheum Dis* 2010; 13:111-112.
5. D'Cruz D, Tanasescu C, Navarra S, Guzman R, Gallacher A, Levy RA, Li EK, Thomas M, Jimenez RE, Leon MG, Hall S, Lan JL, Kim HY, Pineda L, Zhong J and Freimuth WW. Belimumab, a blys-specific inhibitor, reduced disease activity, flares and prednisone use in patients with active seropositive sle: Phase 3 bliss-52 study. *Rheumatology (UK)* 2010; 49:i2.
6. Petri M, Mccune J, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Ginzler EM, Stohl W, Chatham W, Weinstein A, Pineda L, Zhong ZJ, Klein J, Hough D and Freimuth W. Five-years of treatment with belimumab, a BLYS-specific inhibitor, in patients with systemic Lupus Erythematosus (SLE): Long-term safety and efficacy analyses. *Int J Rheum Dis* 2010; 13:110.

17. SPIS TABEL

Tabela 1. Zestawienie odnalezionych badań klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia zgodne ze schematem PICO	26
Tabela 2. Szczegóły dotyczące badań włączonych do analizy porównawczej (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>)..	33
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>)	35
Tabela 4. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań <i>BLISS-52</i> oraz <i>BLISS-76</i>	36
Tabela 5. Charakterystyka interwencji (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>)	38
Tabela 6. Charakterystyka analizowanych punktów końcowych (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>)	41
Tabela 7. Liczby i odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (<i>BLISS 52</i> [^] , <i>BLISS 76</i> [#])	43
Tabela 8. Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS 52</i>).....	43
Tabela 9. Wyniki dla komponentów SRI z badań włączonych do analizy wraz z obliczonymi ilorazami szans; BEL vs PL (<i>BLISS-52</i> [^] , <i>BLISS-76</i> [#])	44
Tabela 10. Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>)	46
Tabela 11. Średnie zmiany w punktacji w skalach SELENA SLEDAI oraz PGA w stosunku do wartości wyjściowej podczas 52 tygodni obserwacji; BEL vs PL (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>) [2]	47
Tabela 12. Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby (łagodne do umiarkowanego lub poważne) wraz z obliczonym przez autorów badań <i>BLISS-52</i> i <i>BLISS-76</i> parametrem HR [4]	48
Tabela 13. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia choroby (ogółem i poważne) w trakcie 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>)	48
Tabela 14. Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52</i>).....	49
Tabela 15. Ocena jakości życia mierzona w skali SF-36 PCS; BEL vs PL (<i>BLISS- 52</i> , <i>BLISS-76</i>)	50
Tabela 16. Ocena jakości życia - poszczególne domeny skali SF-36; BEL vs PL (<i>BLISS- 52</i> , <i>BLISS-76</i>)	51
Tabela 17. Ocena jakości życia mierzonej w skali EQ-5D; BEL vs PL (<i>BLISS- 52</i> , <i>BLISS-76</i>)	52
Tabela 18. Ocena jakości życia mierzona w skali <i>FACIT-Fatigue</i> ; BEL vs PL (<i>BLISS- 52</i> , <i>BLISS-76</i>)..	54
Tabela 19. Liczby i odsetki pacjentów, u których obniżono dawki GKS w trakcie 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>)....	55
Tabela 20. Parametry NNT dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52</i>).....	56
Tabela 21. Średnie zmiany poziomów biomarkerów (anty-dsDNA, ANA, anty-Sm, aCL oraz dopełniacz C3 i C4) w stosunku do wartości wyjściowej podczas 52 tygodni obserwacji; BEL vs PL (<i>BLISS-52</i> , <i>BLISS-76</i>) [2]	57
Tabela 22. Liczby i odsetki pacjentów, którzy osiągnęli normalny poziom gammaglobulin, dopełniacza C3 (mniej niż 0,90 g/L) oraz C4 lub zmienili status Anty-dsDNA pozytywny na	

negatywny podczas 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76) [1, 8]	58
Tabela 23. Parametry EBM dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)	59
Tabela 24. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans – okres obserwacji 52 tyg.; BEL vs PL (BLISS-52)	61
Tabela 25. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w ciągu 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76)	62
Tabela 26. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zostali utraceni z okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52, BLISS-76).....	63
Tabela 27. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne i ciężkie działania niepożądane w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)	63
Tabela 28. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)	64
Tabela 29. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52).....	65
Tabela 30. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji w miejscu w podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)	66
Tabela 31. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia u przynajmniej 10% pacjentów w ciągu 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52)	66
Tabela 32. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych podczas 52 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-52).....	68
Tabela 33. Zmiana w stężeniach immunoglobulin po 52 tyg. leczenia względem wartości początkowych; BEL vs PL (BLISS-52)	68
Tabela 34. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon wraz z obliczonym ilorazem szans – okres obserwacji 76 tyg.; BEL vs PL (BLISS-76)^	69
Tabela 35. Liczby i odsetki pacjentów, którzy zrezygnowali z badania w ciągu 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76) [8].....	70
Tabela 36. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poważne i ciężkie działania niepożądane w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76)	70
Tabela 37. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76)	71
Tabela 38. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły infekcje w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76).....	72
Tabela 39. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły reakcje w miejscu iniekcji w podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76)	72
Tabela 40. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia, występujące u przynajmniej 10% pacjentów, w ciągu 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76)	73
Tabela 41. Parametr NNH; BEL vs PL (BLISS-76).....	74
Tabela 42. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych podczas 76 tyg. terapii wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (BLISS-76) [8].....	75

Tabela 43. Parametr NNT; BEL vs PL (<i>BLISS-76</i>)	76
Tabela 44. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań <i>BLISS-52</i> oraz <i>BLISS-76</i> [6]	77
Tabela 45. Liczby i odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie wraz z obliczonym ilorazem szans – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	79
Tabela 46. Parametr RB i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	79
Tabela 47. Wyniki dla komponentów SRI z badań włączonych do analizy wraz z obliczonymi ilorazami szans – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>) [6]	80
Tabela 48. Parametr RB i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	81
Tabela 49. Średnie zmiany punktacji w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej podczas 52 tygodni obserwacji – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>) [6]	82
Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których obniżono dawki GKS w trakcie 52 tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>) [6]	83
Tabela 51. Parametr RB i NNT dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	83
[REDACTED]	
Tabela 53. Liczby i odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie wraz z obliczonym ilorazem szans – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	87
Tabela 54. Parametr RB i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	87
Tabela 55. Wyniki dla komponentów SRI z badań włączonych do analizy wraz z obliczonymi ilorazami szans – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>) [12]	88
Tabela 56. Parametr RB i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	89
Tabela 57. Średnie zmiany punktacji w skali SELENA-SLEDAI w stosunku do wartości wyjściowej podczas 24-, 52 i 76- tygodniowego okresu obserwacji – subpopulacja pacjentów z wysoką aktywnością choroby; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	90
Tabela 58. Mediana czasu do wystąpienia zaostrzenia choroby wraz z obliczonym przez autorów badań <i>BLISS-52</i> i <i>BLISS-76</i> parametrem HR	91
Tabela 59. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaostrzenia choroby w trakcie 52- i 76- tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	91
Tabela 60. Parametr RR i NNT dotyczący porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52</i>)	92

Tabela 61. Liczby i odsetki pacjentów, u których obniżono dawki GKS w trakcie 52- i 76-tygodniowego okresu obserwacji wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	93
Tabela 62. Parametry RB i NNT dotyczące porównawczej oceny efektywności interwencji BEL vs PL (<i>BLISS-52, BLISS-76</i>)	94
Tabela 63. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań <i>BLISS-52</i> oraz <i>BLISS-76</i> (<i>pooled analysis</i>)	97
Tabela 64. Ocena skuteczności klinicznej; BEL vs PL (<i>pooled analysis</i>)	101
Tabela 65. Ocena skuteczności klinicznej; BEL vs PL (<i>pooled analysis</i>)	105
Tabela 66. Hazard względny wystąpienia zaostrzenia choroby; BEL vs PL (<i>pooled analysis</i>)	107
Tabela 67. Liczby i odsetki pacjentów (populacja ChPL), u których wystąpiły działania niepożądane wraz z obliczonym ilorazem szans; BEL vs PL (<i>pooled analysis</i>)	108
Tabela 68. Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem belimumabu w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [5]	110
Tabela 69. Potwierdzone medycznie działania niepożądane pogrupowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA SOC	114
Tabela 70. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane zarejestrowane w trakcie leczenia BEL (<i>Wallace 2009</i>)	117
Tabela 70. Częstość występowania działań niepożądanych (<i>Merrill 2012</i>)	119
Tabela 71. Częstość występowania najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych (<i>Merrill 2012</i>)	120
Tabela 72. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych* (<i>Merrill 2012</i>)	121
Tabela 73. Mediana procentowej zmiany w stężeniach immunoglobulin względem wartości początkowych (<i>Merill 2012</i>)	121
Tabela 72. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpił zgon podczas trwania badań klinicznych [6]	123
Tabela 73. Liczba i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia neuropsychiatryczne [6] ..	124
Tabela 74. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL vs PL w leczeniu pacjentów z SLE otrzymujących terapię standardową; 52 tyg. (<i>BLISS-52</i> i <i>BLISS-76</i>) i 76 tyg. (<i>BLISS-76</i>) okres obserwacji	142
Tabela 75. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL vs PL w leczeniu pacjentów z SLE o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i SELENA-SLEDAI \geq 10) otrzymujących terapię standardową; 52 tyg. (<i>BLISS-52</i> i <i>BLISS-76</i>) i 76 tyg. (<i>BLISS-76</i>) okres obserwacji	147
Tabela 76. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL vs PL w leczeniu pacjentów z SLE o wysokiej aktywności (podwyższone stężenie przeciwciał przeciwko dsDNA, niski poziom dopełniacza i stosowanie glikokortykosteroidów) otrzymujących terapię standardową; 52 tyg. (<i>BLISS-52</i> i <i>BLISS-76</i>) i 76 tyg. (<i>BLISS-76</i>) okres obserwacji	149
Tabela 77. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE dla badania porównującego BEL z PL w leczeniu pacjentów z SLE -52 tyg. (<i>BLISS-52</i>) oraz 76 tyg. (<i>BLISS-76</i>)	153
Tabela 78. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do analizy (<i>Wallace 2009</i>)	170

Tabela 79. Charakterystyka wyjściowa pacjentek włączonych do analizy (<i>Wallace 2009</i>).....	170
Tabela 80. Ocena skuteczności klinicznej (<i>Wallace 2009</i>)	172
Tabela 81. Odpowiedź na leczenie (<i>Furie 2009</i>)	174
Tabela 82 Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i>	175
Tabela 83. Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	176
Tabela 84. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	176
Tabela 85. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>.....	177
Tabela 86. Ocena aktywności choroby wg. skali <i>SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)</i>	182
Tabela 87. Klasyfikacja zaostrzeń SLE według <i>SFI (SELENA flare index)</i>	183
Tabela 88. Ocena aktywności choroby wg. skali <i>BILAG (ang. The British Isles Lupus Assessment Group)</i>	185
Tabela 89. Opis skali <i>Jadad</i>.....	189
Tabela 90. Ocena wiarygodności badania <i>BLISS-52</i>.....	190
Tabela 91. Ocena wiarygodności badania <i>BLISS-76</i>.....	190
Tabela 92. Charakterystyka badania <i>BLISS-52</i>	191
Tabela 93. Charakterystyka badania <i>BLISS 76</i>.....	195

18. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	188
--	------------